ФИЗИКА ЖИЗНЕННЫХ ПРОЦЕССОВ

Ю. М. РОМАНОВСКИЙ,
Н. В. СТЕПАНОВА,
Д. С. ЧЕРНАВСКИЙ

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ БИОФИЗИКА

МОСКВА «НАУКА»
ГЛАВНАЯ РЕДАКЦИЯ
ФИЗИКО МАТЕМАТИЧЕСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ
1984

28.il
Р69
УДК 574

Романовский Ю. М., Степанова Н. В., Чернавский Д. С. Математическая биофизика.— М.: Наука, Главная редакция физико математической литературы, 1984.— 304 с.

В книге изложены основные принципы построения математических моделей биологических процессов и методы их исследования. Рассмотрены как модели, описывающие поведение систем во времени, так и модели, описывающие самоорганизацию в пространстве: возникновение структур, распространение волн в активной среде и явление синхронизации. Обсуждаются следующие вопросы: биологическая информация и возникновение жизни, дифференциация тканей и морфогенез, динамика реакции иммунной системы и ее взаимодействие со злокачественными образованиями, нарушение клеточного цикла и перерождение клетки.

Табл. 4. Рис. 100. Библ. 340 назв.

Юрий Михайлович Романовский
Наталия Вячеславовна Степанова
Дмитрий Сергеевич Чернавский
МАТЕМАТИЧЕСКАЯ БИОФИЗИКА

Редактор *Л. 11. Русакова*
Технический редактор С. *Я' Шкляр* Корректор //. *)1. Кршиталь*

МБ № 11993

Сдано в набор Ul.09.83. Подписано к печати 15.02.84. Т 06223. Формат 60Х90[1]/,,. Бумага тип. № 2. Литературная гарнитура. Высокая печать. Условн. печ. л. 19. Усл. кр. отт. 18. Уч. изд. л. 22,02. Тираж. 6400 экз. Заказ № 2128. Цена 2 р. 50 к.

Издательство «Наука»
Главная редакция физико математической литературы
117071, Москва, В 7I, Ленинский проспект, 15

Ордена Октябрьской Революции и ордена Трудового Красного Знамени
Первая Образцовая типография имени А. А. Жданова
Союзполиграфпрома при Государственном комитете СССР по делам издательств, полиграфии и книжной торговли. Москва, М 54, Валовая, 28
Отпечатано во 2 й тип. изд ва «Наука» 121099 Москва, Шубичский пер., 10. Зач. 3763

2001040000—040
Р——————————101 84
UOd (U^J 84)

ОГЛАВЛЕНИЕ

4 А С Т Ь II

РАСПРЕДЕЛЕННЫЕ КИНЕТИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ СИНЕРГЕТИКА

ПРЕДИСЛОВИЕ

Настоящая книга является развитием и продолжением нашей монографии [П47], вышедшей в свет в 1975 г. Тематика и основные принципы изложения остались прежними. Главный из принципом — построение и исследование простейших, или базовых, моделей,описывающих с\ть явления п позьоляющих получить достаточно общие качественные результаты. С нашей точки зрения это отражает «принцип простоты», заложенный в построении самих биологических систем: для целей наилучшего управления биологическим объектом он должен быть устроен максимально просто (при условии выполнения заданной функции).

Хотя название нашей новой книги носит самый общий характер, мы старались ограничить круг излагаемых вопросов, в основном исходя из следующих двух принципов. Во первых, мы предприняли попытку изложить общие основы биофизической кинетики как в «точечных» системах, описываемых обыкновенными дифференциальными уравнениями, так и в распределенных системах, описываемых уравнениями параболического типа. Во вторых, многие конкретные задачи, которые рассматриваются в книге, связаны с результатами, полученными авторами.

Математическая биофизика является одним из оснований современной теоретической биологии. С ее помощью биологические законы приобретают количественную форму и становится возможным делать более точные количественные и качественные предсказания.

Книга начинается с краткого изложения методологии построения и исследования математических моделей биофизической кинетики. Затем (в главе 2) развивается теория биологической эволюции в плане рождения информации на основе выбора одного из равноправных вариантов. Эта глава является развитием материала II части книги [П47]. Следующий большой раздел, включающий главы 3—6, посвящен динамике клеточных популяций. Рассматриваются с единой точки зрения популяции клеток, обитающих в естественных условиях, в промышленных микробиологических культиваторах или в многоклеточном организме, а именно, в их взаимодействии друг с другом с учетом влияния внешней среды.

Заключает первую часть модель регуляции клеточного цикла, из результатов которой следуют важные выводы о возможном механизме злокачественного перерождения клетки.

Вторая часть монографии посвящена, в основном, теории автоволновых процессов, диссипативным структурам и проблеме информации в биологии. Все эти проблемы объединены идеей самоорганизации в биологических системах, т. е. образования волн, пространственных структур или информации. Излагая эти вопросы, мы попытались упорядочить имеющийся в литературе материал, дать классификацию процессов, извлечь, по возможности, общие качественные выводы и применить их к решению биологических проблем. Так как эта область биофизики, носящая название синергетики, в последние годы получила очень широкое развитие, изложение проблемы в новой книге претерпело серьезные изменения по сравнению с [П47]. Это касается, прежде всего, теории развития диссипативных структур (гл. 11), которая дополнилась как новыми исследованиями авторов, так и обзором других существующих в настоящее время моделей.

В последней главе (гл. 12) кроме проблем теории информации затронуты и более общие вопросы теоретической биофизики и, в частности, связь ее с основными физическими дисциплинами: механикой, статистической физикой и термодинами кой. Мы осознаем, что эти вопросы являются в какой то мере дискуссионными, и попытались выразить свою точку зрения.

Как следует из краткого обзора рассмотренных нами проблем, в книгу не вошли очень многие важные разделы математической биофизики и математической биологии. Наиболее близкими по тематике, конечно, являются работы по проблемам математической генетики и биокибернетики. Некоторым оправданием может служить наличие к настоящему времени в литературе большого количества оригинальных монографий по всем актуальным вопросам современной теоретической биофизики и математической биологии. Перечень этих книг (в основном, на русском языке), никак не претендующий на полноту, приведен нами в разделе «Литература к предисловию».

Если чтение нашей повой книги хоть немного поможет специалистам разных профилей, работающим и различных областях биофизики, и решении стоящих перед ними проблем, то авторы будут считать, что они справились со своей задачей. Другой целью монографии является привлечение внимания к теоретической биофизике молодых людей, интересующихся загадками жизни. От читателя требуется знание высшей математики в размере университетского курса. При этом, к нашему сожалению, преимущества будут иметь физики и математики, так как биологи и химики, несмотря на «математизацию» университетских программ, все таки должны будут делать дополнительные усилия. Тут полезно напомнить высказывание Ч. Дарвина из его автобиографии: «... В последующие годы я не мог себе простить этот недостаток выдержки, не позволивший мне одолеть математику хотя бы настолько, чтобы разобраться в ее великих руководящих началах; у людей, усвоивших эти принципы, одним органом чувств больше, чем у простых смертных...» (Дарвин Ч. Собрание сочинений.— М.— Л., 1925, т. 1. кн. 1).

Глава 1 была написана авторами совместно, первоначальные варианты глав 2, 7,11 и 12 — Д. С. Чернавским, глав 3, 4, 5 и 6 — Н. В. Степановой, а глав 8, 9 и 10 — Ю. М. Романовским. В дальнейшем весь материал совместно обсуждался и редактировался.

Во время работы над книгой мы широко пользовались советами наших коллег, товарищей, учеников. Особенно мы благодарны за плодотворные дискуссии В. В. Алексееву, Б. Н. Белинцеву, Л. В. Белоусову, Л. А. Блюменфельду, Е. Б. Бурлаковой, В. А. Васильеву, М. В. Волькенштейну, Ю. Н. Полянскому, Т. Рейгроку, А. Б. Рубину, Л. С. Салямону, В.С. Шапоту, В. Эбелингу и многим другим. Мы признательны также Е. И. Волкову, Г. Г. Еленину, В. В. Иванову, В. И. Корогодину, И. К Костину, А. А. Полежаеву, М. С. Поляковой, О. А. Смирновой, Г. И. Соляиик, Н. М. Чернавской, Ф. Шульцу, В. М. Янепко, В. Г. Яхно за предоставленные материалы и обсуждение отдельных глав.

Авторы также благодарят всех читателей нашей предыдущей книги, высказавших критические замечания, которые мы по мере сил старались учесть в настоящей книге.

Л вторы

МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ БИОФИЗИЧЕСКОЙ КИНЕТИКИ

ГЛАВА 1

ПРИНЦИПЫ ПОСТРОЕНИЯ И ИССЛЕДОВАНИЯ КИНЕТИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ

В настоящей главе мы дадим общий вид уравнений, которые служат математическими моделями в биологической кинетике. Эти модели распадаются на два класса. Первому классу, «точечным системам», представляющим собой уравнения в обыкновенных производных, посвящена первая часть монографии. Второму классу, «распределенным системам», представляющим собой уравнения в частных производных, посвящена вторая часть книги. Безусловно, все процессы в живых организмах или в сообществах живых объектов разворачиваются как во времени, так и в пространстве. Поэтому наиболее адекватные модели этих процессов являются системами уравнений в частных производных. Однако, как это будет показано ниже, в очень большом числе случаев можно считать, что во всех частях рассматриваемого объема процессы синхронны и, следовательно, зависимость от координат отсутствует.

В первой главе будут также обсуждены основные положения качественной теории обыкновенных дифференциальных уравнений и описаны методы редукции кинетических моделей (понижения их порядка). Особое внимание будет уделено проблеме бифуркации фазового пространства. Эти сведения понадобятся для понимания материала как I, так и II частей книги. Методы исследования распределенных моделей более сложны и разнообразны. Поэтому о них будет говориться во II части применительно к тем классам задач, которые там обсуждаются.

§ 1. Особенности биологической кинетики

Рассмотрим автономные точечные модели; они описываются системой обыкновенных дифференциальных уравнений:

$$\frac{dx_i}{dt} = F_i(x_1, x_2, \ldots, x_n) \quad (i = 1, 2, \ldots, n). \qquad (1.1)$$

Величины $F_i(x_1, x_2, \ldots, x_n)$ — нелинейные функции кинетических или динамических переменных x_i. Как правило, они состоят из нескольких слагаемых. Положительные члены описывают прибыль компонента x_i, отрицательные — убыль. Для построения системы достаточно знать скорости притока и оттока каждого компонента п их зависимость от переменных x_i.

Модели тина (1.1) являются простейшими. Можно указать два направления развития и усложнения этих моделей.

а) В случае распределенных систем необходимо учесть приток вещества в данный элемент пространства и отток из него, связанные с наличием градиентов концентраций x_i. Достаточно общими моделями таких систем являются квазилинейные уравнения параболического типа, которые описаны в гл. 8, § 1.

б) Если целью моделирования является изучение поведения системы в переменных внешних условиях (например, периодических или случайно меняющихся), то задача становится неавтономной. При этом сначала строится и исследуется автономная модель; затем, в зависимости от характера переменного внешнего воздействия, либо добавляются новые члены, явно зависящие от времени, либо постоянные коэффициенты заменяются переменными, также явно зависящими от времени.

Модели типа (1.1) получили широкое применение в химической кинетике. Модели «биологической кинетики», на наш взгляд, имеют ряд существенных отличий.

1. В химии в качестве кинетических переменных, как правило, выступают концентрации реагирующих веществ. В биологии в зависимости от задачи используются различные переменные: в биохимии это концентрации, в микробиологии — число микроорганизмов или их суммарная биомасса, в экологии — численность вида и т. п. В ряде задач в качестве переменных выступают такие физические величины, как мембранные потенциалы.

2. Химический процесс обычно разбивается на элементарные стадии, скорости которых зависят от динамических переменных достаточно просто, т. е. нелинейные функции $F_i(x_1, x_2, \ldots, x_n)$ представимы в виде полиномов сравнительно низкой степени. Степень полинома в уравнении совпадает с порядком реакции.

В биохимии элементарным процессом является ферментативный акт. Скорость ферментативной реакции зависит от концентрации исходных веществ неполиномиально и в большинстве моделей биохимических процессов правые части системы (1.1) представляют собой комбинации дробных функций.

3. В химии, строго говоря, имеют дело с кинетическими системами, в которых рассматриваются лишь элементарные акты взаимодействия, исключающие автокатализ. В биологии же при описании размножения организмов авторепродукция (эквивалентная химическому автокатализу) представляет собой типичное явление.

4. Пространственная неоднородность и связанные с нею эффекты играют в биологии бóльшую роль, чем в химии. Дело в том, что большинство биологических процессов локализовано в определенных участках клетки, которые отделены друг от друга мембранами. Эта гетерогенность пространства, разделение его на «кластеры», имеет очень важное, а во многих вопросах определяющее значение.

5. В обычных химических процессах число молекул любого из участвующих веществ, как правило, очень велико: порядка $10^{2''}$. Это связано с масштабами процесса и размерами сферы реакции. В биологии, как уже упоминалось, размеры сферы реакции значительно меньше, число участвующих в реакции молекул может быть и не очень велико. В некоторых случаях, когда речь идет о специфических макромолекулах, таких как ДНК, РНК и т. п., их числа могут быть порядка единицы. При этом само понятие «концентрация» требует специального обсуждения. Удобнее в этих случаях в качестве динамических переменных использовать вероятность застать макромолекулу в том или ином состоянии.

6. Часто высказывается мнение о том, что биологические процессы много сложнее химических и в этом их специфика. Нам кажется, что это не так. Действительно, биохимический элементарный акт — ферментативная реакция — сложнее химического и может быть представлен как совокупность нескольких химических элементарных актов. Однако то же самое можно сказать и о любом сравнительно простом химическом процессе. Например, процесс образования воды из кислорода и водорода при детальном его изучении также разбивается на несколько (около двадцати) элементарных стадий. Таким образом, число элементарных стадий (и число промежуточных продуктов) во всех случаях достаточно велико. Критерием простоты является не число элементарных стадий в рассматриваемом процессе, а возможность эффективного упрощения исходной системы, уменьшения числа уравнений и числа динамических переменных. В этом смысле биологические системы даже проще, чем химические. Большинство успешных моделей биологических процессов состоит всего из нескольких уравнений.

Причины, благодаря которым сложное становится более простым, мы обсудим ниже (в §§ 3, 4). Перед этим целесообразно напомнить некоторые математические методы исследования систем кинетических уравнений.

§ 2. Элементы качественной теории динамических систем второго порядка

Мы рассмотрим здесь вкратце математические методы исследования систем обыкновенных дифференциальных уравнений типа (1.1) *). Правые части кинетических уравнений, как мы уже упоминали,— нелинейные функции динамических переменных, поэтому точное аналитическое решение уравнений можно получить далеко не всегда. В общем случае задача может быть решена лишь приближенно с помощью цифровых или аналоговых машин. Однако для исследования поведения модели не обязательно проводить точный количественный расчет, а можно (и часто даже нужно) ограничиться качественной картиной явлений.

---

*) Для более подробного изучения качественной теории мы отошлем читателя к специальной литературе [1—4, 7, 8].

Большинство моделей в нашей книге — это системы второго порядка или сводящиеся к ним. Поэтому рассмотрим динамическую систему вида

$$dx/dt=P(x,y), \quad dy/dt=Q(x, y), \tag{1.2}$$

где P и Q — непрерывные функции своих переменных. Для качественного исследования оказывается удобным рассматривать x и // как координаты изображающей точки на фазовой плоскости. Решению уравнений (1.2)

$$x=x(t), \quad y=y(t)$$

соответствует движение изображающей точки по фазовой траектории. Совокупность фазовых траекторий, соответствующих различным начальным условиям, называется фазовым портретом системы.

Для построения фазового портрета находят семейство интегральных кривых уравнения

$$dy/dx=Q\{x,y)/P(x,y), \tag{1.3}$$

полученного из (1.2) исключением времени t. По теореме Коши (о существовании и единственности решения дифференциального уравнения) через каждую точку фазовой плоскости может проходить только одна интегральная кривая, наклон которой в этой точке определяется уравнением (1.3). Исключение составляют лишь особые точки, в которых одновременно

$$P(x,y)=0, \quad Q(x,y)=O. \tag{1.4}$$

Угол наклона в этих точках неопределен *(dyldx—QIQ)*, поэтому здесь может пересекаться несколько (и даже бесконечно много) интегральных кривых. Особые точки уравнения (1.3) соответствуют положениям равновесия системы (1.2) или, иначе говоря, стационарным решениям. Решения (1.4) ;с=̄.v=const, $y\simeq\bar{y}$ -const называются стационарными значениями.

Если уравнение (1.3) имеет аналитическое решение, найти фазовые траектории не представляет труда. В противном случае построение фазового портрета производят качественно, например, с помощью метода изоклин. Изоклины — это линии, которые пересекаются интегральными кривыми под одним и тем же углом; их уравнение *dyldx* — const. Особый интерес представляют главные изоклины — изоклины горизонтальных и вертикальных касательных. Для изоклины горизонталей имеем

$$dy/dx=0 \quad \text{или} \quad Q(x,y)=O;$$

для изоклины вертикалей

$$dy/dx=oo \ \text{ или } \ P(x, \ y) = 0.$$

Отметим, что на пересечении главных изоклин располагаются особые точки.

В принципе, построив много изоклин, можно с большой точностью воспроизвести фазовый портрет, однако качественную оцен ку можно обычно сделать, зная лишь расположение главных изоклин и характер устойчивости особых точек.

Для исследования устойчивости особых точек рассматривают линеаризованную систему дифференциальных уравнений, которая описывает движение вблизи положения равновесия. Разложив правые части системы (1.4) по степеням x' и y' — малых отклонений от стационарных значений $\bar{x}$ и $\bar{y}$ $(x' = x - \bar{x},\ y' = y - \bar{y})$, получим линеаризованную систему

$$\begin{aligned} \frac{dx'}{dt} &= \frac{\partial P}{\partial x}\Big|_{\bar{x},\bar{y}} x' + \frac{\partial P}{\partial y}\Big|_{\bar{x},\bar{y}} y' = a_{11}x' + a_{12}y', \\ \frac{dy'}{dt} &= \frac{\partial Q}{\partial x}\Big|_{\bar{x},\bar{y}} x' + \frac{\partial Q}{\partial y}\Big|_{\bar{x},\bar{y}} y' = a_{21}x' + a_{22}y', \end{aligned} \qquad (1.5)$$

где отброшены все члены, начиная с квадратичных по x' и y' *).

Линейная система (1.5) имеет нетривиальное решение

$$x' = x'_0 e^{pt}, \qquad y' = y'_0 e^{pt},$$

если p является корнем характеристического уравнения

$$\begin{vmatrix} a_{11} - p & a_{12} \\ a_{21} & a_{22} - p \end{vmatrix} = 0. \qquad (1.6)$$

Значения p_1 и p_2, полученные из решения уравнения (1.6), определяют характер движения вблизи особых точек исходной нелинейной системы (1.2), если только ни одно из значений p не обращается в нуль. В последнем случае приходится исследовать приближения более высокого порядка.

Итак, рассмотрим возможные комбинации значений $p_{1,2}$ и соответствующие типы особых точек.

1. Дискриминант характеристического уравнения

$$D = 4a_{12}a_{21} + (a_{11} - a_{22})^2 \geqslant 0.$$

Оба корня $p_{1,2}$ действительны. При этом могут быть следующие возможности.

а) $p_1 < 0$, $p_2 < 0$. Решение (1.5) представляется в виде убывающих экспонент, т. е. система, выведенная из положения равновесия, снова стремится к нему. Особая точка в этом случае называется устойчивым узлом.

б) $p_1 > 0$, $p_2 > 0$ — неустойчивый узел: при любых начальных отклонениях система удаляется от положения равновесия.

в) Корни имеют разные знаки — особая точка неустойчива и носит название седла. Через нее проходят только две интегральные кривые — сепаратрисы.

г) Для случая, когда один из корней $p_{1,2}$ равен нулю, исследование более высокого приближения показывает, что в нелинейной системе в этом случае могут существовать более сложные особые точки, такие, например, как седло узел.

---

*) Если линейные члены в разложении по x' и y' отсутствуют, то анализ системы усложняется [1, 2].

2. Дискриминант характеристического уравнения $D < 0$. Корни комплексно сопряженные; обозначим их /?i,2—8±iw. Снова воз можны несколько случаев.

а) 6<СО. В системе будут происходить затухающие колебания. На фазовой плоскости это соответствует семейству спиралей, на кручивающихся на особую точку. Это устойчивый фокус.

б) б > 0 — неустойчивый фокус, соответствующий нарастаю щим по амплитуде колебаниям.

в) 6=0. В системе происходят незатухающие колебания; особая точка носит название центра. Фазовые траектории в этом случае — вложенные друг в друга эллипсы. Значение параметра 6=Rе/г=0 является критическим, так как при переходе от положительных б к отрицательным фазовый портрет качественно меняется (от неустой чивого фокуса к устойчивому). Это значение параметра называется бифуркационным. Сама же система при 6=0 (так же, как и в слу чае (1 г) при обращении p в нуль) является, по определению Андро нова, «негрубой» Г21.

Перейдем теперь от исследования движений вблизи отдельной особой точки к построению траекторий системы на всей фазовой плоскости или в некоторой ее области, ограниченной условиями за дачи (например, в положительном квадранте). При этом мы не бу дем рассматривать все возможные виды фазовых траекторий, а ог раничимся теми, которые будут особенно часто встречаться в на ших моделях.

Куда устремляются фазовые траектории из неустойчивых точек? Прежде всего, очевидно, в бесконечность или к устойчивым особым точкам. Но, кроме того, в нелинейных автономных системах могут также существовать устойчивые колебательные движения, или авто колебания. На фазовой плоскости этим движениям соответствуют замкнутые траектории, охватывающие точку и называемые предель ными циклами. Предельных циклов, окружающих данную точку, может быть несколько, причем устойчивые циклы (к которым изнут ри и снаружи стремятся фазовые траектории) чередуются с неустой чивыми.

В «грубой» динамической системе 2 го порядка могут существо вать «стоки» и «источники» фазовых траекторий только в виде осо бых точек (типа узла или фокуса) и предельных циклов. Существен ную роль в построении фазовых портретов играют упоминавшиеся выше сепаратрисы седел. Совокупность сепаратрис и предельных циклов делит фазовую плоскость на элементарные ячейки, внутри которых все траектории ведут себя подобным образом (или, как говорят, они топологически подобны). Таким образом, качественное построение фазового портрета в принципе возможно, если определе ны особые точки, предельные циклы и сепаратрисы.

Однако нахождение предельных циклов и сепаратрис в общем случае сопряжено со значительными трудностями, на которых мы сейчас не будем останавливаться. В том случае, когда система обладает в положительном квадранте одной особой точкой,недо статочно исследовать только характер ее устойчивости, а обяза тельно также проверяется устойчивость бесконечно удаленных точек. Если и особая точка, и бесконечность неустойчивы, в системе обязательно должен существовать хотя бы один устойчивый предельный цикл. В этом случае мы имеем дело с автоколебательной системой.

Остановимся отдельно на часто встречающемся случае, когда система в положительном квадранте обладает тремя состояниями равновесия, два из которых устойчивы. По аналогии с радиотехникой такие системы носят название триггерных. Типичный фазовый портрет триггерной системы показан, например, на рис. 2.7 *(с.* 48). Устойчивыми узлами являются точки / и *2,* симметричная точка *3* — седлом. Сепаратриса делит фазовую плоскость па зоны притяжения точек / и *2.* Важная особенность таких систем состоит в том, что они остаются сколь угодно долго в одном из устойчивых состояний, пока большое внешнее воздействие не «перебросит» изображающую точку через сепаратрису (это будет в случае непосредственного воздействия на координату). Можно представить себе и другой тип воздействия, когда на некоторое ограниченное время система существенно изменяет свой вид, например так, что в ней остается лишь одна устойчивая особая точка, а та, в которой до этого вре^мени находилась изображающая точка, становится неособой. Точка начинает двигаться к новому положению равновесия, и когда она уже пересечет прежнюю сепаратрису — можно снова вернуть систему в исходное состояние. Как мы покажем ниже, подобные триггерные системы играют первостепенную роль в вопросах эволюции, клеточной дифференциации и т. п.

В системах третьего и более высоких порядков поведение фазовых траекторий может быть существенно более сложным. Прежде всего, здесь появляются сложные неустойчивые особые точки типа седло фокус или седло узел. Если при этом два корня характеристического уравнения имеют отрицательную действительную часть, а третий положителен, то фазовые траектории, лежащие на некоторой поверхности, проходящей через особую точку, будут стремиться к этой точке, но движение по ним будет абсолютно неустойчиво, так как все траектории вне этой поверхности неограниченно расходятся. При противоположных знаках *X* (Re ?.$_{!i2}$ > 0; л.ч<С0) траектории из всего пространства сходятся к избранной поверхности, но зато на ней — расходятся от особой точки.

Другой интересный класс явлений связан с понятием «странный аттрактор». Аттрактором называется область фазового пространства, в которую стремятся со временем все траектории (из некоторой конечной или бесконечной области притяжения данного аттрактора). Странный аттрактор отличается от простых аттракторов (устойчивых особых точек и предельных циклов) тем, что все его траектории неустойчивы и с течением времени перемешиваются, оставаясь в пределах области аттрактора. Отметим, что простых аттракторов в этой области не существует. Динамическое поведение системы, обладающей странным аттрактором, представляется непредсказуемым, квазистохастическим (см. [6—8]).

Ксазистохаетическое поведение очень часто наблюдается в различных биологических системах. Как мы покажем в гл. 10, такой режим поведения в моделях может объясняться не только наличием в системе странных аттракторов, но и длительными процессами установления устойчивых состояний. Поскольку любая математическая модель может адекватно описывать биологическую систему лишь на ограниченных интервалах времени, то попытки свести любое стохастическое поведение реальной системы к существованию в ней странных аттракторов представляются бессмысленными. Отчасти по этой причине в нашей книге не слишком много места уделено странным аттракторам,— тем более, что для систем выше третьего порядка они недостаточно изучены.

§ 3. Методы упрощения систем кинетических уравнений

Упрощение математической модели заключается в уменьшении числа уравнений и, вместе с этим, числа параметров, определяющих поведение системы. Даже сравнительно простые биохимические процессы состоят из многих стадий и содержат много промежуточных веществ. Математическая модель, буквально соответствующая цепи биохимических реакций, содержит много (несколько десятков) переменных и, соответственно, уравнений. С другой стороны, большинство удачных и содержательных математических моделей состоит из двух трех нелинейных уравнений. В этом параграфе мы обсудим методы редукции системы *n* уравнений ($n \sim 10^1$—10^2) к системе значительно более низкого порядка.

Пусть нам удалось после ряда преобразований и выбора соответствующих масштабов представить систему (1.1) в виде

$$\varepsilon^2 \frac{dx_i}{dt} = F_i(x_1, x_2, \ldots, x_n), \quad i = 1, \ldots, l; \qquad (1.7а)$$

$$\varepsilon \frac{dx_j}{dt} = F_j(x_1, x_2, \ldots, x_n), \quad j = l+1, \ldots, l+m; \qquad (1.7б)$$

$$\frac{dx_k}{dt} = F_k(x_1, x_2, \ldots, x_n), \quad k = l+m+1, \ldots, n, \qquad (1.7в)$$

т. е. расположить ее по степеням малого параметра ε при производной. Легко заметить, что коэффициенты ε и ε^2 фактически определяют скорости изменения концентраций. В самом деле, систему (1.7) можно представить также в виде

$$\frac{dx_i}{dt} = \frac{1}{T_1} F_i, \quad \frac{dx_j}{dt} = \frac{1}{T_2} F_j, \quad \frac{dx_k}{dt} = \frac{1}{T_3} F_k,$$

где $T_1 \sim \varepsilon^2$, $T_2 \sim \varepsilon$, $T_3 \sim 1$. Если мы интересуемся поведением всех переменных, как на малых отрезках времени порядка ε^2, так и на временах порядка единицы, то нам необходимо исследовать полную систему (1.7). Если же нас интересуют явления, происходящие в системе на средних временах $T_2 \sim \varepsilon$, то уравнения (1.7а) с постоянной времени ε^2 будут описывать очень быстрые процессы, а уравнения (1.7в), наоборот,— очень медленные (по сравнению с временем

T_1) процессы. Относительно последних можно сказать, что за время T_2 начальные значения концентраций x_k не успевают заметно измениться, т. е. в оставшихся уравнениях эти медленные переменные можно заменить постоянными (начальными) значениями. Тем самым порядок системы (1.7) снижается.

Оставшуюся систему $1+n_2$ уравнений можно редуцировать дальше. Поскольку T_1 — время установления переменных x_i — много меньше характерного времени T_2 системы (1.7б), то эти переменные успеют достигнуть своих стационарных значений раньше, чем переменные x_j успеют заметно измениться (для этого, конечно, обязательно, чтобы система (1.7а), описывающая быстрые процессы, имела устойчивое стационарное состояние). Заменив теперь в уравнениях (1.7б) x_i на их стационарные значения, мы снова понизим порядок системы и оставим лишь m дифференциальных уравнений, характерные времена которых одного порядка ($\sim T_2$).

Остается открытым вопрос о том, как в реальной системе определить характерные времена. Этот вопрос отнюдь не прост и решается различным образом в зависимости от вида уравнений, что мы увидим на конкретных примерах, рассмотренных в нашей книге.

Следует отметить, что указанным методом редукции давно пользуются химики, называя его методом стационарных концентраций. Математические аспекты этого метода были исследованы в работах Понтрягина 13], Тихонова и его учеников [9, 10]. Мы приведем здесь формулировку известной теоремы Тихонова и обсудим ряд следствий из нее.

Запишем систему N уравнений, часть из которых содержит малый параметр ε перед производной:

$$\varepsilon \frac{dx_p}{dt} = f_p(x_1, \ldots, x_r, x_{r+1}, \ldots, x_N), \quad p = 1, \ldots, r; \qquad (1.8а)$$

$$\frac{dx_q}{dt} = f_q(x_1, \ldots, x_r, x_{r+1}, \ldots, x_N), \quad q = r+1, \ldots, N. \qquad (1.8б)$$

Назовем систему (1.8а) присоединенной, а (1.8б) при $\varepsilon = 0$ — вырожденной, или редуцированной.

Т е о р е м а. Решение полной системы (1.8) стремится к решению вырожденной при $\varepsilon \to 0$, если выполняются следующие условия:

а) решение $\bar{x}_1 = \varphi_1(x_{r+1}, \ldots, x_N), \ldots, \bar{x}_r = \varphi_r(x_{r+1}, \ldots, x_N)$ — изолированный корень алгебраической системы

$$F_p(x_1, \ldots, x_r, x_{r+1}, \ldots, x_N) = 0, \quad p = 1, \ldots, r \qquad (1.9)$$

(в его ε окрестности нет других корней);

б) решение $\bar{x}_1, \bar{x}_2, \ldots, \bar{x}_m$ — устойчивая изолированная особая точка присоединенной системы (1.8а) при всех значениях

в) начальные условия $x_1^0, x_2^0, \ldots, x_r^0$ попадают в область влияния устойчивой особой точки присоединенной системы;

г) решения полной и присоединенной систем единственны, а правые части непрерывны.

В моделях биологических процессов условия (а), (в) и (г), как правило, выполняются (случаи их нарушения встречаются редко). Однако условие (б) нарушается в широком классе моделей релакса ционных автоколебательных процессов. Заметим, что число началь ных условий вырожденной системы меньше, чем полной: все началь ные значения быстрых переменных оказываются «лишними» и никак не фигурируют в вырожденной системе. Теорема утверждает, что ес ли выполнено условие (в), то результат не зависит от начальных условий для переменных присоединенной снстемы. Рассмотрим сле дующий пример.

Пусть мы имеем систему двух уравнений

$$dx/dt = P(x, y), \quad zdy/dt = Q(x,y). \qquad (1.10)$$

Исследуем сначала поведение системы (1.10) на фазовой плоскости. Уравнение для фазовых траекторий будет

$$dy/dx = Q(x,y)/_R P(x,y). \qquad (1.11)$$

Проведем главные изоклины системы: изоклину вертикалей, уравнение которой $P(x, y) \sim 0$, и изоклину горизонталей — $Q(x, y) =$ $= 0$. Предположим, что эти кривые имеют в положительном квад ранте одну точку пересечения $(\bar{x}, \bar{y})$ и эта точка устойчива (рис. 1.1).

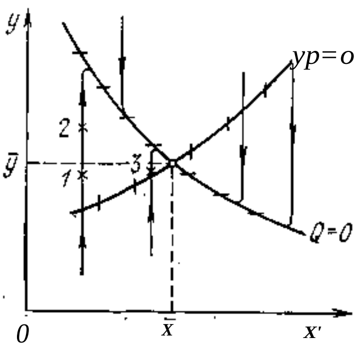


Рис. 1.1. Фазовый портрет си схемы (1.10).

Траектории системы в любой точке плоскости, за исключением окрестно сти линии $Q(x, y)=0$, имеют наклон $dyldx$^z''^1, т. е. расположены почти вертикально. На рисунке линии со стрелками схематически изображают ход интегральных кривых.

Рассмотрим движение к точке $(\bar{x}, \bar{y})$ из разных начальных точек (/, 2 и 3 на рис. 1.1). Скорость движения по вертикальному участ ку порядка e''^1. При приближении к линии Q=0 движение замедляет ся и вдоль этой изоклины точка движется со скоростью порядка еди ницы. Поэтому время движения из точек *1 и 2,* отличающихся только начальными значениями y'', будет практически одно и то же и траектории будут отличаться лишь в течение времени ~е. Если же рассмотреть движение из точки *3,* в которой будет другое началь ное значение $x°$, то траектория будет сильно отличаться от первых двух и время движения по ней будет существенно меньше. От сюда следует, что для описания поведения системы в течение вре мени £^>е существенны лишь начальные значения $x°$ и не сущест венны начальные значения y^0.

Применим теперь к системе (1.10) теорему Тихонова и сопоста вим результаты с проведенным качественным исследованием. Бу дем считать, что $P(x, y)$ и $Q(x, y)$ таковы, что условия (а) — (г) выполнены. Присоединенной системой будет в нашем случае второе уравнение (1.10). Его стационарное состояние определяется уравнением $Q(x, y)=0$, корень которого

$$y = \tilde{y}(x). \tag{1.12}$$

Эта функция, как мы уже знаем, представляет собой изоклину горизонталей. Подставляя (1.12) в первое из уравнений системы (1.10), получаем вырожденную систему, сводящуюся к уравнению

$$dx/dt = P(x, \tilde{y}(x)). \tag{1.13}$$

Это уравнение описывает одномерное движение изображающей точки, а именно, медленное движение вдоль интегральной кривой $Q=0$. Быстрые движения по вертикалям вырожденная система вообще не описывает, в связи с чем начальное условие для быстрой переменной y^0 в вырожденной системе не фигурирует.

Отсюда видно, в какой мере и в каких интервалах аргумента t решение вырожденной системы близко к решению полной. В этом примере стационарное состояние как полной, так и вырожденной системы — устойчивый узел.

Рассмотрим один конкретный пример, в котором вырожденная система допускает автоколебательный режим. Пусть имеем систему трех уравнений:

$$\frac{dx}{dt} = y, \quad \frac{dy}{dt} = -x + \theta(1 - z)y, \quad \varepsilon\frac{dz}{dt} = -z + x^2. \tag{1.14}$$

При $\varepsilon = 0$ из (1.14) получается классическая система уравнений Ван дер Поля, которая описывает автоколебания переменной $x(t)$ (или $y(t)$) [1,6] и неоднократно будет нами использоваться в дальнейшем изложении. На плоскости переменных x, y система Ван дер Поля имеет фазовый портрет в виде устойчивого предельного цикла, на который извне и изнутри навиваются по спиралям траектории движения изображающей точки (особая точка — неустойчивый фокус).

Пусть теперь $\varepsilon \neq 0$, но $\varepsilon \ll \theta \ll 1$. Это значит, что время установления переменной z в системе (1.14) много меньше всех прочих характерных времен системы. В трехмерном пространстве присоединенное уравнение будет

$$\varepsilon dz/dt = -z + x^2,$$

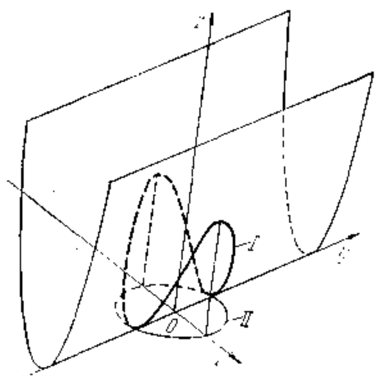


Рис. 1.2. Пространственный предельный цикл — кривая I на поверхности $z = x^2$. Кривая II — проекция предельного цикла I на плоскость x, y.

стационарное решение которого — парабола $z = x^2$. В трехмерном пространстве предельный цикл системы (1.14) будет расположен на параболической поверхности $z=x^2$. Проекция пространственного предельного цикла на плоскость x, y будет приближенно совпадать с предельным циклом системы при е = 0 (рис. 1.2).

Пусть теперь изображающая точка оказывается сбитой с трехмерного предельного цикла. Так как присоединенное уравнение имеет устойчивое решение при всех действительных x, то точка снова попадает на поверхность $z=x^2$. Это произойдет практически мгновенно из за малости е, после чего точка снова будет двигаться по пространственным спиралям, расположенным на этой поверхности, приближаясь к предельному циклу. Следовательно, практически можно вместо исследования движения изображающей точки в пространстве провести его в плоскости x, y.

Полезно упомянуть случай, в котором нарушается условие (б) теоремы Тихонова. Это имеет место, например, когда притягивающая изоклина имеет S образную форму, так что стационарные состояния на ее промежуточной ветви (где $dy/dx>0$) неустойчивы. В этом случае редукция по Тихонову возможна лишь в ограниченных областях фазового пространства.

Релаксационные системы с S характеристикой весьма распространены; мы обсудим их свойства в гл. 7, 9, 10. .

§ 4. Редукция систем и теория катастроф

В предыдущем параграфе предполагалось, что малый параметр (отношение характерных времен) существует априори. Действительно, во многих биофизических задачах имеется четкая временная иерархия, что, по нашему убеждению, не случайно, а определяется спецификой биологических систем. Однако даже в редуцированной (вырожденной) системе, где все времена имеют одинаковый порядок, можно выделить такую область параметров и переменных, в которой есть возможность дополнительно понизить порядок системы.

Это имеет место вблизи точки бифуркации, когда одно из характеристических чисел p (или его вещественная часть) обращается в нуль и меняет знак. Одновременно меняется топология фазового портрета, в частности, число особых решений.

Можно сформулировать две «теоремы сведения»: первую — для бифуркаций седлового типа и вторую — для бифуркаций фокусного типа. Подчеркнем, что теоремы сведения носят локальный характер, они справедливы в ограниченной области фазового пространства, где отклонения переменных от стационарных значений достаточно малы, в отличие от теоремы Тихонова, имеющей глобальный характер. Начнем с седловой бифуркации.

I. Пусть система *n то* порядка (1.1) имеет устойчивую особую точку (все характеристические числа имеют отрицательные вещественные части). Пусть при изменении параметров одно из характеристических чисел $p_1=\varepsilon$ ($|\varepsilon|\ll 1$), будучи чисто вещественным, проходит через нуль и становится положительным, тогда как веще ственные части остальных характеристических чисел остаются отрицательными (Re $pi<S$), $i>\backslash$) и большими ([Re p_t |^>|e|).

Мы не предполагаем здесь, что особая точка изолирована, более того, в общем случае при изменении параметров в е окрестности особой точки обязательно имеются (или появляются) другие особые точки. Рассматриваемая особая точка при этом может исчезнуть. В этой связи разлагать правые части (1.1) по отклонениям переменных от особой точки не корректно. Можно, однако, разложить вблизи какой либо другой точки, находящейся в окрестности особой. Учитывая это, систему (1.1) можно представить в виде

$$\frac{dx_1'}{dt} = \alpha - \varepsilon x_1' + \{x'^2\}_1 + \{x'^3 \qquad (1.15)$$

$$\cdot\wedge \quad = a_i x_i' + \{x'^2\}_i + \{x'^3\}_i \qquad (i = 2, \quad 3, \quad \ldots, \quad n).$$

Здесь $x\backslash$ $\{i>\backslash)$ —отклонения переменных от их стационарных значений: $x'i$ ''.V;—л,';; $x[$ — отклонение x_x от некоторого значения, отстоящего от стационарного на величину порядка е; a— параметр, связанный с е (он имеет порядок е[2]). Фигурными скобками обозначены формы с алгебраическими членами типа: $\backslash x'^2\} = \sum_{k,\ l=1}^{n} Ъ_{н} x'_к x \backslash$;

$\{x''''\}$ определяется аналогично. Разделим все уравнения (1.15) на е и введем новое время $t' = Et$:

$$\frac{dx_1'}{dt'} = \alpha' - x_1' + \frac{1}{\varepsilon}\{x'^2\}_1 + \frac{1}{\varepsilon}\{x'^3\}_1 + \ldots, \qquad (1.16а)$$

$$e\wedge \quad = \quad a_i x'_t + \{x'^{t}\backslash_i \quad + \quad \{x'^{>}\backslash_l + \ldots \qquad (1.166)$$

Система (1.166) является присоединенной с устойчивой особой точкой $x_t = 0$ (г'=2, 3, . . ., u). Поэтому, согласно теореме Тихонова, можно положить 8=0 и

$$*; = [\{*''\}, + \{*''\}/ + \bullet \bullet \quad K^1. \qquad (1.17)$$

Подставим $x\backslash$ в уравнение (1.16а) и перейдем снова к времени t. При этом получим

$$\frac{UXI}{3\pm} = a - гx_1 + Ьx_1^2 + cx_x^3 + o\,(x, \ ), \qquad (1.18)$$

где под о $(x'm*)$ подразумеваются члены малости $x[^1$ и выше.

Теперь, чтобы исследовать характер бифуркаций в полной системе (1.16), нужно изучить, как меняется тип особой точки в зависимости от параметров $г$, a, $Ь$ и c всего лишь одного уравнения (1.18). В этом и состоит теорема сведения.

Выясним, какие классы бифуркаций возможны в данном случае.

а) Вблизи бифуркационных значений параметров уравнение

$$\alpha - \varepsilon x_1' + b x_1'^2 + c x_1'^3 \wedge 0 \qquad (1.19)$$

имеет один вещественный корень $\bar{x}'_1$ и два комплексных корня с малыми мнимыми частями и одинаковыми вещественными частями, близкими к $\bar{x}'_1$. В пределе такая ситуация описывается полиномом (1.19) при $a=b=0$. В первом важном случае ($c<0$) при $\varepsilon>0$ имеется одно устойчивое состояние равновесия $\bar{x}'_1=0$ (рис. 1.3). При $\varepsilon<0$ это

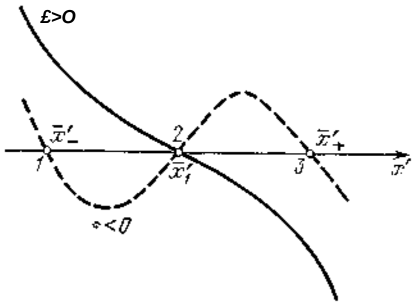


Рис. 1.3. Бифуркация в уравнении (1.18), соответствующая катастрофе типа «сборка».

состояние становится неустойчивым, но рядом с ним появляются два устойчивых: $\bar{x}'_{\pm}=\pm\sqrt{\varepsilon/c}$. Это значит, что система (1.18) становится триггерной и описывает поведение полной системы (1.16) в области изменения переменных $|\bar{x}'_1|\lesssim\sqrt{|\varepsilon/c|}$ при неограниченных временах t. Эволюция системы при переходе ε через нуль совершается плавно. Такой процесс можно назвать мягким переходом в новое состояние. В другом случае ($c>0$) при $\varepsilon>0$ имеются три близких стационарных состояния, из них среднее ($\bar{x}'_1=0$) устойчиво. При $\varepsilon<0$ боковые состояния исчезают, а среднее становится неустойчивым; при этом область применимости редуцированной системы (1.18) узка — она ограничена значениями $x'_1\lesssim\sqrt{\varepsilon/c}$ и временами порядка $t\sim\varepsilon^{-1}$.

б) Пусть теперь реальные части комплексных корней и вещественный корень $\bar{x}'_1$ существенно различаются. Тогда в результате бифуркации в системе (1.16) возникают или исчезают два близких стационарных состояния $\bar{x}'_{+1}$.., расположенных далеко от третьего — $\bar{x}'_1$. В этом случае в (1.19) можно пренебречь членом $cx_1'^3$. Тогда положения точек 1 и 2 приближенно определяются корнями квадратного уравнения

$$\bar{x}'_{\pm}=(\varepsilon\pm\sqrt{\varepsilon^2-4ab})(2b)^{-1}.$$

Проследим бифуркацию при изменении знака ε. Если $ab>0$, то при $\varepsilon>2\sqrt{ab}$ имеется одно устойчивое состояние ($\bar{x}'_-$) и одно неустойчивое ($\bar{x}'_+$) вблизи него на расстоянии $\sim\varepsilon/b$ (рис. 1.4). В интервале $-2\sqrt{ab}<\varepsilon<2\sqrt{ab}$ оба стационарных состояния исчезают и появляются вновь при $\varepsilon<-2\sqrt{ab}$. В последнем случае левое состояние устойчиво, а правое неустойчиво. При эволюции параметров происходит «аннигиляция» двух стационарных состоя ний и система движется к третьему устойчивому состоянию. По следнее, однако, расположено вдали от области $x[\sim$ е $(\bar{x}[\sim$—Ыс), и этот процесс уже не описывается одним уравнением (1.1). Таким образом, происходит «жесткое» возбуждение нового режима. Об ласть применимости теоремы сведения при этом очень узка — она ограничена значениями $x\{ \sim$ е и временами / ~ е \

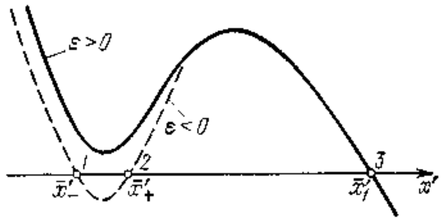


Рис. 1.4. Бифуркация в уравнении (1.18), соответствующая катастрофе ти па «складка».

Наибольшей областью применимости теоремы сведения при бифуркациях седлового типа обладают системы, которые прибли женно описываются уравнением вида

$$dx'Jdt = —ex[—cx'1 \qquad (c > 0).$$

Выше предполагалось, что вдали от бифуркации характерные времена изменения $x\backslash$ и x'_t одного порядка. В частном, но важном случае переменная $x[$ может оказаться «быстрой», т. е. ее харак терное время 7\<^1. Тогда изложенное выше справедливо в обла сти е<«с7\ и теряет силу при е^7\. Однако утверждение о том, что задача сводится к одномерной, остается верным и в последнем случае, т. е. в области фазового пространства, где точка движется по координате $x_г$, а остальные рассматриваются как параметры.

II. Рассмотрим теперь теорему сведения для бифуркации фокус ного типа. Пусть с помощью линейной замены переменных система (1.1) приведена к виду

$$\frac{dx'_1}{dt} = a_{11} x'_1 + a_{12} x'_2 + \{ x'^2_1 \} + x'^3_1 \quad K\cdot + ;$$

$$\frac{dx'_2}{dt} = a_{21} x_1 + a_{22} x_2 + \backslash x \backslash_2 + \backslash x \}_2 + \dots, \qquad (1.20а)$$

$$\frac{dx'_i}{dt} = \sum_{l=3}^{n} a_{il} \ldots \backslash x'^3 \backslash i + \dots \qquad (t = 3, 4, \ldots, n). \quad (1.20б)$$

При этом fli2 =—$a._n=a$, $\backslash a_n\backslash$^$\backslash a.$^$_г\backslash \sim г$. Тогда характеристиче ские корни линеаризованной системы (1.20) представляются в виде $p_{1,2}=-e\pm i\omega$. Пользуясь малостью величин a_{11} и a_{22}, можно пока зать, что и в этом случае подсистема (1.20б) является присоеди ненной, а вся система (1.20) редуцируется до двух уравнений, содержащих только переменные $x[$ и $x'_г$. Доказательство этого утверждения принадлежит Шошитайшвили [5, 12].

В отличие от предыдущего, в данном случае стационарное сос тояние является изолированным независимо от наличия или отсут ствия квадратичных членов {A''^{2}}I, $_2$ Область применимости двумерного приближения зависит от нелинейных членов. Если e<<0, то в системе возникает мягкое возбуждение. При наличии предельного цикла (как это было в примере §3) область значений x'_{XA}, в которой справедлива теорема сведения, ограничена величинами порядка амплитуды предельного цикла и не ограничена по времени. В противном случае она ограничена условиями j $x'_{It\ 2}$1 < V‾e и t^s~^{i}.

Рассмотренные бифуркации не сводимы друг к другу. Вблизи других, более сложных бифуркаций п мерная модель может быть заменена эквивалентной трех, четырех и т. д. мерной в зависимости от сложности бифуркаций.

Как уже упоминалось, теория бифуркаций близка в идейном отношении к теории «катастроф». Сам термин, а также ряд основных понятий этого направления были предложены Рене Томом. Теория катастроф имеет как методологический, так и чисто практический аспекты и ей посвящена богатая литература (см. [12] и библиографию там). Наша цель — обсудить здесь простейшие катастрофы в связи с математическими моделями, которыми мы занимаемся.

Пусть модель имеет лишь одну переменную ,v:

$$dx'dt \cdot P(x) \quad \text{или} \quad dxldt \ ' \ dV(x)idx, \tag{1.21}$$

где $V(x)$ = —$\int$ $P(x_l)dx_1$. Величину $V(x)$ называют потенциалом, поскольку (1.21) описывает движение частицы в потенциальном поле $V(x)$ в сильно вязкой среде. Чтобы изучить движение системы вблизи локальных экстремумов $V(x)$, функцию $P(x)$ разлагают в ряд около стационарных состояний и ограничиваются несколькими младшими членами разложения. Минимальное число членов n и число параметров k, которые нужно учитывать, определяются степенью вырождения стационарного состояния. Они связаны простым соотношением: $k=n$—1; число k называют коразмерностью катастрофы. Рассмотрим простейшие случаи.

1. Особая точка изолирована, не вырождена и устойчива. В этом случае минимальная модель имеет вид

$$P(x) \ \wedge\!—x, \quad V(x)\sim\ =xV2 \qquad (_{ft}=1,\ £=0). \tag{1.22}$$

Здесь и ниже x — это отклонение от стационарного состояния. Форма $dxldt$=—x является в этом случае общей и к ней локально может быть приведена любая одномерная модель путем выбора масштабов x, t и сдвига $x=x'$~\ a.

2. Слияние двух особых точек. Тогда минимальная модель

$$P(x)=u_1+x^t, \quad V(x)=—u_x x—x^3/3 \qquad (я=2,\ k=\backslash). \tag{1.23}$$

Форма $P(x)$ в (1.23) также является общей и к ней приводится любой квадратичный полином. При «$_x$<<0 имеются два состояния, одно из которых устойчиво, а другое неустойчиво. При $u_x=0$ они сливаются, и при ы$_x$>0 оба исчезают. При изменении параметра в обратном направлении, напротив, появляются две особые точки. Эта ситуация именуется катастрофой типа «складки», именно она рас сматривалась в п. 1,а предыдущего раздела.

Поясним теперь, каким образом можно пользоваться образами теории катастроф при изучении математических моделей. Сделаем это на примере модели второго порядка, содержащей переменные *x* и $u_г$. Пусть *x* является быстрой переменной, но исключить ее нель зя, так как быстрый процесс не везде устойчив. «Складка» соответ ствует модели:

τ ^ = Q (н i i л), (1.24a)

$$\frac{dx}{dt} = \tilde{P}(u_1, x) = -u_1 + x^2, \quad (1\ .246)$$

где т^>1; характерное время изменения *x* принято за единицу. Фа зовый портрет системы представлен на рис. 1.5. Изоклина $\tilde{P}=0$ имеет устойчивую ветвь — аттрактор в форме складки (откуда ясно происхож дение этого термина). При медленном изменении «$_x$ в соответствии с (1.24a) при достижении значения *Ui=0* проис ходит срыв изображающей точки и пере скок на другой устойчивый аттрактор («катастрофа»), этот аттрактор изобра жен на рис. 1.5 условно (пунктиром), поскольку он не описывается квадра тичной формой (1.246) и определяется глобальными свойствами модели. Заме тим, однако, что в «корректных» моде лях, адекватных реальным объектам, он всегда присутствует.

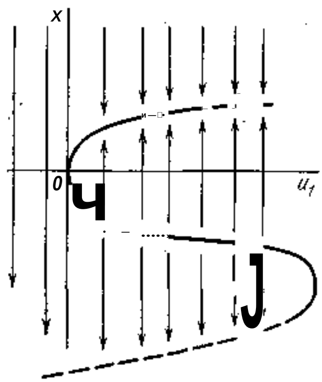


Рис. 1.5. «Складка» па пло скости *X, 11*.

Подчеркнем, что форма функции *P (x)* (и потенциала *V)* является общей или универсально деформируемой. Она не изменяется при малых деформациях. Иными словами, характер катастрофы ос тается структурно устойчивым, так как сливаются две (и только две) особые точки. Понятие структурной устойчивости в теории ка тастроф имеет важное методологическое значение.

В идейном отношении оно соответствует понятию «грубости» модели, введенному Андроновым еще задолго до появления «теории катастроф». Значение его заключается в том, что качественные вы воды, полученные на основе грубой (или структурно устойчивой) модели, являются общими и остаются справедливыми, даже если параметры модели определены не точно или варьируют от случая к случаю. В биологии это свойство особенно важно.

Катастрофы типа складки появляются в моделях, описывающих релаксационные автоколебания, так называемые «ждущие» режимы и триггерные системы (см. рис. 9.3). В распределенных системах модели типа складки используются для описания автоволновых процессов и диссипативных структур.

3. Слияние трех особых точек. Тогда минимальная модель имеет вид

$$P(x) = x^3 + u_1 x + u_2, \qquad (1.25)$$
$$V(x) = -x^4/4 - u_1 x^2/2 - u_2 x \qquad (n=3, \quad k=2).$$

Здесь P — кубический полином, зависящий от двух параметров — u_x и и. Соответствующая математическая модель содержит три переменные. Изоклинная поверхность *dxi'dt=O* (аттрактор) представлена на рис. 1.6. Видно, что на ней имеется сборка, вершина которой соответствует слиянию трех особых точек, что имеет место при $u_l = u_i = x = 0$. На ребрах сборки имеют место катастрофы типа складки. Таким образом, в трехмерном фазовом пространстве складке соответствует более мощное множество, нежели сборке. Модели, содержащие катастрофу типа сборки, используются для описания релаксационных автоколебаний малой амплитуды, колебательных режимов со смещением «средней точки» и диссипативных структур ступенчатого типа.

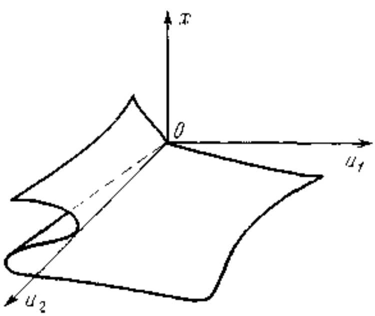


Рис. 1.6. «Сборка» в пространстве (*x*, «1, $и_2$).

4. Слияние четырех и пяти особых точек; соответствующие катастрофы называются «ласточкин хвост» и «бабочка». Фазовые пространства при этом четырех и пятимерные и геометрические представления этих катастроф не столь наглядны [11]. Подчеркнем существенное различие катастроф типа складки и сборки. В случае «складки» форма (1.23) не описывает поведения системы при больших временах. Изображающая точка уходит из рассматриваемой локальной области фазового пространства (где справедлива форма (1.23)); иными словами, катастрофа типа складки не локализуема. То же относится и к катастрофе «ласточкин хвост» с четной коразмерностью.

В случае «сборки» форма (1.25) описывает поведение системы и при больших временах, поскольку изображающая точка остается вблизи прежнего стационарного состояния (на расстоянии ~ *Vū^*). Можно сказать, что катастрофа типа сборки локализуема; это относится и к катастрофе «бабочка» с нечетной коразмерностью.

В заключение этого параграфа вспомним снова о «странных аттракторах» в связи с теорией бифуркаций.

Прежде всего, странный аттрактор может возникнуть в случае бифуркации типа сборки, при этом «перемешивание» траекторий осуществляется за счет срывов изображающей точки с краев сборки. Другой путь возникновения странного аттрактора — это следующие друг за другом бифуркации удвоения периода колебаний в неавтономной автоколебательной системе. Последовательность бифуркационных значений некоторого параметра ц.; сходится; при этом для самых разных систем отношение последовательных разностей бифуркационных параметров стремится к универсальной константе Фейгенбаума $F = 4{,}6692$.

Отметим, что в обоих случаях размерность странного аттрактора меньше размерности всего фазового пространства (в случае системы третьего порядка — это некоторая поверхность или даже часть ее). Можно привести пример странного аттрактора, занимающего все фазовое пространство. Это система типа «биллиарда Синая» (см. рис. 12.2), в которой рассматривается поведение шарика на участке плоскости, ограниченном отражающими выпуклыми стенками. Система консервативна и фазовое пространство ее четырехмерно (две координаты и два импульса). Шарик совершает случайное движение по плоскости, отражаясь от криволинейной стенки, и изменяет свои координаты и импульсы так, что фазовые траектории заполняют равномерно все фазовое пространство (происходит полное перемешивание траекторий). Бифуркация в этой системе, приводящая к появлению странного аттрактора, возникает в результате изменения параметра — кривизны стенки. Использование модели биллиарда Синая для обоснования сложных проблем теоретической биофизики мы подробно обсудим в главе 12.

ГЛАВА 2

МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ ЭВОЛЮЦИИ И РАЗВИТИЯ

Теория эволюции — один из основных разделов теоретической биологии. В современном ее понимании теория эволюции охватывает проблему возникновения жизни и биологической информации, эволюцию целой биосферы и развитие отдельных видов. Основной идеей теории эволюции была и остается идея дарвиновского отбора. Сейчас ясно, однако, что эта идея требует дальнейшего развития, уточнения понятий и более четкого анализа условий отбора. Необходимость в этом возникла в связи с исследованиями процессов возникновения и преобразования биологической информации и попытками на новом уровне оценить темпы эволюции. Эти попытки привели к парадоксальному на первый взгляд результату — вероятность как спонтанного возникновения простейших живых объектов, так и их дальнейшей эволюции крайне мала. Возникла ситуация, которую можно охарактеризовать словами «теория эволюции под огнем» [1]. Суть проблемы в следующем.

На некоторых этапах эволюции: при возникновении живых объектов, новых ферментативных систем и т. д., возникает и новая информация. Случайное возникновение большой и ценной информации крайне маловероятно; оценки приводят к числам порядка 10^{-60} и меньше. (Мы употребляем термины «информация» и «ценность» пока без определения. Более подробно они обсуждаются в гл. 12; там же приведены и оценки вероятности.)

Такая ситуация находится в противоречии с принципом «эволюционной непрерывности» [2], согласно которому маловероятных событий в эволюции вообще не было и она протекала постепенно и последовательно.

Итак, основную проблему можно сформулировать следующим образом. Могла ли в эволюции биосферы накопиться большая и ценная информация без маловероятных случайностей? (И если могла, то каким образом.) В этой главе мы рассмотрим возможные и обсуждаемые в литературе пути решения этой проблемы. Начнем с вопроса о происхождении жизни. Исследованию обстоятельств, при которых могли возникнуть живые объекты, посвящены работы Опарина [3], Фокса [4] и их последователей (см. [5, П22]). Согласно современным представлениям, это произошло в «первичном бульоне».

Первичный бульон прошел длительную (около миллиарда лет) добиологическую, химическую эволюцию. Ее мы подробно рассматривать не будем, отметим лишь свойства бульона, важные для дальнейшего. С термодинамической точки зрения «бульон» представлял собою существенно неравновесную систему: в нем имелись градиенты температур и концентраций, потоки, а также богатые свободной энергией химические соединения. Безусловно, происходило периодическое изменение условий, связанное не только с суточным и годичным ритмами, но и с другими автоколебательными процессами в неживой природе f6l.

В первичном бульоне уже имелись образованные химическим путем все основные элементы, составляющие современную биосфер)[1]: нуклеотиды, аминокислоты, липиды и сахара. Более того, путем самопроизвольного синтеза (без ферментов, но при участии богатых свободной энергией конденсирующих агентов) могли возникнуть полипептиды (протеиноиды в терминологии Фокса [4]) и полинуклеотиды. Как полимеры, так и свободные нуклеотиды и аминокислоты были распределены весьма неравномерно. Благодаря присутствию полимеров возникли локальные канлеподобные образования — коацерваты (в терминологии Опарина [3]) или сходные с ними микросферы [4] или маригранулы [5]. Размеры таких капелек невелики (10^{-8}—10^{-6} см^3), но концентрации интересующих нас веществ могли быть в них весьма высокими. Общее количество предбиологических веществ (нуклеотидов и аминокислот) во всем первичном бульоне оценить трудно. По порядку величины можно принять [61, что оно составляло ~10^{7} г, или ~10^{3}" молей углерода. Среди них уже присутствовали полинуклеотиды, потенциально способные к комплементарной авторепродукции, нуклеотиды, аминокислоты и случайно синтезированные нолипептиды.

Основываясь на свойствах бульона, можно оценить, какую вероятность редкою события следует считать абсурдно малой, а какую приемлемой. Вероятность того, что какое либо событие произойдет за время существования бульона во всем его объеме, равна

$$W = pv,$$

где p — вероятность случайного образования полинуклеотида (или полипептида) с заданной уникальной последовательностью за один акт (одну попытку) и v — число попыток. Число v достаточно велико, согласно оценкам [П22] v«l(Р". Поэтому, если /?<^10~^{30}, событие можно считать невероятным *(W * 0);* напротив, если *p^>\0~*^{30}, то такое событие реализуется обязательно *(W=l)*. Поскольку ниже речь пойдет либо о маловероятных событиях Оож10~^{60} М0 ^{600}), либо о событиях с *p^\0~*^{u}\ неточность в оценке v несущественна.

На стадии образования бульона еще не существовало ни биологической информации, ни информационной системы, способной ее породить. Вопрос о возникновении биологической информации впервые поставил Кастлер [П2С1, он же показал, что здесь существует упомянутая выше проблема. Возможные пути решения этой проблемы рассматривались в работах [П64, П65, П47, П22]. Эйгеном 1П64] было введено понятие «гиперцикл», означающее белковонуклеотидный комплекс, в котором белок способствует комплементарной авторепродукции, а полинуклеотид «катализирует» синтез белка. Было показано, что среди гиперциклов может протекать «дарвиновский» отбор и они способны эволюционировать. Гиперциклы являются промежуточными (между живыми и неживыми) объектами. Несмотря на обилие работ, решение основной проблемы остается дискуссионным. Ниже мы рассмотрим возможные пути ее решения, акцентируя внимание на математическом аспекте.

§ 1. Первичный гиперцикл

Простейший гиперцикл должен содержать один полинуклеотид, способный к комплементарной авторепродукции, и один белок, способствующий этому (т. е. обладающий репликазной активностью). При этом полинуклеотид должен катализировать синтез белка репликазы.

Вопрос о том, каков механизм ускорения репликации, трудности не представляет. Такие белки известны и изучены; можно думать, что и в первичном гиперцикле механизм в принципе был тем же. Напротив, вопрос о том, каким образом полинуклеотид катализирует белок с репликазной активностью, является наиболее острым и относится к основной проблеме. В современной биосфере подобный «катализ» осуществляется с помощью кода и всего аппарата трансляции. Вероятность случайного возникновения этого аппарата абсурдно мала (/7~ 10"^{700}° [П26.26]). Поэтому необходимо представить процесс синтеза белка репликазы, протекающий без участия аппарата трансляции и осуществляющийся с достаточно большой вероятностью. Принципиальную возможность подобного процесса, а также его информационные аспекты мы обсудим в гл. 12. В этом параграфе мы рассмотрим возможные конкретные физикохимические процессы, приводящие к синтезу белка репликазы на полинуклеотиде, а также образованию первичного аппарата трансляции. Существует два различных подхода к решению поставленной задачи.

I. В первом подходе [П47, 7, 26] предполагается, что белок репликазу мог синтезировать на себе любой полинуклеотид. Последовательность нуклеотидов при этом не играла роли, т. е. первичный синтез белка не был информационным и не нуждался в аппарате трансляции, который возник позже. Сама информация возникла еще позже в результате взаимодействия гиперциклов.

Обсудим возможную реализацию этой цепи процессов, следуя 1П47, 7].

Первый этап — синтез белка репликазы.

Допустим, что полипептиды образуются из аминокислот (в присутствии конденсирующего агента, например полифосфата) на биспиральных молекулах полинуклеотидов как на поверхности гетерогенного катализатора. Третичная структура образующихся полипептидов должна быть комплементарна к биспирали, т. е. такие белки должны иметь форму «чехла». Напомним, что третичная структура бисинралей имеет стандартную форму и не зависит от последовательности нуклеотидов. На этом этапе белки чехлы могут выполнять различные функции. Во первых, они играют защитную роль, предохраняя биспираль ДНК от гидролиза. Во вторых, и это главное, белки чехлы могут играть роль фермента репликазы. Для этого необходимо, чтобы комплементарное соответствие между чехлом и ДНК было недостаточно полным. В этом случае молекула чехол, располагаясь на биспирали, будет иметь механически напряженную структуру и тем самым будет способствовать репликации ДНК *). Важную роль при этом играет периодическое изменение внешних условий (например, температуры), обсуждавшееся в работе [6]. Изменение конформации, вызванное изменением условий, способствует расплетанию биспирали и репликации. Возврат к более комплементарной конформации препятствует репликации и тем самым способствует защите комплекса. Отсюда следует, что белки чехлы могут обладать существенно различной (в том числе и отрицательной) «репликазной активностью». Однако для дальнейшей эволюции достаточно, чтобы некоторые из них функционировали как репликазы. Подчеркнем еще раз, что эта функция белка образовалась не случайно — она вполне закономерно следует из способа его синтеза.

Следующий этап эволюции — образование первичного аппарата трансляции. Простейший аппарат должен содержать набор адаптеров. Адаптером мы называем молекулу, комплементарную одной стороной к участку полинуклеотида (кодону) и другой — к аминокислоте (или блоку аминокислот) **). В современном аппарате эту роль выполняют белки аминоациладенилатсинтетазы.

*) Такой простой, на первый взгляд, механизм согласуется с представлениями о ферментативном катализе (см. [П33]).

**) Возможно, что первичный аппарат трансляции был проще современного, например, код был не троичным, а двоичным [8] и число необходимых аминокислот было меньше [8, 9]. В рамках излагаемого подхода эти обстоятельства не существенны, поскольку даже в самом простом варианте проблема малой вероятности случайного возникновения аппарата трансляции не снимается.

В соответствии с принципом эволюционной непрерывности рас смотрим возможный физический механизм образования адаптеров, который, с одной стороны, МОГ возникнуть лишь на базе предыду щего и, с другой стороны, мог служить основой для последующих стадий развития.

Как уже упоминалось, в первичных гиперциклах существовала неполная комплементарность между полинуклеотидом и белком. Эти пустоты могли заполняться полиморфными веществами, кото рые, конденсируясь образовывали слепки, комплементарные как к участку биспирали, так и к участку белкового чехла (рис. 2.1). При образовании дочерних полинуклеоти дов эти слепки адаптеры могли участвовать в образо вании новых белков чехлов, транспортируя амино кислоты (или их комплексы) к тому же месту ДНК, что и в материнском гиперцикле; таким образом, синтез белковой оболочки ускорялся, а свойства чехла ста новились наследуемыми. Появление каждого из адап теров давало эволюционное преимущество, поэтому накопление их могло проходить постепенно, возник новение всей системы сразу не было необходимым.

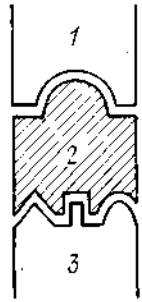


Рис. 2.1. Схема адаптера *(2)*, комплементарного с одной стороны к аминокислоте (*1*) и с другой — к кодону *(3)*.

На этом этапе эволюции еще нет единого кода для всей биосферы; он возникает на следующем этапе в результате отбора. Первичные адаптеры обеспечивают необходимые и достаточные условия для того, чтобы начал действовать отбор.

Проведя аналогию с лингвистикой, можно сказать, что первичный синтез репликазы и адаптеров подобен образованию иероглифов (которые также являются «слепками» с действительности), в то время как со временный аппарат трансляции подобен письменности на основе алфавита и грамматики (см. гл. 12).

II. Иной подход к решению проблемы происхождения меха низма трансляции обсуждается в ряде работ последнего времени [10—12], в которых основой теории является гипотеза о прямом физико химическом соответствии (комплементарности) между трой кой нуклеотидов и аминокислотой, т. е. подразумевается, что код уже существовал и первичный механизм трансляции вобще не со держал адаптеров *). Белок репликаза образовывался на таком полинуклеотиде (ДНК), последовательность кодонов которого соот ветствовала первичной последовательности репликазы.

Отметим, что даже в таком простейшем варианте вероятность возникновения гиперцикла *W* остается малой, так как в рамках этой гипотезы спонтанно возникший полинуклеотид уже должен был содержать информацию о белке репликазе («200 бит, чему соответствует $W \sim 10^{-60}$; см. гл. 12). Таким образом, в рамках этой гипотезы остается нерешенной проблема информационной малости,

*) Ранее эта возможность обсуждалась Криком [8], но была признана нереа листической.

тогда как в первом подходе не предполагалось наличие предшествующей информации, и поэтому вероятность каждого из этапов достаточно велика (в нашем масштабе порядка единицы).

Вернемся к механизму образования адаптеров и обсудим два важных следствия из него. Характер и набор адаптеров зависят от последовательности нуклеотидов; в каждой популяции гиперциклов возникает свой набор адаптеров, отличный от набора другой популяции. При этом возможно появление обратного вырождения («накладок»), т. е. слепков, комплементарных к одинаковым кодонам, но к разным блокам аминокислот (рис. 2.2). Присутствие накладок ведет к ошибкам при синтезе белка, что сильно уменьшает скорость авторепродукции. По видимому, к дальнейшей эволюции способны были только те объекты, в которых подобного вырождения не было.

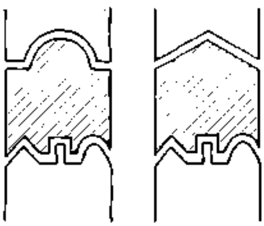


Рис. 2.2. Обратное вырождение: два адаптера, комплементарные к разным аминокислотам и одинаковым кодам.

Из этих соображений можно оценить верхнюю границу длины первичной последовательности нуклеотидов без накладок. Условие отсутствия накладок заведомо выполнено, если последовательность нуклеотидов в ДНК не содержит повторяющихся кодонов. Вероятность того, что синтезированная наугад последовательность из n кодонов окажется без накладок, составляет 1П47]

$$C_N^n = \frac{N!}{N^n (N-n)!}, \qquad (2.1)$$

где JV^= 64 3 = 192 — максимальное число нуклеотидов в случае троичного кода, при котором накладки могут отсутствовать (при N^192 они образуются обязательно). При n<^.N величина C% близка к единице; при увеличении n она падает, достигая половины при $n=N/2=96$. Это значение можно принять за верхнюю границу длины первичного нуклеотида. (Отметим, что длина современных геномов существенно больше.)

Другое важное следствие относится к вопросу о взаимодействии объектов с различными последовательностями нуклеотидов. При тесном контакте объектов наборы их адаптеров перемешиваются, при этом возникает хотя бы одна накладка, типа изображенной на рис. 2.2. В результате во встретившихся объектах нарушится синтез белка и они оба погибнут. Таким образом, взаимодействие объектов с различными наборами адаптеров (т. е. с различными кодами) является антагонистическим. Это очень важно на последующей стадии для процесса отбора.

§ 2. Проблема выбора единого кода

Итак, мы рассмотрели два этапа эволюции, в результате которых были построены первичные объекты — комплексы биспираль — белок с окружающими их адаптерами слепками, способные к до статочно интенсивной авторепродукции и наследованию свойств. Можно сказать, что при этом уже образуется свой код для каждого отдельного объекта (и для совокупности тождественных объектов), однако, единого кода для всей биосферы еще нет. Он возникает на следующем этапе — в результате отбора.

На третьем этапе эволюции — этапе возникновения единого кода — главную роль играет взаимодействие популяций. Последнее может быть обусловлено двумя причинами: конкуренцией за питательный субстрат (если его приток ограничен) и прямым антагонизмом. Проблемы отбора на уровне конкурирующих гиперциклов в теории эволюции решаются методами математического моделирования.

Сформулируем прежде всего цель, которую в данном случае преследует математическое моделирование. Она состоит в том, чтобы дать ответ на следующие вопросы.

1. Может ли в результате взаимодействия образоваться «чистая» популяция, обладающая одним вариантом кода, если вначале имеется смешанная популяция, в которой присутствуют гиперциклы с различными вариантами кода?

2. Происходит ли в этом процессе выбор одного варианта из нескольких возможных (т. е. возникновение информации) или же происходит отбор одного выделенного варианта?

3. Является ли процесс помехоустойчивым, иными словами, сколь существенную роль играют мутации и возможные ошибки в трансляции и репродукции?

В книге Эйгена и Шустера [П65] была рассмотрена модель, учитывающая конкуренцию за питательный субстрат (или «жизненное пространство») между всеми гиперциклами (как одинаковыми, так и разными). Модель имеет вид

$$\frac{dx_i}{dt} = F_i(x_i) - \frac{x_i}{C_0}\sum_{j=1}^{n} F_j(x_j), \qquad (2.2)$$

$$C_0 = \sum_{i=1}^{n} x_i, \quad i = 1, \ldots, n,$$

где x_i — концентрация гиперциклов i-го вида, а функция $F_i(x_i)$ представляет собой скорость «производства» гиперциклов. Эта же функция $F_j(x_j)$ входит во второй член уравнения (2.2), который описывает конкурентную борьбу всех особей популяции, в том числе и «внутривидовую» (член $-x_i F_i(x_i)$). Это обстоятельство сужает рамки модели (делает модель вырожденной), но упрощает ее исследование, поскольку при этом суммарная концентрация всех гиперциклов $\sum_{i=1}^{n} x_i$ при $t \to \infty$ не зависит от состава. В модели (2.2) суммарная концентрация принята постоянной (равной C_0), что соответствует предположению о том, что процесс установления стационарного состояния по суммарной концентрации протекает значительно быстрее процесса отбора. Благодаря этому условию число независимых переменных в модели (2.2) равно $n-1$.

В простейшем случае постоянного коэффициента размножения зависимость $F_i(X_i)$ будет линейной: $F_i=k_iX_i$. При этом можно ввести безразмерные концентрации $x'_i=x_i/C_0$, тогда имеем

$$\frac{dx'_i}{dt}=k_ix'_i-x'_i\sum_{j=1}^{n}k_jx'_j, \qquad (2.3)$$

$$\sum_{i=1}^{n}x'_i=1, \quad i=1,2,\ldots,n.$$

В случае конкуренции двух типов гиперциклов ($n=2$) система (2.3) сводится к логистическому уравнению (штрихи мы опускаем):

$$\frac{dx_1}{dt}=(k_1-k_2)x_1-(k_1-k_2)x_1^2, \qquad (2.4)$$

$$x_2=1-x_1.$$

Система (2.4) имеет два стационарных состояния: 1) $x_1=1$, $x_2=0$ и 2) $x_1=0$, $x_2=1$; причем устойчиво только одно из них, какое именно — зависит от знака разности k_1-k_2: при $k_1>k_2$ «выживает» только вид x_1 (устойчиво состояние 1), при обратном соотношении ($k_1<k_2$) — только вид x_2. В каждом из этих случаев все фазовое пространство является областью притяжения одной устойчивой точки, т. е. система унистационарна. Стационарное состояние соответствует «чистой» популяции (вторая при этом полностью вытесняется). Однако результат отбора предопределен заранее заданием преимущества одного из вариантов.

Если априорные преимущества вариантов невелики, т. е. $k_1\approx k_2$, то система вырождается, становится негрубой и некорректной. Сделанные при выводе ее пренебрежения в этом случае не оправданы, и ее следует заменить более общей. Такими же свойствами обладает модель и в более общем случае, т. е. при $C_0\neq\text{const}$ и $n>2$. Таким образом, пренебрежение антагонистическими взаимодействиями приводит к модели, которая не позволяет объяснить отбор одного варианта среди нескольких равноправных.

Модель, учитывающая только антагонистические взаимоотношения, была записана нами в виде [П47, 7, 26]

$$\frac{dx_i}{dt}=k_ix_i-x_i\sum_{\substack{j=1\\ j\neq i}}^{n}\gamma_{ij}x_j. \qquad (2.5)$$

Здесь второй член описывает взаимодействие гиперциклов разного типа (поэтому в сумму не входят члены с $i=j$). Самоограничение (или внутривидовая конкуренция) здесь не учитывается, так как предполагается, что отбор протекает в фазе неограниченного роста. Особый интерес представляет случай, когда все гиперциклы равноправны, т. е. все коэффициенты k_i и γ_{ij} одинаковы. Тогда, введя без размерные переменные $x'i—xftlk$, $t' = tk$ $\{y=yц, k—k_t)$, получим

$$\frac{dxt}{d_t} - y.\_\_\_\_7 \sum_{\substack{i=i\\ i\neq i}}^{n} Y Y. \quad (2.6)$$

Система (2.6) имеет n + 2 стационарных состояния. В первом все $Xi=0$; это состояние неустойчиво и, следовательно, не реализуется. Во втором все концентрации одинаковы; это состояние тоже неустойчиво и бесконечно малые флуктуации переводят решение к одному из n устойчивых состояний, в каждом из которых выживает только один тип гиперциклов. Они таковы, что $л:_г$ » оо, Xj $+Q(j=\backslash, 2, . . . , n, \backslash Ф1)$.

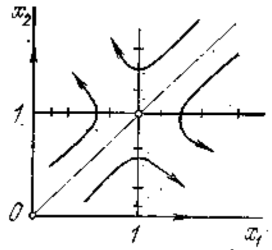


Рис. 2.3. Фазовый портрет системы (2.6) с антагонистическим взаимодействием (симметричный случай).

Фазовый портрет системы (2.6) при $n=2$ представлен на рис. 2.3. Видно, что точка (1,1) является седлом, через нее проходит сепаратриса, совпадающая, в силу симметрии, с биссектрисой. Развитие процесса во времени описывается движениями по траекториям, которые разделены на два потока: один направлен к состоянию $Xг$ $\wedge oo$, $x_2 \to 0$ и другой —• к состоянию $x_2 \to \infty$, $x_1 \to 0$.

Таким образом, модель (2.6) описывает образование чистой популяции при любых начальных условиях: в конце процесса образуется единый код, т. е. происходит выбор одного варианта из двух равноправных. Сама возможность выбора определяется тем, что симметричное состояние неустойчиво и сепаратриса делит все фазовое пространство на две части равного объема.

Система (2.5) при не равных, но сопоставимых коэффициентах имеет те же свойства. В случае п = 2 получим

$$\frac{dx_1}{dt} = x_1 (1 - x_2),$$

$$\frac{dx_2}{dt} - h \; r \left(i - \frac{k_1}{k_2} x_1\right). \quad (2.7)$$

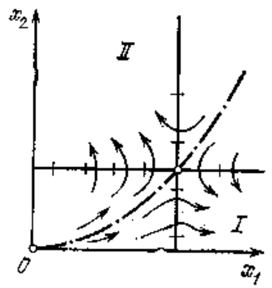


Рис. 2.4. Фазовый портрет системы (2.7) с антагонистическим взаимодействием (несимметричный случай).

Фазовый портрет системы (2.7) при $k_2=2k_1$ приведен на рис. 2.4; он имеет ту же структуру, что и портрет предыдущей системы. Седловая точка имеет координаты $x_1=k_2lk_u$ $x_2 = 1$, т. е. сдвинута в область бо́льших %]. Имеется два устойчивых состояния: l).ti—> оо, x_2 $\wedge$ 0 и 2) #i >0, x_2 ^> oo, соответствующих отбору чистых популяций. Области притяжения этих состояний в данном случае не равны, но сопоставимы по объему.

Результат процесса отбора зависит от начального состояния, т. е. от положения изображающей точки в начальный момент. Ве роятность попадания ее в область I (или II) зависит от соотношения параметров, но не очень сильно — она определяется отношением объемов областей притяжения. В предельном случае $k_1/k_2 \to \infty$ при любом начальном условии выбор предопределен и реализуется только один вариант ($x_1 \to \infty$, $x_2 \to 0$). При этом сепаратриса ложится на абсциссу и все фазовое пространство становится областью притяжения состояния $x_1 \to \infty$, $x_2 \to 0$.

На примере рассмотренных моделей (2.3) и (2.5) можно пояснить разницу между выбором и отбором на математическом языке. Под словами «естественный отбор» (по Дарвину) обычно понимают выживание «наилучшего» (наиболее приспособленного) варианта и отмирание всех остальных. Предполагается, что результат процесса предопределен тем, что один из вариантов является наилучшим. В модели (2.3) это выполняется всегда, так как там «выживает» только наилучший вариант. В модели (2.5) отбор означает стремление к устойчивому состоянию в случае, если система уже находится в области его притяжения, т. е. происходит движение изображающей точки по устойчивой траектории в области I (или в области II), но не по сепаратрисе. Термин «наилучший» в этой модели означает наиболее быстрорепродуцирующий, т. е. обладающий наибольшим значением коэффициента k_i.

Слово «выбор» имеет несколько другой смысл. Если рассматриваемая система мультистационарна, т. е. имеет несколько устойчивых стационарных состояний со сравнимыми по объему областями притяжения, отделенными друг от друга сепаратрисами, то под выбором понимается случайный (непредсказуемый) процесс, в результате которого реализуется начальное состояние в той или иной области притяжения (выбор начальных условий). При этом «выживает» не обязательно «наилучший».

Таким образом, преимущества определяются параметрами системы (т. е. коэффициентами репродукции той или иной популяции). Выбором фиксируются начальные условия системы. Отбор можно рассматривать как процесс усиления выбора (доведения его до конца), протекающий с учетом и параметров и начальных условий. Мы специально остановились на этом вопросе, потому что понятие «естественный отбор», употребляемое без должного анализа, оказывается часто двусмысленным.

Вернемся к модели (2.5). Она описывает процесс отбора при неограниченных ресурсах субстрата, поэтому численность «побеждающего» вида стремится к бесконечности. В более реалистическом случае мы должны кроме антагонистических взаимодействий учесть также и конкурентную борьбу всех особей за субстрат. Соответствующую модель можно записать в форме [26]:

$$\frac{dx_i}{dt} = [illegible] \sum_{j=1}^{n} [illegible] \sum_{j=1,\ j \ne i}^{n} [illegible] \sum_{j=1,\ j \ne i}^{n} \varkappa_{ij} x_i x_j, \quad (2.6)$$

$$\varkappa_{ij} = k_j + \gamma_{ij} > k_j.$$

Модель (2.8) позволяет исследовать процесс отбора (или выбора) на всех фазах развития (как в экспоненциальной, так и стационар ной). Хотя она и не ограничена условием постоянства суммарной концентрации биомассы, она описывает эффект замедления роста и стремления суммарной биомассы к пределу. В случае п = 2 модель (2.8) приобретает вид

$$\frac{dx_1}{dt} = \text{^1· 1} - i_{Z1}x_1^2 - \text{ЛXx}_1 \text{ 2}, \quad \frac{dx_2}{dt} \text{^ "2^2} - \text{K'2'^2}^2 - \text{X^Л^X}_2, \qquad (2.9)$$

где, по нашему предположению, x₂=£₂-fYi2>^2 и $y.i= k_1 \backslash\sim y_{21} > k_1$. Отметим, что модель (2.9) является частным случаем системы, ис следованной в работах Гаузе (см. ниже формулу (3.2)).

В зависимости от соотношения между коэффициентами система (2.9) описывает два существенно различных варианта отбора.

Пусть сначала / г₂>xь тогда / eₜ<;x₂. В этом случае система имеет три стационарных состоянии два неустойчивых: (0,0), (1,0), и одно устойчивое: (0, I) (рис. 2.5, *а*). Таким образом, мы имеем в чистом виде отбор наилучшего варианта (заметим, что при выб ранных знаках неравенств будет *k.{>k*ₗₜ т. е. второй вариант имеет явное преимущество перед первым).

Пусть теперь и &₂O<ъ и $k_1 < iK_2$. Тогда система (2.9) имеет четыре стационарных точки: 1) A'I = JC₂ = 0, 2) $x_1 = k_i(\%_1$—^^/(XiX,—k^k^), x₂= &i(x₂—&₂)/(x_A x₂—&i/e₂), 3) JCI = 1, x₂ = 0, 4) $x_1=0$, $x_2 \sim l$.

Последние две точки устойчивы и соответствуют чистым попу ляциям. Первые две неустойчивы, из них вторая является седлом,

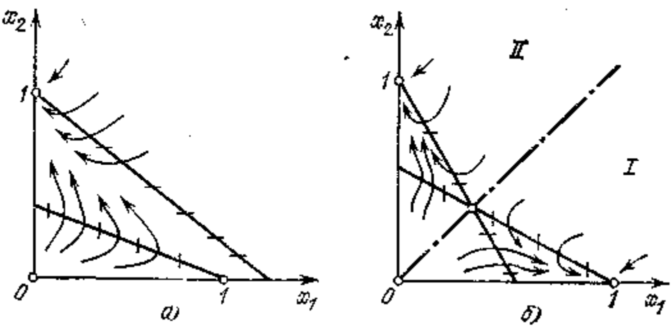


Рис. 2.5., *а)* Фазовый портрет системы (2.9): *а)* в случае слабого антагонизма (*k*_z>*x{>ki*), *б)* при сильном антагонизме (xₜ>^₂) и равных коэффициентах репро дукции.

через которое проходит сепаратриса, разделяющая фазовое про странство на две области притяжения *I и II* (см. рис. 2.5, *б*). Мо дель остается корректной при малых различиях коэффициентов и даже при точном равенстве (т. е. при $k_x = k_2 = k$ и x₁ = x₂ = x>й); седловая точка тогда имеет координаты *Xi—x₂—k/('x'r k)* и сепара триса совпадает с биссектрисой.

Итак, имеющиеся теоретические модели описывают механизм возникновения отбора или выбора «чистого» состояния (единого кода) как в случае большого селективного преимущества одного варианта, так и в случае малых селективных преимуществ (и даже в отсутствие последних).

Оценить величину селективных преимуществ первичных гиперциклов сейчас трудно, ясно, однако, что наиболее важные события разыгрывались, когда селективные преимущества были не велики и основную роль играло антагонистическое взаимодействие. Подчеркнем, что в этом случае имеет место возникновение информации (выбор), а не проявление заранее предопределенного варианта (отбор).

До сих пор мы не касались вопроса о роли спонтанных мутаций, т. е. изменений последовательности нуклеотидов в процессе возникновения кода. Случайные изменения последовательности нуклеотидов с точки зрения передачи и запоминания информации являются помехами и, следовательно, вопрос сводится к исследованию помехоустойчивости процесса. Этот Еопрос рассматривался в ряде работ [Пб3, 13, 14, 15] и в несколько упрощенном варианте в [26]. Результаты работ в главном совпадают; мы в изложении будем следовать [26].

В потоке внешних воздействий можно выделить две части: случайную, среднее по времени значение которой равно нулю, и систематическую — с ненулевым средним значением. Методы исследования этих частей несколько различаются. Для исследования роли случайной части необходимо включить в правую часть модели случайную функцию с заданной амплитудой и дисперсией; модель после этого перестает быть чисто динамической. Для исследования систематических помех достаточно дополнить модель членами, учитывающими лишь среднее по времени влияние, модель при этом остается динамической.

Устойчивость процесса отбора по отношению к систематическим помехам зависит прежде всего от уровня помех, т. е. от вероятности мутаций в единицу времени и вероятности ошибочной репликации. Следует учитывать также различие в характере повреждений, вызываемых помехами. При ошибочной редупликации (или в результате мутаций) могут возникнуть как летальные варианты, т. е. гиперциклы с весьма малой репродуктивной способностью, так и гиперциклы, способные к дальнейшему развитию, но отличающиеся от исходного. Характер повреждений зависит от стадии развития. На первой стадии (до возникновения адаптеров) все мутации и ошибки ведут к равноправным вариантам, летальных вариантов нет. На второй стадии, после образования адаптеров, но до возникновения единого кода летальные мутации существенной роли не играют, поскольку сводятся к уменьшению скорости репродукции.

При исследовании устойчивости третьего этапа, т. е. процесса отбора, следует учесть, что при одном и том же уровне помех процесс оказывается более или менее чувствительным к помехам в зависимости от характера модели, в основном, от ее грубости (в смысле Андронова). При этом наиболее важны мутации, которые не ведут к летальному исходу, но изменяют код, т. е. переводят гиперцикл из одного состояния в другое. Их мы и будем принимать во внимание.

Рассмотрим влияние помех в рамках приведенных выше моделей, учитывая переброс особей из одной популяции в другую. Модель (2.4), описывающая только конкуренцию за субстрат, с учетом мутаций приобретет вид

$$^j \; - = x_1 (k_1 - k_2 - 2\alpha) - (k_1 - k_2) x_1^2 + \alpha, \qquad (2.10)$$

$$x_1 \;\backslash\; x_г = 1,$$

где a — коэффициент переброса.

В этом случае имеется одно состояние, которое всегда устойчиво. Положение его существенно зависит от отношения $d = al(k_l—k_2)$ (при &i>ft$_2$), которое и определяет помехоустойчивость. В случае, если селекционные преимущества первой популяции достаточно велики (&i—k_2^>a), стационарное состояние имеет координаты $Xi=\backslash—d,\ x_2$ · d. Оно не является чистым, но примесь чуждого элемента мала в меру малости d. В случае, когда селекционные преимущества не очень велики ($k_x—k_2$^a), стационарное состояние расположено в середине разрешенного отрезка, т. е. при Xi»x$_2$«0,5. Таким образом, учет мутаций может привести к качественному изменению поведения, что является следствием недостаточной грубости системы (2.10) (и, соответственно, модели (2.3)). Это означает, что процесс отбора вообще не имеет места; он в этом случае не является помехоустойчивым.

Модель с антагонистическим взаимодействием в симметричном варианте (2.6) примет вид

$$dxjdt=(\backslash—a)*!—x_x x_2+ax_2, \qquad dxJdt=\{\backslash—a)x_2—x_x x_2+ax_x \qquad (2.11)$$

Симметричные состояния $x_1 = x_2 = 0$ и $x_1 = x_2 = 1$ здесь, как и прежде, неустойчивы; устойчивыми являются состояния $x_\pm$ > оо, x_2 > a и x_2 >оо, $Xг$—>~a. Эти состояния не являются абсолютно чистыми, однако, относительная примесь «чуждой» популяции, т. е. величина $xjxi$ (или $x_г/x_2$), стремится к нулю. Таким образом, помехоустойчивость процесса велика.

Модель (2.8) с учетом помех приобретает вид

$$\frac{\iota'}{dt}L = k_1 x_1 - k_1 x_1^2 - x_2 x_1 x_2 - ax_1 + \alpha x_2, \qquad (2.12)$$

$$\frac{~17}{dt} \;\sim\sim\; fin\ Aл \;—\; Н\ ^Л'У \;\sim\sim\sim\; Л\ »\ Л/1\ л,2 \;\sim\sim\sim\; САЛО \;\sim T\sim\; \alpha x_1.$$

Здесь, как и выше, считаем, что k_2~>k^ $кС>11_ъ$ x_2>&$_2$. В случае X]<;/г$_2$ система (2.12) имеет одно устойчивое состояние при $x_г$ = = 1—2a//e! и $x_2=a/x_1$. Оно не чистое, но примесь мала в меру малости a, это совпадает с результатом модели (2.10). В случае x_x>/г$_2$ (и, следовательно, в случае малых селекционных преимуществ: k^ko^k, X!?»$x_г$«x) имеется четыре стационарных точки: 1) $x_л$ = $=x_2=0$, 2) $x_l=x_2=k/(k+>i)$, 3) л'$_1$ = Г—2«/7г, л:$_2$= a/x и 4) $x_2=\backslash—2alk$, x_x= a/x.

Два последних состояния устойчивы и описывают почти чистые популяции: относительная примесь чуждого элемента мала в меру малости *a*. Этот результат близок к результату модели (2.11); отличие лишь в том, что там относительная примесь стремится к нулю.

Итак, наличие антагонистического взаимодействия обеспечивает достаточную помехоустойчивость процесса образования единого кода даже в случае весьма малых селективных преимуществ «выбранного» варианта над другими. В отсутствие антагонистического взаимодействия и при малом селективном преимуществе помехи полностью разрушают процесс.

Отметим, что при учете помех ни один процесс не ведет к образованию абсолютно единого кода: неоднозначность сохраняется в малой доле. Уместно упомянуть в этой связи недавно появившиеся данные [16, 17] о наличии в биосфере редких случаев неоднозначности кода. С нашей точки зрения, они свидетельствуют в пользу варианта, учитывающего антагонистические взаимодействия, конкуренцию за субстрат и наличие помех.

Весь процесс от стадии «бульона» до образования объектов единого кода часто связывают с возникновением биологической информации и уменьшением информационной энтропии. Рассмотрим это подробнее.

Для характеристики совокупности объектов различного типа можно ввести величину типа энтропии:

$$S = k \ln \Gamma,$$

где k — постоянная Больцмана и Γ — статистический вес, т. е. число различных способов, которыми можно осуществить данное состояние. Это число равно

$$\Gamma = n![n_1!\; n_2! \;\ldots\; n_N!]^{-1}.$$

Здесь n_j — число объектов j-го типа и $n = \sum_{j=1}^{N} n_j$ — полное число объектов. Используя формулу Стирлинга, можно записать уравнение для энтропии в виде

$$S = -nk \sum_{j=1}^{N} p_j \ln p_j,$$

где $p_j = n_j/n$ — относительная доля объектов j-го типа. Относительная энтропия (приходящаяся на один объект) равна

$$\sigma = S/n = -k \sum_{j=1}^{N} p_j \ln p_j. \qquad (2.13)$$

Введенная энтропия характеризует степень разупорядоченного состояния лишь по некоторым выделенным степеням свободы, именно по тем, которыми отличаются рассматриваемые объекты (в нашем случае — по положениям нуклеотидов в биспиралях). Эта энтропия не совпадает с физической энтропией, но она связана с полным количеством информации соотношением

$$S/(k \ln 2) + I = I_{\max},$$

где I — информация, заключенная в системе в данный момент, и $I_{\max}$ — максимально возможная информация (т. е. информационная емкость). Уменьшение информационной энтропии означает увеличение информации (см. гл. 12).

Нетрудно убедиться в том, что удельная энтропия (2.13) в результате процессов отбора уменьшается и в конце конвергентной эволюции обращается в нуль. Рассмотрим первую стадию. Число мыслимых различных биспиралей длины m равно $N=i^m$. В случае, если бы самопроизвольно синтезировалось одинаковое количество молекул всех типов, величины a, были бы порядка 4~'л и энтропия (2.13) была бы равна a -It In Ж= -km In 4.

Если смогли синтезироваться не все возможные последовательности, а только N' из них ($N'<iN$, но ЛГ^>1), то удельная энтропия меньше. В течение процесса отбора (или выбора) энтропия уменьшается, что можно проследить на моделях (2.7) и (2.9). В конце процесса отбора (или выбора) мы имеем состояние, в котором все $Pj=O$, кроме одного, равного единице. Удельная энтропия такого состояния равна нулю. Физическая энтропия системы (связанная с иными степенями свободы) всегда увеличивается, поскольку процессы термодинамически неравновесны.

Уменьшение энтропии (2.13) в фазе выбора кода означает просто увеличение информации. Оно происходит из за неустойчивости симметричного состояния. Именно благодаря неустойчивости малые случайные отклонения приводят к большому эффекту.

Таким образом, инициатором возникновения информации здесь можно считать случайность, но на этом этапе она может проявиться благодаря неустойчивости симметричного динамического решения. Вывод о роли неустойчивости является достаточно общим и относится не только к рассмотренной выше конкретной простейшей модели. Например, аналогичная ситуация имеет место при динамическом описании процессов дифференциации ткани. Любая динамическая система, способная к повышению своей информации, должна проходить в своем развитии через неустойчивые состояния.

В заключение этого параграфа обсудим характер информации, возникающей к концу конвергентной фазы. Обычно под биологической информацией понимают записанные в ДНК сведения о структуре п свойствах белков. При этом подразумевается, что одним кодом может быть записана информация о нескольких различных белках, выполняющих различные функции. В нашем случае имеется лишь один сорт белка, и других на этом этапе еще не существует.

Проводя аналогию с лингвистикой, можно сказать, что в современной биосфере на основе единого алфавита записывается много разных слов и их сочетаний. В обсуждаемый момент было записано лишь одно слово и других слов не было. Смысл этого слова (если можно говорить о смысле одного слова, когда других слов не существует) сводится к понятию «жизнь», На примере этого слова был выбран единый для всего живого алфавит. Таким образом, биологическая информация в полном смысле еще не возникла, создалась лишь необходимая база для ее записи — единый алфавит.

§ 3. Дивергентная эволюция

Рассмотренный этап эволюции является конвергентным. На следующем — дивергентном — этапе необходимо описать процесс возникновения нескольких различных популяций из единого предшественника — однородной популяции простейших гиперциклов. При этом нужно предусмотреть появление нескольких белков с новыми и различными свойствами и соответствующее увеличение генома при сохранении отобранного варианта кода.

В соответствии с принципом эволюционной непрерывности мы должны сделать следующие шаги. 1. Указать физические причины перехода к дивергентной эволюции, т. е. те факторы, которых не было раньше и которые появились к началу дивергентной фазы. 2. Предложить механизм, обеспечивающий дивергентную эволюцию. Этот механизм должен возникать на основе прежнего и не препятствовать выполнению прежних функций. 3. Продемонстрировать на математической модели возможности работы предложенного механизма.

Непосредственной причиной перехода к новому этапу являются истощение запасов общих для простейших гиперциклов субстратов (нуклеотидов и аминокислот) и необходимость перехода на питание новыми субстратами. Таковыми могли быть: химические предшественники нуклеотидов и аминокислот и продукты гидролиза себе подобных объектов, потерявших по тем или иным причинам способность к авторепродукции (мертвых). Для этого необходимо, чтобы в «усложненном гиперцикле» присутствовали, помимо репликазы, белки ферменты с иными функциями: синтетической и (или) гидролитической.

Отсюда ясны трудности, возникающие при рассмотрении возможного механизма дивергентной стадии. Вероятность образования белка фермента с новой функцией — того же порядка, что и вероятность случайного образования репликаз, т. е. И^~10~"^{60}, что соответствует информации л;200 бит.

Возникновение белка фермента с новой функцией за счет последовательном) накопления мутаций, каждая из которых закрепляется в потомстве, также невозможно. Действительно, в потомстве закрепляются мутации (т. е. новая информация), дающие эволюционные преимущества. Малые изменения в геноме только тогда дают преимущества, когда они ведут к количественному улучшению функций уже имеющихся белков. Такой процесс можно назвать микроэволюцией и он существен в конвергентной фазе. В данном же случае речь идет о качественно новой функции, которая может появиться только в результате многих мутаций, каждая из которых эволюционных преимуществ не дает. Иными словами, для появления белка с новой функцией необходимо сделать качественный ска чок («большой скачок»), который можно назвать актом макроэво люции.

Предположить, как в предыдущем случае, возможность синтеза нового белка по принципу «гетерогенного катализа» здесь также нельзя, поскольку информация о нем должна закрепиться в потом стве и реализоваться с помощью аппарата трансляции. Наконец, необходимо учесть, что информация о белке репликазе должна сохраниться.

Несмотря на указанные трудности, можно представить себе реалистический и не маловероятный процесс образования новых белков ферментов. Обсудим основные его этапы. Прежде всего образовались ассоциаты из многих тождественных гиперциклов. В частности, таким ассоциатом может служить каждый коацерват (или микросфера). Можно (но не обязательно) предположить далее, что ДНК их объединяются, образуя длинную цепь из многих повторов. При этом число нуклеотидов в цепи много больше «эф фективного» числа я = 96, оцененного выше (см. (2.1)) *). Роль ас социаций в эволюции обсуждалась уже неоднократно [18], и эта ги потеза представляется естественной и вероятной. Изменения генома за счет мутаций имели место не во всех частях. Благодаря этому воз никала возможность получать (за счет мутаций) белки с новой функ цией, сохраняя вместе с тем белки с прежней функцией.

Наиболее острый вопрос: как на этом этапе преодолевалась труд ность «информационной малости», мы обсудим отдельно в гл. 12. Здесь упомянем основную идею решения проблемы: для получения белка с новой функцией при наличии белка с прежней (хотя и ка чественно иной) функцией можно использовать большую часть ин формации, заложенной в прежнем белке. Иными словами, все белки ферменты, несмотря на различие функций, в чем то одина ковы. В результате упомянутых процессов могли образоваться две разные популяции, обладающие одинаковым кодом, но содержащие белки, способные перерабатывать разные субстраты.

Рассмотрим с помощью модели возможные варианты их сосуще ствования. Воспользуемся для этого симметричной моделью типа (2.3) с учетом динамики субстратов. Запишем модель в виде

$$dx_1/dt=s_1xi—x\backslash—x_xx_2,\qquad dx.Jdt=s_ix_2—x\backslash—x_{г}x_2\backslash \qquad (2.14а)$$

$$ds_1/dt=(\backslash/r_s)\{v—SiX_1—s_1),\qquad ds_2/dt=(l/T_s)(v—s_2x_2—s,). \qquad (2.146)$$

Здесь первые два уравнения отличаются от (2.3) тем, что члены репродукции пропорциональны концентрациям «своего» субстрата (s_x и s_2). Антагонистическое взаимодействие отсутствует, поскольку на этой стадии обе популяции, $x_{\pm}$ и x_2, используют один код. Отри

*) Эту гипотезу в принципе можно проверить экспериментально. Действи тельно, с развиваемой точки зрения современные структурные гены (содержащие тысячи нуклеотидов) возникли в результате ассоциации десятков тождественных белков с последующей мутацией их. Воспоминание о блочном происхождении должно сохраниться в виде корреляций. В настоящее время число расшифро ванных последовательностей ДНК. еще мало и их корреляционный анализ затруд нен. Не исключено, однако, что в ближайшем будущем это станет возможным.

нательные члены типа —лг,%, $—x_v x_2$, как и в (2.3), описывают как самоподавленне, так и взапмоподавлеппе за счет эффекта тесноты, конкуренции за общий субстрат и т. д. Два последних уравнения описывают изменение концентрации субстратов; члены v — источ ники, члены SjXi и s_2X2 — потребление и последние члены — спон танный распад субстратов. Величина T_s — характерное время из менения субстратов; время развития популяций принято за едини цу. Коэффициенты k_x и k_2 приняты одинаковыми н модель записана в безразмерной форме.

Как было показано выше, при избытке субстратов (т. е. при постоянной их концентрации) модель становится негрубоп̈ и вы рожденной. Снятие вырождения (случай $к$^$фк._2$) ведет к выживанию одной популяции. Сосуществование в этом случае невозможно.

В модели (2.14) имеются два разных режима в зависимости от величины T_s. При малом T_s субстраты быстро приходят в равно весие с популяциями, подсистема (2.146) устойчива и, пользуясь теоремой Тихонова, можно свести (2.14а) к системе вида

$$dx_1/dt=x_1[v/(l+x_1)—x_1—x_2],$$
$$dxM=x_tW/(l+x_t)—x_i—x_1]. \qquad (2.15)$$

Система (2.15) имеет одно устойчивое стационарное состояние при одинаковых x: $x_1 = x_i = {}^1/_2$ (j/1 + 2v — 1), и три неустойчивых состояния: (0, 0), (x, 0), (0, x), где $x = {}^1/_i$ (j/1 f 4v — 1). Весь положи тельный квадрант является областью притяжения устойчивого сим метричного состояния. Это означает, что даже если вначале x_x велико, а x_2 мало (зарождение новой популяции), последнее будет возрастать до состояния равноправного сосуществования. Таким образом, модель описывает дивергентный процесс. При этом модель достаточно груба (в отличие от (2.3)) и, следовательно, эти выводы остаются качественно справедливыми и в несимметричном случае.

При большом т„ (T_s^>1) «быстрыми» переменными являются $x_г$ и x_2. Подсистема (2.14а) имеет два стационарных состояния: 1) $x_г$ = = Si, $x_2==0$ и 2) JCi=O, $x_2=s_2$, из которых первое устойчиво при s^Si и второе — при s ^s^

Отсюда следует, что применить теорему Тихонова во всем диа пазоне изменений s_1 и s_2 нельзя. Можно, однако, исследовать модель на отдельных устойчивых отрезках.

Пусть вначале Si>s_2; тогда подсистема (2.14а) быстро приходит в состояние $Xi— Si$ и $x_г\sim 0$, а переменные s_t и s_2 медленно изменяются по закону

$$ds_1/dt = (l/T_s)(v — sl—s_1),$$
$$ds_t/dt = (l/x_3)(y\ s_a). \qquad (2.16)$$

Величина s_2 при этом возрастает, а s_r убывает; в некоторый момент времени они уравниваются. При этом состояние 1) теряет устойчи вость и система переходит в состояние 2), т. е. $x._2$ резко увеличи вается. После этого величины $x_л$ \\ x_2 меняются ролями и процесс повторяется: в этом случае популяции сосуществуют в колебатель ном релаксационном режиме.

Таким образом, уже на первых этапах можно видеть проявление свойств, характерных для процесса эволюции в целом. Именно, конвергентная стадия сменяется дивергентной; образуются разные популяции (виды), способные сосуществовать как в стационарном, так и в колебательном режимах, и т. д.

Более детальное рассмотрение дальнейших этапов эволюции выходит за рамки нашей книги.

§ 4. Модели развития организма

Процесс развития организма в целом схож с процессом эволюции; это послужило основанием для утверждения: онтогенез есть повторение филогенеза. Сейчас, однако, ясно, что это нельзя понимать буквально, поскольку между ними есть весьма существенные различия.

Напомним кратко основные черты онтогенеза, акцентируя внимание на свойствах, важных для построения модели.

После оплодотворения начинается дробление яйцеклетки. При этом общая биомасса почти не изменяется, но число клеток увеличивается на два три порядка. На этой стадии, называемой бластулой, все клетки мало отличаются друг от друга и практически взаимозаменяемы. Отличие тем не менее существует, оно связано с неравномерностью распределения веществ в плазме яйцеклетки еще до оплодотворения и с неоднородностью поверхности.

За бластулой следует стадия гаструлы. При этом происходит изменение формы клеточного ансамбля, образуется внутренняя полость («желудок»), связанная с внешней средой узким проходом. Одновременно с этим происходит и разделение клеток по функциям — первый акт дифференциации. Образуются разные сорта клеток: внутренний слой (мезодерма) и внешний (энтодерма). При этом клетки разных тканей уже существенно отличаются друг от друга. Таким образом, изменение формы организма и изменение метаболизма отдельных клеток связаны друг с другом. Тем не менее эти процессы часто рассматриваются отдельно; первый называется морфогенезом, второй — дифференциацией. Разграничение связано с тем, что для першго очень существенно взаимное влияние клеток друг на друга. Для моделирования его необходимо сразу рассматривать ансамбль клеток (см. гл. 11). При дифференциации влияние соседних клеток также существенно, но многие черты процесса можно понять, исследуя свойства отдельной клетки. Сточки зрения математической модели это значит, что в первую очередь нужно рассмотреть точечную модель.

Важно, что каждая из последующих стадий начинается лишь после завершения предыдущей. Способность ткани переходить к следующей стадии развития (степень ее подготовленности к этому) называется компетенцией.

Факторы, влияющие на дифференциацию и морфогенез, получили название индукторов, а само явление — название индукции. Индукторами могут быть самые разнообразные вещества **и** факторы, как биологического происхождения, так и чисто физические (точнее — физико химические). Например, переключение клетки может произойти в результате контакта ее с уже сформировавшейся тканью. Можно думать, что при этом из ткани в клетку поступают специфические биологические вещества (типа белков или кофакторов). Такие индукторы можно назвать специфическими.

С другой стороны, переключение могут вызывать: изменение кислотности, солевого состава, механические напряжения, электрический потенциал и т. п. Эти факторы называют физическими, дабы подчеркнуть их отличие от предыдущих.

При нормальном течении процессов дифференциации и морфогенеза индукция тоже имеет место. На ранних стадиях развития индукторами служат вещества плазмы яйцеклетки и ее оболочки (как уже упоминалось, они распределены неравномерно). На более поздних стадиях индукторами служат ткани, уже сформировавшиеся ранее. Способность к переключению по мере развития организма уменьшается: на стадии бластулы это происходит легко; ткани, возникающие позже, склонны к этому в меньшей степени. Клетки, способные к переключению, называются омнеопатентными (или тотепатентными).

Сопоставляя процессы онтогенеза и филогенеза, можно отметить следующее. В онтогенезе, так же как в эволюции биосферы, имеет место смена дивергентных и конвергентных стадий, которые протекают быстро по сравнению со стадиями «оформившейся» ткани. Число промежуточных форм, т. е. клеток, которые трудно отнести к той или иной ткани, в каждый момент времени мало, оно велико только в самый переходный момент дифференциации. Другими словами, как и в эволюции, соблюдается принцип дискретности конечных форм. В отличие от процессов эволюции, клетки в конвергентной фазе не отмирают, а перестраиваются. Это означает, что механизм конвергентных фаз основан не на отборе и вымирании, а на переключении.

Отмирание клеток в онтогенезе также имеет место, но играет меньшую роль, нежели в эволюции. Это различие учитывается при построении модели. Так, вымирание (уничтожение) нежелательных злеме!! ов описывалось членами типа $-x_iX_j$. В организме целесообразнее не уничтожать готовый «нежелательный» продукт, а препятствовать его появлению; в модели этому соответствует не увеличение отрицательных членов, а уменьшение положительных. Последнее, как это принято в биохимической кинетике, описывается мероморфными дробеподобными функциями. Иными словами, положительный член, соответствующий притоку какого либо компонента, представляет собою дробь, в знаменателе которой учтены эффекты ингибирования.

Важную роль в онтогенезе играет динамика субстратов. Выедание «своего» субстрата и обогащение пространства «чужим» способствуют переключению клетки в иной режим работы; этот эффект, важный в модели сосуществования видов, оказывается также существенным и в морфогенезе (см. гл. 11).

В эволюции биосферы можно также найти аналогию и явлению компетенции. Дело в том, что способность перейти в дивергентную фазу возникает не сразу, а лишь в связи с исчерпанием исходных субстратов, связанным с накоплением биомассы. При этом теряется устойчивость популяции к генетическим изменениям. Эмбриональная компетенция по существу означает потерю устойчивости к внешним воздействиям, в частности, к действию индуктора. Это связано с повышением уровня метаболизма клетки, который здесь является аналогом численности популяции.

Несмотря на наличие общих черт между онтогенезом и филогенезом, между ними существует весьма важное различие. В эволюции каждый акт разветвления связан со случайностью — появлением положительной мутации. В онтогенезе каждый шаг (в том числе и разветвление) предопределен. Процесс в целом динамический (или почти динамический) и, по возможности, защищен от случайных внешних влияний. Если в эволюции древние формы не знали, во что они превратятся, то в онтогенезе информация о строении взрослой особи уже содержится в оплодотворенной яйцеклетке. В связи с этим при моделировании развития не встает вопрос о малой вероятности каждого события (т. е. проблема информационной малости). Новая информация в онтогенезе хотя и возникает, но в гораздо меньшем количеств?, чем в эволюции. Зато встает другая проблема — каков механизм реализации генетической информации, позволяющий пронести ее от оплодотворенной яйцеклетки до взрослого организма; это главный вопрос биологии развития, его обсуждение мы продолжим в гл. 11.

В этом разделе мы рассмотрим модели дифференциации клетки — переключения ее с одного режима работы на другой без изменения количества генетической информации.

В биологии известны два разных типа переключения. Во первых, обратимое переключение, которое может осуществиться при жизни клетки и неоднократно. Примером может служить адаптация к новому субстрату. Одним из наиболее ярких свойств его является наличие лаг периода, в течение которого клетки не потребляют ни тот, ни другой субстрат. Именно на этом примере Жакобом и Моно [19] был исследован молекулярный механизм переключения у прокариотов. Во вторых, блокировка — необратимое (в течение жизни клетки) переключение, которое происходит при делении. Этот процесс исследован в работах Цанева и Сендова [20, П52]. (Там же предложен сам термин.) Примером необратимого переключения может служить дифференциация в кроветворной и иммунной системах. Здесь в каждом из поколений дочерние клетки отличаются от материнских, а клетки последнего поколения (например, эритроциты) вообще не делятся и по прошествии определенного времени отмирают. Динамические модели этих процессов рассмотрены в гл. 5.

Ниже мы рассмотрим модель элементарного акта переключения. Основная цель модели — выяснение общих принципов регулирования переключением. В соответствии с этим нужно: 1. Построить по возможности простую (базовую) модель, учитывающую молекулярные механизмы процесса и описывающую его основные свойства. Из изложенного выше ясно, что модель должна иметь триггерный характер и содержать нелинейные члены типа дроби. 2. На основе модели обсудить имеющиеся экспериментальные данные, наметить возможные пути дальнейшего исследования и ответить на вопрос, каковы основные принципы регуляции переключением.

Молекулярный механизм регуляции, предложенный Жакобом и Моно, сейчас широко известен. Напомним его основные этапы. Транскрипцией информации с гена управляет специальный участок — оперон: образование информационной РНК возможно, только если оперон открыт, и запрещено, если он зарепрессирован. Репрессия происходит в результате соединения оперона со специальным белком — репрессором, за синтез которого ответствен ген регулятор. Активность белка репрессора зависит от наличия ннзкомолекулярного соединения — корепрессора; только в комплексе с последним репрессор садится на оперон. В регуляторном плане наиболее важную роль играет корепрессор; он является продуктом процессов в плазме клетки и несет информацию о том, нужен ли синтез данного белка или необходимость в нем отпала.

Процесс регуляции у эукарпотов более сложен и громоздок. Так, имеется несколько оперонов (Еместо одного), каждый из которых может запретить транскрипцию; последняя начинается, только если получено разрешение от всех инстанций. При этом считывается длинный участок ДНК, содержащий несколько генов, кодирующих несколько белков. Информационная РНК подвергается далее цензуре: из нее вырезаются определенные участки и оставшиеся сшиваются. Кроме того, ядерные белки могут препятствовать транскрипции — блокировать геном. Информация о том, синтез каких именно белков должен быть запрещен, должна поступать из окружения через мембрану и плазму в виде низкомолекулярных соединений.

Перечисленные механизмы, которые иногда называют «молекулярной бюрократией», имеют целью затруднить переключение и тем предохранить клетку от слишком поспешных решений. При этом принцип регуляции остается прежним: подавление синтеза не нужных в данных условиях белков. В связи с этим для описания переключения у клеток всех организмов можно использовать общую базовую модель, основанную на принципах Жакоба и Моно. Параметры модели (например, порядок репрессии) могут существенно различаться. Новым элементом у высших, возможно, является эффект блокировки, который наиболее выражен у сложных организмов.

Итак, рассмотрим базовую модель, следуя [П47, 21]. Согласно Жакобу и Моно, мультистационарный (или триггерный) режим экспрессии генов возникает, когда две системы синтеза белков E_1 и E_2 связаны альтернативно. При этом продукт каждой из них, P_1 И P_2, является корепрессором для другой, так что при достаточно сильной репрессии может работать только одна из систем синтеза (другая при этом зарепрессирована).

Математическая модель этого процесса была построена и исследована в [21] (далее модель ЖМ). В конечном и безразмерном виде она достаточно проста и имеет форму

$$dxjdt — Aj(\ \ x\%)—дг_{1(} \quad (2.17а)$$

$$dx_2/dt = Л_2/(1+ л:?) —x_г. \quad (2.17б)$$

Эта модель была получена путем редукции (по Тихонову) полной системы, учитывающей упомянутые выше процессы. Полный вывод системы проведен в книге [П47].

Поясним смысл переменных и параметров модели ЖМ. Переменные АЇ и Хо — концентрации специфических метаболитов, например, корепрессоров — продуктов P_1 и P_2, в естественных для них единицах. Единицей времени здесь является характерное время ферментативных реакций — порядка минут. Параметр *n* отражает наибольший порядок реакций репрессии.

Параметры $Л_г$ и $Л_2$ — комбинированные, они зависят от субстратов Si и s_2 и от активности и содержания ферментов базового метаболизма. Дело в том, что при синтезе белков потребляется энергия (т. е. макроэргические соединения типа АТФ и ГТФ) и используются неспецифические субстраты — низкомолекулярные соединения, необходимые для синтеза аминокислот. Поэтому можно считать, что параметры $Л_х$ и $Л_2$ отражают уровень базового метаболизма (в частности, энергетического). В безразмерной модели ЖМ параметры A_x и $Л_2$ оба порядка единицы. В случае, когда обе системы синтеза одинаковы (потребляется одинаковое количество энергии и концентрации субстратов $s_х$ и s_2 тоже одинаковы), параметры Л^ ., равны друг другу и модель (2.17) симметрична. Этот случай наиболее прост и мы начнем с него.

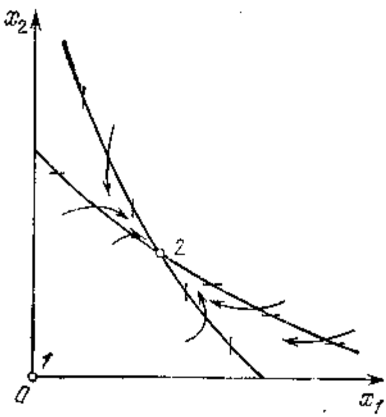


Рис. 2.6. Фазовый портрет системы (2.17) при $Ai—A_2\sim A$ и я = 1 имеется одно стационарное состояли:', соответствующее омнеопатентности.

Рассмотрим поведение модели (2.17) при различных значениях показателя *n*. При *n*=\ система имеет всего одно симметричное стационарное решение. Действительно, число стационарных состояний равно числу положительных вещественных корней уравнения

$$А\ 4\ .v—Л = 0, \quad (2.18)$$

которое при любых значениях $Л > 0$ имеет один положительный корень.

Фазовый портрет системы изображен на рис. 2.6. Из него видно, что имеется одна устойчивая особая точка типа узла; такая система не может работать как триггер.

Отсюда можно сделать первый вывод: для того чтобы система Жакоба и Моно была триггерной, необходимо, чтобы в процессах корепрессии участвовало несколько (две или больше) молекул продукта. С биологической точки зрения этот вывод не кажется неожиданным.

При я = 2 число стационарных состояний равно числу положительных вещественных корней уравнения

$$Л[1 + Л^2/(1+\wedge^2)^2]^{1} — * = 0. \qquad (2.19)$$

При Л < $Л_ь$ = 2 имеется всего одно решение $x = \bar{x} < C\backslash$, оно устойчиво. Фазовый портрет системы имеет тот же вид, что и на рис. 2.6 (особая точка — устойчивый узел). Система при этом не имеет триггерных свойств. При Л^2 появляются три стационарных состояния (рис. 2.7), крайние из них устойчивы (типа узла), среднее не устойчиво (седло). Величину $\bar{x}_x$ = 1 также можно считать бифуркационным значением стационарных концентраций. Устойчивый узел преобразуется в седло и в его окрестности возникают два устойчивых узла. В терминах теории катастроф эта бифуркация соответствует сборке.

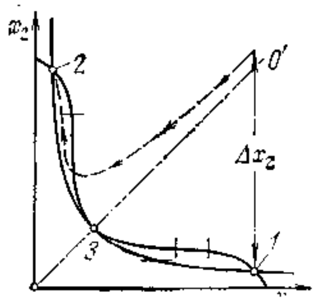


Рис. 2.7. Фазовый! портрет системы (2.17) при *n=2*, $A_г$= =A_2=*A*=2. Имеется три стационарных состояния, *1* и *3* — устойчивы. Пунктир — траектория системы при силовом переключении.

Отсюда можно сделать второй вывод: триггерный режим в модели ЖМ возникает только при больших значениях Л, т. е. при достаточно высоком уровне базового метаболизма.

Обратимся снова к фазовому портрету триггерного режима (рис. 2.7). В устойчивой точке *1*, соответствующей работе в первом **режиме,** величина $\bar{x}_2$ много меньше $\bar{x}_и$ но не равна нулю (обратная ситуация — в точке *2).* Величину $\bar{x}j\bar{x}_2$ можно назвать амплитудой триггера *F.* Эта важная характеристика отражает полноту переключения, т. е. показывает, насколько один из режимов отличается от другого. Практически, как правило, переключение считают «полным», если амплитуда его / ^ Ш ^{2}. В рассматриваемой модели (л= 2) амплитуда зависит от параметра *A.* Вблизи точки бифуркации *(Ата* »2) амплитуда не очень велика и переключение нельзя считать «полным». Однако уже при Л = 10 переключение практически будет «полным».

Другая независимая характеристика — «грубость» триггера. Она отражает чувствительность фазового портрета к изменению параметров. Лучшее представление о «грубости» можно получить из самого фазового портрета: если главные изоклины расположены близко друг к другу и для их «перехлестывания» необходимо сравнительно небольшое изменение параметров — такой триггер можно считать «не очень грубым». При *гф>1* грубость увеличивается и в пределе изоклины пересекаются под прямым углом. Таким образом, грубостью триггера управляет параметр *n* — порядок реакции репрессии.

Третью характеристику можно назвать глубиной переключения. Представление о ней дает расположение особых точек на фазовом портрете. В нашем случае седловая точка ближе к началу координат, чем любая из устойчивых. Мерой глубины можно считать отношение

$$_Y = (\bar{x}_1 + 7_2)_{b2} (2\bar{x})^{1}, \qquad (2.20)$$

где (xx+л;^!, $_2$ — сумма переменных в точках *1* или *2* и *2х* — то же в седловой точке *3.* Величина *у* растет при увеличении интенсивности метаболизма *А;* ниже мы увидим, что параметр *у* связан с глубиной и продолжительностью лаг периода.

В несимметричной модели качественная картина сохраняется, но характер бифуркации несколько меняется. В этом случае имеются два параметра $A_г$ и A_2; триггерный режим наступает только тогда, когда каждый из них больше двух. При этом фазовый портрет теряет симметрию и сильно искажается даже при небольшой разнице А= |Л$_2$—^iN$l вследствие недостаточной грубости системы.

Так, при Л2=3 бифуркация имеет место при $A_1=2{,}7$. При этом имеются стационарное состояние преимущественного синтеза продукта P_2 (состояние *2:* $x_2=2{,}8$, *Ху—0,3)* и два слившихся состояния (изоклины касаются друг друга) при $x_2=0{,}7$ и $x_1 = 1{,}8$. При *Ai<2,7* имеется только одно состояние *2;* при *Аг> 2,7* имеются три состояния, среднее из них типа седла и крайние — узловые. При дальнейшем увеличении *Ay* средняя точка движется влево и при $A_j{}^\wedge A_2$ сливается с левой точкой и обе исчезают. Остается только одно правое состояние /, в котором $\bar{x}_г$ велико и $\bar{x}_2$ мало. На языке теории катастроф обе бифуркации соответствуют складке.

§ 5. Силовое и параметрическое переключение

Пусть система устойчиво работает в первом режиме: x_2 мало, *х у* велико (см. рис. 2.7). Возникает вопрос, можно ли переключить ее во второй режим, и как это сделать. Есть два различных способа переключения. Первый способ заключается в добавлении продукта x_2 так, чтобы концентрация его изменилась на $Аx_2$ и изображающая точка пересекла сепаратрису. Необходимое для этого количество добавляемого продукта (а также изменение концентрации x_2) должно быть достаточно большим. После добавления продукта изображающая точка сама устремится к устойчивому положению *2,* и система окажется переключенной. Какое время нужно затратить на изменение концентрации — в данном случае не существенно; это время может быть и очень малым.

Этот способ условно можно назвать силовым, по аналогии с ме ханическими системами, в которых любое непосредственное изме нение динамических переменных ассоциируется с приложением внешней силы (точнее, импульса). С математической точки зрения это означает, что в правой части уравнения (2.176) для x_2 в течение короткого промежутка времени *At* действовал мощный источник продукта x_2 — сторонняя сила. С биологической точки зрения та кой способ переключения можно назвать специфическим, поскольку речь идет о добавлении конкретного интермедиата метаболизма.

Другой способ переключения заключается в изменении пара метров системы. Рассмотрим его подробнее. Пусть в системе, ус тойчиво работающей в режиме *1* (см. рис. 2.7), в момент времени *ti* мы изменили параметры: увеличили, например, A_2 или уменьшили Ль При посте пенном изменении отношения *AJAt* фазовый портрет сис темы искажается. Две точ ки — устойчивый узел *1* и

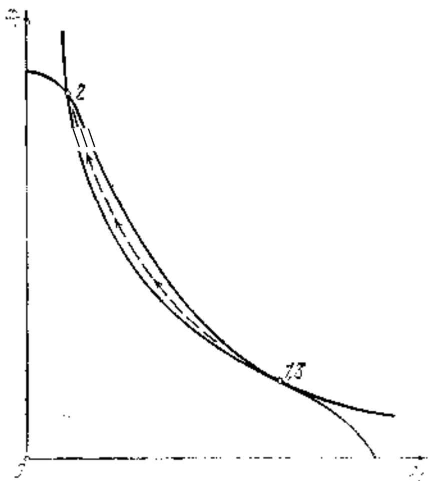


Рис. 2.8. Бифуркационное состояние не симметричной модели (2.17) при $/4_2=3$, i4i~3. Пунктир — траектория системы при параметрическом переключении.

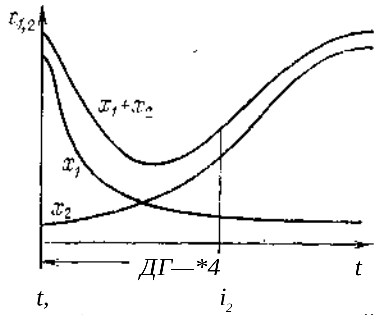


Рис. 2.9. Изменения концентраций *Xi* и $\#_2$ и суммы *xi~* x_2 при парамет рическом переключении.

седло *3* — приближаются друг к другу и аннигилируют (рис. 2.8). По существу, имеет место бифуркация триггерного типа, но, в от личие от рассмотренного выше случая, картина резко несиммет рична и точка *2* почти не изменяет своего положения. После дости жения бифуркационного значения система, оказавшаяся в поло жении /, уже сама движется к единственной оставшейся устойчивой стационарной точке *2.* Траектория ее движения изображена на рис. 2.8 пунктиром. Важно отметить, что эта траектория всегда расположена между изоклинами и, следовательно, проходит близко к координатным осям (в меру близости к осям самих главных изо клин). После того как изображающая точка подойдет близко к по ложению *2* (точнее, попадет в сферу влияния точки *2)*, в момент t_2 можно вернуть параметрам их прежние значения; фазовый портрет при этом восстановится, но система окажется в положении *2* и будет продолжать устойчиво работать во втором режиме.

Течение процесса переключения во времени можно проиллюстрировать рис. 2.9. В отличие от предыдущего случая, время воздействия $AT=t_2—t_x$ в данном случае не может быть очень малым; оно должно быть больше времени, необходимого системе для прохождения участка траектории, показанного на рис. 2.8 пунктиром. Подчеркнем, что при таком способе управления в течение всего времени переключения система по существу не является триггерной; имеется всего одно устойчивое стационарное состояние, к которому и стремится изображающая точка. В качестве «воспоминания» о триггерности остается резкость переходов, тем бóльшая, чем больше была амплитуда триггера.

Этот способ переключения можно назвать параметрическим, поскольку непосредственному изменению подвергаются не динамические переменные, а параметры системы. С биологической точки зрения изменение параметров может быть достигнуто за счет изменений субстратного снабжения. Изменения отношения $A_2!A_г$ можно достичь и другими неспецифическнми воздействиями: изменением рН, температуры и т. п., поскольку в общем случае параметры разных систем по разному зависят от внешних условий. В этой связи подобный способ переключения можно назвать также неспецифическим.

Представляет интерес сопоставить основные характеристики специфического (силового) и неспецифического (параметрического) переключений. Уже упоминалось, что при достаточно большой амплитуде триггера величина $\&.x_г1x_2$ при силовом переключении тоже велика. В то же время амплитуда параметрического переключающего воздействия (т. е. величина ДЛ/ $Л_1$=($Л_2$—A^lAi) существенно меньше. Другое отличие состоит в том, что для силового переключения необходимо мощное импульсное воздействие — удар, в то время как параметрическое переключение может (и должно) вестись в более мягких условиях. Напрашивается вывод: с биологической точки зрения параметрическое (неспецифическое) переключение более удобно и целесообразно, чем силовое. К обсуждению этого вопроса мы еще вернемся.

Важно подчеркнуть некоторые особенности переходного процесса при параметрическом переключении [221. Из рис. 2.9 видно, что в течение времени АТ уровень метаболитов обоих режимов падает. Имеет место лаг период, в котором оба режима «выключены». Это обстоятельство нам представляется не случайным, а характерным для процессов переключения. Физический смысл его в следующем: системе выгодно сперва выключиться из исходного режима, а потом включиться в конечный, но не наоборот.

Механизмы необратимого переключения, или блокировки, были исследованы (как экспериментально, так и теоретически) в работах Цанева и Сендова [20, П52]. Главную роль при этом играют ядерные белки (как основные — гистоны, так и кислые); они взаимодействуют с зарепрессированным геном и образуют плотную оболочку. Ген оказывается полностью выключенным, и обратить этот процесс, т. е. снова активировать ген, можно только при особых (вообще говоря, исключительных) обстоятельствах. Таковые если и возникают, то только при делении клетки (в стадии митоза). В работе [20] была предложена полная модель процесса, содержащая более десяти переменных и множество параметров; она исследовалась на ЭВМ. Далее, для упрощения было сделано пред положение о том, что процессы блокировки имеют резкий характер, т. е. каждый элемент системы работает по принципу «да — нет». При этом модель, естественно, перешла в класс дискретных авто матов и в такой форме исследовалась в работах [23].

Оставаясь в рамках динамических систем, целесообразно рас смотреть минимальную модель (точнее, дополнение к модели ЖМ), учитывающую эффект блокировки (что и было сделано в работе [24]). В качестве исходных положений можно принять, что

а) вероятность блокировать оперон пропорциональна вероят ности застать его в зарепрессированном состоянии, т. е.

$$d0_b/dt = f_t0_t—a0_b. \qquad (2.21)$$

Здесь $O_г$, $O_ъ$ — вероятность застать оперон зарепрессированны.м и заблокированным соответственно; $—aO_ъ$ — вероятность дебло кирования (а<^1).

б) Коэффициент пропорциональности $/_г$ зависит от концентра ции блокирующих факторов *z* и эта зависимость достаточно резкая и насыщаемая, т. е.

$$/_г = /„г\ 7(1+2^м), \qquad m > 2, \quad f_afal. \qquad (2.22)$$

в) Синтез блокаторов z весьма слаб в омнеопатентиом режиме (когда $x_г$~x_2да1) и резко усиливается при высокой суммарной кон центрации специфических компонентов, т. е.

$$dz/dt = a(x_, + x_2)^k—гг. \qquad (2.23)$$

Здесь $a(x_1{}^Jrx_2)^k$ — скорость синтеза и *вг* — скорость распада бло каторов при Xi^ax_2v\; оба процесса протекают медленно (а<^1, е<^1, но е<<С«).

Учитывая, что процессы на уровне гена — быстрые, а синтеза и распада блокаторов — медленные, можно исключить переменную $O_ь$, а переменную *z* рассматривать в рамках схемы ЖМ как медлен но меняющийся параметр.

Опуская промежуточные выкладки, приведем модель ЖМ (2.17) с учетом блокировки в форме

$$dxjdt = 4/(1 + Cx\%)—x_1, \quad dxJdt = Aj(\backslash + Cx1)\ x_2, \qquad (2.24)$$

где параметр С=1 г(1+/<А~^{1})г^{яг}ж1+/ог"!а~^{1} является функцией *г*, а изменение последней задается уравнением (2.23). Вначале при г<<51 имеем *C*=\, а при г^>1 параметр С5§>1.

Модель (2.24) в каждый момент времени может быть сведена к (2.17) заменой переменных: $x_{1л\ 2} > x'_{lt\ 2} = x_{ly\ 2}\ Ci''$, $A_{lt\ 2}$ » $A'_{lt\ 2}$ = $=A_{li\ 2}\ C^xl^n$. При этом свойства модели ЖМ сохраняются, но пара метры $A'_{u\ 2}$ уже зависят не только от уровня метаболизма, но и от блокаторов. Так, при достаточно большом значении *z* (и, следова тельно, $\overline{X}i+.\overline{v}_2$), когда система находится в триггерном режиме, уровень метаболизма может быть понижен до значения $A < 2$, но в то же время триггерный режим сохраняется, поскольку $A' =$ = ЛС$^{1/}$" > 2. Отметим, что в модели (2.17) уменьшение уровня метаболизма неизбежно ведет к воссозданию омнеопатентного режима.

Отсюда ясен биологический смысл эффекта блокировки: в сложном и развитом организме, где большинство генов каждой клетки зарепрессировано, благодаря блокировке снимается необходимость тратить энергию на поддержание высокого уровня базового метаболизма. С другой стороны, блокировка снижает адаптабельность каждой клетки. Следует ожидать в этой связи, что у низкоорганизованных организмов эффект блокировки либо отсутствует, либо выражен менее ярко.

Сопоставим теперь результаты модели с процессом дифференциации. Прежде всего нужно сравнить биологические и математические термины. При этом нужно учитывать, что в развивающемся организме такие величины как интенсивность метаболизма, степень блокировки и др. медленно меняются со временем. Следовательно, параметры модели (и в первую очередь параметр A) медленно увеличиваются; это и является причиной качественного изменения поведения модели, усложнения системы, т. е. ее развития.

Вначале при малом значении A имеется единственный устойчивый стационарный режим. Этому состоянию модели естественно сопоставить понятие омнеопатентного состояния. Мультистационарному (триггерному) состоянию можно сопоставить понятие компетентной ткани, поскольку только в этом случае клетки способны переключаться в иной режим работы. Бифуркационное состояние следует трактовать как момент возникновения компетенции к дифференциации. Важно подчеркнуть, что приобретение компетенции связано с неустойчивостью.

Понятию индукции в модели следует сопоставить внешние по отношению к рассматриваемой клетке воздействия. В реальном развивающемся организме они могут быть обусловлены влиянием других клеток и других тканей.

В модели четко различаются два разных типа индукции: специфический и неспецифический. Силовому воздействию следует сопоставить специфическую индукцию. Неспецифической индукции соответствует параметрическое воздействие, при этом в модели его можно рассматривать и как способ повышения компетенции; таким образом, эти два понятия смыкаются. Отсюда следует, что и в природе отличить неспецифическую индукцию от повышения компетенции невозможно и, по видимому, не нужно. Отметим, наконец, что в момент, когда рассматриваемое состояние становится неустойчивым, переход в любое из возможных устойчивых состояний происходит под влиянием малых флуктуации. В этом случае система вообще не нуждается в индукторе.

Рассмотрим теперь акт дифференциации в симметричной и несимметричной моделях. В первом случае $A_x = A_г = A$. В момент, когда A достигает значения 2, переходное состояние становится неустойчивым. Под влиянием малых случайных флуктуации клетка «выбирает» одно из возможных устойчивых состояний. При дальнейшем увеличении интенсивности метаболизма и возникновении эффекта блокировки это состояние закрепляется «навечно».

В отсутствие взаимодействия каждая клетка «выбирает» один из возможных режимов случайно. Однако в реальных условиях взаимодействие всегда имеет место; это мы обсудим ниже (в гл. 11). Забегая вперед, отметим, что в этом случае образуется не случайная, но детерминированная структура (так называемая диссипативная структура).

В несимметричной модели, например, если $A_1 > A_2$, даже в омнеопатентном состоянии, когда оба параметра малы, единственный устойчивый режим работы ближе к состоянию *1* (т. е. $\bar{X}_1 > \bar{X}_2$). Можно сказать, что предетерминация существует изначально. При увеличении A_x и A_2 и достижении бифуркационного значения исходное состояние остается устойчивым, и другой возможный режим возникает в удаленной от первого области фазового пространства, что видно из рис. 2.8. Несмотря на наличие компетенции к работе в ином режиме, переключение может быть осуществлено только силовым образом, т. е. действием сильного специфического индуктора. При параметрическом переключении устойчивость исходного режима теряется в момент, изображенный на рис. 2.8. При этом, однако, исчезает и само исходное состояние и состояние *2* остается единственно возможным. Таким образом, в популяции клеток без взаимодействия и сильной специфической индукции все клетки работают в одинаковом режиме. Ситуация сильно меняется при учете взаимодействия; причем даже без сильной индукции возможно образование слоев из клеток, дифференцированных в различных направлениях. Несимметричная модель занимает в параметрическом пространстве более широкую область, нежели симметричная. (Равно, как и катастрофа типа складки по сравнению со сборкой.) Так, альтернативный синтез белков, выполняющих разные функции и использующих разные субстраты, в общем случае должен описываться несимметричной моделью.

Прямое сопоставление результатов модели дифференциации с имеющимися экспериментальными данными затруднено. Во первых, модель является качественной, она не претендует (и не может претендовать) на полное количественное описание. Во вторых, параметры (и переменные) модели являются комбинированными, т. е. зависят от множества факторов (как специфических, так и неспецифических), которые в эксперименте трудно все учитывать. В этой ситуации ценность представляют качественные результаты модели. К таковым относится утверждение о корреляции между состоянием базового метаболизма и появлением компетенции к дифференциации. Это утверждение проверяемо, поскольку дифференциация представляет собою яркое событие, регистрируемое визуально. С другой стороны, базовый метаболизм скоррелирован с энергетическим. В качестве критерия уровня последнего можно использовать либо содержание в клетке свободных радикалов, либо величину окислительно восстановительного потенциала. Эти два теста хорошо коррелируют, как было покачано 125) на примере развития морского ежа Sea Urechin.

Корреляция между дифференциацией и базовым метаболизмом изучалась в работе [241 на примере развития пресноводной гидры и морского ежа. Было обнаружено, что концентрация свободных радикалов в теле гидры действительно сильно возрастает в момент дифференциации гипостомы. То же имеет место при развитии морского ежа в период гаструляции. Более того, отмечалось повышение локальной концентрации радикалов именно в местах образования дифференцированных тканей. Вместе с тем была замечена разница в поведении гидры и морского ежа, связанная, по видимому, с уровнем организации.

У низкоорганизованных организмов (гидра) уровень метаболизма после дифференциации остается достаточно высоким в течение всей жизни. У более организованных (морской еж) индекс метаболизма в дальнейшем (на стадии нейрулы) снова падает почти до исходного уровня. Последнее обстоятельство свидетельствует в пользу того, что у высокоразвитых организмов имеет место эффект блокировки.

Эти данные, во первых, согласуются с теоретическими (модельными) представлениями и, во вторых, открывают возможность управления дифференциацией путем воздействия на базовый метаболизм. Так, у низкоорганизованных существ, согласно предсказаниям модели, можно вызывать как дифференциацию, так и дедифференциацию, активируя или подавляя базовый метаболизм.

Заключая этот раздел, отметим, что для описания ряда важных свойств дифференциации и особенно связи ее с морфогенезом точечная модель ЖМ недостаточна, необходимо использовать распределенную модель (см. гл. 11).

ГЛАВА 3

ДИНАМИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ КЛЕТОЧНЫХ ПОПУЛЯЦИЙ

Теория развития биологических (в том числе и клеточных) популяций является традиционной областью приложения математических моделей. Мы попытаемся в этой и трех последующих главах рассмотреть с единой точки зрения различные аспекты теории роста клеточных популяций и выявить основные закономерности роста клеток, обитающих как в естественных условиях, так и в промышленных установках или внутри многоклеточного организма. Эти основные особенности связаны с лимитирующими рост факторами среды (субстратами, метаболитами), с биологической инерционностью, проявляющейся при изменении внешней среды, с взаимодействием различных видов или групп клеток в процессе роста.

Изложение мы начнем с обзора простейших популяционных моделей, переменными в которых являются только численности особей. Далее, на примере динамических моделей в микробиологии мы покажем непосредственное влияние на рост популяций лимитирую щих факторов внешней среды. Здесь в качестве динамических переменных будут выступать, с одной стороны, концентрации питательных веществ или метаболитов, а с другой — число клеток в единице объема, или концентрация биомассы клеток (последняя измеряется сухой массой клеток, находящихся в единице объема культуральной жидкости). В большинстве случаев мы не будем делать различия между этими двумя способами описания клеточных популяций, предполагая, что имеет место однозначная зависимость между ними, т. е. масса клеток пропорциональна их числу. Это достаточно точно выполняется лишь в отсутствие синхронного деления клеток и для достаточно больших популяций (или при усреднении за время, значительно превышающее время генерации).

Среди разнообразных направлений в моделировании нас будут интересовать более всего эвристические модели, в которых основное внимание уделяется причинно следственным взаимоотношениям. Наряду с этим развиваются инженерные прагматические модели, требующие точных количественных данных; польза их несомненна, однако в большинстве случаев они носят частный характер и применимы лишь в конкретных условиях. Другая особенность излагаемых здесь моделей состоит в эмпирическом или полуэмпирическом подходе к изучаемым явлениям в противоположность системным или структурным моделям, в которых рост биомассы рассматривается как результат последовательности биохимических реакций. Не останавливаясь на преимуществах системного подхода, отметим лишь, что он, как правило, приводит к системам уравнений высокого порядка с большим количеством коэффициентов, решение которых требует дополнительной редукции к системам более низкого порядка.

Отметим в заключение, что в нашей стране начало работ по математическому моделированию в микробиологии было положено Н. Д. Иерусалимским, который глубоко понимал важность применения математических методов как для удовлетворения насущных потребностей инженерной микробиологии, так и для понимания фундаментальных биологических закономерностей.

§ 1. Простейшие популяционные модели

Основоположником математических популяиионных моделей принято считать Т.Мальтуса, который в самом конце 18 говека сформулировал закон роста народонаселения по геометрической прогрессии.

Закон Мальтуса, определяющий экспоненциальный рост популяции, очевидно, имеет смысл лишь на ограниченных временных интервалах, поэтому в дальнейшем было предложено множество моделей, восполняющих этот недостаток и описывающих часто наблюдаемую в природе стабилизацию численности популяции. Используемая до наших дней модель Ферхюльста *) предполагает сущест

*) См., например, обзор Свирежева в книге [П13].

вование некоторого предела *K*, называемого «емкостью» среды, к которому стремится численность популяции *N* при *t* * *oo:*

$$dN/dt=s(K—N)N, \qquad (3.1)$$

где е/С=|А — удельная скорость роста популяции. Другими слова ми, смертность в популяции пропорциональна ее численности; в таком виде уравнение Ферхюльста описывает «самоотравление» популяции, т. е. внутривидовую конкуренцию, например за до ступные источники пищи.

Следующим крупным шагом в математической экологии можно считать моделирование взаимодействия двух и более видов, нача тое в 20 х годах нашего столетия работами А. Лотгки и В. Вольтер ра. В хорошо известной монографии Вольтерра [П13] исследованы модели сосуществования видов, борющихся за общую пищу или связанных взаимодействиями хищник — жертва, введены условия «диссипации» (самоограничения) для получения устойчивого состоя ния равновесия и построена модель «последействия», приводящая к интегродифференциальным уравнениям.

Сравнительно менее известны работы, проведенные в 30 х годах Гаузе [1, 2] и содержащие подробное исследование различных си туаций, которые могут возникнуть в сообществе двух видов, конку рирующих за одну и ту же пищу в условиях самоограничения. Модель, которую Гаузе называет системой Вольтерра — Лоттки, имеет вид [21

$$\frac{dN_1}{dt} = {}^{e}i^{yv}{}_1 \left(1 - \frac{\gamma_{12}}{Sl} N_2 - \frac{\gamma_{11}}{Pl} N_1\right),$$

$$[illegible] \left([illegible] \ \varepsilon_2 \ [illegible] \ 1 \ \varepsilon_2 \ [illegible] \ 2 \right),$$

где первые члены представляют размножение видов, вторые — конкурентную борьбу и третьи — самоограничение. На рис. 3.1 показаны различные исходы конкурентной борьбы в зависимости от соотношения коэффициентов е и *у* системы (3.2). Так, например, первый вид полностью вытесняет второй, если *уц/г*$_x$ < Y$_2$I''S$_2$, *уц1г*$_2$ > >Yi2^^{e}i (рис. 3.1, *а);* при обратных знаках неравенств преимущест ва имеет второй вид. Если коэффициенты взаимного влияния боль ше, чем коэффициенты самоограничения (Y2i/e$_2$> *Уи1&*, 712/81 > > Y22/S2), т0 снова выживает только один вид, но который из двух — зависит от начальных условий (рис. 3.1,6, «триггерный режим»). И, наконец, если взаимное влияние меньше, чем самоограничение, возможно устойчивое сосуществование обоих видов (рис. 3.1, *в).*

На основании исследования этой системы был сформулирован знаменитый закон Гаузе: два вида с одинаковыми экологическими потребностями (т. е. принадлежащие к одной экологической нише) не могут сосуществовать в одном местообитании. Сосуществование возможно лишь тогда, когда виды относятся к разным нишам (рис. 3.1, в).

Изучая взаимоотношения «хищник — жертва», Гаузе и Витт обратили внимание на часто встречающийся случай «релаксацион ных» колебаний, когда популяция жертвы полностью уничтожается после единичного всплеска численности [1]; для описания этой ситуации была предложена модернизация модели Вольтерра:

$$\frac{dN_1}{dt} = b_1 N_1 - d_1 N_2 \sqrt{N_1},$$

$$\frac{dN_2}{dt} = \begin{cases} b_2 N_2 \sqrt{N_1} & \text{при } N_1 \neq 0, \\ -d_2 N_2 & \text{при } N_1 = 0 \end{cases} \qquad (3.3)$$

(N_1 — количество жертв, N_2 — количество хищников).

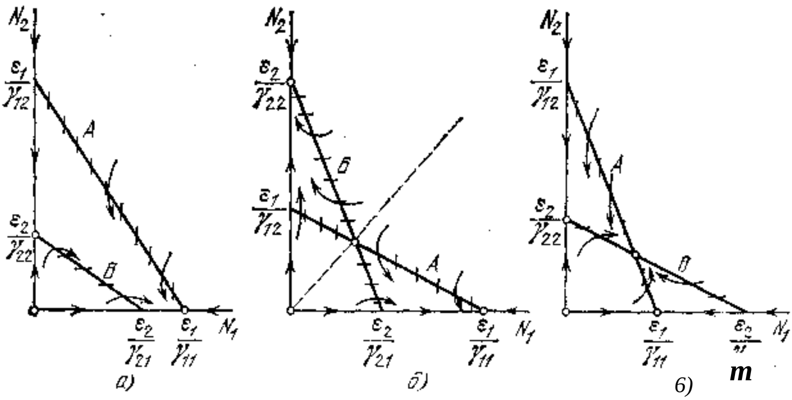


Рис. 3.1. Фазовые портреты системы двух конкурирующих видов: *А* — изоклина вертикальных касательных, *В* — горизонтальных.

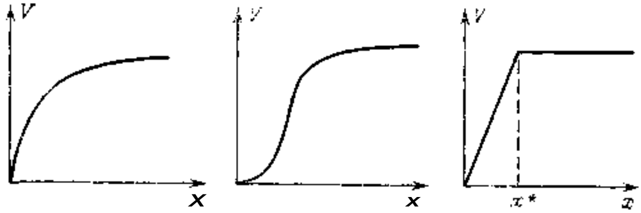
В модели (3.3) предполагается, во первых, более слабая зависимость скорости размножения хищника от количества жертв ($N_2\sqrt{N_1}$ вместо N_2N_1 в модели Вольтерра) и, во вторых, для упрощения расчетов пренебрегается гибелью хищника при наличии жертвы (однако при полном отсутствии жгртвы хищник медленно вымирает). Решения системы (3.3) при соответствующем выборе коэффициентов удовлетворительно описывали экспериментальные данные.

В дальнейшем предлагалось много вариантов записи нелинейных функций взаимодействия в системе хищник — жертва (обзор таких моделей можно найти, например, в книге [П50]).

Исследование задачи о взаимодействии двух видов в более общем случае было проведено в середине 30 х годов Колмогоровым [31. Им были получены различные тины поБедення системы: устойчивое, сосуществование хищника и жертвы, полная гибель хищников при постоянном количестве жертв, затухающие колебания вокруг устойчивого стационарного состояния, а также неустойчивое положение равновесия, вокруг которого может существовать устойчивый предельный цикл. Последний случай описывает колебательные режимы сосуществования системы хищник — жертва на основании «грубой» модели. Большой круг моделей взаимодействия жертвы x и хищника y можно записать в виде

$$dx/dt = ax - V(x)y, \qquad dy/dt = y\,[kV(x) - m]. \qquad (3.4)$$

В работах Розенцвейга и Мак Артура [4] нелинейная функция *V(x)* задавалась графически (рис. 3.2). Для случая, изображенного на рис. 3.2, *а*, было показано наличие устойчивого равновесия; для случая S образной зависимости *V(x)* (рис. 3.2, *б)* Фридман [5] обнаружил область существования предельного цикла.



а) *Л* *б)*

Рис. 3.2. Различные виды нелинейной функции взаимодействия *V(x)*.

Случай кусочно линейной аппроксимации (рис. 3.2, *в)*

$$KV(x) = \begin{cases} Xx & \text{при } x < x^*, \\ Xx^* & \text{при } x \wedge x^* \end{cases} \qquad (3.5)$$

исследуется в работах Свирежева (см., например, [61). Показано что ненулевая особая точка существует лишь при *m1X<Cx** это, как и в классической модели Вольтерра,— центр, однако замкнутая фазовая траектория, касающаяся прямой $x = x^*$, является предельной: на нее снаружи наматываются траектории, заходящие в область $x > x^*$ (рис. 3.3).

В работах Базыкина с соавторами [7, П58] проведено исследование более сложной модели, в которой предполагается самоограничение в популяциях как жертв, так и хищников, а функция взаимодействия задается в виде гиперболы:

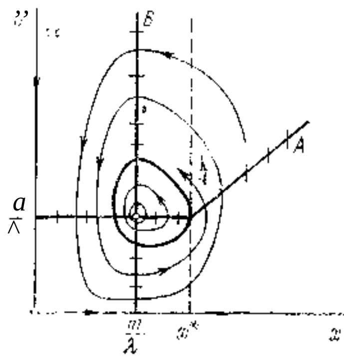


Рис. 3.3. Фазовый портрет системы (3.4). Жирная линия — предельная траектория.

*A_VI,U______A_Y____.RYIII(\ J r/Y~\ _*Pi г
ax/Ui — лх oxy/(i \ ax) ux, (3.6)
dy/dt = —Cy \ Dxy/(l { ax) — Fy''[1].

В зависимости от соотношения между параметрами в системе (3.6) возможно большое разнообразие фазовых портретов, число особых точек возрастает до пяти, одна из них может быть неустойчивым фокусом, окруженным устойчивым предельным циклом.

Несколько иной подход к проблеме взаимодействующих видов представлен в работах Полетаева (см., например, [8]), использующего принцип Либиха для записи скоростей изменения численностей популяций.

Упомянем здесь еще два круга задач, непосредственно примыкающих, с нашей точки зрения, к проблеме хищник — жертва и относящихся скорее к области медицины, чем экологии: это эпидемиологические и иммунологические задачи. Проблема распространения эпидемий, во всяком случае по форме, близка к экологическим задачам.

Уравнения Бейли [9] для незараженных x, зараженных y и выздоровевших z особей имеют вид

$$\frac{dx}{dt} = -\beta xy, \qquad \frac{dy}{dt} = \beta xy - \gamma y, \qquad \frac{dz}{dt} = \gamma y \tag{3.7}$$

Гильдерман [10] исследовал модель эпидемии в случае, когда инфекция распространяется паразитами переносчиками; соответствующая система содержит четыре дифференциальных уравнения для зараженных и незараженных переносчиков и «прокормителей» с перекрестными членами взаимодействия. Отметим еще здесь работу [11], где также решается задача взаимодействия «паразит — хозяин». В работе исследуется система третьего порядка, включающая кроме хищника паразита также количества зараженных и незараженных особей жертвы хозяина. Модель малярии [12] также можно отнести к этому разряду; в ней объединены модели паразит — хозяин (мерозоит — эритроцит) и иммунное взаимодействие (антитела — зараженные эритроциты).

Рассмотрению задач иммунитета с точки зрения межпопуляционных взаимодействий различных клонов клеток внутри многоклеточного организма посвящены главы 5 и 6.

В заключение этого параграфа перечислим основные проблемы современной экологии, изучающей поведение сложных природных систем — биогеоценозов.

Два взаимодействующих вида являются как бы элементарной ячейкой; из таких ячеек складываются модели более сложных систем. В математической экологии различают «горизонтальные» структуры — виды, конкурирующие за одну и ту же пищу, и «вертикальные» — взаимодействующие по типу хищник — жертва, причем в системе может быть несколько таких пищевых, или трофических, уровней.

Задача об *n* видах, конкурирующих за пищевой ресурс, рассматривалась еще Вольтерра [П13], который показал, что в системе при $t \to \infty$ остается только один вид, использующий этот ресурс с наибольшей эффективностью. Затем Меем и Мак Артуром [13] было показано, что число соответствующих видов не может превышать число независимых ресурсов (развитие принципа Гаузе об экологических нишах). Следующим важным достижением явилось выяснение вопроса о перекрывании экологических ниш, или, иначе говоря, о мере различия в потребностях, которое может обеспечить сосуществование видов (см. [14]). Подробному исследованию задачи о конкуренции одноклеточных за взаимозаменяемые и незамеияемые источники питания в условиях проточной системы посвящены работы Абросова и Коврова [15].

Для более сложных многоуровневых систем в теоретической экологии вводится понятие трофических цепей — цепей переноса энергии в вертикальном направлении. Переплетение таких цепей составляет трофическую сеть, или биогеоценоз. Состояние проблемы устойчивости сложных биогеоценозов подробно освещено в обширной монографии Свирежева и Логофета [П50]. В частности, там обсуждается поднятый еще в работах Смита [14] вопрос о том, ведет ли сложность системы к ее устойчивости. На убедительных примерах в [П50] показано, что увеличение трофических перекрестных связей может стабилизировать сообщество, а увеличение связей внутри одного уровня — дестабилизировать его. Отметим здесь же интересные результаты, полученные в работах Светлосанова [16].

Очень важный класс биогеоценозов изучается в работах Алексеева и др. [П2, 17]: это экологические системы, в которых выполняется условие замкнутости по массе некоторого лимитирующего биогенного элемента. Динамические модели, переменными в которых выступают биомассы различных видов, записываются в предположении вольтерровского взаимодействия па всех трофических уровнях. Показано, что если хищники консументы узко специализированы, то количество видов ограничено только общей массой лимитирующего вещества M: с увеличением M увеличивается устойчивость и видовое разнообразие. Если же консумент не специфический, то в результате конкуренции остается одна простая ниша: один продуцент и один консумент. Устойчивость трехуровневой системы повышается, если виды третьего уровня могут питаться как видами второго, так и первого уровня.

Модели Абросова, Алексеева, а также упомянутые ранее модели Полетаева приводят к новому классу экологических задач, в которых влияние внешней среды выражается непосредственно в виде некоторых функций от концентраций лимитирующих веществ, а не через взаимную конкуренцию видов, как это было в моделях Вольтерра. Модели, учитывающие зависимость скорости роста организмов от концентрации лимитирующего субстрата, получили широкое применение в математической микробиологии. Именно, для колоний микроорганизмов можно создать хорошо контролируемые условия роста и изучать динамику развития популяции в зависимости от параметров среды. Этим моделям будут посвящены следующие параграфы.

§ 2. Влияние среды на рост популяций

Понятие о лимитирующих факторах восходит к работам Либиха, сформулировавшего в середине прошлого века «принцип минимума». В настоящее время принципы «узкого места» Иерусалимского [18, 19] или «бутылочного горлышка» Пауэлла [20], дополненные условием ретроингибирования [21], являются основой для количественного исследования законов развития сложных биологических систем.

Однако раньше чем было проведено глубокое теоретическое обоснование идеи лимитирующего звена, в математических моделях скорость роста биомассы (или численности популяции) задавалась как функция некоторого фактора, ограничивающего рост. Скорость роста биомассы .г при неограниченных ресурсах питательных ве ществ должна быть пропорциональна биомассе: *dx/dt=\xx*. Опыт показывает, что величина ,и, называемая удельной скоростью роста, будет уменьшаться по мере исчерпывания лимитирующего ресурса S в окружающей среде. Эмпирическую зависимость *[i (S)* — нара стающую функцию с предельным значением ji.$_{max}$ —можно математи чески представить по разному, например, аппроксимировать экс понентой. Однако всеобщее признание получила аппроксимация с помощью уравнения гиперболы, предложенная в 1942 г. Моно [22]:

$$\mu(S) = \mu_{max} S (K_S + S)^{-1}, \qquad (3.8)$$

где *Ks* — константа связывания субстрата.

Популярность формулы Моно, сохраняющаяся до наших дней, заключается не только и не столько в удобстве вычислений (сам Моно именно это обстоятельство приводил и качестве аргумента в пользу своей формулы), сколь ко в ее сходстве с формулой Ми хаэлиса — Ментен для скорости ферментативной реакции. После появления работ Иерусалимско го об «узком месте», т. е. о самой медленной энзиматической реак ции, определяющей весь ход биохимического процесса, это сходство получило неформальное содержание. Закон роста Моно (3.8) стали рассматривать как скорость реакции «узкого места» в цепи ферментативных реакций переработки субстрата.

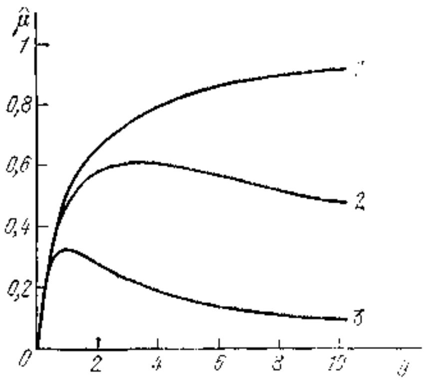


Рис. 3.4. Зависимость удельной скоро сти роста от концентрации субстрата при: *1 — y=0; 2 — y=0,\; 3 —* y= 1.

В разное время разными ав торами предлагалось много ва риантов записи функции *\x(S)*. Упомянем здесь лишь формулу Мо но — Гольдани

$$\mu(S) = \mu_{max} S [K_S + S + S^2/K_I]^{-1},$$

описывающую субстратное ингибирование (с константой *Ki)* при больших концентрациях S. На рис. 3.4 представлено семейство без размерных кривых

$$\hat{\mu}(y) = y[1 + y + \gamma y^2]^{-1}, \qquad y = S/K_S, \qquad (3.9)$$

в зависимости от параметра ингибирования *y=Ksl^i*

Наряду с зависимостью удельной скорости роста ji от концентра ции лимитирующего субстрата существенную роль в кинетике роста биомассы клеток играют всевозможные ингибиторы. Простейший закон, описывающий уменьшение ((, при росте концентрации инги бирующего вещества *P,* был предложен Хпншельвудом (см. [23]):

$$\mu(P) \sim \mu_{max}(1 - P/K_P) \qquad (\text{при } P<K_P). \qquad (3.10)$$

Иерусалимским и Нероновой [241 была экспериментально ис следована зависимость удельной скорости роста μ от концентраций ингибирующих продуктов *Р и* предложено уравнение гиперболы Итах *~Кр {К р"\~Р)~*[1] для "аппроксимации этой зависимости. Если ингибитор изменяет скорость той же реакции, которая лимитируется субстратом (что естественно с точки зрения концепции узкого ме ста), то скорость роста \i как функция 5 и *Р* может быть записана аналогично формулам неконкурентного ингибирования в фермента тивной кинетике:

$$м =(w/t_p s/[(A:_s+S)(/Cp+/>)j. \qquad (злo$$

Это известный закон Моно — Иерусалимского. Различные ва рианты подобных мультипликативных зависимостей можно найти в обширном обзоре [23].

Если ингибирование происходит продуктами метаболизма, ко личество которых пропорционально биомассе: *Р~ах*, то вместо зависимости [i *(Р)* можно записать зависимость ji(x). Например, в случае формулы Хиншельвуда (3.10) такая замена приводит к упо минавшемуся выше закону Ферхюльста (см. (3.1)):

$$dx/dt = H^* = 1w(1 \quad M^*. \qquad (3\ 12)$$

Отметим попутно, что Кобозев и др. (см. [25]) предлагают вы вести закон Ферхюльста, пользуясь понятиями формальной кине тики. Рост биомассы представляется в виде обратимого автокатали тического размножения «прототипов»: S + X ^ 2X, откуда полу чается уравнение, аналогичное (3.12). Однако положенное в основу модели предположение об обратном превращении биомассы в суб страт осуществляется отнюдь не всегда, что ограничивает ее при менимость.

Если микроорганизмы питаются не одним, а несколькими суб стратами и (или) угнетаются несколькими ингибиторами, возникает вопрос: существует ли в каждый данный момент единственный ли митирующий фактор или могут быть «мультипликативные» зависи мости от разных факторов? В последнем случае скорость роста пред ставляется в виде произведения двух функций, каждая из которых зависит только от одного фактора. Например, для двух субстратов

$$\mu (S_1, S_2) = \mu_{max} \frac{S_1}{K_{S1}+S_1} \frac{S_2}{K_{S2}+S_2}. \qquad (3.13)$$

Это означает, что скорость роста определяется не только тем субстратом, который находится в минимуме, но реагирует также на изменения другого субстрата.

При другом подходе к проблеме лимитирования записывается условие точного переключения, а именно

$$V (Su\ S_2) = _{Mraax} \min 1 _{7\ ?\ 3\text{-}} \wedge _г ; \quad \wedge \quad \wedge \backslash . \qquad (3.14a)$$

В этом случае скорость роста определяется самым узким местом: она зависит только от одного субстрата, лимитирующего рост, и перестает совсем от него зависеть, когда лимитирующим становится другой субстрат.

Проблема «переключения узких мест» исследовалась экспериментально в работах Иерусалимского и Нероновой [24] на примере действия двух ингибиторов. На рис. 3.5 приведены зависимости скорости роста пропионовых бактерий от концентрации продукта

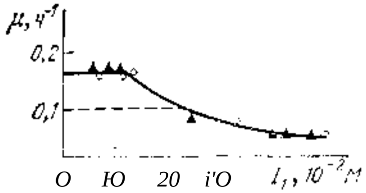


Рис. 3.5. Зависимость скорости роста [i пропионовокислых бактерий от концентрации ацетата /j при концентрации пропионата $I_2 = 2,4 \cdot 10^{-2}$ М: точки — экспериментальные данные, сплошная линия — соответствующая теоретическая зависимость, пунктир — теоретическая кривая при $I_2 = 4,5 \cdot 10^{-2}$ М (см. [19]).

их жизнедеятельности — ацетата. Наличие горизонтального участка подтверждает принцип точного минимума: при малых концентрациях ингибитора (ацетата) последний совсем не влияет на скорость роста, зато в игру вступает другой ингибитор — пропионат. Иначе говоря, имеет место условие точного переключения:

$$\mu = \mu_0 \min \left\{ \frac{1}{1 + I_1/K_{I1}}; \ \frac{1}{1 + I_2/K_{I2}} \right\}. \quad (3.14б)$$

Математическая модель, описывающая строгий принцип минимума, была предложена и исследована в [19] (см. также [П47]) на примере кинетики цепи ферментативных реакций, на разные звенья которой действуют разные ингибиторы. «Строгий минимум» возникает при этом за счет накопления промежуточного продукта перед самым узким местом. Благодаря этому чувствительность к медиаторам, действующим на другие звенья, исчезает — возникает как бы буфер, демпфирующий их влияние. Тот же эффект имеет место, если накапливается не сам промежуточный продукт, а какая либо его резервная форма, т. е. вещество, в которое упомянутый интермедиат может обратимо переходить.

Таким образом, выражение типа (3.14а, б) представляется сейчас более обоснованным, нежели мультипликативная форма (3.13), как экспериментально, так и теоретически.

Не будем здесь далее перечислять возможные модели, учитывающие влияние среды; их можно найти в обзорах и монографиях [23, 25 29, П38].

Заканчивая обсуждение влияния факторов внешней среды на рост клеток, упомянем еще об одном важном обстоятельстве. Во всех приведенных моделях параметрами, управляющими ростом биомассы, были концентрация субстратен пли ингибиторов в околоклеточном пространстве. На самом же деле биосинтез должен зависеть лишь от соответствующих внутриклеточных концентраций. Проблема диффузии (пассивной или активной) субстрата через клеточную мембрану занимает большое место в моделировании клеточ ного роста (см., например, [30]). Мы, однако, в нашем изложении будем полагать, что процесс диффузии не является «узким местом» и лимитирующим рост фактором служит недостаток субстрата во внешней по отношению к клетке среде.

§ 3. Математические модели в микробиологии

В этом параграфе мы исследуем несколько простых моделей роста микроорганизмов, не претендуя на полноту изложения вопроса.

Модель I. Исторически математическая микробиология как самостоятельная наука ведет свое начало от фундаментальной работы Моно [22]. Изучая рост культуры микроорганизмов на лимитирующих субстратах, Моно показал, что при постоянстве внешних условий сохраняется постоянным отношение

$$Y = \{X—X_0)\backslash\{S_0—S)^{1} = \text{const} \tag{3.15}$$

(или, по современной терминологии, экономический коэффициент); *X* и *X<>*, *S* и So — соответственно текущая и начальная концентрации биомассы и субстрата. Далее Моно в этой же работе записал замкнутую систему уравнений, описывающих рост культуры, засеянной в^некотором сосуде:

$$dX/dt = IL(S)X = ix_{max}\ S/(K_S + S),$$
$$dX/dt+YdS/dt = O, \quad X(0) = X_0, \quad S(0) = S_o, \tag{3.16}$$

и нашел ее аналитическое решение. В безразмерных переменных

$$x = X/K_sY, \quad y = S/K_s, \quad T = *|i_{max} \tag{3.17}$$

зависимость *m(x)* выражается в виде суммы логарифмов:

$$\tau(x) = \frac{1+x_0+y_0}{x_0+y_0}\ln\frac{x}{ч} + \frac{1}{x_0+y_0}\ln\frac{y_0}{x_0+y_0-x} \tag{3.18}$$

(рис. 3.6, кривая /).

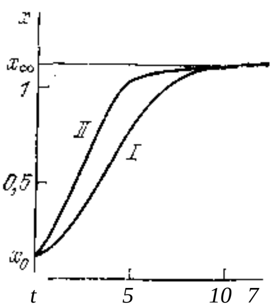


Рис. 3.6. Рост биомассы: /—модель Моно (3.18), //—модель Ферхюльста (3.19) (Р=0,9).

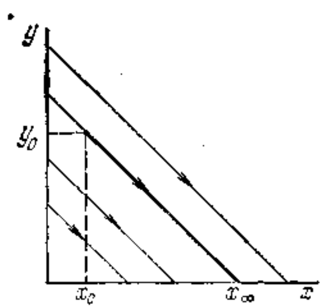


Рис. 3.7. Фазовый портрет системы (3.16),

На фазовой плоскости *x*, *y* решение представляется в виде прямых x+//=const (рис. 3.7). Из начальной точки (x_0, y_0) при ^ > оо система стремится в конечное состояние $(x_o \setminus y_o, 0)$, т. е. вся прямая $r/=0$ является прямой стационарных состояний.

Таким образом, уже в 40 х годах была построена математиче ская модель роста культуры бактерий в замкнутом сосуде. Пре кращение роста биомассы в этой модели имеет явную физическую причину — истощение питательной среды, и в этом, с нашей точки зрения, заключается преимущество модели Моно (3.8) перед дру гими, например, перед моделью Ферхюльста (3.12). Приведем здесь для сравнения получающееся из последней уравнение логистиче ской кривой (рис. 3.6, кривая //):

$$T = \ln f - \ln \frac{1-}{\cdot} \pounds - . \tag{3.19}$$

Отметим еще раз, что равновесие в модели (3.12) имеет несколько иной смысл, чем в модели Моно (3.16). Можно, например, считать, что ресурсы пищи неограниченны и клетки сначала (при малых *x*) размножаются с постоянной скоростью, однако, начиная с некото рого момента, прирост биомассы уравновешивается убылью, про исходящей из за взаимодействия клеток.

Модель II. Следующим этапом в математической микробиоло гии можно считать разработку моделей роста микроорганизмов в проточных условиях. Проточное, или непрерывнее, культивиро вание издавна имеет широкое применение в промышленном произ водстве, так как обеспечивает непрерывный вывод из установки од нородной массы клеток. Теория непрерывного культиватора — хемостата — была предложена в 50 х годах Моно [31] и параллель но в США Новиком и Сциллардом [32].

Уравнения баланса биомассы и лимитирующего субстрата в хс мостате (с использованием формулы Моно (3.8)) были записаны в виде системы уравнений

$$\frac{**}{dt} = 11\ (_5)\ X\ DX, \qquad ii\ (S) = \pounds = \frac{«!}{S}\ ,$$
$$\frac{dS}{dt} = -\frac{1}{Y}\mu(S)X + D(S_0 - S), \tag{3-20}$$

где D — скорость протока, или разбавления, имеющая размер ность (время)$^{-1}$, S_o — концентрация субстрата, поступающего в культиватор, Y — экономический коэффициент. В безразмерных переменных (3.17) имеем

$$dxldx = xyl(\backslash + y) - bx, \quad dy/dx = -xy/(l+y) + 6(y_a \sim y). \tag{3.21}$$

Здесь введены параметры

$$6 = \pounds>/fW. \quad y_o = SjK_s- \tag{3.22}$$

Система (3.21) имеет две особые точки:

$$\bar{x} = 0, \quad \bar{y} = y_0, \tag{3.23а}$$

$$\bar{X} = У» \bar{У}, \qquad \# = 6\ (1 \quad S)^{-1}. \tag{3.236}$$

Точка (3.23б) лежит в положительном квадранте в ограниченной области изменения параметра

$$0 < б < б_в = г/_0(1+(/_0)^1. \qquad (3.24)$$

Граничное значение скорости протока $б_в$ называется скоростью вымывания. Действительно, при $б > б_в$ прирост биомассы не может уже компенсировать ее отток и культура полностью «вымывается» из культиватора. Стационарные концентрации $\bar{x}$ и $\bar{y}$ (3.23) в зависимости от б при г/о- 4 представлены на рис. 3.8 сплошными линиями.

Определим характер устойчивости особых точек. Для точки (3.23а) корни характеристического уравнения: p_1——б, p_2^=$8_в$—б. Следовательно, в условиях вымывания, когда $б > б_в$, оба корня отрицательны и особая точка с нулевой концентрацией биомассы — устойчивый узел. При $б < б_в$ эта особая точка становится седлом.

Для состояния равновесия (3.23б) $p_1=-\delta$, $p_2=-(\delta_в-\delta)(1-\delta)(1+y_0)$. В силу условия (3.24) оба корня всегда отрицательны и особая точка (3.23б) всегда — устойчивый узел.

На рис. 3.9 изображен фазовый портрет системы (3.21). В случае *(а)* все траектории сходятся к стационарной точке *2*, в случае (б) — к точке / (происходит вымывание биомассы).

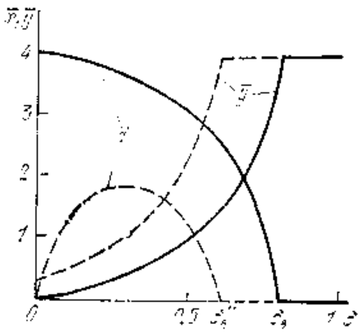


Рис. 3.8. Зависимость сационарных концентраций $\bar{x}$ и $\bar{y}$ от б при (/$_0$ 4. Сплошные линии — модель II, пунктир модель V.

Исследование поведения системы (3.20) при наличии малого параметра 8=/(s/S$_0$<^l проведено в работе 1.33]. Введя безразмерные

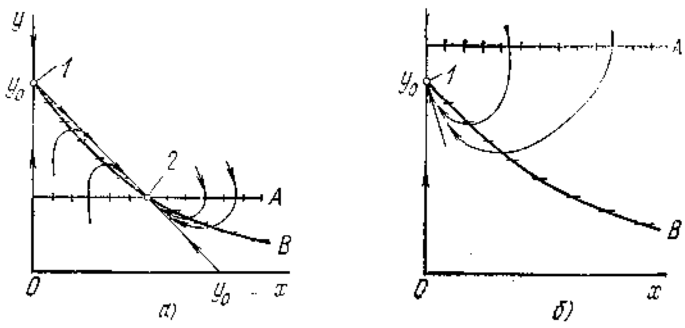


Рис. 3.9. Фазовый портрет модели II (Моно). *А* — изоклина вертикальных касательных: 1/=б(1 + б)^1; *В* — горизонтальных: *х~- (у$_0$—у)(1 { у)&у~^{1}; а)* б<б„, б) б>б$_в$.

переменные по формулам *х' = tD, х'=Х/YS$_0$, s -- S/K$_s$* и обозначив а=jx$_{max}$ *ID,* можно привести систему (3.20) к виду

$$dx'/dx'=asx'/(1+s)-x', \qquad ds/d\tau'=-asx'/(1+s)+1-es.$$

Таким образом, по крайней мере для больших значений x', система разбивается на быстрое уравнение для s и медленное — для x'.

Итак, в проточном культиваторе при лимитировании роста микроорганизмов субстратом может существовать устойчивое состояние равновесия с ненулевой биомассой. Устойчивость системы обеспечивается как бы «отрицательной обратной связью» через концентрацию лимитирующего субстрата [33].

Важное свойство хемостата — «автостабилизация» лимитирующего фактора — было отмечено в работе Печуркина с соавторами [34]. Из формул (3.17), (3.23) следует, что в стационарном состоянии концентрация субстрата $\bar{S}$ в культиваторе не зависит от S_0 — входной концентрации; от S_0 зависит лишь стационарная концентрация биомассы $\bar{X}$:

$$\bar{S} = DK_S(\mu_{max} - D)^{-1}, \qquad \bar{X} = (S_0 - \bar{S})\,Y.$$

Если при заданном D увеличивать S_0, то в области $S_0 < S_0^* = DK_S(\mu_{max} - D)^{-1}$ (рис. 3.10) осуществляется режим вымывания ($\bar{X} = 0$, $\bar{S} = S_0$), при $S_0 > S_0^*$ биомасса X растет линейно вместе с S_0 ($\bar{X} = (S_0 - S^*)Y$), а концентрация субстрата будет стабилизирована на уровне $\bar{S} = S_0^*$. Существенно, что это справедливо только до тех пор, пока данный субстрат действительно лимитирует рост; когда же в игру вступает другой лимитирующий фактор (при $S_0 > S_0^{**}$ на рис. 3.10), автостабилизация уровня $\bar{S}$ прекращается и он начинает расти линейно с S_0.

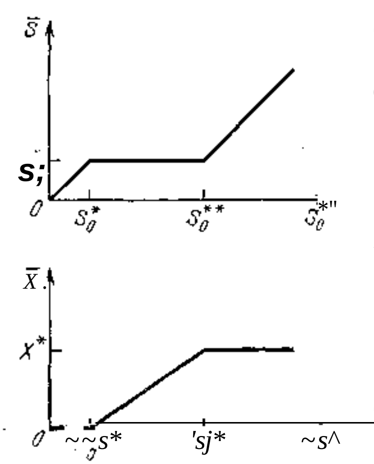


Рис. 3.10. Автостабилизация уровня лимитирующего субстрата.

Отметим здесь еще одно свойство хемостата, впервые исследованное Новиком и Сциллардом [32], — автоселекцию мутантов: если в результате мутации образуется новый штамм, лучше утилизирующий данный субстрат, то с течением времени он вытесняет исходный штамм из хемостата. Иначе говоря, два конкурирующих за один субстрат штамма не могут устойчиво сосуществовать в проточном культиваторе (см., например, [146, 140, 35]). Это, собственно, частный случай закона перекрывающихся ниш Гаузе, о котором шла речь в § 1.

Модель III. Обратимся теперь к модели, учитывающей субстратное угнетение (уменьшение скорости роста μ, при больших концентрациях субстрата). В этом случае безразмерная скорость роста в зависимости от безразмерной концентрации субстрата дается выражением (3.9). Функция $\mu(y)$ достигает максимального значения $\mu_0 = (1 + 2\sqrt{\gamma})^{-1}$ при $y_{max} = \gamma^{-1/2}$ (см. рис. 3.4). Система уравнений, описывающая рост биомассы в хемостате при наличии субстратного угнетения, будет

$$dx/d\tau = xy/(1+y+\gamma y^2) - \delta x,$$
$$dy/d\tau = -xy/(1+y+\gamma y^2) + \delta(y_0 - y). \qquad (3.25)$$

Одна особая точка системы (3.25) по прежнему имеет координаты $\bar{x}_1 = 0$, $\bar{y}_1 = y_0$, но кроме нее могут существовать еще две точки:

$$\bar{x}_{2,3} = y_0 - \bar{y}_{2,3}, \qquad \bar{y}_{2,3} = (2\delta\gamma)^{-1}\left[1 - \delta \pm \sqrt{(1-\delta)^2 - 4\gamma\delta^2}\right], \qquad (3.26)$$

которые сливаются, когда $\delta = (1 + 2\sqrt{\gamma})^{-1} = \mu_0$, иначе говоря, когда скорость протока равна максимальному значению скорости роста. При $\delta > \mu_0$ могут быть два действительных положительных значения $\bar{y}_{2,3}$, но они оба не всегда имеют смысл, так как для большего из них может нарушиться условие $\bar{y} < y_0$ (условие положительности $\bar{x}$). Это условие накладывает ограничение па параметр δ, аналогичное условию вымывания в предыдущих моделях:

$$\delta < \delta'_{в} = y_0 (1 + y_0 + \gamma y_0^2)^{-1}.$$

Таким образом, если $\bar{y}_2 < \bar{y}_{max}$, то существует лишь одно положительное стационарное значение $\bar{y}$ и поведение системы практически не отличается от поведения модели Моно (в этом случае мы не заходим за максимум кривой $\mu(y)$ и влияние субстратного подавления не сказывается). При увеличении y_0 в интервале скоростей разбавления $\delta'_{в} < \delta < \mu_0$ будут существовать оба корня $\bar{y}_{2,3}$ из (3.26).

Исследуем теперь устойчивость особых точек. Для первой точки ($\bar{x} = 0$, $\bar{y} = y_0$) корни характеристического уравнения $p_1 = -\delta$, $p_2 = \delta'_{в} - \delta$, т. е. эта точка устойчива при $\delta > \delta'_{в}$. Для двух других особых точек имеем

$$p_1 = -\delta, \quad p_2 = \delta^2 (1 - \gamma\bar{y}^2)(y_0 - \bar{y})\bar{y}^{-2}. \qquad (3.27)$$

Из формулы (3.27) следует, что точка, соответствующая нижнему участку кривой $\bar{y}(\delta) < \bar{y}_{max}$, будет устойчивым узлом, а верхнему ($\bar{y} > \bar{y}_{max}$) — седлом. При $\delta = \mu_0$, $\bar{y} = \bar{y}_{max}$ будет наблюдаться катастрофа типа складки — появление двух точек (устойчивой и неустойчивой). В интервале значений параметров $\delta'_{в} < \delta < \mu_0$ существуют одновременно две устойчивые особые точки и, следовательно, при плавном изменении параметра δ будет наблюдаться гистерезис. Например, при увеличении δ режим вымывания наступает не при $\delta = \delta'_{в}$, а позднее — при $\delta = \mu_0$. Концентрации $\bar{x}$ и $\bar{y}$ на границах области гистерезиса меняются скачком (рис. 3.11).

Фазовый портрет системы (3.25) в случае, когда одновременно существуют все три особые точки, приведен на рис. 3.12. Изоклина горизонтальных касательных *В* трижды пересекает прямую стационарных значений $\bar{x} + \bar{y} = y_0$. На фазовой плоскости существует сепаратриса, разделяющая зоны притяжения устойчивых точек *1* и *3*.

Модель IV. Рассмотрим теперь практически важный случай, ког да скорость роста клетки зависит не только от концентрации суб страта, но также и от выделяемых в процессе жизнедеятельности клетки метаболитов. При ингибирующем действии продуктов мета болизма скорость роста может быть выражена известным зако ном Моно — Иерусалимского (формула (3.11)). Замкнутая мо дель, описывающая рост куль туры, должна включать в себя

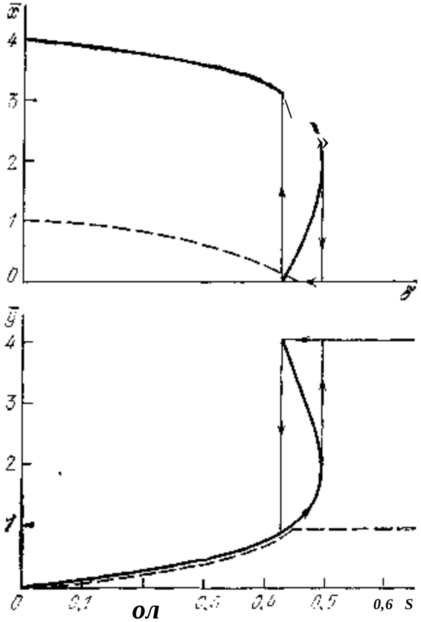


Рис. 3.11. Зависимость стационарных концентраций $\bar{x}$ и $\bar{y}$ от S (модель III) при 7=0,27 $(y_m=1,9)$. Сплошные ли нии — (/$_0$=4 $(y_o>У_m)$, пунктир — y_0 = 1 $(Уо<У_m)$

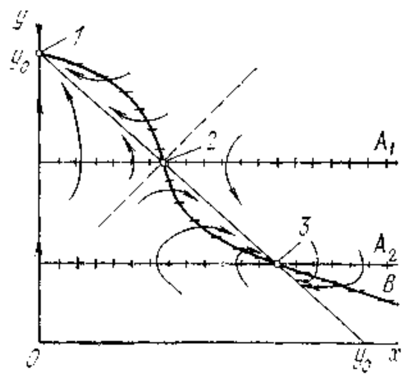


Рис. 3.12. Фазовый портрет модели III. Изоклины вертикальных касательных A_1 и Л$_2$, горизонтальных — кривая *В* (л= б (i/$_0$—*у)* (l+y+W^2)'/ ^{1}) Пунктир сепаратриса седловой точки *2.*

уравнение для изменения концентрации продукта *Р.* Запишем его в виде (см. [36])

$$dP/dt = \alpha\mu(S,\ P)\ X — DP \qquad (3.28)$$

При этом мы предполагаем, что увеличение концентрации продукта пропорционально приросту биомассы *). Заметим, что коэффициент пропорциональности *а* в (3.28) ограничен сверху ввиду закона сох ранения вещества; если все концентрации *S, Р* и *X* выражены в од них и тех же единицах (например, молях углерода), то *а*^*Y'*^{1}—1.

Введем новую безразмерную переменную z=P(aF/C$_s$)~^{1} и коэффициент x=/C$_s$(/Cp aF)"^{1}. Тогда система безразмерных урав нений, описывающая рост биомассы в проточном культиваторе при

---

*) Существуют и другие возможности; в общем случае производство продукта выражается суммой аπX+pX, где второй член описывает производство, не зави сящее от роста [П38, П67].

учете ингибирующего продукта, будет иметь вид

$$\frac{dx}{d\tau} = \mu(y, z)x - \upsilon x, \quad \frac{dy}{d\tau} = -\mu(y, z)x + S(y_o - y),$$
$$\frac{dz}{d\tau} = \mu(y, z)x - \delta z, \quad \mu(y, z) = y(1+y)^{-1}(1+z\varkappa)^{-1}. \qquad (3.29)$$

Стационарные значения концентраций определяются из алгебраической системы:

$$\bar{x} + \bar{y} = y_0, \quad \bar{x} = \bar{z}, \quad \bar{x}\left[\frac{\bar{y}}{(1+\bar{y})(1+\varkappa\bar{z})} - \delta\right] = 0. \qquad (3.30)$$

Одна особая точка снова соответствует нулевой биомассе, другая определяется из соотношения $\mu(\bar{y}, \bar{z}) = S$. Скорость вымывания в модели та же, что и в модели Моно: $\delta_в = y_0(1+y_0)^{-1}$; величина параметра ингибирования сказывается лишь на форме зависимости $\bar{x}(\delta)$ (и $\bar{y}(\delta)$) при $\delta < \delta_в$. На рис. 3.13 приведено семейство кривых $\bar{x}(\delta)$ при разных значениях $\varkappa$. Видно, что ингибирующее влияние продукта ведет к значительному уменьшению стационарных концентраций биомассы при всех скоростях протока. Исследование устойчивости показывает, что нулевая (по биомассе) особая точка, как обычно, устойчива при $\delta > \delta_в$ и седло — при $\delta < \delta_в$. Другая точка (когда она существует) — устойчивый узел.

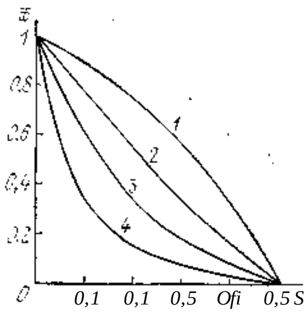


Рис. 3.13. Влияние константы ингибирования на стационарные концентрации биомассы в модели IV ($y_o = 1$): 1 — $\varkappa = 0$, 2 — $\varkappa = 1$, 3 — $\varkappa = 3$, 4 — $\varkappa = 9$.

Таким образом, во всех рассмотренных моделях проточного культиватора (II—IV) состояние равновесия с ненулевой биомассой представляет собой устойчивый узел, т. е. процессы установления в системе носят апериодический характер. В следующей простой модели (см. 137, 381) может существовать устойчивый фокус, т. е. в принципе могут быть затухающие колебания концентраций вблизи стационарного значения.

Модель V. Учтем в модели Моно вероятность спонтанной гибели клеток; это приведет к появлению дополнительного «оттока» биомассы:

$$dx/d\tau = xy(1+y) - \beta x - \delta x, \quad dy/d\tau = -xy/(1+y) + \delta(y_o - y) \qquad (3.31)$$

(член $-\beta x$ как раз и описывает гибель клеток).

Особые точки системы (3.31):

$$1)\ \bar{x}_1 = 0, \quad \bar{y}_1 = y_0;$$
$$2)\ \bar{x}_2 = \delta/(\delta+\beta)\,(y_0 - \bar{y}_2), \quad \bar{y}_2 = (\delta+\beta)[1-(\delta+\beta)]^{-1}. \qquad (3.32)$$

Скорость вымывания, когда $\bar{x}_2$ обращается в нуль, в данной модели меньше, чем в модели Моно: 6в" 8в—Р

Стационарные кривые $\bar{x}_2$ (б) и $\bar{y}_2$ (6) при Р=0,2 изображены пунктиром на рис. 3.8. В отличие от модели Моно (представленной на этом же рисунке сплошными линиями) при уменьшении скорости протока концентрация биомассы снижается, стремясь к нулю при 6→ 0. Это объясняется тем, что при малых скоростях протока все большую роль начинает играть спонтанная гибель клеток.

Исследование устойчивости показывает, что, как обычно, точка 1 — это узел при 6>6g" и седло при 0<б <бв", точка же 2 при некотором соотношении параметров, определяемом из неравенства

$$(8 \quad E)^2<4pl, \qquad l=\bar{x}_2(1+\bar{y}_2)^{-2},$$

может быть устойчивым фокусом (при противоположном знаке неравенства • устойчивым узлом). Система обладает очень малой добротностью и поведение ее мало отличается от апериодического.

Модель VI. До сих пор мы считали, что субстрат расходуется исключительно на прирост биомассы клеток с коэффициентом пропорциональности У"1. Однако хорошо известно, что многие, так называемые «энергетические», субстраты расходуются также на поддержание жизненных функций клеток iFI 38, 391. В этом случае суммарный расход субстрата будет состоять из двух членов:

$$(r/S/Л) \wedge—У^{\prime 1} \; v(S)X—mX =—q(S)X,$$

откуда для удельной скорости роста имеем

$$\mu(S) = Y(q(S)—tn).$$

Далее встает вопрос, какой вид имеют зависимости *q(S)* и *\a(S)*. В ранних работах Перта [39] предполагалось, что и в этом случае и(5) можно выразить формулой Mono: u(5)= ^maxS(/Cs+5)~1 (ИЛИ и/(.1тах--г/(1'!• г/)"1). Тогда безразмерное уравнение для субстрата

$$\_\$ \quad =—''1——vx+8(y_0 \quad y) \qquad (v = \frac{mY}{Цщ_{ax}})$$
$$d\% \qquad 1+ 1/ \qquad\qquad 1$$

при больших значениях *x* и малых *y* становится бессмысленным. Действительно, при *y=0* и *x>byjv* имеем *dy/dr<0,* т. е. фазовые траектории уходят в область отрицательных *y*. В последних работах Перта (см. [П 38]), было сделано более естественное предположение о том, что при S > 0 стремится к нулю полное потребление субстрата единицей биомассы, т. с. *qiS)* * 0. Тогда, используя гиперболический закон Моно для выражения зависимости *q(S),* имеем

$$q(S)=\frac{q_m S}{K_S+S}, \qquad \mu(S)=\frac{q_m YS}{K_S+S}-mY. \qquad (3.33)$$

Обозначив *qmY~Hm, v=mYI\\'m,* получим для культивирования в хемостате на этот раз следующую безразмерную систему:

$$dx/dr=xy/(\; I ;/)—VA—Lx, \qquad (3\;34)$$
$$dy/dx=xy/(l \; y)+8(y_o—y),$$

полностью совпадающую по форме с моделью V, построенной при)чете гибели клеток.

Нетрудно убедиться, что система (3.34) во всем положительном квадранте вполне разумно описывает динамику культуры в хемо стате. Отметим здесь еще раз, что стационарное состояние с отличной от нуля биомассой существует в системе (3.34) при скоростях прото ка б

$$0<6<f/_0(l\ l\ Уо)''^1—v,$$

что, в свою очередь, накладывает ограничение па параметр v:

$$v<y_0(1+y_0)^{-1}$$

или

$$S_0 > mK_S(q_m - m)^{-1} = S^*.$$

Это означает, что при $5_0<S*$ поглощаемого биомассой субстрата нехватает даже на удовлетворение энергетических нужд клеток и они должны погибнуть. Для клеток остается, правда, возможность изменить свой метаболизм и использовать другие источники энер гии, однако это обстоятельство в рассматриваемой модели Перта не учитывается.

Модель VII. В качестве примера'[автоколебательной микробио логической системы рассмотрим случай, когда в проточном культи ваторе обитают два вида, x и y. Субстратом для развития вида y (хищника) является биомасса вида x (жертвы); прирост биомассы хищника представляется функцией Моно. Для развития жертвы выберем модель Ферхюльста с самоограничением (3.1). Тогда мож но записать безразмерную систему:

$$dx/dx=(l\ \ б)\ \ —_x\ p_x*_xy/(i_{+x)t}$$
$$dy/dx = yxy/(]\ \ f\ .r)—бr/, \qquad (3.35)$$

имеющую три стационарные точки:

1) $\bar{*} = 0, \quad \bar{y} = 0;$

2) $\bar{*}= (1—6)p\ \backslash\ y\sim= \ 0;$

3) $F=fi\ (y\ \ б)\ \backslash \quad \bar{y} = y(\backslash\ \ б)\ (y\ y^*)\ (т\ \ б)''^1;$

$$\gamma^* = \delta + \beta\delta(1 - б)^1.$$

Вторая точка существует в положительном квадранте при $6<1$, третья — при $б<1$, $y>y^*$.

Исследуем устойчивость особых точек. Нулевая точка — ус тойчивый узел при больших скоростях протока (6>1), что соответст вует случаю полного вымывания обеих популяций. При скоростях протока, меньших коэффициента репродукции жертвы (б<1), ну левая точка становится неустойчивой (седло).

Для особой точки 2 корни характеристического уравнения: $p_г$ -- == —(1—8), p.^ "6(y—y*) Y*~> условием ее устойчивости будет условие малости коэффициента репродукции хищника "\><Y*; в этом случае популяция хищника вымирает, а величина популяции

жертвы стремится к конечному значению $\bar{x}$= (I—б) (3⁻ᵉ. При $\gamma>\gamma^*$ точка *2* тоже становится седлом.

Можно показать, что точка 3 при Y<Ỹ> ¯Y⁼⁼7*С—6) (1—б—р)"¹ устойчива, т. е. в этой области изменения параметров возможно

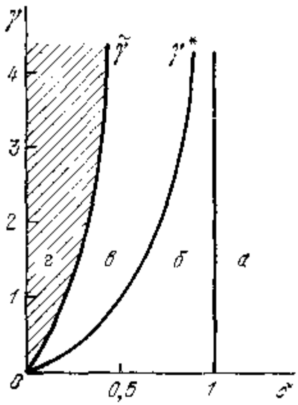


Рис. 3.14. Параметрический портрет модели VII при |3 =0,5. Области определяются условиями: *а)* 6>1, б) б<1, $\gamma<\gamma^*$, *в)* $\delta<1$, $\gamma^*<\gamma<\tilde{\gamma}$, *г)* $\delta<1$, $\gamma>\tilde{\gamma}$.

устойчивее сосуществование хищника и жертвы в проточном куль тиваторе. При увеличении коэффициента репродукции хищника *(У>Ỹ)* и п Р и условии не слишком сильного самоограничения жерт вы ф<1—б) точка 3 становится неустойчивым узлом или фокусом

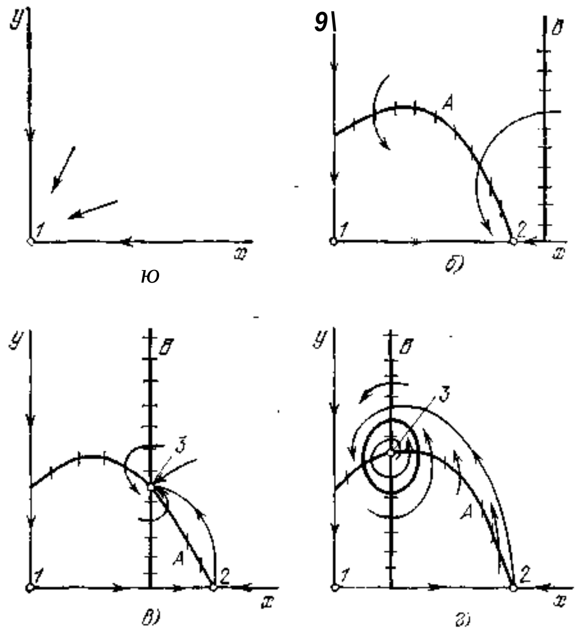


Рис. 3.15. Варианты фазовых портретов модели VII. *В* — изоклина горизон тальных касательных *(x=8(у*—б)"¹), *А* —вертикальных *(у*= (1—б—Рx)(1+л)). Жирной линией проведен предельный цикл. Случаи *а) — г)* соответствуют обла стям г.араметров на рис. 3.14.

и тогда вокруг нее должен появиться по крайней мере один устойчивый предельный цикл, соответствующий автоколебаниям в системе хищник — жертва.

На рис. 3.14 изображены четыре области в плоскости параметров y, S, в которых решения системы (3.35) имеют существенно различный характер. Соответствующие фазовые портреты приведены на рис. 3.15.

Мы не затронули модели, описывающие работу других видов проточного культиватора: турбидостата, плотностата, pH стата, в которых с помощью систем автоматического слежения поддерживаются заданные значения плотности биомассы или других параметров, а также модели полупроточной системы, в которую непрерывно или периодически добавляется свежий питательный субстрат, а жидкость и биомасса не изымаются из культиватора до окончания процесса, систем с газовым питанием и многих других. Эти модели и ссылки на них можно найти в монографиях [П38, П40]. Отметим также интересную работу [40], где наряду с динамикой биомассы и субстрата рассматривается изменение концентрации промежуточного метаболита.

§ 4. Проблема биологической инерционности

Физиологическая инерционность живой клетки проявляется наиболее заметным образом в начальной фазе культивирования, когда клетки «привыкают» к новым условиям существования — по большей части, к новому виду или концентрации питательной среды. При непроточном выращивании микроорганизмов проходит известное время (лаг период), прежде чем начинается интенсивное размножение клеток и скорость роста достигает максимального значения. Причины этой задержки могут быть разными (см. [П38]), но главные из них связаны с инерционностью в изменении внутриклеточных концентраций веществ, необходимых для переработки данного субстрата: белков энзимов, соответствующих им информационных **РНК** и, наконец, рибосомальной **РНК**

Простейшая модель инерционности клетки может быть записана в виде дополнительного дифференциального уравнения для скорости роста (см. [41, 42]):

$$d[i/dt = \Gamma"^{1} (ji,_{CT} — (.i),$$

где T — время установления стационарного значения $j\ i_{cr}$. При этом можно предположить различные причины возникновения инерционности: синтез новых ферментов, информационной РНК или рибосом. Оценки, приведенные нами в [41], показывают, что самый медленный процесс — синтез"рибосом (см. также [43]).

Отметим, что в работе [44] говорится о некоторой абстрактной «промежуточной субстанции», синтез которой определяет наиболее медленное звено («бутылочное горлышко») процессов роста. Тем не менее, нам удобнее оперировать с конкретным механизмом синтеза рибосом, чтобы иметь возможность проводить некоторые численные оценки.

В ряде экспериментов, выполненных Малё с соавторами [45]. и независимо в лаборатории Иерусалимского [46, 471, изучалась зависимость между процентным содержанием рибосомальной РНК в клетке *R* и удельной скоростью роста биомассы fx. Прежде всего, было показано, что при переносе культуры на более богатую среду соответствующее повышение скорости роста может произойти не раньше, чем возрастет процентное содержание рибосомальной РНК в клетке. Возрастание же *R* происходит достаточно медленно (рис. 3.16), а именно, за время, сравнимое с временем репродукции клеток (см. также **[П16])**.

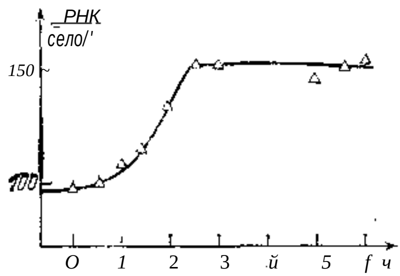


Рис. 3.16. Изменение содержания нуклеиновых кислот (РНКУбелок) в клетках *As. vinelandii* с увеличением скорости роста от ц.!=0,1 до ц.$_2$=0,3 ч"^{1}.

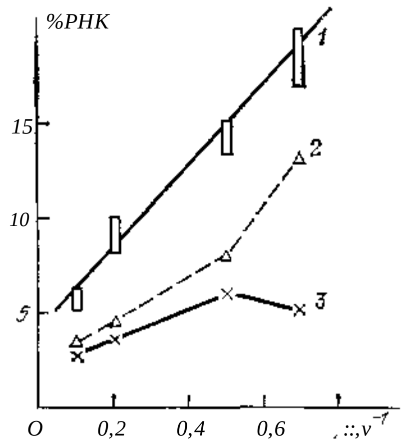


Рис. 3.17. Процентное содержание РНК в биомассе *B. megaterium* при различных скоростях роста. *1* — общее количество РНК в биомассе, *2* — рибосомальная РНК, *3* — растворимая РНК

Зависимость установившегося значения /\'$_{ст}$ от скорости роста [x$_{ст}$ оказалась линейной (рис. 3.17) и может быть выражена соотношением

$$R,_t = R_0+(R_{m!lx} \quad Я„)Н'сг!^{л-1}тах \qquad (3.36)$$

На основании этих экспериментальных данных можно представить процесс установления концентрации рибосом в виде дифференциального уравнения первого порядка:

$$dR/dt = 7У(\#„—\#). \qquad (3.37)$$

Величина $T_я$, характеризующая время установления стационарной концентрации $R_{СТ}$, зависит от скорости роста биомассы [x. Действительно, второй член в правой части уравнения (3.37) описывает убыль относительного числа рибосом, а так как рибосомы в клетках заметным образом не распадаются, то уменьшение *R* может осуществляться, в основном, из за прироста биомассы. Поэтому положим 7'R^1 = P$_1$U, тогда уравнение для изменения концентрации *R* будет иметь вид

$$dR/dt = f_0(R_{ст} — R). \qquad (3.38)$$

Уравнения (3.36) и (3.38) могут быть использованы и при описании проточного культивирования микроорганизмов. Физиологическая инерционность клеток в этом случае должна вызывать запаздывание в установлении нового стационарного значения скорости роста при изменении внешних условий культивирования — скорости протока D или входной концентрации питательного субстрата. В принципе, подобная инерционность может вызвать появление колебательных режимов в процессе установления. На наличие таких колебаний при определенных условиях указывает ряд экспериментальных данных (см., например, 148, 49, 51]).

Подробное исследование возможности появления колебательных свойств у проточных культур, обладающих биологической инерционностью, было проведено нами совместно с Н. Д. Иерусалимским на основании гипотезы о процессе синтеза рибосом как наиболее инерционном звене [43].

Система уравнений, описывающая рост биомассы в проточном культиваторе и учитывающая процесс синтеза рибосом, имеет вид

$$\begin{aligned} dX/dt &= \mu(R, S)X — DX, \\ dS/dt &= —Y^{-1}\mu(R, S)X + D(S_0 — S), \qquad (3.39) \\ dR/dt &= \beta\mu(R, S)(R_n — R), \end{aligned}$$

где параметры Y, S_0, D имеют тот же смысл, что и выше (см. § 3). Щ Зависимость текущего значения скорости роста $\mu(R, S)$ от процентного содержания рибосом в клетке в тот же момент времени $R(t)$ и концентрации субстрата $S(t)$ была найдена на основании следующих соображений. Предполагается, что синтез белка Р из аминокислот А на рибосомах R можно описать кинетическим уравнением

$$A + R_f \rightleftarrows [AR_f] \xrightarrow{k_a} P + R_f,$$

где R_f — свободная р РНК (суммарное количество рибосомальной РНК будет $R_t = R_f + [AR_f]$). Тогда в квазистационарном приближении для скорости синтеза белка будет справедливо выражение

$$dP/dt = k_a R_t A/(K_a + A). \qquad (3.40)$$

С другой стороны, учитывается, что белок составляет постоянную часть от биомассы: $P=pX$, а пул свободных аминокислот при сбалансированном росте пропорционален концентрации субстрата: $A=qS$. Тогда, введя величину R — долю рибосомальной РНК в биомассе $(R=R_t/X)$, из (3.40) получим для прироста биомассы:

$$(dX/dt)_+ = (k_a/p)\,RSX(K_a/q + S)^{-1}.$$

Отсюда удельную скорость роста можно записать в виде

$$\mu(R, S) = (\mu_{max}/R_{max})\cdot RS/(K_R + S), \qquad (3.41)$$

где $K_R = K_a/q$, а μ_{max} — максимальное значение скорости роста при $S \gg K_R$ и $R=R_{max}$.

Чтобы замкнуть систему уравнений (3.39), (3.41), надо еще определить зависимость стационарного значения R_{CT}, входящего в последнее уравнение системы (3.39), от концентрации субстрата 5. Используем эмпирическую формулу (3.36) и получим

$$R_{ст} = R_{max}(K_R + S)\left(\frac{R_{max}K_R}{R_0} + S\right)^{-1} \qquad (3.42)$$

Найдем также зависимость $\mu_{ст}(S)$:

$$\mu_{ст} = \mu_{max} S \left(\frac{R_{max}K_R}{R_0} + S\right)^{-1}. \qquad (3.43)$$

Обозначив /?$_{max}$ *KR/RO KS'* мы придем к известной формуле Моно для установившегося значения скорости роста (см. (3.8)). Таким образом, гипотетическая константа насыщения /CR может быть легко определена из опытных данных K_s, *Ro* и R_{maK}

Введем теперь безразмерные переменные и коэффициенты по формулам (3.17), $r=R/R_{max}$, $p=Kx/K_s={}^zRo/R_max$ Параметр р, оче видно, может принимать значения ≲Л, так как R_0^.R_{max}. Из данных рис. 3.17 можно найти значение р=0,12±0,04 (большая ошибка в определении р связана с малым числом экспериментальных точек на прямой /?(|i)) Запишем окончательно систему третьего порядка, описывающую рост биомассы в проточном культиваторе с учетом инерционности:

$$dx/dx = xyr/(p + y) - 6x,\ dy/dx = -xyг/(p + y) + 8\,(y_o - y), \qquad (3.44)$$
$$dr/d\tau = [\beta yr/(\rho + y)][(\rho + y)/(1 + y) - \ldots$$

Система (3.44) имеет две точки равновесия:

$$1)\ \bar{x} = 0,\ \ \bar{y} = y_0,\ \ \bar{r} = (\rho + y_0)(1 + y_0)^{-1},$$
$$2)\ \bar{x} = y_0 - \bar{y},\ \ \bar{y} = \delta(1 - \delta)^{-1},\ \ \bar{r} = \rho + \delta(1 - \rho).$$

Относительно первой точки надо отметить, что отличное от нуля ста ционарное значение $\bar{г}$ при $\bar{x}=0$ означает, что непосредственно перед вымыванием, когда концентрация субстрата почти равна максималь ному значению y_0, концентрация рибосом в клетке достигает мак симального возможного при данной входной концентрации субстра та уровня *г(уо)* (при этом очевидно, что *г<С\)*. Исследование устой чивости точки 2 проведено подробно в [43], где было получено, что в некоторой области изменения параметров могут происходить за тухающие колебания при установлении стационарного состояния, т. е. особая точка является устойчивым фокусом. Можно оценить добротность системы *Q* (отношение собственной частоты к декременту затухания); зависимость *Q* от скорости протока б при разных зна чениях параметра р приведена на рис. 3.18. Из рисунка видно, что колебания с малым декрементом возможны лишь в предельном слу чае р=0, который в данной постановке задачи бессмыслен, так как концентрация рибосомальной РНК не может быть равной нулю даже при [г=0.

Отсюда, по видимому, можно сделать вывод, что наблюдаемые иногда слабо затухающие колебания [48] не могут быть связаны с синтезом рибосом, а должны иметь другую природу. Тем не менее, эти колебания могут описываться системой, аналогичной (3.44), с параметром $\rho=0$. Ближе всего к изложенной выше теории примыкает уже упоминавшаяся модель [44], которая содержит уравнение, описывающее скорость синтеза некоторой промежуточной субстанции; при этом учтено субстратное ингибирование роста при больших S. Авторы не приводили аналитического исследования своей системы, численные же расчеты показали наличие сильно затухающих колебаний.

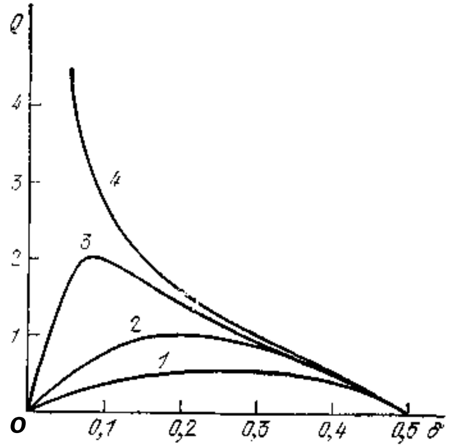


Рис. 3.18. Добротность системы с инерционностью:/ — р= 0,5, 2 — р= 0,05, *3* — р= = 0,005, *4* — р= 0.

Существует также ряд работ, в которых постулируются механизмы возникновения колебаний, не связанных с инерционностью. В монографии Бергтера [П67] приводится модель, учитывающая высокий порядок угнетения скорости роста клеток продуктами метаболизма. В этом случае автор получает затухающие колебания в процессе установления стационарного состояния.

Отметим здесь также ставшую уже классической работу Рамкришны с соавторами [501, где моделируется процесс выработки активными клетками некоторого ингибитора, который вызывает переход клеток в неактивное состояние (при этом количество ингибитора возрастает). В этой модели были получены затухающие колебания концентрации клеток в нестационарных условиях. В этой же работе, кроме того, рассматривались в качестве динамических переменных два компонента биомассы — нуклеиновые кислоты и белки. Сложные взаимодействия переменных позволили получить в модели как затухающие, так и незатухающие колебания.

Заметим в заключение, что достаточно простая модель автоколебаний в проточной культуре микроорганизмов может быть построена в предположении возрастной неоднородности популяции. Эта модель будет изложена в следующей главе (см. § 1).

ГЛАВА 4
РАСПРЕДЕЛЕНИЕ КЛЕТОК ПО ВОЗРАСТАМ

Динамические модели роста микроорганизмов, изложенные в предыдущей главе, строились в предположении однородности клеточных популяций. Переменными в моделях служили усредненные характеристики — концентрация биомассы или количество клеток в единице объема. Однако любая популяция в той или иной степе ни неоднородна, ее особи отличаются друг от друга как по размерам, так и по индивидуальному возрасту, отсчитываемому от момента деления родительской клетки. Информация о подобных различиях содержится в соответствующих функциях распределения по возрастам или размерам.

Математические модели, включающие в себя различные статистические характеристики популяций — функции распределения, вероятности деления, связь между возрастом и размером,— развиваются достаточно интенсивно, особенно после появления работы фон Фёрстера [11, записавшего для функции распределения по возрастам в дифференциальной форме закон сохранения, аналогичный уравнению неразрывности в гидродинамике.

Интерес к распределенным моделям вызывается, с одной стороны, прикладными задачами, например, желанием получить условия наилучшей синхронизации клеточных культур. С другой стороны, представляется очень заманчивым, зная из эксперимента кривые распределения клеток по размерам, попытаться определить динамические и статистические характеристики популяции клеток — законы роста индивидуальных клеток в промежутках между делениями, вероятности деления и т. п.— и найти связь этих характеристик с условиями внешней среды.

Среди «возрастных» моделей следует, прежде всего, выделить дискретные модели, в которых популяция делится на конечное число возрастных групп. Если время также моделируется дискретным образом, то динамика таких систем описывается системой разностных уравнений Лесли [2]:

$$\mathbf{x} \qquad = \mathscr{L}\mathbf{x}(t),$$

где x —• вектор, координаты которого — численности возрастных групп, а матрица *3?* содержит вероятности перехода из одной группы в другую.

Дискретные модели подробно изучаются, например, в монографии [П19], где рассмотрены различные типы взаимодействия групп, половая и генетическая структуры популяции, теория отбора и т. д. Отметим книгу [П50], в которой особое внимание уделено вопросу о возможности существования циклических и стационарных решений в модели Лесли, а также монографию [3], где матрицы Лесли применяются к конкретному распределению популяций рыб.

Если время остается непрерывным, а по возрасту популяция делится на дискретные группы, ее динамика записывается в виде системы обыкновенных дифференциальных уравнений. Рассмотрим простой пример такой дискретной модели [4, П47].

§ 1. Двухвозрастная модель клеточной популяции

Разобьем популяцию клеток на две группы: «молодые» и «старые»; первая группа содержит клетки, которые интенсивно растут, но еще не достигли физиологической зрелости и не могут делиться; члены второй группы способны к делению, но процесс деления может быть задержан с помощью различных ингибиторов.

Пусть Ti — среднее время «созревания» молодой клетки, T_2 — среднее время пребывания старой клетки в репродуктивном периоде, а удельная скорость деления клеток ш = T^[1]. Число особей первого вида (молодых) ь единице объема проточного культиватора обоз начим через $A\$, второго (старых) — $Л/_2$; тогда уравнения динамики популяции можно записать следующим образом:

$$^{d}\text{-}\wedge A — А. ы\_\_\_\_L/u\ —DN \quad {}^{dN}\sim 1 —J\ Л/\_\_\_{}^{1}\sim M \quad DN \quad C4\ П$$

Здесь D — скорость протока, множитель 2 в первом уравнении от ражает тот факт, что одна старая клетка делится на две молодых.

Если концентрация субстрата не лимитирует рост популяции, продолжительность первой фазы роста будет постоянна (7\ = = const). Продолжительность второй фазы T_2 должна зависеть от взаимного влияния клеток. Будем считать, что взаимодействие кле ток между собой происходит с помощью некоторых метаболитов (кейлонов), выделяемых клеткой в среду. Если предположить, что скорости выделения и распада кейлонов велики по сравнению со скоростью протока и, соответственно, со скоростями деления кле ток, то концентрация интересующего нас вещества должна быть пропорциональна числу клеток, выделяющих его.

Ингибнрующее действие метаболита I на удельную скорость деления клеток опишем обычной в биохимической кинетике фор мулой

$$T_2^{-1} = w = w_0\,[1 + (I/K_1)^n], \qquad (4\ 2)$$

где n — порядок ингибирования, а $K\$— ингибиторная константа. Существенный интерес представляет вопрос, в какой фазе клетки могут вырабатывать кейлоны. Рассмотрим три возможные ситуации: либо ингибиторы выделяются только старыми клетками, либо только молодыми, либо независимо от возраста.

В первом случае скорость деления будет зависеть от концентра ции старых клеток M_2:

$$w = w_{tt}[\ + \{NjN\wedge Y\ \qquad (4.3)$$

поскольку мы предположили пропорциональность / ~ JV_2. Тогда, введя в качестве масштаба для концентраций JVl И $N'_г$ величину JV_0: $x=Ni/N_0$, $y=NjN_B$, получим безразмерную систему

$$\frac{dx}{dx} = \frac{2at/}{1(\ (/''}\ ,,\ —(6+1)\,x, \quad \frac{di/}{dx} = x—\delta y—\frac{TI}{1}\sim \frac{}{j\ y^n}, \qquad (4.4)$$

где введены безразмерное время $x=t/T_1$ и параметры $a=w_uT_u$ б== = D7V.

Система (4.4) может иметь кроме тривиальной нулевой стацио нарной точки еще одну особую точку, определяемую системой ал гебраических уравнений

$$\bar{x} = 2Ь\ y(\ Ь)\ \backslash \quad \bar{y}* = \frac{<l=V°}{(1+\delta)\ \delta}\ l. \qquad (4.5)$$

Точка (4.5) лежит в положительном квадранте, если параметры удовлетворяют условиям

$$\delta < 1, \quad \sigma > \delta (\delta + 1) (1 - \delta)^{-1} = \tilde{\sigma}. \qquad (4.6)$$

Присг<5 скорость репродукции клеток мала и в системе устанавливается режим вымывания.

Исследование устойчивости точки (0, 0) приводит к характеристическому уравнению, оба корня которого действительны и отрицательны при а<а и имеют разные знаки при сг>сг, т. е. в первом случае режим вымывания устойчив (устойчивый узел), во втором — неустойчив (седло). Исследование характера устойчивости особой точки (4.5) показывает (см. [П47]), что приа> 1 она может стать неустойчивой. На рис. 4.1 в плоскости параметров а, б проведены линии бифуркации — границы потери устойчивости особой точки для $n=2$ и 3. При увеличении порядка ингибирования n область неустойчивости расширяется и в пределе при л ^оо занимает все пространство левее кривой а(6)=а.

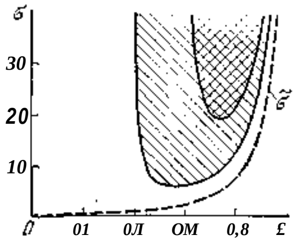
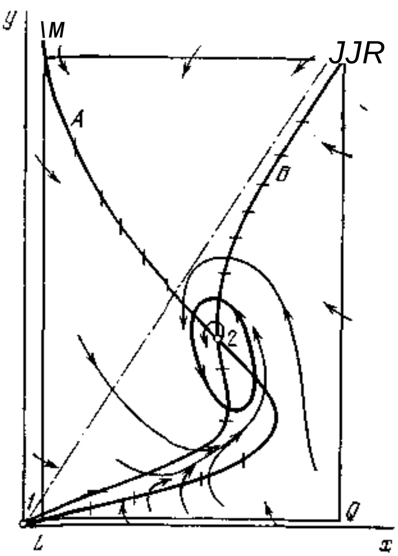


Рис. 4.1. Области неустойчивости при $n=2$ (двойная штриховка) и л = 3 (одинарная штриховка); пунктир — 0(6)=а.

Чтобы определить динамику поведения системы в случае неустойчивого фокуса (существуют ли ограниченные решения, т. е. предельные циклы), построим ее фазовый портрет (рис. 4.2). На рисунке проведены изоклины вертикальных *(А)* и горизонтальных *(В)*



Рис, 4.2. Фазовый портрет системы (4.4); *1* и *2* — особые точки, жирной линией проведен предельный цикл.

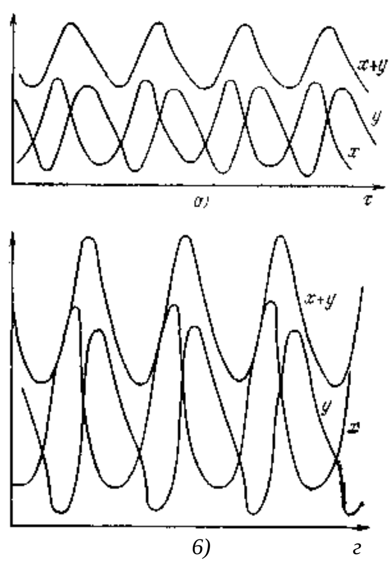


Рис. 4.3. Колебания численности молодых клеток x_, старых y и всей популяции $x \setminus y$ при n = 3, fi=0,5: а)сг=10, б) 0=20.

касательных. Обе кривые проходят через точку *1*; асимптотой кривой *A* при $y \to \infty$ является ось y, а кривой *B* — линия $x = by$ (штрихпунктир на рис. 4.2). Для оценки поведения интегральных кривых вдали от точки *2* построим прямоугольник *MLQR*. Как видно из рисунка, все интегральные кривые входят внутрь этого прямоугольника. Поэтому, если особая точка — неустойчивый узел или фокус, вокруг нее должен существовать, по крайней мере, один устойчивый предельный цикл.

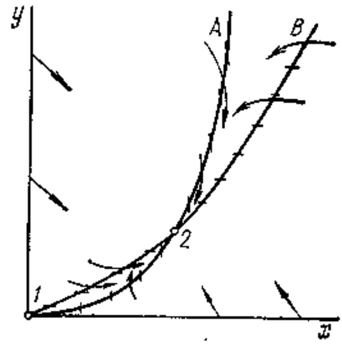


Рис. 4.4. Фазовый портрет системы (4.8).

На рис. 4.3. приведены временные развертки автоколебаний при двух значениях параметра *a*. Как и следовало ожидать, максимум *x* (численности молодых клеток) опережает максимум *y* (старых). Из сравнения рисунков можно заметить, что период колебаний при изменении параметра *a* в два раза изменяется менее чем на 10%. Это означает, что наблюдаемый период не зависит от скорости деления, а определяется, в основном, временем пребывания в «молодом» возрасте T_1.

Рассмотрим теперь второй вариант задачи, когда ингибирующий продукт вырабатывается только молодыми клетками ($f \sim N_1$). В этом случае положим аналогично (4.3)

$$w = w_0[1+(N_1/N_0)^n]^{-1}. \tag{4.7}$$

Уравнения динамики популяции тогда будут

$$\frac{dx}{d\tau} = \frac{2\sigma y}{1+x^n} - (\delta+1)\,x, \qquad \frac{dy}{d\tau} = x - \delta y - \frac{\sigma y}{1+x^n}. \tag{4.8}$$

Стационарная точка (кроме $x=0$, $y=0$) определится из системы алгебраических уравнений

$$x = \frac{2\sigma y}{1+\delta}, \qquad x^n = \frac{\sigma(1-\delta)}{(1+\delta)\delta} - 2. \tag{4.9}$$

Решение (4.9) положительно при тех же условиях (4.6), что и в предыдущей задаче. Исследование устойчивости ненулевой точки показывает, что она всегда является устойчивым узлом (рис. 4.4).

В третьем возможном случае, когда тормозящий продукт выделяют в равной мере и молодые и старые клетки, полагаем

$$w = w_0\{1+[(N_1+N_2)/N_0]^n\}^{-1}. \tag{4.10}$$

В качестве безразмерных переменных удобно выбрать

$$z=(N_1+N_2)/N_0, \qquad y=N_2/N_0,$$

и уравнения динамики будут иметь вид

$$\frac{dz}{d\tau} = \frac{\quad}{1+z^n} - \nu z, \qquad \frac{dy}{d\tau} = z - (\delta+1)\,y - \frac{\sigma y}{1+z^n}. \tag{4.11}$$

Ненулевая стационарная точка также устойчива, она определяется из соотношений

$$\bar{z} = (1+\delta)\,\bar{y}\,(1 - S)^{-1}, \quad \bar{z} = (a/\tilde{a}) - 1. \tag{4.12}$$

Итак, колебательные режимы в популяции оказались возможными только в том случае, когда зрелые клетки, способные разделиться, сами регулируют скорость деления. Но при этом существенно, что в системе имеется запаздывание: клетки должны пройти фазу незрелых, прежде чем получат возможность произвести потомство.

В работе Назаренко и Селькова [5] рассмотрен более общий случай развития популяции, разделенной на k возрастных групп. Предполагается при этом, что на скорость воспроизводства клеток угнетающе действуют клетки самой старшей группы. Рассчитаны области изменения параметров, в которых численность популяции выходит на стационарный уровень или совершает устойчивые автоколебания. Отметим, что в работах Горяченко [6] рассмотрены системы, в которых взаимодействие возрастных групп вводится с помощью функций с запаздывающим аргументом; при этом в двухкомпонентной системе оказываются возможными автоколебательные решения.

В заключение этого параграфа следует подчеркнуть, что, излагая модель, мы преднамеренно не связали понятия «молодые» и «старые» клетки с фазами их жизненного цикла. Это довольно просто сделать для клеток эукариотов, у которых за один цикл происходит одно удвоение. В данном случае можно считать молодыми клетки в d фазе (когда, в основном, синтезируется белок), а старыми — во всех остальных, начиная с 5 фазы (синтеза ДНК) и кончая M фазой (митоза). Для этих клеток известно также, что существуют кейлоны, ингибирующие определенную фазу клеточного цикла.

Для клеток прокариотов, к которым относятся бактерии, дело обстоит сложнее. Известно, что процесс редупликации ДНК в этих клетках практически не зависит от условий внешней среды и длится примерно 40 мин (С период); после окончания С периода должно пройти еще примерно 20 мин (D период), в течение которых формируется клеточная перегородка. С другой стороны, при благоприятных внешних условиях период репродукции некоторых бактерий может быть значительно меньше часа. Это означает, что процесс синтеза ДНК и процесс деления способны к автономной цикличности [П16]. Если применять изложенную модель к бактериальным клеткам, то надо иметь в виду регуляцию именно процесса деления, а не редупликации ДНК.

§ 2. **Непрерывные** возрастные модели

Непрерывные возрастные модели оперируют уже не с численностями возрастных групп, а с непрерывной функцией распределения организмов по возрастам. Для плотности функции распределения можно записать в дифференциальной форме закон сохранения числа особей (аналог уравнения неразрывности в гидродинамике). Впервые соответствующее уравнение было получено Мак Кендри ком в 1926 г. [71, но осталось незамеченным и снова было «открыто» фон Ферстером в 1959 г. [1], а затем исследовано многими авторами (см. обзоры [8—11]).

Изложим здесь вкратце основные положения теории фон Ферсте ра. Пусть *n(t,* т) *dx* — количество особей, имеющих в момент *t* воз раст в интервале [т, *x m dx]* (возраст отсчитывается от момента рож дения особи). Общее число организмов в элементе пространства, в котором осуществляется полное «перемешивание», определяется ин тегралом

$$N(t) = \int_0^{\infty} n(t, x)\,dx. \qquad \textbf{(4.13)}$$

Уравнение фон Ферстера для функции *n(t, x)* можно записать в следующем виде:

$$ЩЁ + \partial £ * = -[D(t) + m\{\{1\ x)]n\{tf\ T) \qquad (4Л4)$$

с начальным условием

$$п(0, т) = £(т). \qquad (4.15)$$

В уравнении (4.14) слева стоит полная производная *dnldt* (уч тено, что *dx/dt=\),* а справа — сумма «стоков» и «источников». Убыль организмов из данного возраста может определяться мно гими причинами: миграцией особей в соседнюю область обитания, вымыванием при наличии протока, естественной гибелью и т. д. Для упрощения дальнейших расчетов мы положили удельную ско рость убыли *D (t)* независящей от возраста т, имея в виду, в первую очередь, случай проточного культивирования клеток, когда можно пренебречь всеми скоростями стоков по сравнению со скоростью разбавления. Второй член в правой части — *wn* описывает убыль родительских клеток из данного интервала возрастов при делении на дочерние со скоростью *w.* «Источники» могут войти в правую часть уравнения (4.14) аддитивно, например за счет миграции (здесь мы этого не учитывали); прирост же численности в результате размно жения происходит в «нулевой» возраст и поэтому войдет лишь в граничное условие при т=0:

$$n(t, 0) = £\int_0^{\infty} «(*, x')W(t, x')dx', \qquad \textbf{(4.16)}$$

где *k* означает число одновременно появившихся дочерних организ мов, *W(t, x') dx'* — вероятность появления потомства у особи в воз растном интервале [т', *x' \ dx'].* Величина *W(t,x)* равна удельной скорости размножения *w(t, x).* Действительно,

$$W(t, x)dx = w(t,x)dt, \qquad w = W\frac{d\tau}{\wedge} = W. \qquad \textbf{(4.17)}$$

Функция $W(t,$ т) будет иметь различный смысл в зависимости от того, остаются родительские клетки в популяции после образова ния дочерних или прекращают свое существование, разделившись на k идентичных дочерних клеток. В первом случае, который от носится, например, к дрожжевым клеткам, образующим дочерние «почки», функция $W(t,$ т) есть плотность безусловной вероятности для клетки разделиться в возрасте т (иначе говоря,— это функция распределения возрастов деления).

Во втором случае, когда клетки выбывают из своего возрастного интервала при образовании дочерних (как, например, бактерии), дело обстоит сложнее. Функция $W(t,$ т) в этом случае должна иметь смысл плотности условной вероятности разделиться в возрасте т, при условии, что клетка дожила до этого возраста, не разделив шись. Следует подчеркнуть, что в понятие «дожить» здесь не входят другие причины убыли клеток из данного возрастного интервала (миграция, гибель), так как предполагается, что эти причины не влияют на априорную вероятность деления (независи.мые события).

Обозначим через $P(t,$ т) dx безусловную вероятность деления в интервале возрастов [т, x \ $dx]$ *). Вероятность дожить до возраста т, не разделившись, будет равна $1 - \int_0^x P(t, x')dx'$; тогда

$$P(t, x) = W(t, x)\left[1 - \int_0^\tau P(t, x')dx'\right]. \qquad (4.18)$$

Выразив условную вероятность через безусловную, получим

$$W(t, \tau) = w(t, \tau) = P(t, \tau)\left[1 - \int_0^\tau P(t, \tau')d\tau'\right]^{-1} \qquad (4.19)$$

или, решая (4.19) относительно $P(t,$ т'), имеем

$$P(t, \tau) = w(t, \tau)\exp\left\{-\int_0^\tau w(t, \tau')d\tau'\right\}. \qquad (4.20)$$

Проинтегрировав уравнение фон Ферстера (4.14) по всем воз растам, получим уравнение, описывающее динамику общего числа клеток $N(t)$. В случае, когда родительские клетки выбывают из популяции, разделившись на k дочерних клеток, имеем

$$\frac{dN(t)}{dt} = -D(t)N(t) + (k-1)\int_0^\infty n(t, x)w(t, x)dx. \qquad (4.21)$$

Если же родительские особи не выбывают из популяции, уравнение (4.21) будет справедливо для случая, когда одновременно образует ся k—1 дочерних клеток.

---

*) Отметим, что функция $P(t,$ т) нормирована, т. е. $\int_0^\infty P(t, \tau)d\tau = 1$.

Рассмотрим далее стационарное, не зависящее от времени возрастное распределение клеточных популяций. Для этого, прежде всего, предположим, что в уравнении фон Ферстера (4.14) скорости размножения w и протока D не зависят от времени. Положим далее $dn/dt=O$, тогда уравнение (4.14) обратится в обыкновенное дифференциальное уравнение для функции «(т.).

Начнем с идеального случая так называемой «моноциклической популяции», все особи которой делятся точно в определенном возрасте 7. Если при этом клетки не выбывают из популяции после образования дочерних, функция распределения возрастов деления будет иметь вид

$$P(т)=ш(т)=б(т—7). \qquad (4.22)$$

Тогда стационарное распределение клеток по возрастам

При делении бактерий, как уже говорилось, родительские клетки выбывают из популяции после образования дочерних, поэтому

$$P(т) = 6(т—7); \quad ш(т) = \begin{cases} O, & т < 7, \\ \infty, & \tau \geqslant T \end{cases} \qquad (4.24)$$

и стационарное возрастное распределение имеет скачок при т = 7:

$$n_2(\tau) = n_{02}e^{-D\tau}[1-\theta(\tau-T)], \quad \theta(x) = \begin{cases} 0, & x < 0 \\ 1, & x \geqslant 0, \end{cases} \qquad (4.25)$$

Подстановка решений (4.23) и (4.25) в граничное условие (4.16) дает связь между возрастом деления и скоростью протока:

$$TD = \ln k. \qquad (4.26)$$

Это означает, что стационарное распределение возможно только при вполне определенном соотношении между временем репродукции 7, числом потомков k и скоростью протока D. Другими словами, условие стационарности требует, чтобы при изменении внешних условий (скорости протока D) внутренние параметры популяции изменялись в строгом соответствии с (4.26).

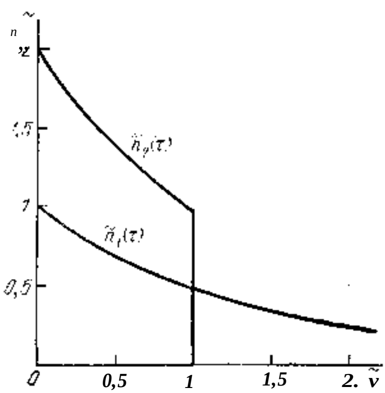


Рис. 4.5. Функции распределения моноциклической популяции при $k=2$.

Условие постоянства полного числа клеток в культиваторе (N= $=N_0$~const) дает возможность определить коэффициенты n_{01} и n_{02} Действительно, из (4.13) имеем

$$n_{al}=N_0D, \quad n_{ot}=NoDk(k\ l)\ \backslash \qquad (4.27)$$

На рис. 4.5 приведены безразмерные функции распределения (4.23) и (4.25) в переменных $\tilde{n}i=n/n_{Oi}D$, $\tilde{x}=Di/\ln 2$.

Рассмотрим теперь более реалистический случай, когда период репродукции клеток (бактерий) распределен случайно около некото рого среднего значения. В качестве простейшего примера зададим скорость деления в виде ступенчатой функции (см. [8, 9]):

$$И т) = ЛЭ(т\sim Г_0) = \left\{ \begin{array}{ll} О, & x<T_0, \\ л ', & т \wedge т \end{array} \right. \qquad (4.28)$$

что дает для плотности распределения периода репродукции

$$P_{(Т)} = \left\{ \begin{array}{ll} 0, & т < Т_0, \\ Л exp[—Л(т\sim 7_й)], & т > Г_0. \end{array} \right. \qquad (4.29)$$

Подчеркнем еще раз, что выражение (4.28) можно записать только при условии, что организмы выбывают при делении из своего воз растного интервала. В противном случае скорость деления *w* имеет смысл плотности вероятности деле ния *P(x)* и должна быть нормиро вана на единицу.

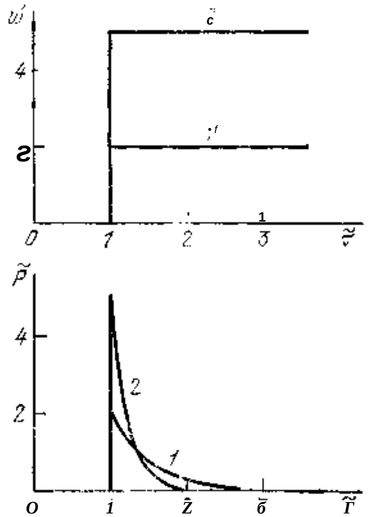


Рис. 4.6. Удельная скорость деле ния $\tilde{w}$ и плотность вероятности де ления $\tilde{P}$ как функции безразмерно го возраста $\tilde{\tau}$: 1 — AT_0~~ 2, 2 — ЛT_0 5.

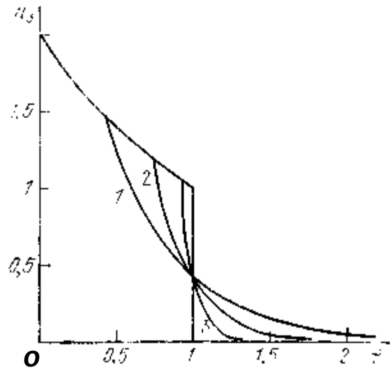


Рис. 4.7. Безразмерные функции распределения клеток по возрастам при различных дисперсиях|а возра ста деления: / — a—2, 2 — a=Ь, 3— a=20 {h=n(DN$_0$) \ т^ тО^пг) [1]).

Определим для модели (4.28), (4.29) средний возраст деления клеток, а также дисперсию:

$$\langle \tau_д \rangle = \int_0^\infty \tau P(\tau)\, d\tau = T_0 + A^{-1} = T_0\,(1 + (T_0 A)^{-1}),$$

$$\sigma_\tau^2 = \langle \tau_д^2 \rangle - \langle \tau_д \rangle^2 = A^{-2}.$$

Таким образом, параметр T_0 характеризует минимальный воз раст деления, а параметр A^{-1} определяет средний разброс времен генерации. Безразмерные функции да (т) и $\tilde{P}(\tilde{\tau})$ представлены на рис. 4.6 ($\tilde{x}= xT_0^{-1}, \tilde{w}=T_0 w$, $\tilde{P}$ = $T_0 P$).

Стационарное распределение $n_л(m)$ *в* рассматриваемом случае будет

$$n_3(\tau) = \begin{cases} n_{02}\exp(-D\tau), & \tau < T_0, \\ n_{02}\exp[-Л\ Л(\tau - T_0)], & \tau > T_0. \end{cases} \qquad (4.30)$$

Подстановка (4.30) в граничное условие (4.16) дает условие сущест вования стационарного распределения:

$$DT_0 = \ln[kA(A + D)^{-1}]. \qquad (4.31)$$

На рис. 4.7 приведено семейство функций $\tilde{n}_3(\tilde{x})$ при заданном D и различных значениях $a=AD^{-1}$. Видно, что при уменьшении дис персии возрастов деления ($a \to \infty$) кривые стремятся к распределению моноциклической культуры (4.25).

Заканчивая рассмотрение возрастного распределения клеток, заметим, что мы разобрали здесь лишь стационарные решения урав нения фон Ферстера. Открытым остается вопрос об устойчивости стационарных решений, он требует специального рассмотрения. Действительно, когда мы говорили в предыдущей главе об устойчи вости стационарного макросостояния (концентрации биомассы) в проточном культиваторе, мы отмечали, что устойчивость там обес печивается «отрицательно;! обратной связью» через концентрацию лимитирующего субстрата. В рассматриваемой модели также можно ввести зависимости параметров и функций распределения от кон центрации субстрата, но в общем случае замкнуть всю систему до статочно трудно. Некоторые попытки подобного подхода есть в ра боте [9], но и там рассмотрены только некоторые частные примеры.

Следующая проблема — это получение нестационарных решений уравнений фон Ферстера. По этому поводу есть много работ (см. [П 19, 12, 13]), мы не будем сейчас на них останавливаться. Отметим только один аспект нестационарной задачи — исследование воз растной синхронизации культруы клеток слабым периодическим воздействием. Практическая важность получения синхронно де лящейся популяции клеток не вызывает сомнения. В последнее вре мя это стало особенно актуальным в связи с задачей избирательного поражающего воздействия на опухоль в организме. Известно, что чувствительность клеток к воздействиям различна на разных ста диях жизненного цикла. Синхронизация клеток позволяет выбрать оптимальный момент воздействия и тем самым повысить его эффек тивность. Интересные результаты получены в этом направлении в 114].

Теоретическое исследование проблемы синхронизации клеток малыми параметрическими воздействиями было рассмотрено Минке вичем в [9] и частично изложено нами в [П47]. Расчеты показали, что такая синхронизация возможна, только если дисперсия воз растов деления клеток относительно $Г_{ср}$ невелика. Тогда на частоте воздействия $f \sim T_{ср}^{-1}$ возникает значительный пик возрастного рас пределения, который, не расплываясь, движется вдоль оси возрас тов. Трудности исследования этой задачи связаны со сложными не линейными зависимостями, влекущими за собой связь колебаний на нескольких гармониках. Поэтому получение точного решения этой задачи — дело будущего.

§ 3. Функции распределения клеток по размерам

Наряду с распределением микроорганизмов по возрастам исследователи большое внимание уделяют функциям распределения по размерам. Фактически индивидуальный возраст клетки не поддается непосредственному измерению (если не иметь дела с синхронной культурой), тогда как размеры клеток определяются достаточно точно. Существует несколько различных методик определения размеров клеток, простейшей из которых является измерение линейных размеров по микрофотографиям, снятым со специально приготовленных мазков [15].

Используются также более совершенные методы, дающие возможность построения практически непрерывных кривых распределения. Например, метод Коултера основан на измерении проводимости раствора в сосуде, разделенном на две части перегородкой с микроотверстием; при прохождении единичной живой клетки через отверстие проводимость раствора изменяется пропорционально объему этой клетки (подробнее см. монографию [16], а также [17, 18]). В настоящее время созданы автоматизированные устройства для комплексного статистического анализа клеток, соединенные с ЭВМ.

Таким образом, получение экспериментальных кривых распределения клеток по размерам не встречает в настоящее время существенных трудностей. Более сложным является установление связи формы кривых распределения с физиологическим состоянием клеток и условиями их выращивания. Этому вопросу посвящены теоретические работы, содержащие модели роста клеточных популяций, распределенных по размерам. Наиболее последовательная теория ведет свое начало от работы Икмана и др. [19] и целой серии статей Белла и Андерсена [20], где из закона сохранения числа клеток выводится уравнение неразрывности для плотности распределения клеток по массам или по возрастам и объемам.

На основании перечисленных выше работ запишем уравнение неразрывности для функции распределения клеток по объемам (см. [11]). Пусть $n(t, v)\,dv$ — число клеток, имеющих в момент времени t объем в интервале $[v, v + dv]$. Общее число клеток в проточном культиваторе обозначим через $N(t)$. Тогда

$$N(t) = \int_0^\infty n(t, v)\,dv. \qquad (4.32)$$

Полная производная по времени от $n(t, v)$ должна быть равна сумме «источников» и «стоков»:

$$\frac{\partial n(t, v)}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial v}\left[n(t, v)\frac{dv}{dt}\right] = n(t, v)[D(t) + d(t, v) + u(t, v)] + Q(t, v). \qquad (4.33)$$

Первый член в левой части уравнения (4.33) представляет измене ние функции $n(t, v)$ со временем, второй — изменение, связанное с ростом клеток. Обозначим через $r(t, v)$ скорость прироста объема индивидуальной клетки *):

$$dv/dt=r(t, v). \qquad (4.34)$$

Убыль клеток в единицу времени из данного размера склады вается из выноса их со скоростью протока D (/), гибели со скоростью $d(t, v)$ и деления на дочерние клетки с удельной скоростью $u(t, v)$. Будем считать, что гибелью клеток можно пренебречь, так как $d<\hat{}D$. Последний член в (4.33), обозначенный $Q(t, v)$ — функция источ ника, описывающая прибыль клеток за единицу времени в данный размер за счет деления родительских:

$$Q(/, v) = \int_v^{\infty} u(t, v')\, n(t, v')\, p(v, v')\, dv' \qquad (4.35)$$

v' — объем родительской клетки; произведение $u(t, v')n(t,v')\, dv'$ есть число клеток в интервале $W, v' \backslash dv']$, делящихся за единицу времени; функция $p(v, v')$ описывает долю дочерних клеток раз мера v, полученных из родительской v'. Суммарная прибыль клеток в размер v за счет деления родительских выражается интегралом по всем клеткам, для которых $v'>v$.

Если при делении каждой родительской клетки получается k дочерних, мы должны записать:

$$\int_0^{v'} p(v, v')\,dv' = k.$$

Для бактерий в большинстве случаев можно считать, что родитель ская клетка делится на две дочерние $(k=2)$ и при этом точно попо лам, тогда $p(v, v')$ выражается через б функцию:

$$p(v,v')=2\&\{v-v'l2). \qquad (4.36)$$

Для почкующихся клеток можно предположить, что почка отде ляется от материнской клетки тогда, когда отношение ее размера к суммарному достигает некоторого предельного значения a. В этом случае функция $p(v, v')$ будет иметь вид

$$p\{v, v') = 5\left(и - \frac{v'}{j}\right) + \delta\left(v - \frac{1-a}{a} v'\right),$$

т. е. клетки после деления прибывают в разные размеры: дочер няя — в размер $v=v'/a$, а материнская — в размер $v' (\backslash-a)\ a^{-1}$.

Введем далее нормированную функцию распределения $v(t, v)$, поделив $n(t, v)$ на полное число клеток:

$$v(t,v)=n(t,v)N(t) \backslash$$

*) На самом деле скорость r должна зависеть от внешних параметров (от концентрации субстрата). В стационарном случае эта зависимость получается автоматически.

Учитывая (4.32), имеем условие нормировки для функции $\nu(t, v)$

$$\int_0^\infty \nu(t, v)dv = 1. \tag{4.37}$$

Кроме полного числа клеток $N(t)$ нас будет также интересовать другая макроскопическая характеристика культуры — $X(t)$ — концентрация биомассы в культиваторе объема V. Введем γ — плотность вещества клетки, тогда масса клетки объема v будет $m = v\gamma$ и

$$X(t) = \frac{1}{V}\int_0^\infty n(t, v)\gamma v dv = N(t)\frac{\gamma}{V}\int_0^\infty \nu(t, v)v dv. \tag{4.38}$$

Вместо уравнения (4.33) запишем систему двух уравнений, описывающих динамику числа клеток и изменение нормированной функции распределения клеток по размерам. Будем считать, что клетки делятся на две дочерние, т. е. $k=2$. Тогда

$$\frac{dN(t)}{dt} = N(t)\left[-D + \int_0^\infty u(t, v)\nu(t, v)dv\right], \tag{4.39}$$

$$\frac{\partial}{\partial t}\nu(t, v) + \frac{\partial}{\partial v}[\nu(t, v)r(t,v)] =$$

$$= -\nu(t, v)\left[u(t, v) + \int_0^\infty \nu(t, v)u(t, v)dv\right] + Q(t, v)/N(t). \tag{4.40}$$

Запишем также соответствующее уравнение для концентрации биомассы:

$$\frac{dX(t)}{dt} = -DX(t) + \frac{\gamma}{V}N(t)\int_0^\infty \nu(t,v)r(t,v)dv. \tag{4.41}$$

Условие нормировки (4.37) заменяет граничное условие для функции распределения $\nu(t, v)$. Функцию источника для бактерий, делящихся точно пополам, вычислим на основании выражений (4.35) и (4.36):

$$Q(t, v)/N(t) = \int_0^\infty u(t, v')\nu(t, v')\,2\delta\left(v - \frac{v'}{2}\right)2d\left(\frac{v'}{2}\right) =$$

$$= 4u(t, 2v)\nu(t, 2v). \tag{4.42}$$

Задача определения законов распределения клеток по размерам будет полностью определена, если задать начальное число клеток в культиваторе $N(0)$, начальное распределение по размерам $\nu(0, v)$ и считать известными функции $u(t, v)$ и $r(t, v)$.

Будем решать стационарную задачу, т. е. предположим, что параметры системы не зависят от времени и культура в хемостате находится в равновесии: $dN/dt = 0$ и $dX/dt = 0$. Для стационарного распределения $\nu(v)$ получим из (4.40) (положив $d\nu/dt = 0$)

обыкновенное дифференциальное уравнение:

$$\frac{d}{dv}[\nu(v)\, r(u)] = -\nu(y)\,[D + u(v)] + 4\nu(2v)\, u(2y). \qquad (4.43)$$

Условие сохранения числа клеток в культиваторе при $k = 2$ дает соотношение

$$\int_0^\infty u(v)\, \nu(y)\, dv = DN, \qquad (4.44)$$

где слева стоит прибыль клеток в единицу времени за счет деления, а справа — убыль за счет вымывания. Условие сохранения массы клеток $dX/dt=0$ приводит к известному соотношению между скоростью протока D и удельной скоростью роста μ в стационарном состоянии:

$$D = \mu = \int_0^\infty \nu(v)\, r(v)\, dv \Big/ \left[\int_0^\infty \nu(v) v\, dv\right]. \qquad (4.45)$$

Отметим, что для определения решения $\nu(v)$ достаточно использовать любые два условия из трех — (4.37), (4.44), (4.45), третье условие должно приводить к тождеству.

Для решения задачи необходимо задать $r(v)$ — скорость роста индивидуальной клетки и $u(v)$ — скорость деления. В литературе имеются противоречивые данные о законах роста клеток; по видимому, разнообразие экспериментальных данных свидетельствует о том, что различные виды микроорганизмов в разных условиях могут расти по разному. Поэтому рассмотрим два частных случая.

1. Клетки растут экспоненциально:

$$v = v_0 e^{at}, \qquad r(v) = a v_0 e^{at} = av. \qquad (4.46)$$

2. Объем клеток в промежутках между делениями увеличивается с постоянной скоростью:

$$v = v_0 + \beta t, \qquad \beta = r = \text{const}. \qquad (4.47)$$

Далее, нам надо выбрать модель клеточного деления для определения функции $u(v)$ — удельной скорости деления. По аналогии с возрастными моделями (см. формулы (4.17)—(4.20) § 3) введем функцию распределения размеров делящихся клеток $P(v)$, которая имеет смысл плотности безусловной вероятности деления клетки, достигшей размера u. Связь функции $P(v)$ с плотностью вероятности деления клетки $U(u)$ при условии, что клетка достигла размера v, не разделившись, будет

$$P(v) = U(v)\exp\left\{-\int_0^v U(v')\, dv'\right\}. \qquad (4.48)$$

Подчеркнем здесь еще раз, что под $\int_0^v P(v')\, dv'$ мы имеем в виду априорную вероятность для клетки разделиться по достижении размера v; эта вероятность не должна зависеть от других причин убыли клеток — вымывания, гибели и т. п.

Связь между $U(v)$ и скоростью деления $u(v)$ в случае однозначной зависимости $v(t)$, т. е. при заданном законе роста клетки можно получить из соотношения

$$U(v)\,dv=u(v)\,dt.$$

Таким образом,

$$u(v)=U(v)\frac{dv}{dt}=U(v)r(v)=P(v)r(v)\left[1-\int_0^v P(v')dv'\right]^{-1}. \quad (4.49)$$

Рассмотрим сначала идеальный случай: все клетки делятся пополам, достигнув определенного размера $v=v^*$. Распределение размеров деления в этом случае представляется в виде

$$P(v)=\delta(v-v^*),$$

а скорость деления, как следует из (4.48), равна нулю при $v<v^*$ и становится бесконечно большой при $v\geq v^*$. Решение уравнения (4.43) в предположении экспоненциального роста индивидуальной клетки

$$\nu_1(v)=\begin{cases} v^*v^{-2}, & v^*/2\leqslant v\leqslant v^*,\\ 0, & v<v^*/2,\ v>v^*.\end{cases} \quad (4.50)$$

В случае линейного роста клетки (4.47) аналогичные вычисления дают

$$\nu_2(v)=\begin{cases} \dfrac{8\ln 2}{v^*}\exp\left(-\dfrac{2v\ln 2}{v^*}\right), & \dfrac{v^*}{2}\leqslant v\leqslant v^*,\\ 0, & v<v^*/2,\ v>v^*.\end{cases} \quad (4.51)$$

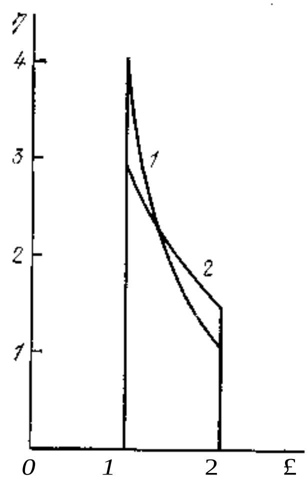


Рис. 4.8. Кривые распределения числа клеток по объемам в случае деления при фиксированном размере v^*. По осям отложены безразмерные величины $\eta=\nu v^*$, $\xi=v(2v^*)^{-1}$.

Таким образом, нормированное распределение $\nu(v)$ в обоих случаях определяется лишь максимальным объемом клетки v^* и не зависит от параметра D. Характер функции $\nu(v)$ несколько меняется в зависимости от выбора закона роста отдельной клетки. На рис. 4.8 видно, что при экспоненциальном законе роста (кривая 1) функция распределения имеет более крутой спад, чем при линейном (кривая 2).

Перейдем теперь к более реалистической ситуации, когда размер деления является случайной функцией. При этом определение стационарного нормированого распределения $\nu(v)$ усложняется, так как даже в случае деления клеток точно пополам в правой части уравнения (4.43) для $\nu(v)$ стоит функция источника в «упреждаю щей» точке: $4\nu(2v)\,u(2v)$, а в случае, когда дочерние клетки не равнозначны, функция источника будет выражаться интегралом (4.35).

Приближенное решение задачи в предположении гауссова распределения размеров деления и размеров дочерних клеток проведено в работе [21]. Используя несколько вариантов законов роста индивидуальной клетки (экспоненциальный, линейный, инверсный, кусочно линейный), авторы рассчитывали теоретические кривые распределения клеток по массам m для шести значений скорости протока D. Параметры распределений и скоростей $r(m)$ определялись (по методу наименьших квадратов) при сравнении с экспериментальными кривыми распределения.

Отметим здесь также направление моделирования, где элемент случайности вводится не в закон деления клетки, а в закон роста. В работе [22] предполагается, что размер l клетки возраста τ есть случайная величина, распределенная по нормальному закону с коэффициентом вариации, не зависящим от возраста. Тогда, предполагая линейный рост клетки, а также детерминированный размер материнской и дочерней клеток в момент почкования, авторы получают в интегральной форме закон распределенная клеток по размерам, в котором три параметра остаются неизвестными и подбираются при сравнении с экспериментом.

Мы в работах [23—25] решали аналогичную задачу в более простом варианте — деления бактерий палочек точно пополам. Предполагая, что все клетки имеют одинаковый диаметр и растут только в длину, в силу линейности уравнений мы можем вместо распределения по объемам $\nu(v)$ записать аналогичное распределение по длинам $\nu(l)$. Учтем только, что в (4.38) y — это масса, приходящаяся на единицу длины клетки.

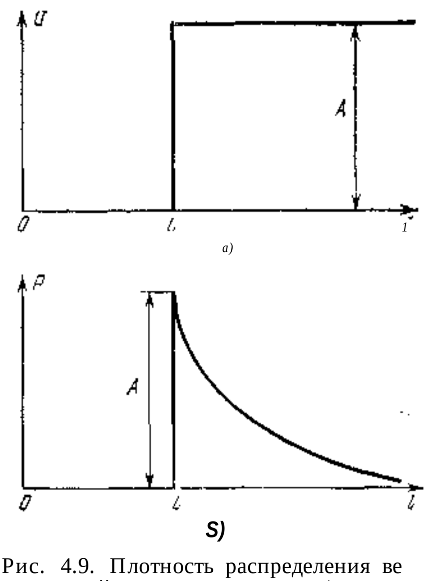


Рис. 4.9. Плотность распределения вероятностей деления клетки: *а)* условной, б) безусловной.

Рис. 4.10. Удельная скорость деления клетки. Сплошная линия — экспоненциальный закон роста клетки, пунктир — линейный.

Выберем в качестве закона распределения размеров деления ступенчатую функцию

$$U(l) = A\theta(l - L) = \left[\begin{matrix} 0, & l < L \\ A, & l > L \end{matrix} \right. , \qquad (4.52)$$

т. е. предположим, что клетка не может делиться, пока не достигнет размера L, для бóльших же размеров ($l \geqslant L$) условная вероятность деления (при условии, что клетка не разделилась раньше) не зависит от длины (рис. 4.9, *а*). Тогда безусловная вероятность (или функция распределения размеров деления) будет согласно (4.48) (рис. 4.9, *б*)

$$P(l) = \begin{cases} 0, & l < L, \\ A \exp[-A(l - L)], & l \geqslant L. \end{cases} \qquad (4.53)$$

Удельная скорость деления $u(l)$ (рис. 4.10) будет связана с функцией $U(l)$ через скорость роста клеток $r(l)$. В случае клеток, экспоненциально растущих в длину, имеем аналогично (4.49)

$$l_1(t) = l_0 e^{\alpha t}, \quad r_1(l) = dl/dt = \alpha l, \qquad (4.54)$$
$$u_1(l) = U(l)\, r_1(l) = \alpha l A\theta(l - L).$$

Для линейно растущих клеток будет, соответственно,

$$l_2(t) = l_0 + \beta t, \quad r_2 = \beta, \quad u_2(l) = \beta A\theta(l - L). \qquad (4.55)$$

Запишем теперь уравнение, которому удовлетворяет нормированная функция распределения клеток по длинам $\nu(l)$ в предположении деления клеток точно пополам. Из (4.43) получим при замене v на l:

$$\frac{d\nu(l)}{dl} = -\frac{\nu(l)}{r(l)}\left[D + \frac{dr(l)}{dl} + u(l)\right] + 4\frac{\nu(2l)\, u(2l)}{r(l)}. \qquad (4.56)$$

Для случая экспоненциального роста, подставив $u_1(l)$ и учитывая соотношение $D = \alpha$, получим

$$\frac{d\nu_1}{dl} = -\frac{2\nu_1}{l} - \nu_1(l)A\theta(l - L) + 8\nu_1(2l)A\theta(2l - L). \qquad (4.57)$$

Для случая линейного роста клетки уравнение для функции распределения $\nu_2(l)$ будет

$$\frac{d\nu_2(l)}{dl} = -\nu_2(l)\left[A\theta(l - L) + \frac{1}{\Lambda}\right] + 4A\nu_2(2l)\,\theta(2l - L), \qquad (4.58)$$

где Λ — средний размер клетки: $\Lambda = \int\limits_0^\infty \nu_2(l)\, l\, dl$, а скорость роста β связана со скоростью протока и параметрами функции деления соотношениями

$$\beta = D\Lambda; \qquad D = \beta A \int\limits_{L/2}^{L} \nu_2(l)\, dl. \qquad (4.59)$$

Точно решить уравнения (4.57), (4.58) не представляется воз можным, так как в правую часть уравнения для v (/) входит неизвест ная функция в «упреждающей» точке v (2/). Для приближенного рас чета можно ввести максимальную возможную длину клеток $/_{тах}$, так что v(/)=0 при $/ > /_{тах}$ (удобно выбрать $/_{max} = L^n$). На участке Апах $/^2 < \wedge < Сах^в$ уравнениях (4.57), (4.58) функция источника от сутствует и можно найти соответствующее аналитическое решение.

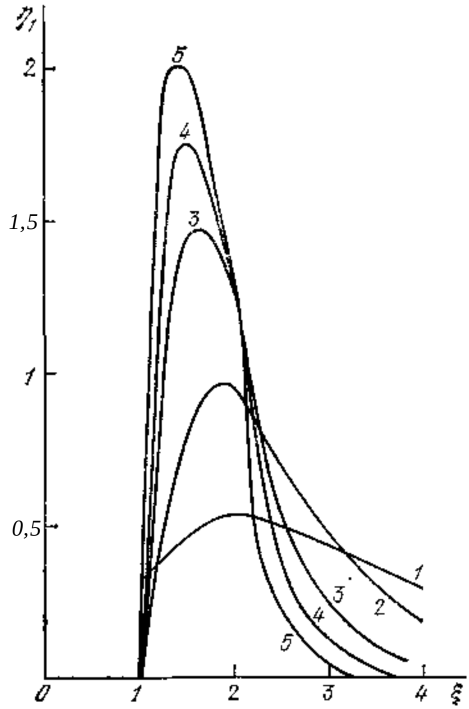


Рис. 4.11. Распределение клеток по длинам при экспоненциальном законе роста. По осям отложены безразмерные величины |= 2/ / L, T]= LV. Расчет проводился при $|_{тах}$ = = $2/_{max}/$ L = 16.

/ —р = 0,5, 2 — р= 1, *3* — р = 2, *4* — р = 3, 5 — р = 5.

Используя его в качестве функции источника, можно машинными методами найти решение на предыдущем участке $/_{max}/4 < / < /_{max}/2$ и далее последовательно на всех остальных участках вплоть до L/2 < / < Z. На рис. 4.И приведено семейство вычисленных по подоб ной методике безразмерных кривых распределения для ряда зна чений безразмерного параметра *p=AL* при экспоненциальном зако не роста, а на рис. 4.12 — при линейном. На последнем рисунке сплошными линиями проведены кривые, рассчитанные в предполо жении /г= 2, пунктиром — при «= 4. Как видно из рисунка, увели чение *п* практически не привело к изменению приближенного реше ния.

Сравнение теоретических зависимостей $v_x(/)$ и $v_2(/)$ с эксперимен тальными кривыми распределения тифозных бактерий палочек по размерам [15, 23—25] показало, что подбором безразмерного па раметра р (или двух размерных параметров Л и !) можно добиться хорошего совпадения теории с экспериментом как в предположении экспоненциального роста, так и линейного. Пример такого подбора приведен на рис. 4.13. Однако оптимальные значения параметров *A*

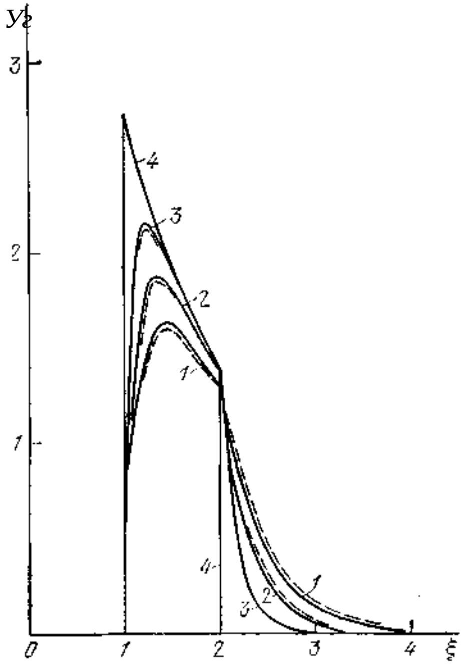


Рис. 4.12. Распределение клеток по длинам при линейном законе роста. Сплошные линии — £тах= 4, пунктир §шах= 8

1 — р = 3, 2 — р = 5, 3 — р = 10, 4 — р→∞.

и *L*, соответствующие разным теориям, при этом оказались несколько различными, поэтому ответ на вопрос: по какому закону растут

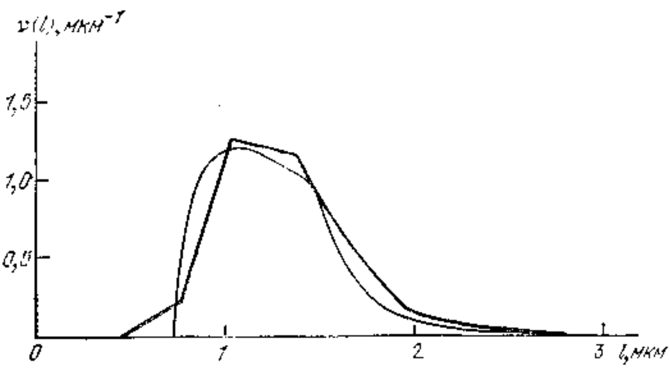


Рис. 4.13. Сравнение экспериментального распределения тифозных бактерий палочек по длинам (ломаная линия) [12] с теоретическим, вычисленным по линейной теории (плавная кривая): р = 5, Л = 3,3, / , = 1,5.

клетки? — может быть дан лишь в том случае, когда функция распределения «размеров деления» *P{1)* будет определена из независимых экспериментов.

Итак, мы изложили в этом параграфе модели, в которых исследуется распределение микроорганизмов по размерам. Экспериментальные функции распределения нашли широкое применение для управления микробиологическим производством, в частности, для контроля стабильности культуры [26]. Сочетание модели с экспериментом позволит изучить более полно законы роста индивидуальных клеток, найти связь физиологических характеристик клеток с условиями роста культуры в целом.

Внедрение машинных методов в обработку экспериментальных данных, о чем мы упоминали в начале параграфа, дает основание надеяться на успехи в этом направлении.

ГЛАВА 5

ДИНАМИКА ИММУННОЙ РЕАКЦИИ

§ 1. Популяции иммунных клеток в организме

Изложенные в предыдущих главах модели динамики клеточных популяций могут относиться к некоторым группам клеток в организме животного и, прежде всего, к клеткам крови, как «красным» — эритроцитам, так и «белым» — лимфоцитам, макрофагам и пр. Колонии этих клеток существуют в организме в условиях, подобных проточному культиватору: они рождаются из клеток костного мозга, некоторое время (от нескольких суток до нескольких месяцев) циркулируют в кровеносной или лимфатической системе, выполняя свои физиологические функции, а затем погибают; в каждый данный момент (в норме) осуществляется динамическое равновесие между погибающими и нарождающимися клетками.

Конечно, система кроветворения не обособлена от всего организма — управление скоростями роста клеток осуществляется на разных уровнях: от местных химических стимуляторов до гормональной и нервной систем. Однако некоторые функции клеток крови можно рассматривать без учета механизма центрального управления соответствующими реакциями. Это относится в значительной мере к реакциям специфического иммунитета, который связан с определенными группами клеток белой крови — лимфоцитами.

Понятие иммунитета объединяет целый набор различных ответов организма на вторжение чужеродных «агентов» (от отдельных белковых молекул до вирусов и бактерий). Эти агенты — антигены — несут на своей поверхности специфические конфигурации — антигенные детерминанты, не свойственные данному организму и определяемые им однозначно как «чужие» (см., например, [1—4]).

Первая реакция организма на присутствие антигена (неспецифическая) развивается в течение первых суток и заключается в том, что макрофаги с помощью специальных ферментов пытаются «переварить» чужеродное вещество. Однако обычно этой неспецифической реакции бывает недостаточно, и вступают в строй другие способы защиты; так, против вирусов вырабатывается специальный белок — интерферон, блокирующий их размножение. И наконец, в реакцию вступает самая важная из иммунных систем млекопитающих — специфическая иммунная система, вырабатывающая специализированное оружие против данного антигена.

Эта реакция может проходить на двух уровнях — молекулярном и клеточном. В первом случае специальные плазматические клетки вырабатывают в большом количестве белковые молекулы — антитела, имеющие пространственную конфигурацию, комплементарную к антигенной детерминанте. Антитела, как минимум, двухвалентны, а антиген несет несколько активных детерминант, поэтому в результате взаимодействия антиген — антитело образуются большие агрегаты, которые выводятся затем из организма. Другая форма иммунного ответа, применяемая организмом, в основном, против чужеродных клеток (при трансплантации тканей и органов, при злокачественном перерождении),— клеточный иммунитет — заключается в выработке специфических «клеток убийц» (киллеров), присоединяющихся к «клеткам врагам» и уничтожающих их (путем лизиса).

Работа этого сложного и удивительно целесообразного механизма давно волнует исследователей. Со времен спора Мечникова (сторонника клеточной теории иммунитета) и Эрлиха (приверженца гуморальной, сывороточной теории), в котором, как обычно, оба были правы (и оба были одновременно удостоены Нобелевской премии), и до настоящего времени предлагается и обсуждается огромное количество разнообразных теорий иммунитета. И это неудивительно, так как теория должна непротиворечиво объяснить широкий спектр явлений: динамику накопления антител в крови с максимумом, приходящимся на 7—10 й день, и иммунную память — более быстрый и значительный ответ на повторное появление того же антигена; толерантность высокой и низкой доз, т. е. отсутствие реакции при очень малых и очень больших концентрациях антигена; возможность отличения «своего» от «чужого», т. е. отсутствие реакции на ткани хозяина, и аутоиммунные заболевания, когда такая реакция все же происходит; иммунологическую реактивность при раке и недостаточную эффективность иммунитета, когда раковому заболеванию удается ускользнуть из под контроля организма.

Наиболее популярной является в настоящее время клонально селекционная теория Бернета [1], который предположил, что каждый вид антител синтезируется определенным клоном лимфоцитов, несущих на своей поверхности рецепторы, комплементарные к активным участкам данного антигена. Когда чужеродный белок — антиген попадает в организм, он «выбирает» клетки предшественники, рецепторы которых имеют к нему наибольшее сродство, и стимулирует их к усиленному размножению. Таким образом, клон родственных клеток, специализированных на массовом производстве антител, взаимодействующих с данным антигеном, сильно разрастается. При повторном введении того же антигена иммунный ответ возникает гораздо раньше и протекает более интенсивно, так как некоторое количество «памятных» клеток осталось в организме после пер вого иммунного ответа, и они даже через большие промежутки времени узнают «свой» антиген и сразу начинают интенсивно вырабатывать антитела.

В дальнейшем были обнаружены две существенно различные субпопуляции лимфоцитов, одни из которых обязательно проходят через тимус (Т лимфоциты), а другие — В лимфоциты — из костного мозга попадают сразу в лимфатические узлы. Плазматические клетки, вырабатывающие антитела, являются потомками В лимфоцитов; Т клетки играют важную роль в распознавании антигена, инструктировании В клеток, регуляции иммунного ответа, а также являются предшественниками клеток убийц (Т киллеров).

Упрощенная схема современного понимания динамики иммунного ответа на определенный антиген приведена на рис. 5.1 (см. [5]). Здесь показаны клоны Т и В лимфоцитов, возникающие из полипотентных стволовых кроветворных клеток *(СКК)* • Первые этапы дифференцировки—образование клеток предшественников *(Про)*—• происходят независимо от присутствия антигена. Клетки предшественники лимфоцитов (пролимфоциты) находятся, по видимому, в Go фазе и получают сигнал к дифференцировке и (или) пролиферации от антигена (ЛГ), который взаимодействует с рецепторами, находящимися на поверхности этих клеток. Для стимуляции В клеток *(В)* антиген должен быть предварительно «обработан» Т клетками помощниками *(Т хелперы)* и макрофагами *(М)*, так как, по видимому, В клетки реагируют только на компактную группу идентичных антигенных детерминант, которые образуются на поверхности макрофагов из антигена и специальных белков, вырабатываемых Т хелперами. Этот этап обозначен на схеме как взаимодействие *АГ, Т хелперов* и *М* с *В.* После антигенной стимуляции В лимфоциты начинают интенсивное размножение на протяжении нескольких генераций, затем происходит конечный этап дифференцировки — превращение в неразмножающиеся коротко живущие плазматические клетки ($5_{П}л_{а}$зм). способные с большой скоростью производить специфические белки — антитела. Строго говоря, антитела *(АТ)*вырабатывают и пролиферирующие В клетки, но с меньшей скоростью. Нужен ли для конечной стадии дифференцировки еще один антигенный стимул — пока точно не известно.

|На схеме рис. 5.1 пунктиром указано регулирующее действие Т клеток супрессоров *(Т супрессоры)*, подавляющих в определенных условиях пролиферацию как Т , так и В лимфоцитов. Считается, что именно действием супрессоров объясняется отсутствие реакции на антигены организма хозяина, а подавление соответствующего клона супрессоров вызывает аутоиммунные заболевания. На последней стадии развития иммунного ответа образуются *Т* и *В* памятные клетки ($Г_{пам}$, $В_{пам}$), которые сохраняют память о данном антигене в течение долгого времени и обеспечивают более быстрый иммунный ответ на повторное его введение.

На нашей упрощенной схеме все антитела, вырабатываемые данным клоном В клеток, считаются одинаковыми. На самом деле на протяжении иммунного ответа меняется валентность (и молекуляр ная масса) антител при неизменной их специфичности. Сначала вырабатываются более крупные молекулы IgM, имеющие пять активных центров, а затем клетки переключаются на выработку более легких двухвалентных иммуноглобулинов IgG (во вторичном иммунном ответе производятся сразу иммуноглобулины IgG).

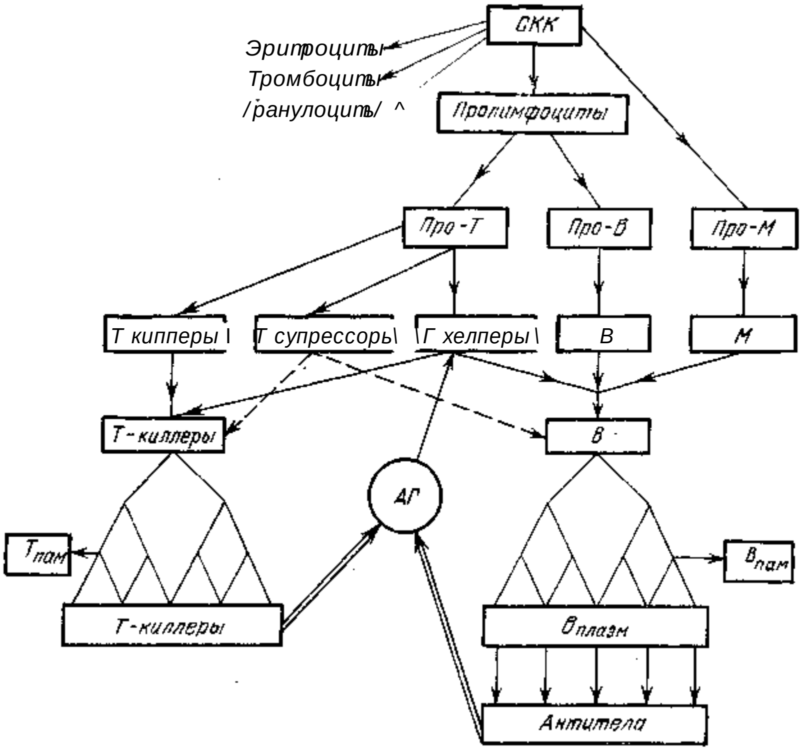


Рис. 5.1. Схема иммунного ответа.

За иммунный ответ, направленный против чужеродных клеток, отвечают специфические лимфоциты убийцы *(Т киллеры).* Развитие соответствующего клона управляется Т Т хелперами и Т супрессорами.

Изложенная выше теория Бернета послужила основой для математических моделей, которые в 70 х годах получили необычайно широкое развитие. Краткий обзор моделей иммунитета мы дадим в § 6 этой главы, а сначала изложим наши собственные работы, выполненные в 1971—1975 гг. При этом отметим следующее. Хотя за последние годы теоретическая иммунология претерпела существенные изменения, простые модели, которые были записаны раньше, неплохо служат и до сих пор. Объясняется это, как мы считаем, все тем же «принципом простоты». Сложная многоуровневая система, какой является система специфического иммунитета, должна управляться по принципу «узкого места» небольшим количеством клю чевых переменных. Эти же ключевые переменные легче всего обна ружить экспериментально, поэтому первые модели ухватывали как раз определяющее звено в цепи иммунных реакций. Неудивительно также, что из сложных моделей, построенных на основании учета сложных схем взаимодействия различных субпопуляций клеток, путем редукции получают примерно те же модели, которые были предложены более Ш лет назад.

Уместно сделать еще одно замечание. На примере сравнительно простой модели § 2 мы хотим показать, как, пользуясь опытными данными, оценить коэффициенты в уравнениях. При этом очевидна польза «обезразмеривания» (т. е. приведения всех переменных к од ному масштабу), которое позволяет выявить малые параметры и оценить вклад различных членов в исследуемые процессы. Сущест венно также, что часть параметров остается «свободной»: это дает возможность добиться достаточно хорошего совпадения теорети ческих кривых с соответствующими экспериментальными зависимос тями.

§ 2. Математическая модель иммунного ответа

Для построения математической модели, описывающей основные закономерности гуморального иммунного ответа на вводимый бе лок — антиген [6, 7], мы использовали популярную гипотезу, сог ласно которой иммунокомпетентные клетки (В лимфоциты) под воз действием антигена претерпевают качественные изменения. Можно различить три последовательных состояния клеток *(X, Y* и *Z* на рис. 5.2). *X* — это клетки предшественники; после взаимодействия

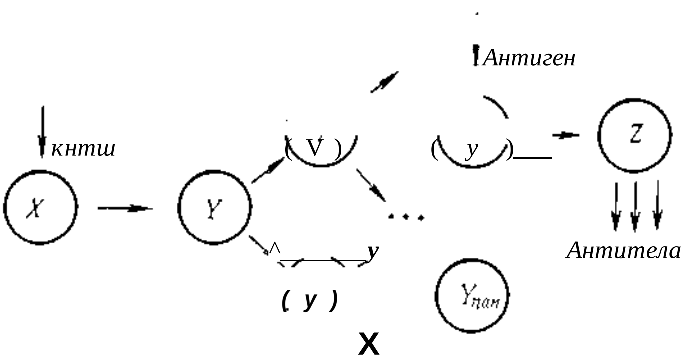


Рис. 5.2. Схема дифференцировки В клеток под действием антигена.

с антигеном они переходят в пролиферирующее состояние Y (не зрелые плазмациты, или бласты). Клетки Y быстро делятся и по степенно приобретают способность вырабатывать специфические антитела против данного антигена. Вторичное взаимодействие кле ток Y с антигеном переводит их в конечное состояние Z — плазмати ческих клеток, не способных делиться, но зато производящих ан титела с большой скоростью. Непровзаимодействовавшие второй раз с антигеном клетки Y переходят в состояние $Y_{пам}$ — памятных клеток, циркулирующих в организме достаточно долго и обеспечивающих «иммунную память» к данному антигену.

Запишем математическую модель, соответствующую этой схеме иммунного ответа. Обозначим через *X*, *Y*, *Z* концентрации соответствующих клеток, имея при этом в виду, что о концентрациях здесь можно говорить лишь условно, так как иммунные лимфоциты сосредоточены в основном в лимфатических органах и только небольшая часть их циркулирует в крови. Мы будем условно относить общее число лимфоцитов данного «сорта» ко всему объему крови животного и считать, что в одном литре молярного раствора содержится $6\cdot 10^{24}$ клеток. (В некоторых случаях нам будет удобнее оперировать не с концентрациями клеток, а с их численностями.)

Концентрации растворимого антигена в крови и антител обозначим, соответственно, через G и *A*. Система динамических уравнений для клеток может быть записана тогда в следующем виде:

$$\begin{aligned} dX/dt &= \nu - \alpha_X XG - k_X X, \\ dY/dt &= \alpha_X XG + \mu(G)\,Y - \alpha_Y YG - k_Y Y, \\ dZ/dt &= \alpha_Y YG - k_Z Z. \end{aligned} \qquad (5.1)$$

Здесь предполагается поступление клеток предшественников с постоянной скоростью ν из костного мозга, переходы клеток из группы в группу под действием антигена (скорость такого перехода считается пропорциональной вероятности встречи соответствующей клетки с антигеном), естественная гибель клеток с постоянными временами k_i^{-1} (i = X, Y, Z). Клетки Y, кроме того, могут размножаться с удельной скоростью μ. Из самых общих соображений функцию μ *(G)* можно аппроксимировать гиперболой:

$$\mu(G) = \mu_0 G\,(K_G + G)^{-1},$$

т. е. положить, что при G = 0 клетки Y не размножаются, а при увеличении дозы вводимого антигена скорость пролиферации увеличивается, но не может стать больше некоторого фиксированного значения μ_0, которое соответствует минимальному времени деления лимфоцитов ($T_{min} = \ln 2\cdot\mu_0^{-1} \approx 6$ ч).

Чтобы замкнуть систему, запишем уравнения для изменения концентраций антигена G и антител *A* в крови:

$$\begin{aligned} dG/dt &= -k_G G - l_G G^n A^m, \\ dA/dt &= h_Y Y + h_Z Z - k_A A - l_A G^n A^m. \end{aligned} \qquad (5.2)$$

Здесь величины k_G^{-1} и k_A^{-1} характеризуют времена естественного полураспада молекул антигена и антител, h_Y и h_z — скорости производства антител клетками Y и Z. Взаимодействие антиген — антитело описано членом $G^n A^m$, т. е. учтен кооперативный эффект в реакции агглютинации. Впрочем, далее мы будем полагать для простоты n = m = 1; более сложные случаи рассмотрены в вышедшей недавно работе 18].

Заметим, что при выводе уравнений (5.2) мы пренебрегли долей антигена, связанного с рецепторами клеток, считая ее малой.

Для дальнейшего исследования перейдем к безразмерным переменным, введя некоторые характерные масштабы. Обозначим безразмерные концентрации соответствующими малыми буквами, например, $x=X/\hat{X}$, $y=Y/\hat{Y}$. Масштаб $\hat{X}$ имеет смысл выбрать равным стационарной величине популяции клеток предшественников в отсутствие антигена: $\hat{X}=1/k_X$. Масштабы $\hat{Y}$ и $\hat{Z}$ можно положить равными друг другу, так как в максимуме иммунного ответа соответствующие популяции имеют примерно одинаковый размер; учтем при этом, что $\hat{X}/\hat{Y}=\varepsilon_1\ll 1$. Одного порядка должны быть также характерные масштабы $\hat{G}$ и $\hat{A}$, причем отношение $\hat{Y}/\hat{A}=\varepsilon_2\ll 1$, если $\hat{Y}$ и $\hat{A}$ выражены в одинаковых единицах (молях). Оценки дают значения $\varepsilon_1\approx 10^{-5}$, $\varepsilon_2\approx 10^{-8}$.

Для выбора масштаба времени $\hat{t}$ оценим параметры, характеризующие времена жизни клеток и распада молекул. Константа k_X определяет скорость пополнения пула клеток предшественников, по-видимому, это время измеряется месяцами, т. е. $k_X\sim 10^{-2}$ (сутки)$^{-1}$. Константа k_Y должна быть еще меньше, так как она определяет в модели длительность иммунной памяти, сравнимую со временем жизни организма. Время жизни плазматических клеток k_Z^{-1} не превышает двух суток; положим $k_Z\approx 0{,}5$ (сутки)$^{-1}$. Того же порядка константы вывода антител и антигена. Поэтому имеет смысл при моделировании первичного иммунного ответа на вводимый извне антиген выбрать в качестве масштаба времени $\hat{t}=k_Z^{-1}$. Тогда в уравнения войдут еще два малых параметра: $\varepsilon_3=k_X/k_Z$ и $\varepsilon_4=k_Y/k_Z$.

Запишем теперь окончательно модель иммунной реакции в безразмерном виде $(\tau=t/\hat{t})$:

$$
\begin{aligned}
dx/d\tau &= \varepsilon_2(1-x)-\varkappa_X xg,\\
dy/d\tau &= \varepsilon_1\varkappa_X xg+\mu gy/(K+g)-\varkappa_Y yg-\varepsilon_3 y,\\
dz/d\tau &= \varkappa_Y yg-z,\\
dg/d\tau &= -\delta_G g-\gamma_G ga,\\
da/d\tau &= \delta_Z z+\delta_Y y-\gamma_A ga-\delta_A a.
\end{aligned}
\qquad (5.3)
$$

Здесь введены безразмерные параметры:

$$
\varkappa_i=\alpha_i\hat{G}/k_Z,\quad \mu=\mu_0/k_Z,\quad K=K_G/\hat{G},\quad \delta_j=k_j/k_Z,
$$

$$
\gamma_l=l_i\hat{G}/k_Z,\quad \delta_i=h_i/k_Z\quad (i=X,\ Y,\ Z;\ l=A,\ G).
$$

Оценим их величины. Выражения $(\alpha_i\hat{G})^{-1}$ соответствуют времени перехода клеток из одной группы в другую; при средних дозах антигена $\hat{G}$ это время не превышает суток, поэтому коэффициенты $\varkappa_i$ будут порядка нескольких единиц. Время вывода комплекса антиген — антитело порядка 10 ч, тогда $\gamma_i\sim 1$. Величина μ_0, как мы уже говорили, равна $1n2\ \Gamma^{-1}$ и, следовательно, безразмерный коэффициент репродукции $\mu\approx 5$. В выражение для скорости синтеза анти тел клетками входит малое отношение $\hat{У}1\hat{А}$—$г_2$, однако коэффициенты h_t очень велики (известно, что одна плазматическая клетка производит до 2 Ю[3] молекул в секунду); таким образом, cr_z = 4 (a_Y того же порядка).

Члены в уравнениях, перед которыми стоят множители e_h, малы; они могут быть существенны либо в самом начале иммунного ответа, когда г/ = 0 (член с ех во втором уравнении), или после полного исчезновения антигена и антител на временах порядка нескольких месяцев (члены e_3y и e_2 (1—*x*)). Остальные члены, как мы только что показали, в безразмерной системе имеют примерно одинаковый порядок, что указывает на равнозначность различных учтенных факторов. Система (5.3) просчитывалась на ЭВМ, результаты расчетов можно найти в работе [7], а также в [П47]. Первичный ответ моделировался при начальных условиях *g(0)=x(0)=l,* 2/(0) = = z(0) = a(0) = 0, вторичный—при g(O) = l, $y(0)=y_o$, *(0) = г(0) = = a(0) = 0. При заданных в модели коэффициентах вторичный ответ развивается значительно быстрее: количество плазматических клеток Z достигает максимума на третьи сутки, тогда как в первичном — на 14 е; антиген практически полностью выводится из организма к концу 7 х суток вместо 30 х; максимальная концентрация антител увеличивается на порядок.

На той же модели можно было проследить зависимость интенсивности первичного ответа от дозы вводимого антигена. Оказалось, что интенсивность растет при увеличении *g(0)* только до определенного предела, при дальнейшем увеличении дозы происходит уменьшение размера всех популяций за счет быстрого перехода клеток практически без размножения в тупиковые клетки Z. Резкое уменьшение пула памятных клеток при *g(0)*^>\ приводит почти к полному отсутствию вторичного ответа до тех пор, пока не восполнится пул клеток предшественников. Это и есть модель явления толерантности «высокой дозы», или обратимого «иммунологического паралича» В системы — временной потери чувствительности к данному антигену.

Как мы видели, в предложенной модели было сделано большое количество упрощений и, тем не менее, она служит той цели, для которой была построена, т. е. отражает основные закономерности динамики первичного иммунного ответа, иммунную память, толерантность высокой дозы и т. д. В то же время, следует отметить, что некоторые существенные стороны явления не могут быть получены в рамках этой модели, в частности, взаимодействие Т и В лимфоцитов в процессе распознавания антигена или проблема аутоиммунных заболеваний. Однако мы не пойдем по пути дальнейшего усложнения модели и введения в нее новых уравнений для более широкого охвата иммунных явлений. Напротив, мы перейдем к более простым частным моделям второго третьего порядка, каждая из которых будет удовлетворительно описывать какой то аспект иммунитета.

Первой такой задачей будет описание кооперативного взаимодействия лимфоцитов в первичном иммунном ответе.

§ 3. Кооперативное взаимодействие лимфоцитов

Влияние кооперативного эффекта на интенсивность иммунного ответа оказывается существенным в том случае, когда популяции клеток, участвующих в распознавании данного антигена, малы. Это можно отчетливо проследить в опытах с облученными мышами [9], которым одновременно с антигеном (эритроцитами барана) вводили различные количества лимфоцитов от животных той же линии. (При облучении погибают не только все лимфоциты, но и кроветворные клетки, так что у животных полностью отсутствует собственная иммунная реакция.) Через четыре дня в селезенке реципиента определяли количество клеток, образующих антитела к эритроцитам барана (АОК). Построив зависимость числа АОК M от числа введенных лимфоцитов N_o, авторы нашли, что при малых значениях N_o ($<2\ 10^6$) M растет пропорционально $N1$, а при больших N_o зависимость $M(N_o)$ становится линейной (рис. 5.3). Действительно, в нижней области концентраций обнаружен кооперативный эффект, который как бы исчезает при повышении дозы введенных лимфоцитов.

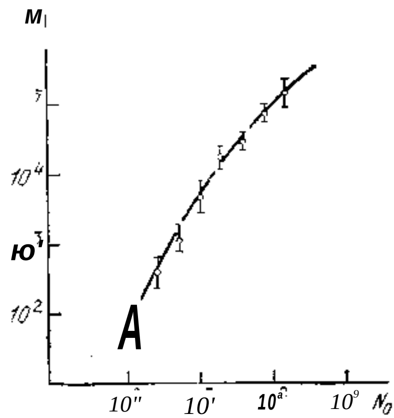


Рис. 5.3. Зависимость числа антителообразующих клеток в селезенке облученных мышей от количества введенных лимфоцитов.

Оценим количественно этот эффект, рассмотрев простейшую динамическую модель (см. [10]). Будем предполагать, что среди введенных лимфоцитов определенную долю составляют клетки предшественники В лимфоцитов к данному антигену; пусть их число X_0= TiAV Число Т лимфоцитов (хелперов), распознающих тот же антиген, будет тоже пропорционально N_o $\cdot To=q>No$

Введем следующие предположения: 1) концентрация антигена достаточна для того, чтобы стимулировать все клетки Т данной специфичности; 2) взаимодействие клеток Т и X происходит по законам бимолекулярной реакции; 3) после Т—X взаимодействия клетка X переходит в пролиферирующее состояние Y, а клетка Т готова взаимодействовать с новой клеткой X; 4) популяция Т клеток за время опыта (четверо суток) не изменяется; 5) клетки Y размножаются с постоянной скоростью \i и не успевают за это время перейти в терминальную стадию Z.

При выполнении всех перечисленных условий процесс взаимодействия Т и X клеток и образования антителообразующих клеток Y может быть описан системой уравнений:

$$dX/dt = -\alpha TX, \quad dY/dt = \alpha TX + \mu Y,$$
$$X(0) = X_0 = \eta N_0, \quad T = \mathrm{const} = T_0 = \varphi N_0, \quad \Gamma(0) = 0. \qquad (5.4)$$

Система (5.4) имеет аналитическое решение:

$$X(O = X_o e \text{ Ч} \quad Я = a\Gamma_0, \qquad Y(t) = \$L_\mu(e»' e * *) \qquad (5\ 5)$$

Если принять время генерации лимфоцитов равным примерно 10 ч, т. е. [А» 1,65 (сутки)"[1], то при $/_0$=4 суток е и'»= 735^>1 и членом е м0 в формуле (5.5) можно пренебречь. В этом случае к концу чет вертых суток число АОК в селезенке будет

$$\boldsymbol{M = pK(*_0) = \frac{}{A\ p\ \hat{}1} \& e\hat{}o = i\frac{£}{Л\ pJi} r\ f\ .\ _e и*,,.} \qquad \mathbf{(5.6)}$$

(Здесь р означает примерную долю клеток АОК, находящихся в селезенке.)

Рассмотрим два предельных случая.

1. $/V_0$<<с^/аср (А,<^С|); при этом справедливо асимптотическое пред ставление

$$M \text{ да } \hat{}ацце\hat{}оЩ. \qquad (5.7)$$

2.*Ыф>\а/ац>*.Тогдаприближенно

$$M \text{ да } pV\hat{}AV \qquad (5\ 8)$$

Таким образом, мы получили асимптотически оба участка зави симости $M(N_0)$ — квадратичный и линейный, наблюдаемые в экс перименте (см. рис. 5.3). По конечному участку экспериментальной кривой можно вычислить величину г| — долю клеток предшествен ников к эритроцитам барана в первоначальной популяции лимфоци тов. Из формулы (5.8) получаем |3ri = 10^{-6} и, если считать, что в се лезенке находится примерно 10% АОК, ii»10^{-5}.

Кроме того, по начальному участку кривой, когда справедли во приближение (5.7), вычисляется скорость стимуляции клеток предшественников: X=афУ$У_0$= 10^{-7} JV_0 (сутки)"[1].

На рис. 5.3 сплошной линией проведена теоретическая кривая, построенная по формуле (5.6), константы в которой подобраны из асимптотических представлений. Кривая проходит близко к экспе риментальным точкам во всем диапазоне использовавшихся доз N_o Отметим, что начальный, квадратичный, участок кривой действи тельно соответствует очень малому количеству иммуннокомпетент ных клеток в селезенке мыши: |3X_0да10; такого же порядка число специфических Т хелперов к эритроцитам барана T_o.

Таким образом, рассмотренный в этом параграфе эксперимент, послуживший основой для построения модели'(5.4), свидетельству ет о наличии кооперативного эффекта именно при малых количест вах иммуннокомпетентных клеток. Видимое отсутствие кооператив ного эффекта при больших дозах /Vo (~2 10^8), соответствующих $\$X_0$= 200, вовсе не означает (в рамках модели) отсутствие Т — В взаимодействия. Просто при таких значениях' N_o все клетки X дан ной специфичности за время наблюдения успевают провзаимодей ствовать с соответствующими Т клетками и количество АОК ока зывается зависящим только от начального значения X_o, т. е. от Wn в первой степени.

§ 4. Инфекционные болезни

Моделирование состояния иммунного аппарата во время продолжительного инфекционного заболевания представляет самостоятельный интерес. Взаимодействие «болезнетворного начала» — вирусов или бактерий и иммунных сил организма должно в этом случае носить характер, сходный со взаимодействием хищник — жертва. В качестве жертвы здесь выступает чужеродный агент, который в модели мы будем количественно описывать концентрацией соответствующего антигена; в качестве хищника рассмотрим антитела, образование которых специальными клетками (АОК) находится в прямой зависимости от количества антигена. Правда, в процессе вывода антигена из организма антитела тоже погибают и этим модель будет отличаться от классического случая Вольтерра. Следуя [11, П47], запишем модель продолжительного течения инфекционной болезни; используем систему второго порядка для концентраций антигена G и антител А:

$$dG/dt = y,_G G - 1_O AG - k_a G, \quad dA/dt = aF(G) - l_A AG - k_A A. \qquad (5.9)$$

В отличие от системы (5.1), описывающей иммунный ответ на вводимый извне пассивный антиген, здесь мы, прежде всего, учитываем возможность «размножения» антигена (имеется в виду размножение чужеродных вирусов и бактерий в организме хозяина). Для простоты положим коэффициент размножения постоянным, т. е. не будем учитывать действия веществ типа интерферона, вырабатываемого в организме хозяина в ответ на поступление вируса и тормозящего размножение последнего, угнетающего влияния высокой температуры, сопровождающей лихорадку, или лекарственных препаратов.

Скорость поступления антител в кровь в этой модели предполагается зависящей непосредственно от концентрации антигена; причем функцию $F(G)$ можно, например, представить в виде гиперболы с насыщением F_t или кусочно линейной функции F_2:

$$n \qquad \Big(\; G/KQ, \quad G < K_a,$$

Обе эти функции дают одну и ту же картину, поэтому ограничимся лишь вторым случаем.

Введем безразмерные переменные по формулам

$$a = A/\hat{A} = Al_G/k_A, \quad g = G/\hat{G} = Gl_A/k_G, \quad t = tk_A, \qquad (5.11)$$

где масштабы $\hat{A}$ и $\hat{G}$ выбраны так, чтобы коэффициенты при произведении ag были равны единице. Безразмерная система имеет тогда вид

$$dg/d\tau = \beta g - ag, \qquad\qquad (5.12)$$
$$da/d\tau = \sigma f(g) - ag - a, \quad П8) \sim \backslash 1, \quad g > 6.$$

Здесь введены безразмерные параметры

$$\beta = (\mu_G - k_G)\,k_A^{-1}, \quad \sigma = \alpha l_G k_A^{-2}, \quad \delta = K_G l_A k_A^{-1}. \qquad (5.13)$$

Система (5.12) имеет всегда одну особую точку в начале координат и, кроме того, может иметь в положительном квадранте еще две особые точки. Они будут лежать на пересечении главных изоклин системы

$$a_{\text{верт}} = \beta, \quad a_{\text{гор}} = \sigma f(g)\,(g+1)^{-1}.$$

Условием пересечения изоклин будет выполнение неравенства

0 < р < а (б + 1) ¹ЕЕ=(5*. (5.14)

Рассмотрим сначала случаи, когда (5.14) не выполняется. Если $\beta < 0$ (скорость размножения антигена меньше скорости его

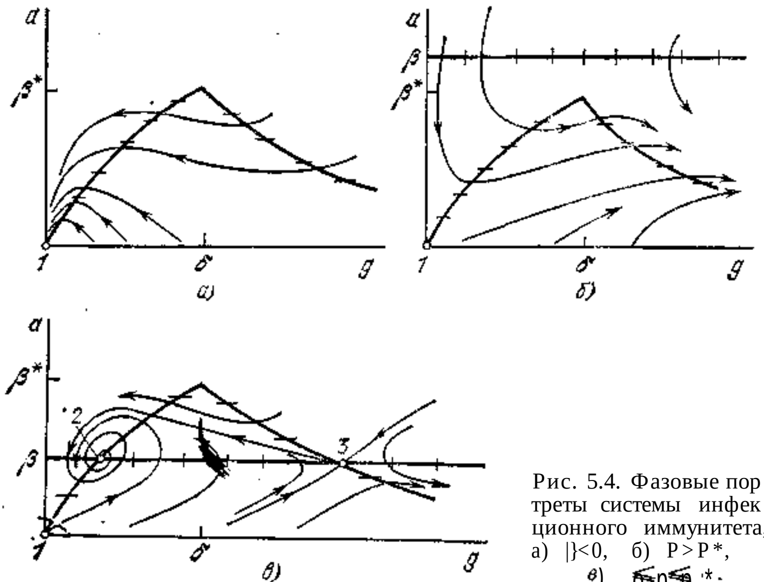


Рис. 5.4. Фазовые портреты системы инфекционного иммунитета, а) |}<0, б) Р>Р*, в) 0<р<р*.

спонтанной гибели), то существует единственное положение равновесия в начале координат и оно устойчиво. Фазовый портрет системы в этом случае представлен на рис. 5.4, *а*. Все интегральные кривые сходятся в начало координат, т. е. при любых начальных условиях и антиген, и антитела в конечном счете полностью выводятся из организма. Это состояние мы будем отождествлять с полным выздоровлением.

Другой крайний случай, когда соотношение (5.14) не выполняется, соответствует очень высокой скорости размножения антигена (|5>)3*). При этом состояние равновесия снова одно: а = 0, *g*═*О*, но оно неустойчиво (см. рис. 5.4, *б*). Все интегральные кривые в положительном квадранте уходят в бесконечность: а >0, *g* *~*оо*. Это означает, что антиген с течением времени неограниченно размно жается, а защитные силы организма падают. Такое состояние следует отождествлять с гибелью организма.

В промежуточном случае, когда р — коэффициент истинного размножения антигена — подчиняется условию (5.14), в зависимости от начальных условий может быть как смертельный исход, так и частичное выздоровление. В модели (5.12) в этом случае существует три положительных особых точки, две из них — седла, а между ними — устойчивый узел или фокус (рис. 5.4, *в*). Сепаратрисы, входящие в седловую точку *3*, делят плоскость на две части, являясь как бы «границей жизни и смерти». Справа от границы всегда будет отрицательный исход борьбы с инфекционным началом, т. е. организм оказывается не в состоянии собственными силами справиться с болезнью. Слева от границы все интегральные кривые идут в устойчивую точку *2*, соответствующую малым стационарным значениям концентрации антигенами значительному напряжению иммунных сил — большим концентрациям специфических антител *а*. Это состояние лишь условно можно считать выздоровлением: хотя иммунная система и справляется с болезнетворным началом и не дает антигену неограниченно размножаться, однако без вмешательства извне (например, лекарственного) полностью антиген не может быть выведен.

С помощью модели (5.9) мы, таким образом, получили возможность описать различные болезни. Однако в рамках системы второго порядка нам не удалось получить автоколебательные режимы, отражающие длительное периодическое течение болезни. Существенным недостатком модели является отсутствие запаздывания в производстве антител, скорость синтеза которых, по предположению, зависела лишь от концентрации антигена в тот же момент времени.

К настоящему времени создано несколько вариантов моделей, в которых запаздывание иммунного ответа вводится с помощью функций с запаздывающим аргументом (см. обзор в § 6). Возможен и другой путь, а именно, введение в модель дифференциальных уравнений для динамики популяций иммунных клеток [11]. В § 2 было рассмотрено три типа клеток, X, Y и Z, переход которых друг в друга создавал запаздывание в образовании антител. Здесь же, при моделировании продолжительных болезней мы ограничимся одним уравнением динамики плазматических клеток Z. Будем описывать скорость образования клеток Z той же функцией *F(G)* (см. формулу (5.10)); тогда имеем

$$dZ/dt = \alpha' F(G) - k_Z Z.$$

Скорость производства антител пропорциональна концентрации клеток Z, и полная система третьего порядка в безразмерном виде будет

$$dg/dt = $$

$$da/dt = \alpha' z - \alpha g a, \qquad f(g) = \{ \ldots \qquad (5.15)$$

$$dz/dt = \chi [f(g) - z],$$

В системе (5.15), кроме введенных ранее масштабов и парамет ров (5.11) и (5.13), обозначено

$$z = Z/\hat{Z} = Zk_Z/\alpha', \quad o' = a'hl_Q\{k\backslash k_z) \backslash \quad x = k_z/k_A. \qquad (5.16)$$

Исследование системы (5.15) показывает, что при β<<0 имеется одна нулевая особая точка, она устойчива и соответствует режиму выздоровления (полное удаление антигена и нулевые концентрации специфических антител и производящих их плазматических кле ток).

При р>р*=ст' (6+1)"[1] снова существует лишь нулевая особая точка, но теперь она неустойчива (седло узел); в этом случае все траектории соответствуют гибели организма.

В промежуточном случае 0<Р<Р* система обладает в положи тельном октанте тремя особыми точками, две из них неустойчивы (имеется по крайней мере один положительный корень характерис тического уравнения), промежуточная точка может быть как ус тойчивой, так и неустойчивой (седло фокус). Условие потери устой чивости выражается соотношением

$$на'—р^3 5>рх(а'—6|3) \quad ф—\%). \qquad (5.17)$$

При выполнении неравенства (5.17) вокруг данной особой точки может существовать устойчивый предельный цикл. Расчеты, про веденные на ЭВМ, показали, что такой цикл действительно сущест вует *).

Таким образом, система третьего порядка (5.15) может описывать устойчивые колебания болезнетворного начала (концентрации ан тигена) и иммунных сил — антителообразующих клеток и антител в процессе длительного хронического заболевания.

§ 5. Проблема аутоиммунитета

Аутоиммунные заболевания представляют собой иммунную ре акцию, направленную против собственных клеток организма. Это — системная красная волчанка, ревматоидный артрит, хронический гепатит, множественный атеросклероз.и т. д., т. е. почти все ткани организма могут стать мишенью для атаки собственной иммунной системы.

Есть разные точки зрения на природу возникновения аутоиммун ных болезней [1, 2, 13—15]. Согласно одной из них (см. [2]) —это нормальная иммунная реакция, направленная против аутоантиге нов, недоступных в норме для иммунной системы. В результате ка кого либо поражения ткани (травмы, вирусной или бактериальной инфекции) эти антигены становятся доступными и вызывают на

---

*) Подробное качественное исследование модели периодических болезней (5.15), правда, в более простой модификации (скорость образования клеток Z не имеет ограничений, т. е. *f(g)=g/&),* проведено Минц с соавторами [12]. В этой более простой модели было найдено два состояния равновесия и для ненулевого равновесия доказано рождение единственного устойчивого предельного цикла.

себя удар иммунных сил, что приводит к дальнейшему разрушению ткани и выделению новых порций антигена.

Другая точка зрения, высказывавшаяся еще Бернетом [1], состоит в утверждении, что аутоиммунные заболевания связаны с появлением «запретного» в норме клона лимфоцитов. По современным представлениям это явление объясняется отсутствием соответствующего клона лимфоцитов супрессоров, ответственных за подавление «запретных» клонов иммунных лимфоцитов. Некоторые клинические данные, приведенные в [15], свидетельствуют об общем падении активности Т супрессоров при ревматоидном артрите и особенно при множественном атеросклерозе.

По видимому, для возникновения аутоиммунных процессов необходимо сочетание факторов, стимулирующих аутореактивныеиммунокомпетентные клетки, и факторов, подавляющих супрессорную активность лимфоцитов. Подавляющие факторы могут либо предшествовать аутоиммунному процессу, либо формироваться по мере его развития. Во всяком случае большинство аутоиммунных заболеваний носит сложный характер, однако проявления их достаточно схожи и сводятся к самоподдерживающейся реакции, ход которой практически не зависит от характера первоначального повреждения. В предлагаемой ниже математической модели (см. также [16]), мы рассмотрим как раз эту, заключительную, стадию аутоиммунного процесса.

Итак, будем рассматривать некоторый орган. Предположим, что при разрушении ткани данного органа выделяется антиген, который стимулирует клон аутоиммунных лимфоцитов. Образующиеся в результате этого процесса специфические лимфоциты киллеры атакуют ткань органа, что приводит к дальнейшему освобождению антигена. Обозначим через N число клеток органа. Эту величину, как обычно, отнесем к объему крови V, т. е. введем «эффективную концентрацию» клеток $U=N/V$. Концентрацию освобождающегося антигена в крови обозначим G, эффективную концентрацию лимфоцитов киллеров — Y.

Динамику роста здоровой ткани в отсутствие аутоиммунной реакции опишем уравнением «с насыщением» типа Ферхюльста (см. гл. 3, § 1):

$$dU/dt=\backslash i(J—vU^2. \tag{5.18}$$

Это уравнение имеет стационарное решение $U=\backslash iv\sim^x$, соответствующее состоянию органа «в норме». Время достижения стационара должно быть одного порядка с временем внутриутробного развития эмбриона.

В присутствии лимфоцитов киллеров Y в уравнение (5.18) добавится член, учитывающий гибель клеток мишеней при встрече с лимфоцитами:

$$dU/dt=\mu U-\nu U^2-\beta UY. \tag{5.19}$$

Будем, далее, считать, что при разрушении органа скорость образования аутоантигена G пропорциональна скорости гибели клеток ткани под действием киллеров. С другой стороны, положим, что скорость размножения популяции лимфоцитов пропорциональ на концентрации аутоантигена. Тогда, учитывая также распад ан тигена, естественную гибель лимфоцитов и разрушение их при вза имодействии с клетками, получим еще два уравнения:

$$dGldt=a\$UY—yG, \qquad dYldt=hGY—bGY—aY. \qquad (5.20)$$

Для упрощения задачи учтем различие постоянных времени в уравнениях (5.19), (5.20): концентрации клеток *U* и *Y* изменяются в течение месяцев, а время установления концентрации антигена G должно быть порядка суток. Поэтому можно, пользуясь теоремой Тихонова, «быстрое» уравнение для G заменить алгебраическим со отношением

$$G=\sigma\beta\gamma^{-1}UY. \qquad (5.21)$$

Перейдем к безразмерным переменным и параметрам:

$$u=\nu U\mu^{-1}, \quad y=\beta Y\mu^{-1}, \quad \tau=\mu t, \quad a=h\sigma\mu(\gamma\nu)^{-1}, \quad b=\delta\gamma(h\sigma\mu)^{-1}, \quad c=\alpha\gamma\nu\mu^{-2}h^{-1}\sigma^{-1}. \qquad (5.22)$$

Подставив соотношение (5.21) в (5.20), а также используя (5.22), получим редуцированную систему уравнений аутоиммунитета в виде

$$duldx=u—u^2— uy, \quad dy/dT=a(uy*—buy—cy). \qquad (5.23)$$

На рис. 5.5 представлены особые точки системы (5.23), лежащие на пересечении главных изоклин: вертикальных (ы=0, *у=\—и)* и горизонтальных *(у=Ь—си'^{1}, у=0)* касательных. Точки *3* и *4* существуют при выполнении условия Ь<1—2|/"с. Точка *2* характеризует здоровый орга низм, в котором данная ткань имеет нор мальный размер и не несет поврежде ний.

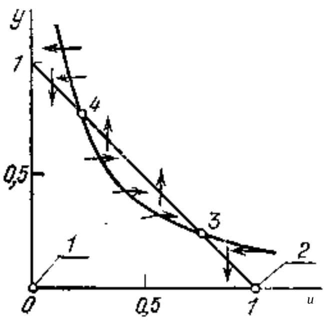


Рис. 5.5. Главные изоклины и особые точки системы ауто иммунитета.

Исследование характера устойчиво сти показывает, что точка / всегда не устойчива (седло), точка *2* представляет собой устойчивый узел, точка *3* — седло вая, а устойчивость точки *4* зависит от соотношения параметров. Если

$$C>(\bar{a}\sim^1—Ь)^{г} \quad (1—a"^1),$$

точка *4* устойчива (узел или фокус), при обратном знаке неравенст ва — неустойчива. При прохождении через точку бифуркации рож дается устойчивый предельный цикл. Два варианта фазового порт рета системы (5.23), полученных при решении ее на ЭВМ, приведе ны на рис. 5.6. Рис. 5.6, *а* соответствует случаю, когда точки *3* и *4* отсутствуют в положительном квадранте. Все интегральные кривые сходятся в устойчивую точку 2, т. е. организм при любых начальных повреждениях ткани и концентрациях агрессивных лимфоцитов, в принципе, способен полностью восстановить поврежденный орган. Однако ясно, что интегральные кривые, слишком близко подходящие к оси *y*, описывают нереальную ситуацию, так как организм должен погибнуть из за недостаточности столь сильно разрушенного органа.

На рис. 5.6, *б* приведен наиболее интересный случай, когда в зависимости от начальных условий существуют различные варианты

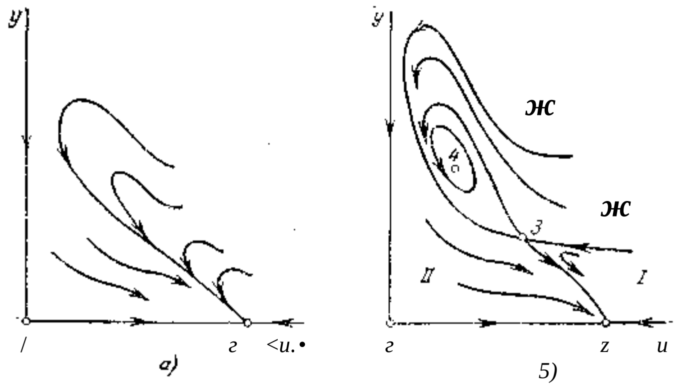


Рис. 5.6. Фазовые портреты системы аутоиммунитета. *а)* $c > (a^{-1} - b)(1 - a^{-1})$, *б)* $c < (a^{-1} - b)(1 - a^{-1})$. I—IV — области, разделяемые сепаратрисами седловой точки 3.

болезни. Линиями раздела разных «исходов» являются на фазовой плоскости сепаратрисы седловой особой точки *3*. Из областей *I* и *II* все интегральные кривые достаточно быстро приходят в устойчивый узел *2*, т. е. небольшие начальные повреждения тканей при невысоких значениях начальных концентраций лимфоцитов успешно ликвидируются организмом. Из области *IV* все интегральные кривые попадают в область *II* и, следовательно, сходятся в точку *2*, однако эти кривые так близко подходят к оси *y*, что, как мы уже говорили, благоприятный исход в этом случае можно рассматривать только теоретически.

Из области *III* на рис. 5.6, *б*, находящейся между сепаратрисами точки *3*, интегральные кривые идут к точке *4* и либо «наматываются» на нее (если она устойчива), либо притягиваются к устойчивому предельному циклу. (Именно этот случай изображен на рисунке.) Это соответствует хроническому течению аутоиммунного заболевания с периодическими рецидивами. Период колебаний, рассчитанный по результатам решения системы на ЭВМ, составляет 1—2 периода развития нормальной ткани. Для человека время образования органа в эмбриональном периоде составляет примерно 3/4 года; следовательно, периодичность обострений, согласно модели, должна составлять примерно один год.

Попробуем теперь на основании качественных результатов моделирования объяснить некоторые опытные данные. Прежде всего становится понятна методика образования искусственного аутоимму нитета введением животному экстрактов его собственных тканей [17] или некоторых микробов (стрептококков, стафилококков), име ющих перекрестные антигены, общие с тканями организма. При этом наблюдалось сначала развитие аутоиммунного заболевания, кото рое затем либо «спонтанно» излечивалось, либо обострялось и заканчивалось смертью животного. В рамках модели введение экс тракта ткани или убитого микроба соответствует введению большо го количества аутоантигена, стимулирующего размножение соот ветствующих клонов лимфоцитов киллеров. Если при этом система остается в области / на фазовой плоскости (рис. 5.6, *б)*, то с тече нием времени она вернется в исходное состояние (это и есть спон танное излечение). Если же система окажется в начальный момент в области *IV* — возможна гибель животного.

р Из рассмотрения модели можно сделать некоторые практические выводы. Для лечения аутоиммунных заболеваний чаще всего ис пользуются кортикостероидные препараты (типа гидрокортизона). Они разрушающе действуют на лимфоциты, что в нашей модели оз начает скачкообразное уменьшение концентрации *у.* Если лекарст во давать в период улучшения, есть большая вероятность «пере вести» систему в «благоприятные» области / или *II,* т. е. перевести заболевание из хронической формы в форму, ведущую к полному выздоровлению. Если же гидрокортизон давать в период обостре ния, то есть вероятность перейти к другой фазе хронического тече ния, иначе говоря, получить только временное улучшение.

Отметим в заключение, что исследованная выше модель рас сматривает только один аспект аутоиммунного процесса, а именно, освобождение аутоантигена при разрушении ткани. Как мы уже от мечали, во многих случаях процесс затрагивает ткани тимуса,т. е. заболевание проходит на фоне ослабленной супрессорной активности Т клеток, что в нашей модели не принималось во внимание. Тем не менее, можно ожидать, что модель передает основные черты аутоим мунного процесса, а именно, его автокаталитический характер и не зависимость хронически протекающего заболевания от природы на чальных повреждений. В терминах модели это — наличие устой чивого предельного цикла (устойчивых автоколебаний) в системе ткань — эффекторные лимфоциты.

§ 6. Краткий обзор математических моделей иммунитета

Бурное развитие математического моделирования в иммуноло гии началось немногим более 10 лет назад — до этого известна прак тически одна попытка математически связать динамику антитело образования с количеством плазматических клеток [18]. В самом начале 70 х годов появились работы Молчанова [19, 20], которые, как нам кажется, предвосхитили многие более поздние результаты. Пользуясь такими обобщенными понятиями, как «инфекционное на чало» *(х)* и «иммунное начало» *(у),* автор построил систему диффе ренциальных уравнений второго порядка, описывающих течение иммунной реакции:

$$dx/dt=ax-y(x)y, \qquad dy/dt=B(x)-y(x)y-ry. \tag{5.24}$$

Скорость производства иммунных сил была представлена в виде пороговой (или даже многоуровневой) функции *B(x)*. Решение системы исследовалось на фазовой плоскости *x, y;* было получено большое количество фазовых портретов, соответствующих различным исходам болезни. Недавно предложено развитие модели (5.24) на случай, когда коэффициенты a и y являются периодическими функциями времени, отражающими периодичность в заболеваемости туберкулезом [21].

Также в начале 70 х годов в США выходит обширная серия моделей иммунитета, развитая Беллом [22—25] (с его работами по распределенным моделям в микробиологии мы познакомились в предыдущей главе). Основные положения теории Белла очень схожи с изложенной выше (в § 2) моделью иммунитета, созданной нами независимо и опубликованной впервые в 1971 г. [6]. Обе модели содержат практически те же самые динамические переменные: клетки предшественники, размножающиеся лимфоциты, плазматические и памятные клетки, антитела и антиген. Основное отличие состоит в способе задания функций перехода клеток из одной фазы в другую: в наших работах вероятности перехода линейно зависят от концентрации антигена, а у Белла —• это сложные нелинейные функции от доли клеточных рецепторов, занятых антигеном.

Первая модель Белла [22] содержала шесть дифференциальных уравнений и описывала динамику иммунной реакции в целом. Далее [23, 24] модель последовательно усложнялась для описания действия мультивалентных антигенов, толерантности высокой и низкой доз (для чего вводились пороговые ограничения сверху и снизу); рассмотрена также модель, содержащая несколько клонов лимфоцитов, различающихся по константам связи с антигеном (авидности). Системы уравнений становились все более высокого порядка (даже до 96 го!) и уже не поддавались аналитическому исследованию. Наверное поэтому в 1973 г. появилась работа [25], содержащая всего два уравнения для концентраций антигена *(Ag)* и антител *(Ab)* — модель типа хищник — жертва:

$$\begin{aligned} dAgldt &= X\hat{}g\ a, \ [Ag\ \ Ab], \\ dAb/dt &= \sim\%_2 Ab + a_2\,[Ag\,Ab]\,(1 - AbQ'^1); \end{aligned} \tag{5.25}$$

причем концентрация комплекса *[Ag Ab]* определялась приближенно из условия химического равновесия:

$$[Ag\ \ Ab]\&AgAb\ \ [l+k\ \ (Ag+Ab)]\sim K \tag{5.26}$$

Аналитическому исследованию модели (5.25), а также более сложной модели третьего порядка посвящены работы Пимбли [26, 27], где основное внимание уделяется периодическим решениям. Следует заметить, что последние работы носят уже чисто формальный математический характер, как и работы Мерилла [28], где система иммунитета сводится к модели с кубической нелинейностью третьего порядка; автор исследует бифуркации в системе и проводит аналогию с теорией катастроф Тома.

Развитием идеи Белла о различии антител по величине связи с антигеном служат работы Бруни с соавторами (см., например, [29]), где вместо численностей популяций лимфоцитов в уравнения входят плотности их распределения по константам связи k. Эти модели хорошо описывают временну́ю селекцию клонов: увеличение авидности в течение иммунного ответа.

Все это направление моделирования гуморального иммунитета обобщено в книге «Теоретическая иммунология», вышедшей в Нью Йорке в 1978 г. под редакцией Дж. Белла, А. Перельсона и Дж. Пимбли [ГТ66].

Второе направление моделирования иммунных явлений, определившееся в середине 70 х годов и развивавшееся, в основном, в нашей стране,— это модели, в которые в явном виде входит запаздывание. Здесь прежде всего отметим обширный цикл работ Диброва, Лифшица и Волькенштейна, посвященный проблемам гуморального иммунитета [П10, 30—35]. Исходная модель содержит три дифференциальных уравнения для антител a, антигена g и клеток предшественников x. Предполагается, что производство антител в момент t пропорционально произведению числа клеток x и концентрации антигена g в момент $t - T_г$\ функция с запаздывающим аргументом $t - T_m$ учитывает пополнение пула клеток предшественников за счет памятных клеток. При различных предположениях исходная модель сводится к системе второго порядка либо для x и g, либо для a и g. Подробно исследуется роль величины запаздывания в качественном и количественном отношении. Получены условия, при которых в модели наблюдается асимптотическое или быстрое, практически за конечное время, исчезновение антигена, условия возникновения предельного цикла на плоскости a, g, а также неограниченного размножения антигена, моделирующего гибель организма. Рассмотрен также стохастический аспект для определения вероятности исчезновения антигена при малых его концентрациях.

Тщательная разработка модели позволила авторам получить (аналитически или путем численного эксперимента) практически все возможные режимы протекания гуморальной иммунной реакции. Однако все эти работы выполнены в абстрактном плане и не содержат конкретных примеров применения модели к реальным процессам.

Широкий круг явлений иммунитета охватывают модели инфекционных болезней, развиваемые в группе Марчука [36—38, П32, П35] (см. также сборник [П70], с. 69—86, 114—120).

Простейшая математическая модель инфекционного заболевания записывается в виде системы четвертого порядка с запаздыва нием:

$$
\begin{aligned}
&dV/dt = \backslash P(T) - \gamma F\backslash V,\\
&dC/dt = I\,(m)\;a\,(T)\;V\,(t-x)\;F\,(t-x) - \backslash i_c\,(C - C^*), \qquad (5.27)\\
&dF/dt = pC - (цр - TJVV)\;F, \qquad dm/dt = aV - \backslash i_m m,
\end{aligned}
$$

где V — концентрация обобщенного «вируса», С — плазмацитов, F — обобщенных антител (это могут быть и эффекторные клетки). Четвертое уравнение описывает в явном виде динамику пораженного вирусом органа — мишени: m — доля пораженной части органа, O^/rc^l. В модели (5.27) может учитываться влияние температуры тела на динамику иммунной реакции: коэффициент размножения вируса |3(7') падает при увеличении температуры T, а коэффициент стимуляции плазмацитов а (Г) — возрастает.

Исследование характера решений системы (5.27) позволило выделить четыре основные формы протекания инфекционного заболевания: 1) легчайшая, когда $V(t)$ * 0 при£->оо; 2) острая — резкий спад $V(t)$ после роста; 3) хроническая — $V(t)$ *~ V_{ct}; 4) летальная — $V(t)$ > сю при f > оо.

Большой интерес представляет выдвинутое авторами предложение лечения хронических заболеваний путем перевода их в острую форму. С помощью численных экспериментов показано, что этого можно достичь как с помощью температурного эффекта, так и введением биостимулятора — конкурирующего неразмножающегося непатогенного антигена. В этом случае временно ослабевает противовирусный иммунитет, вирус получает возможность размножаться и, после выведения биостимулятора, вызывает усиленный иммунный ответ, приводящий к быстрому выздоровлению.

Кроме простейшей модели (5.27) в указанных работах развивается также уточненная модель инфекционного заболевания, включающая динамику стволовых клеток, Т и В лимфоцитов, макрофагов, различных видов антител (всего 11 уравнений). Эта модель изучается, в частности, с целью выявления особенностей динамики иммунного ответа в случае блокировки одной из систем (Т или В).

Еще более полную систему уравнений, охватывающую почти все аспекты современной теории иммунитета (взаимодействие В лимфоцитов с Т хелперами, Т супрессорами и т. п.), можно найти в работах Альперина и Исавиной [39, 40]. Большое количество параметров, многие из которых принципиально не могут быть измерены, снижает, на наш взгляд, эвристическую ценность этих моделей. Гораздо более интересной нам представляется попытка тех же авторов описать динамику аутоиммунных заболеваний системой второго порядка с запаздыванием [40]. Подробная модель для описания кооперативных эффектов в иммунитете, содержащая семь уравнений, содержится в работе Вериго и Скотниковой [41].

Третье направление математических моделей в иммунологии — это «пороговые» модели, развиваемые в работах Вальтмана и Фридмана [42, 43]. Предполагается существование двух порогов: для начала пролиферации лимфоцитов и для начала производства антител.

Первый порог заключается в накоплении достаточного количества антигена для стимуляции клеток предшественников, второй — в достижении лимфоцитами заданного порогового уровня.

Четвертое направление содержит работы, в которых выработка антител рассматривается как задача оптимальной стратегии организма. Например, в интересной работе Перельсона [44] рассматривается задача оптимальной стратегии: как распределить общую клеточную популяцию между размножающимися лимфоцитами и тупиковыми плазматическими клетками, чтобы элиминация антигена произошла за минимальное время. Для задачи, содержащей три дифференциальных уравнения: для лимфоцитов, плазмацитов и антител, рассмотрена оптимальная стратегия при различных дозах вводимого антигена. Оказалось, что для малых доз достаточно тех антител, которые производят лимфоциты, и организму выгодно плазмацитов не производить совсем. При больших дозах выгодно переключение: на начальном участке производятся только пролиферирующие лимфоциты, а после переключения — превращение всех больших лимфоцитов в плазматические клетки. Работа [44] интересна также потому, что в ней проводятся аналогии между задачей оптимальной стратегии в иммунитете и в других областях биофизики.

Новый подход к биологическим системам демонстрируется в работах Глушкова, Иванова, Яненко [45, 46, П15], где используется класс динамических моделей, первоначально созданных для экономики. А именно, динамическая система представляется интегрально функциональными соотношениями в виде равенств и неравенств. В простейшем случае «двухпродуктовая модель» записывается следующим образом:

$$m(t)=\int_{a(t)}^{t} \alpha(\tau,\ t)y(x)m(x)dx,\qquad c(t)=\int_{a(t)}^{t} \beta(*,\ x)[1-y(x)]m(x)dx,$$

$$t>t_0,\qquad 0<\gamma(.)<1,\qquad a(t)<t. \qquad (5.28)$$

Здесь $m(t)$ — скорость образования иммунных клеток, ytn — доля клеток, идущая на размножение, $(1-y)m$ — доля клеток, взаимодействующих с антигеном, $c(t)$ — скорость уничтожения антигена, a и р—показатели эффективности по каналам $y<г*m$ и (1—г/)« »т, $a(t)$ — временная граница, левее которой ранее созданные клетки не функционируют. На отрезке $[a(t_0),\ t_0]$ все функции заданы. Для иммунной системы формулируется задача оптимального самоподдержания клона стволовых клеток, дающих начало клонам иммуннокомпетентных клеток различных специфичностей.

В последние годы широкое развитие получила сетевая теория Ерне (см. [47—49, 51]). Ерне предположил, что антитела, кроме детерминанты, комплементарной к антигену, имеют другие детерминанты (идиотипы), действующие как аутоантигены. К этим идиотипам тоже образуются антиидиотипические антитела и т. д., т. е. создаются целые иммунные сети (network). Существование иммунных сетей в настоящее время не вызывает сомнения, так как антиантите ла обнаружены экспериментально. Однако объяснить все особенности иммунитета только взаимодействием отдельных звеньев этих цепей не удается.

Несколько в стороне от перечисленных здесь динамических моделей стоят работы Жилека, развивающего стохастические модели иммунного ответа, на которых мы здесь останавливаться не будем (соответствующие ссылки см. в [П70], с. 15—25).

Упомянем также цикл работ Леви (см., например, [50]), в которых на основании анализа обширного экспериментального материала определяется функциональная связь между количеством плазматических клеток и концентрацией антигена.

В заключение этого параграфа отметим, что поток моделей в иммунологии нисколько не скудеет, а все более расширяется (обширную библиографию можно найти в обзорах [51, 52], а также в сборнике [П70]). Однако большинство моделей, как мы видели, носят теоретический характер и не могут быть сразу приложены к конкретным задачам. Более того, проблеме определения коэффициентов моделей почти не уделяется внимания (пожалуй, кроме первой модели Белла [22]). Поэтому мы в своем изложении (см. § 2) остановились довольно подробно на обезразмеривании модели и адекватном определении констант из опытных данных.

Второе замечание касается проблемы явного введения запаздывания или порогового эффекта. Нам кажется, что введение функций с запаздывающим аргументом иногда приводит к значительному усложнению модели и невозможности ее аналитического исследования, тогда как учет лишней ступени дифференцировки клеток, т. е. введение лишнего дифференциального уравнения позволяет получить те же результаты более простым путем. Однако это вопрос не принципов, а, скорее, вкуса. Что же касается явного введения порога, то и это нам кажется не всегда оправданным: многие модели обходятся без порогов и в то же время достаточно хорошо описывают динамику иммунного ответа.

И последнее, что хотелось бы еще раз подчеркнуть. Мы являемся противниками громоздких моделей, содержащих десятки дифференциальных уравнений, и глубоко убеждены, что такие модели не помогают, а, скорее, мешают в понимании исследуемых явлений. Модели должны быть простыми, «минимальными» для данной конкретной задачи и, конечно, не могут служить во всех возможных ситуациях.

Г Л Л В А 6

СПЕЦИФИЧЕСКИЙ ИММУНИТЕТ И РАК

§ 1. Проблема иммунологического надзора

Все, кто интересуется проблемами иммунитета, рано или поздно должны задуматься над вопросом: почему при развитии злокачественных опухолей иммунные силы, как правило, оказываются неспособными самостоятельно преодолеть этот недуг?

В 60 х годах основоположник клонально селекционной теории иммунитета Ф. Бернет сформулировал теорию иммунологического надзора (см. [1]), согласно которой иммунная система многоклеточного организма возникла как раз для элиминации перерожденных, мутировавших клеток — иначе говоря, для сохранения генетического постоянства организма. (А ее защитная роль против внешних антигенов является вторичным эффектом.) Система иммунологического надзора должна, таким образом, уничтожать клоны опухолевых клеток, не давая им размножиться до значительных размеров. Однако многочисленные примеры недостаточной эффективности иммунной системы в борьбе с раком заставили многих усомниться в действенности иммунологического надзора. Эта проблема и сейчас—одна из злободневных.

Сформулируем кратко некоторые положения, известные к настоящему времени.

Считается достоверным существование опухолево специфических антигенов (см. [2—5]). Основным антигеном, служащим для иммунологического распознавания раковой клетки, является поверхностный опухолево специфический антиген. Появление его связывают часто не с образованием раковой клеткой каких то новых белков, а, скорее, с утратой ею части поверхностной структуры (см. [6]). Появляющиеся на поверхности ранее скрытые участки могут распознаваться иммунными лимфоцитами как чужеродный антиген.

Большим препятствием к успешному распознаванию служит «слабая антигенность» многих спонтанных опухолей. Это может быть вызвано дестабилизацией поверхностной мембраны клеток при злокачественном перерождении [7]. Антигенные детерминанты оказываются свободно плавающими в «жидкой» мембране и не могут быть надежно узнаны соответствующими лимфоцитами (подробнее см. следующую главу, с. 156).

Наличие иммунной реакции организма на опухолевый антиген доказано опытами с перевиваемыми опухолями (см. [3, 5, 8]). Животные, предварительно иммунизированные малыми дозами опухолевых клеток, отторгали опухолевый трансплантат от генетически идентичного донора, тогда как кожный трансплантат при этом приживался. Однако существенно, чтобы перевиваемых клеток было не слишком много, иначе мощности иммунной системы не хватает и наступает иммунологический паралич (толерантность высокой дозы). Основную роль в реакции отторжения опухолевого трансплантата играют специфические лимфоциты киллеры, а также, на первых порах, цитотоксические антитела IgM. Реакция между лимфоцитом киллером и опухолевой клеткой мишенью в последние годы изучена in vitro во всех подробностях (см. [9]). Выделяют три этапа взаимодействия: I — установление специфического контакта между клетками, II — летальный удар, носящий зловещее название «поцелуй смерти», и III — деструкция клеток мишеней. В этой реакции один лимфоцит способен поразить несколько опухолевых клеток.

При малой плотности ангигенных детерминант на поверхности опухолевой клетки присутствие антител с низкой молекулярной мас сой (IgG) может препятствовать проявлению клеточного иммуни тета. Отдельные молекулы IgG, в противоположность большим молекулам IgM, не способны привлечь комплемент, осуществляю щий лизис клеток мишеней, в то же время, занимая антигенные де терминанты, они экранируют клетки как от распознающих лимфо цитов, так и от киллеров. В результате скорость деструкции опу холевых клеток уменьшается, а фактическая скорость роста опухо ли увеличивается. Это явление носит название «эффекта усиления» и особенно сильно проявляется при предварительной иммунизации животных убитыми опухолевыми клетками (см. [3, 6]).

Роль системы иммунологического надзора в предотвращении возникновения злокачественных опухолей человека, по видимому, значительна. Известно, что у людей, имеющих наследственные изъяны в иммунной системе, рак возникает гораздо чаще, чем в среднем для лиц того же возраста (в 10 000 раз!) (см. [6]). Очень интересный «опытный материал» представляют собой больные, кото рым проводили длительный курс иммунодепрессии в связи с пере садкой чужих органов — сердца или почек. В дальнейшем оказа лось, что у этих пациентов опухоли появляются чаще, чем в обыч ных условиях, в 20—140 раз.

С другой стороны, в тех случаях, когда злокачественная опу холь уже возникла и прогрессирует, иммунный аппарат опухолено сителя оказывается подавленным. Большой процент больных раком умирает не от опухоли как таковой, а от различных осложнений, возникающих из за ослабления иммунной системы. Активное по давление опухолью иммунной системы «хозяина» имеет два аспекта— специфический, направленный специально против иммунных лим фоцитов, и неспецифический, определяемый В. С. Шапотом как часть «системного действия» опухоли на организм [10].

Специфическое угнетение опухолью иммунной реакции обычно связывают с появлением в сыворотке некоторого фактора, выделяе мого опухолевыми клетками. Это могут быть вещества типа кейло нов, тормозящие деление лимфоцитов. Но более вероятно, что фак тором, ингибирующим действие лимфоцитов, является просто раство римый антиген, выделяемый опухолевой клеткой в окружающее пространство. Антиген либо сам, либо в комплексе с антителами экранирует соответствующие детерминанты лимфоцитов киллеров, препятствуя осуществлению реакции лизиса клеток мишеней (см. [11]). Способность к киллерной функции in vitro восстанавливается после неоднократного «отмывания» лимфоцитов.

Существуют также опытные данные о появлении при опухоле вом росте специфической популяции лимфоцитов супрессоров, по давляющих действие противоопухолевых лимфоцитов аналогично тому, как осуществляется толерантность к собственным тканям ор ганизма [12].

Для уяснения природы неспецифического подавления опухолью иммунной системы рассмотрим подробнее теорию системного дейст вия опухоли на организм, развитую Шапотом [6]. Неспецифическая форма системного действия, которая будет нас интересовать, связана с удовлетворением потребностей раковых клеток в необходимых метаболитах за счет других клеток организма. В первую очередь • — это энергетические метаболиты — кислород и глюкоза. Было показано, что in vivo дыхание опухолевых клеток очень слабо, так как они находятся в условиях острого кислородного голодания. Но в отличие от нормальных, раковые клетки удовлетворяют свои энергетические потребности путем разложения глюкозы — гликолиза. Поэтому необходимость в глюкозе для раковых клеток сильно возрастает, они жадно поглощают ее из окружающего пространства. Опыты показали, что вблизи опухолевых клеток концентрация глюкозы неизмеримо мала за счет потребления ее клетками. Это иллюстрирует рис. 6.1, на котором показано быстрое возрастание концентрации глюкозы (от нуля до нормы) в асцитной жидкости карциномы Эрлиха после того, как оттуда были изъяты все опухолевые клетки. Через 60 минут раковые клетки были снова введены в брюшную полость мыши, что вызвало стремительное падение там уровня глюкозы. Из динамических кривых рис. 6.1 можно вычислить максимальную скорость потребления глюкозы (по спаду кривой) и реальную, определяемую скоростью ее поступления в асцитную жидкость. Для 1 $мм^3$ клеток эти скорости оказались равными соответственно 1,67 и 0,11 мг/мин.

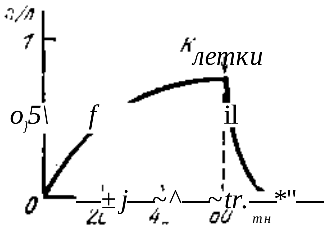


Рис. 6.1. Зависимость содержания глюкозы в асцитной жидкости карциномы Эрлиха от присутствия раковых клеток [6].

Таким образом, на границе опухоли возникает большой перепад концентраций, и опухоль служит мощным насосом, качающим к себе глюкозу из крови. Опухоль является как бы «ловушкой глюкозы».

Способность раковых клеток функционировать в условиях исключительно низкой концентрации глюкозы указывает на их высокое «сродство» к ней. И действительно, удалось обнаружить в некоторых опухолях преобладание таких форм фермента гексокиназы (ключевого фермента цепи переработки глюкозы), у которых константа Михаэлиса значительно меньше, чем у обычных форм [6]. Второе отличие раковых клеток — способность более быстрого переноса молекул глюкозы через клеточную мембрану. Все это создает раковым клеткам определенные преимущества в конкурентной борьбе с другими клетками организма за глюкозу. Возникает подозрение, что ее нехватка является одной из причин иммунодепрессии в организме с развивающейся злокачественной опухолью.

Но «глюкозная проблема» имеет еще и другую сторону. Многие клетки организма и, прежде всего, клетки мозга могут существовать в очень узких пределах концентрации глюкозы в крови (примерно от 0,8 до 1,2 г/л). Поэтому организм всеми силами борется с понижением ее концентрации (гипогликемией), используя сначала запасы гликогена и жиров, а затем приступая к синтезу ее de nova. «Сырьем» для глюконеогенеза служат белки, в том числе и жизненно важные для организма [13]. Стимуляция процессов глюконеогенеза осуществляется гормонами коры надпочечников — глюкокортикоидами. С другой стороны, хорошо известно, что эти же гормоны применяются в качестве иммунодепрессантов, например, при трансплантации органов. Усиленное производство глюкокортикоидов в организме со злокачественной опухолью может также стать причиной угнетения имунных сил организма [14]. Ниже, в § 3, мы приведем математическую модель, с помощью которой можно количественно рассмотреть различные аспекты «борьбы за глюкозу».

Итак, подытожим основные причины, по которым, согласно современным представлениям, иммунный ответ на злокачественную опухоль может быть недостаточен (см. [6, 15—17]).

1. Слабая антигенность некоторых опухолей (особенно спонтанных) не обеспечивает достаточно сильного иммунного ответа.

2. Малое количество антигенных детерминант на поверхности опухолевой клетки способствует экранировке их антителами Ig G, что препятствует распознаванию клеток лимфоцитами.

3. Истощение соответствующих клонов лимфоцитов при значительных опухолях вызывает иммунологический паралич (толерантность высокой дозы).

4. Стимуляция опухолью системы Т супрессоров способствует образованию толерантности аналогично невосприимчивости к собственным антигенам.

5. Неспецифическая форма системного действия опухоли — глюкозное голодание, избыток глюкокортикоидов • — вызывает иммунодепрессию.

Встает законный вопрос: как помочь организму преодолеть иммунодепрессию при онкологических заболеваниях? Предлагаются, прежде всего, различные способы повышения антигенности опухолевых клеток, например, путем заражения их неонкогенными вирусами (см. [17]) или «укрепления» каркаса их мембраны введением поливалентных поверхностно активных веществ [7]. Далее, возможна неспецифическая стимуляция иммунной системы с помощью туберкулезной вакцины БЦЖ и т. п. Наконец, борьба с системным действием опухоли состоит, в частности, в поддержании нормогликемии введением достаточного количества глюкозы извне.

Обсуждение эффективности этих методов не входит в нашу задачу. В следующих параграфах мы попытаемся с помощью математических моделей выяснить правомочность некоторых гипотез, объясняющих причины иммунодепрессии при злокачественных опухолях. Как и в предыдущей главе, мы сначала изложим собственные результаты, а затем дадим краткий обзор других опубликованных моделей.

§ 2. Модели взаимодействия опухоли и организма

Многие аспекты взаимодействия специфических иммунных сил и злокачественного образования можно выяснить при исследовании простейшей качественной модели, содержащей динамику активных клеток опухоли x и лимфоцитов киллеров y. Модель, предложенная нами в 1975 г. (см. [18, 19]), записывается в следующем виде:

$$dx/dt = \backslash i_x x — y\^{}xy, \qquad dyldt = \backslash iy\ (x — pV)\ y — x_y j/\ f^v y \qquad (6\ 1)$$

Здесь предполагается, что клетки опухоли размножаются с постоян ной удельной скоростью $ц_x$, ограничение скорости роста опухоли происходит из за уничтожения злокачественных клеток лимфо цитами киллерами (член — $y_к xy$). Уравнение динамики лимфоци тов содержит, прежде всего, член, описывающий их размножение, $\backslash i_y(x — f > x^2)y$. В модели предполагается, что при малом x опухоль стимулирует пролиферацию лимфоцитов, а при большом — подав ляет. Два другие члена во втором уравнении соответствуют естест венной гибели лимфоцитов и постоянному притоку предшественни ков из стволовых клеток. Гибель лимфоцитов при взаимодействии с опухолевыми клетками здесь явно не учитывается, так как мы ис ходили из гипотезы, что один лимфоцит может убить несколько опу холевых клеток.

Итак, исследуем систему (6.1). Введем безразмерные переменные и коэффициенты:

$$x' = \S x, \quad y' = yy\backslash ч\backslash \quad и = ц_у(м,_x P)\ \backslash$$
$$\varkappa = \varkappa_y \beta \mu_y^{-1}, \quad \nu = \nu_y \gamma \beta (\mu_y \mu_x)^{-1}, \quad t' = t\backslash b. \qquad (6.2)$$

Тогда, отбрасывая штрихи у новых переменных, имеем

$$dx/dt = (l — y)x, \qquad dy/dt = [i[(x — x^2 — x)y + v]. \qquad (6.3)$$

Система (6.3) имеет одну особую точку, лежащую на оси y:

$$*i = 0, \qquad \# i = vx\ \backslash \qquad (6.4)$$

и две другие:

$$x_2,3 = 0,5 \pm K\overline{0,25\ (x\ v)}, \qquad y_{2,3} = 1. \qquad (6.5)$$

В зависимости от соотношения между параметрами $к$ и v решение (6.5) может не иметь ни одного действительного значения (область / на рис. 6.2), оба положительных корня $лг_2 > 0$, $x_3 > 0$ (область //) и один положительный корень $лг_8 > 0$ (область ///).

На рис. 6.3 изображены характерные фазовые портреты для всех областей изменения коэффициентов v и x. Из рассмотрения поведения интегральных кривых можно сделать некоторые вы воды.

В области / имеет место абсолютная недостаточность системы иммунологического надзора: все интегральные кривые стремятся к точке (оо, 0), т. е. при любых начальных условиях опухоль не ограниченно растет, а популяция лимфоцитов истощается. Этот случай соответствует очень большому коэффициенту естественной гибели лимфоцитов:

$$x_y > v_{yW}\wedge + 0{,}25\ (4\ (ИxP^2)^1 \equiv *;.$$

так что приток и размножение не могут компенсировать их гибель.

В области // гибель лимфоцитов превышает приток: v^*^1^ <x <x*. В этом случае результат зависит от начальных условий (см. рис. 6.3, //). При больших *x(0)* и малых *y{0)* исход борьбы опухоли и организма предопре делен в пользу опухоли; при дос таточных значениях *y* (0) устанав ливается динамическое равновесие между опухолью и иммунными си лами.

При дальнейшем уменьшении к (область ///) фазовый портрет приобретает вид, изображенный на рис. 6.3, ///. Здесь также

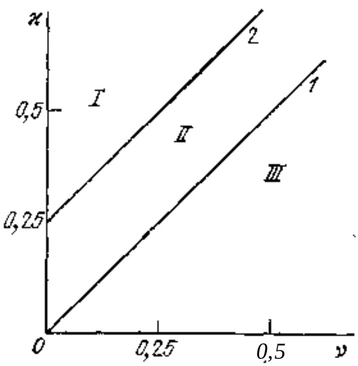


Рис. 6.2. Границы областей на пло скости параметров v и x: / — пря мая x=v, *2* — x=v+0,25.

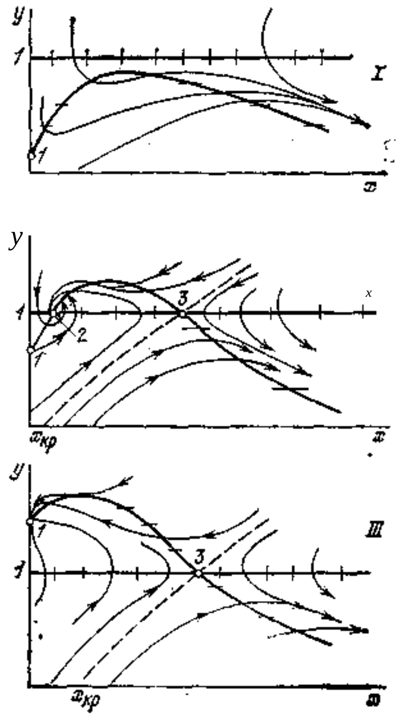


Рис. 6.3. Фазовые портреты системы (6.3). I, II, III—области параметров, соответствующие рис. 6.2.

конечный результат зависит от начальных условий, но положи тельный исход сводится к полному рассасыванию опухоли.

Следует отметить, что в естественных условиях (без предва рительной стимуляции иммунной системы) не приходится ожидать столь значительного притока иммунных лимфоцитов. Поэтому слу чай // нам представляется более реалистическим. Положение устой чивой точки $x=x_2$, *y=Уг—1* может быть достаточно близко к оси *y*, т. е. опухоль рассасывается до таких размеров, при которых она не может уже быть обнаружена. Существование динамического рав новесия тогда можно выявить по значительному напряжению им мунной системы.

Колебательный процесс установления стационарного состояния (x_2, y_2) получается в модели при значениях безразмерного параметра

$$\mu < \mu_{кр} = 4x_2 (1 - 2x_2) \nu^{-2}.$$

При малых ν точка (x_2, y_2) будет фокусом в широких пределах изменения μ.

По фазовым портретам рис. 6.3, II и 6.3, III можно проследить судьбу перевиваемой опухоли в зависимости от начального числа опухолевых клеток и состояния иммунной системы. Если $x(0)>x_2$, то у неиммунизированных животных $(y(0)<1)$ опухоль будет увеличиваться, а у предварительно иммунизированных может уменьшиться (начальная точка будет выше сепаратрисы). С другой стороны, при $x(0)>x_3$ даже у иммунизированных животных $(y(0) \gg 1)$ иммунный ответ недостаточен для отторжения опухоли.

Таким образом, модель (6.1) позволяет в принципе описать разнообразные исходы борьбы иммунных сил с опухолью. Подобные чисто качественные модели можно найти также в работах де Лизи (см. подробнее § 4 настоящей главы). Однако ценность таких моделей, на наш взгляд, не слишком велика, поскольку в них не содержится конкретных предположений о причинах угнетения иммунитета в организме опухоленосителя.

Попытаемся поэтому облечь в математическую форму некоторые гипотезы иммунодепрессии, упомянутые в предыдущем параграфе.

Прежде всего, учтем ограничение стимуляции иммунной системы опухолью при больших ее размерах (толерантность высокой дозы). Считая количество опухолевого антигена G пропорциональным числу клеток опухоли $(G=gx)$, запишем скорость производства лимфоцитов в зависимости от количества антигена так, как это мы делали при моделировании иммунной реакции (§ 4 гл. 5):

$$\left(\frac{dy}{dt}\right)_+ = \bar{\mu}_y yG (K_G + G)^{-1} = \bar{\mu}_y x (x_0 + x)^{-1}, \qquad x_0 = \frac{K_G}{g}, \qquad (6.6)$$

где $\bar{\mu}_y$ — коэффициент размножения лимфоцитов при максимальной стимуляции $(G \to \infty)$. Константа K_G тогда характеризует антигенность опухоли: при $K_G \gg G$ иммунный ответ ослаблен.

Выражение (6.6) для скорости пролиферации лимфоцитов можно получить и из других соображений. Например, предположить, что опухолевый трансплантационный антиген стимулирует иммунную систему без ограничения, но, с другой стороны, опухоль вызывает производство клеток супрессоров, подавляющих размножение лимфоцитов. Тогда, считая число супрессоров пропорциональным величине опухоли, получим для скорости пролиферации лимфоцитов выражение типа (6.6), где знаменатель будет выражать ингибирование супрессорами.

Рассмотрим теперь полную модель (6.1), подставив в нее вместо члена $\mu_y(x-\gamma V)y$ выражение (6.6). В безразмерном виде получим

$$\frac{dx}{dt} = x(1-y), \qquad \frac{dy}{dt} = \delta\left(\frac{x}{x_0+x} - y + \bar{V}\right). \qquad (6.7)$$

где

$$x' = X_0^{-1} x, \quad y' = \gamma y \mu_x^{-1}, \quad t' = t \mu_x,$$

$$\bar{\mu} = \ldots, \quad \bar{X} = X_y (i\bar{y})^{1}, \quad \bar{\nu} = \nu_y \gamma \mu_x^{-1} \mu_y^{-1}.$$

Характерные фазовые портреты системы (6.7) представлены на рис. 6.4. Так же, как в предыдущей задаче, в зависимости от относительной величины параметра $\bar{\kappa}$ — коэффициента гибели лимфоцитов, возможны три исхода: / — неограниченный рост опухоли,

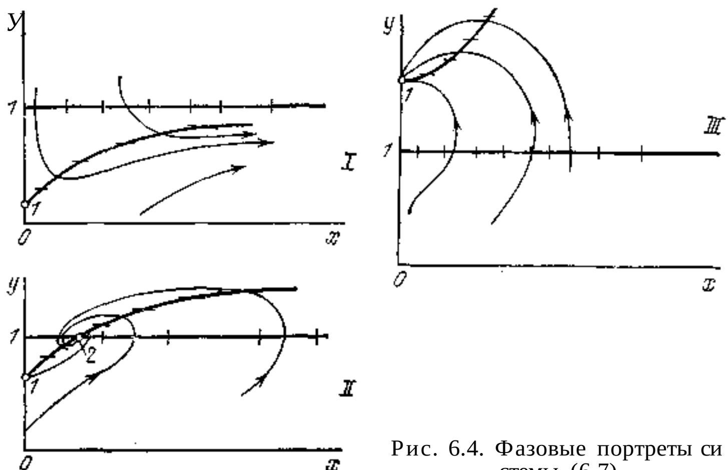


Рис. 6.4. Фазовые портреты системы (6.7).

// — динамическое равновесие и /// — полное рассасывание опухоли. Однако модель (6.7) не дает зависимости исхода от начального состояния организма и начальных доз раковых клеток, т. е. первоначальная модель (6.1) охватывала более широкий спектр явлений. Тем не менее мы будем пользоваться именно этой последней моделью, так как она больше соответствует конкретным предположениям о природе иммунодепрессии. Как мы покажем в следующем параграфе, учет системного действия опухоли на организм позволяет расширить возможности модели (6.7) для описания различных исходов борьбы иммунных сил и опухоли.

§ 3. Системное действие опухоли на организм

В этом параграфе мы изложим результаты моделирования одного из важнейших аспектов системного действия опухоли на организм, а именно действия опухоли как «ловушки глюкозы» [20, 21]. В модели учтено четыре фактора взаимодействия опухоли и иммунной системы. Три из них уже были рассмотрены в предыдущем параграфе. Это: 1) активация иммунных сил опухолевым антигеном, 2) иммунологический паралич при значительных опухолях, например за счет действия специфических лимфоцитов супрессоров; 3) уничтожение клеток опухоли лимфоцитами киллерами. Четвертый фактор, характерный именно для этой задачи, — инактивация лимфоцитов гормонами глюкокортикоидами. Выработка этих гор' монов в организме опухоленосителя в условиях глюкозного голодания возрастает; с другой стороны, доказано их угнетающее действие на лимфоидную систему.

Запишем сначала динамику клеток опухоли x и лимфоцитов y:

$$dx/dt = \mu_x (S^*) x - \gamma xy,$$
$$dy/dt = \mu_y(S, x) y - Kyy - \beta_y Zy + Vy, \qquad (6.8)$$
$$\mu_y (S, x) = \mu_y (S) x (X_0 + x)^{-1}.$$

Эта система отличается от модели (6.7) наличием члена $-\beta_y Z y$, описывающего гибель лимфоцитов при взаимодействии с глюкокортикоидами, концентрация которых обозначена через Z. Кроме того, в модели (6.8) предполагается зависимость удельных скоростей размножения клеток от концентрации глюкозы как лимитирующего субстрата. При этом μ_y зависит от концентрации глюкозы в крови S, а μ_x—от локальной концентрации вблизи опухоли S^*. Как отмечалось в § 1, локальная концентрация может быть значительно ниже S, однако она должна быть пропорциональна ей: $S^*=kS$.

Естественно предположить, что зависимость скорости репродукции от концентрации субстрата выражается законом Моно:

$$\mu_x(S^*) = \mu_x^0 S^*(K_x + S^*)^{-1}, \quad \mu_y(S) = \mu_y^0 S(K_y + S)^{-1}. \qquad (6.9)$$

Отметим попутно, что константа Михаэлиса для опухолевых клеток K_x, по крайней мере, на порядок меньше, чем для нормальных клеток организма. Для особо злокачественных, бурно растущих клеток асцитной карциномы Эрлиха это различие достигает даже трех порядков: $K_x = 0{,}001$ г/л против 0,5—1 г/л для клеток печени (см. [6]).

Чтобы замкнуть модель, запишем уравнение глюкозного баланса в организме:

$$\frac{dS}{dt} = -q_x(S)x - q_y(S)y - q_W(S)W + R + \beta_Z Z - f(S, P). \qquad (6.10)$$

Здесь первые два члена описывают потребление глюкозы опухолью и лимфоцитами, пропорциональное скорости прироста их биомассы ($q(S)$ — удельное потребление). Следующий член в (6.10) — потребление глюкозы остальными клетками организма (W — это масса организма, отнесенная к объему крови). Удельное потребление $q_W(S)$ можно считать пропорциональным концентрации глюкозы, так как насыщение глюкозой происходит при концентрациях, превышающих норму, по крайней мере, в два раза. Таким образом, имеем

$$q_x(S) = a_x \mu_x(S), \quad q_y(S) = a_y \mu_y(S), \quad q_W = k_s S. \qquad (6.11)$$

Приток глюкозы извне (с пищей) R можно для удобства разбить на два члена: основной $k_s S_0$, определяемый потребностями организма в норме, и малый добавок (отклонение от нормы в ту или иную сторону):

$$R = k_s S_0(l+r). \quad (6.12)$$

Далее, член *pZ* представляет синтез глюкозы (глюконеогенез), пропорциональный концентрации глюкокортикоидов *Z*. Наконец, функция *f(S, P)* описывает запасание гликогена Р при избытке глюкозы в крови и обратный процесс — расщепление гликогена с образованием глюкозы при ее недостатке. Представим эту функцию в виде

$$f(S, P) = k_P[S S_a P(P_Q + P) i]. \quad (6.13)$$

Форма записи (6.13) позволяет объяснить работу гликогенного де по, поддерживающего концентрацию глюкозы 5 вблизи нормы *So* при значительных изменениях запаса гликогена *P*(κ_P—константа скорости накопления гликогена).

Динамику гликогена выразим уравнением

$$dP/clt = f(S, P) — XpP, \quad (6.14)$$

где член — $н'_P P$ характеризует паразитный отток гликогена; мы будем считать его малым (он может играть заметную роль лишь при очень высоких значениях *P*).

Обсудим сразу же количественный аспект глюкозного баланса. Отметим, прежде всего, одно важное обстоятельство. На первый взгляд кажется, что количественные оценки можно делать, имея в виду только какой то определенный вид животных. Однако, поскольку мы используем относительные единицы измерения переменных, некоторые условные «концентрации» (а именно массу клеток, отнесенную к общему объему крови), то значения параметров уравнений оказываются очень близкими даже для столь различных млекопитающих, как человек и мышь. Действительно, и в том, и в другом случае кровь составляет примерно 7% массы тела, так что *W*— = 1,4 10* г/л. С другой стороны, концентрации глюкозы в крови у всех млекопитающих поразительно близки и составляют в норме S_0»0,8—1,2 г/л. Поэтому мы будем использовать разные оценки [6, 22], не оговаривая специально, к какому организму они относятся.

Оценим прежде всего потребности в глюкозе всего организма и раковых клеток. Первые составляют (в норме) 5 = 7 мг/сутки на 1 г массы, или в наших обозначениях g_w = 6 10^{-3} (сутки)"[1]. Общее потребление всего организма массой 70 кг тогда будет '/w 1^= 80 ^100 г/(л сутки). Сравним с этими цифрами скорости потребления глюкозы раковыми клетками карциномы Эрлиха в благоприятных условиях (при *S*faSo)* и в реальных условиях (5*<^5_0) (см. рис. 6.1). Имеем соответственно $(</_x)_т$ах = 1>67 мг(мин г) = = 2,4(сутки)~[1] и $(<7_x)_{ре}$ал = 0Л58 (сутки)"[1]. Мы видим, что даже реальные скорости, лимитированные низким содержанием глюкозы в асцитной жидкости, почти в 30 раз превышают удельную скорость потребления нормальной ткани. Однако общее потребление опухолью будет мало, так как масса ее составляет ничтожную долю от массы организма: *x/W=10*~^{s}—10"[1]. Еще в большей мере это отно сится к потреблению глюкозы лимфоцитами, масса которых сравнима с массой опухоли, а скорость потребления — та же, что и у любой другой нормальной ткани. Поэтому в (6.10) членом q_y мы в дальнейшем пренебрегаем.

Из сделанных оценок становится ясно, что рост опухоли в реальных пределах не может существенно повлиять на концентрацию глюкозы в крови. Вместе с тем, потребление глюкозы растет, что вызывает, в первую очередь, уменьшение запасов гликогена, а затем активизацию глюконеогенеза. При этом регулирующим фактором процесса образования эндогенной глюкозы не может служить практически неизменная концентрация глюкозы в крови. Таким регулирующим фактором может быть, согласно гипотезе Шапота, уменьшение запасов гликогена (см. также [23]).

Здесь мы снова сталкиваемся с распространенным в биологии законом: первопричиной процессов, ведущих к существенным последствиям, является изменение потребления субстрата (в нашем случае глюкозы). Однако ввиду важной роли и универсальности субстрата концентрация его в организме стабилизирована. Поэтому регуляторные функции возлагаются на другие вещества, содержание которых сильно изменяется при изменении потребления субстрата.

В нашей модели будем предполагать, что уменьшение запасов гликогена P вызывает увеличение скорости синтеза гормонов — глюкокортикоидов Z, которые, в свою очередь, активизируют процесс глюконеогенеза. Динамику концентрации гормонов запишем тогда в следующем виде:

$$dZ/dt = x_z[Z_0P_0/(P_0 + P) - Z], \qquad (6.15)$$

где константа x_z определяет скорость инактивации гормона в организме, Z_0, P_0 — параметры процесса активации.

Процессы, описываемые уравнениями (6.10), (6.14), (6.15), т. е. изменение концентраций глюкозы, гликогена и гормонов, протекают быстро (за минуты и часы) по сравнению с развитием опухоли. Поэтому величины S, P и Z всегда успевают достичь своих стационарных значений, которые мы и будем исследовать. Прежде всего перейдем к безразмерным переменным

$$s = S/S_0, \qquad p = P/P_0, \qquad z = Z/Z_0. \qquad (6.16)$$

Тогда для стационарных значений имеем

$$p = (2\varepsilon)^{-1}\left[-(1 - s + \varepsilon) \pm \sqrt{(1 - s + \varepsilon)^2 + 4s\varepsilon}\right], \qquad (6.17)$$
$$z = (1 + p)^{-1}, \qquad \varepsilon = x'_P P_0 (k_P S_0)^{-1}.$$

Параметр ε характеризует отношение паразитного оттока гликогена к поступлению его из крови. Считая $\varepsilon \ll 1$ и $(1 - s)^2 \gg 2\varepsilon(1 + s)$, мы можем приближенно выразить $p(s)$ (вдали от точки $s = 1$):

$$p \approx s(1 - s)^{-1}, \qquad z \approx 1 - s, \qquad s < 1,$$
$$p \approx (s - 1)\varepsilon^{-1}, \qquad z \approx \varepsilon(s - 1)^{-1}, \qquad s > 1. \qquad (6.18)$$

На рис. 6.5 приведены точные решения (6.17) и приближенные (6.18) при $\varepsilon = 0{,}01$. Из рис. 6.5, *а* видно, что вблизи значения $s = 1$

наблюдается резкое изменение характера зависимости *p(s):* происходит переключение работы гликогенного депо с режима расходования гликогена (при $s<1$) на режим его синтеза (при $s>1$). Концентрация гормона *г*, незначительная при $s>1$, начинает резко возрастать при переходе через границу $s=1$ (рис. 6.5, *б*).

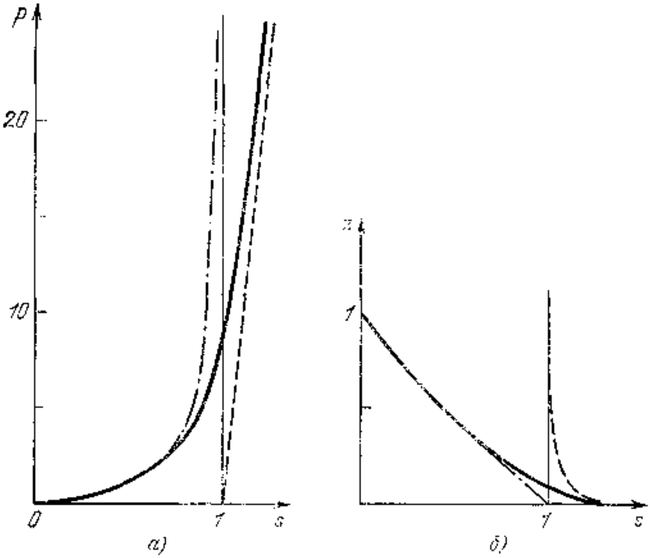


Рис. 6.5. Зависимости концентраций гликогена p и гормона *г* от концентрации глюкозы *s*. Сплошные линии — точное решение, пунктир — приближенное при $s > 1$, штрих пунктир при $s<1$.

Для получения стационарного значения концентрации глюкозы используем уравнение глюкозного баланса (6.10). Пренебрегая членом $q_y y$ и подставив (6.11)—(6.13), получим при $ds/dt=O$:

$$l—s=a'x'—r+ek'p(s)—p'z(s), \qquad (6.19)$$

где введены безразмерные коэффициенты

$$a'=ajI_xX_0(*_sS_0) \setminus \quad k' = k_pkz\backslash p^l = pZ_0(k_sS_0)\ i \qquad (6.20)$$

(X_o— масштаб переменной $x'\backslash$ $x'=xX$^).

Подставляя в (6.19) приближенные решения (6.18), получим в зависимости от знака разности *г~—a'x'*

$$5=1+\frac{г—a'x'}{1+k'}, \quad r > «V,$$

$$S = 1 — \frac{a'x' —г}{1+P'}, \quad r<aV. \qquad (6.21)$$

Из соотношений (6.21) видно, что изменение относительной концентрации глюкозы s мало не только из за малости дополнительных оттоков *(a'x'<^\)*, но и из за буферного действия гликогенного депо (при $s>1$) и глюконеогенеза (при $s<1$), что проявляется в виде дополнительных членов в знаменателе.

Вернемся теперь к системе (6.8), описывающей динамику кле ток опухоли и лимфоцитов, и рассмотрим ее в условиях, когда по глощение глюкозы опухолью мало, но все же превышает дополни тельный приток («'*'>/•).

Прежде всего заметим, что коэффициенты репродукции \\i_x *(S)* и |я$_y$(5) можно с большой степенью точности принять постоянными, поскольку мы показали, что концентрация глюкозы S в широких пределах изменения *x* остается практически постоянной *): (я$_x$(5) = = $\bar{\mathrm{l}}_x$, ^$_y$(5) = $\bar{(}$^$_y$ (константа $\bar{\backslash} i_x$ входит в выражение для *a'* в (6.20)).

Таким образом, системное действие опухоли как «ловушки» глюкозы сводится в модели к изменению концентрации глюкокорти коидов Z, угнетающих лимфоидную систему. Подставив дли случая *a'x'>г* (6.21) в (6.15), имеем при *dz!dt=O*

$$z=(a'x'-r)/(l+p'), \tag{6.22}$$

т. е. концентрация глюкокортикоидов растет линейно с увеличением *x*. Приведем систему (6.8) к безразмерному виду, введя переменные и коэффициенты по формулам

$$x' = xX_0^{-1},\ y' = y\gamma(\bar{\mu}_x)^{-1},\ t' = \bar{\mu}_x t,\ \mu = \bar{\mu}_y(\bar{\mu}_x)^{-1},$$
$$\nu = \nu_y\gamma(\bar{\mu}_x\bar{\mu}_y)^{-1},\ \beta = \frac{\beta_y Z_0\alpha'}{\bar{\mu}_y(1+\rho')},\ /c\frac{1}{1}\Big(/c.,-\frac{\beta_y r Z_0}{1+\rho'}\Big). \tag{6.23}$$

Окончательно имеем

$$\frac{dx'}{dt'} = x'(1-y'),\quad \wedge\ [=(\mu f\ \ y'\ \frac{\wedge}{1+x'}\ '\quad \wedge + \nu\ ]. \tag{6.24}$$

Как мы видим, параметры системы (6.24) являются комбинаци ей многих «внутренних» параметров модели, т. е. мы здесь снова имеем пример «свертки информации». Глюкозное голодание сложным образом влияет, во первых, на коэффициент подавления лимфоцитов опухолью Р, а во вторых, на коэффициент «естественной гибели» лимфоцитов x. В последнем случае эффект зависит от знака допол нительного притока глюкозы *г*. Если приток положителен, коэф фициент убыли лимфоцитов уменьшается и это благотворно действу ет на иммунную систему. Если же внешний приток глюкозы будет меньше, чем в норме (г<0), то это приведет к дополнительной гибели лимфоцитов, т. е. к ослаблению иммунитета.

Обратимся теперь к исследованию модели (6.24). Качественно поведение этой системы полностью аналогично модели (6.1), опи санной в § 2. А именно, может быть три случая. I) В положительном квадранте существует одна неустойчивая особая точка / (рис. 6.3, /), и все интегральные кривые уходят в бесконечность. II) Существуют три особых точки, когда поведение системы зависит от начальных условий: либо мы попадаем на траекторию, уходящую в бесконеч

---

*) Локальная концентрация *S** вблизи опухоли после окончания переходного процесса, который не входит в настоящее рассмотрение, также устанавливается на постоянном уровне [24, 19].

ность и соответствующую гибели организма, либо на траекторию, навивающуюся на устойчивое состояние равновесия 2 (рис. 6.3, //). **III)** В положительном квадранте — две особые точки; точка / устой чива, т. е. возможно полное рассасывание опухоли, однако из дру гих начальных условий траектории снова попадают в зону притя жения бесконечно удаленной точки (оо, 0) (рис. 6.3, ///).

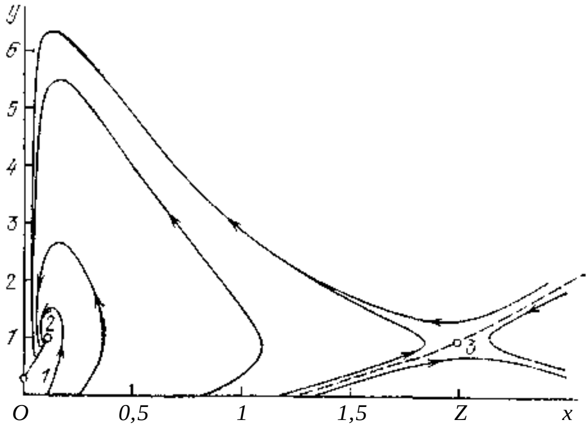


Рис. 6.6. Решение модели (6.24) при ц'= 18, 0= 0,28, "x= 0,11, v= 0,05.

Для модели (6.24) в случае II был рассчитан фазовый портрет при некотором более или менее реальном наборе параметров *) (рис. 6.6). Точки *1* и *3* — седловые, точка *2* — устойчивый фокус. При данных параметрах это положение равновесия достаточно близко подходит к оси *y*, так что оно может быть интерпретировано, практически, как полное рассасывание опухоли.

Качественное изменение фазового портрета от случая I, соот ветствующего полной несостоятельности иммунной системы, к III —• в котором возможно полное выздоровление, будет происходить в мо дели при изменении параметров и, в частности, при уменьшении «эффективного» коэффициента гибели лимфоцитов x. В отличие от модели (6.8), в (6.24) ***к*** зависит от состояния глюкозного баланса в организме, в том числе от величины дополнительного притока глюкозы. Отсюда можно сделать некоторый практический вывод: состояние иммунной системы в опухолевом организме можно улуч шить, увеличивая внешний приток глюкозы.

§ 4. Краткий обзор математических моделей

В противоположность общим проблемам иммунитета, где коли чество моделей так велико, что их даже невозможно перечислить, проблеме противоопухолевого иммунитета посвящено пока сравни

*) Методика расчета значений параметров в этой задаче подробно изложена в работе [20].

тельно небольшое число работ. Насколько нам известно, одной из первых моделей в этом направлении была приведенная в § 2 модель (6.1), опубликованная нами в 1975 г.

В 1977 г. появились две работы де Лизи и Ресцигно [25, 26]. В первой работе представлена модель второго порядка для лимфоцитов киллеров L и клеток со́лидной опухоли C:

$$\begin{aligned} \frac{dL}{dt} &= \kappa_{Л}(L - L_0) + \frac{\alpha_1 L C^{2/3}}{1 + kL}\left(1 - \frac{L}{L_C}\right), \\ \frac{dC}{dt} &= \lambda_2 C - \frac{\alpha_2 L C^{2/3}}{1 + kL}. \end{aligned} \qquad (6.25)$$

Здесь нелинейная функция учитывает взаимодействие хищника — лимфоцитов L и жертвы — поверхностных клеток опухоли, количество которых пропорционально $C^{2/3}$; множитель $1 - L/L_c$ отражает ограничение производства лимфоцитов; функция с насыщением $L(1+kL)^{-1}$ получена из предположения о равновесии реакции взаимодействия свободных опухолевых клеток с лимфоцитами. Модель (6.25) удовлетворительно описывает ответ организма на перевиваемые опухоли: малые опухоли не выживают, средние элиминируются сильным иммунным ответом, большие — неограниченно развиваются из за ограничения производства лимфоцитов. Однако авторы считают, что модель плохо описывает рост спонтанной опухоли. Поэтому во второй работе тех же авторов учитывается запаздывание иммунного ответа — вводится дополнительное уравнение для незрелых лимфоцитов. В новой модели также несколько изменен вид нелинейных функций, в частности, исчезла степень 2/3 , так как теперь предполагается, что все клетки опухоли доступны для киллеров. Исследование системы 3 го порядка ограничивается установлением условий существования и устойчивости состояний равновесия, высказывается предположение о возможности колебательных решений и даются некоторые рекомендации по изменению параметров для улучшения прогнозов заболевания.

Отметим далее работы Лефевера и др. [27—29]. Здесь также обсуждается проблема иммунологического надзора и строится довольно простая модель локального взаимодействия раковых клеток с эффекторными лимфоцитами. В результате предположения о постоянстве числа эффекторов в рассматриваемом объеме модель сводится к одному нелинейному уравнению для концентрации клеток опухоли *x*:

$$P = (N - x)(A + \lambda x N^{-1}) \quad + k_1 M \wedge \cdot \qquad (6.26)$$

В модели (6.26) предполагается наличие источника раковых клеток и ограничение локальной плотности *x* сверху значением *N*; взаимодействие x с эффектором E записывается по аналогии с ферментативной реакцией. Исследование модели показало, что в зависимости от параметра $k_1 E_0$ в системе может существовать одно или три ненулевых состояния равновесия.

В работах Кузнецова и Волькенштейна, вышедших в 1979 г. [30, 31], рассматривается многоуровневая модель противоопухолевых реакций. Сначала записывается в общем виде система, содержащая *n* уровней эффекторных клеток, затем остается два уровня — высокоактивные специфические эффекторы, появляющиеся с некоторым запаздыванием, и менее активные, неспецифические, начинающие зато действовать сразу. Следующее упрощение исходит из предположения о малых изменениях неспецифического иммунитета в течение иммунной реакции, что позволяет свести модель к системе второго порядка для клеток мишеней (опухолевых) у и специфических эффекторов (киллеров) х:

$$\frac{dy(t)}{dt} = a_1 y(t)\left[1 - \frac{\mu y_m}{y(t) + y_m}\right] - a_2 x(t)\, y(t),$$

$$\frac{dx(t)}{dt} = j + \frac{a_3 \theta(t-\tau)\, x(t-\tau)\, y(t-\tau)}{y_0 + y(t-\tau)} - a_4 x(t)\, y(t) - a_6 x(t). \qquad (6.27)$$

Нелинейная функция скорости размножения клеток опухоли выражает влияние неспецифического иммунитета: при малых размерах опухоли ее рост ограничен из за естественной резистентности организма хозяина. Скорость производства специфических лимфоцитов во втором уравнении представлена сложной запаздывающей функцией с насыщением. С помощью машинного эксперимента получено большое разнообразие возможных решений системы, в том числе при ji<Cl обнаружен режим «проскальзывания», когда малые опухоли развиваются, а средние — элиминируются, а также режим «усиления» роста опухолей, находящихся в дремлющем состоянии.

Феномену проскальзывания посвящена обширная работа Гроссмана и Берке [11]. Математическая модель здесь строится в предположении запаздывания момента дифференциации иммунных клеток предшественников в киллеры относительно момента их стимуляции опухолевым антигеном. Кроме того, предполагается наличие другого (растворимого) антигена, блокирующего трансформацию иммунных клеток в киллеры. Численное интегрирование модели, состоящей в самом упрощенном варианте из четырех уравнений с двумя запаздывающими функциями, показало наличие двух порогов в действии иммунной системы — при очень малых и очень больших начальных размерах опухоли. Наличие блокирующего фактора, растущего вместе с опухолью, позволяет объяснить, почему в некоторых случаях малым опухолям удается миновать промежуточную зону, в которой иммунный ответ мог быть значительным и привести к элиминации опухоли. В работе подробно обсуждается, какие агенты могут играть роль блокирующих факторов, однако никаких количественных данных на этот счет не приводится. Следует отметить, что остальные параметры системы определены достаточно достоверно, и поэтому модель в целом носит убедительный характер.

Более простой вариант модели, учитывающий блокирующий эффект антигена, производимого опухолью, представлен в работе

Мерилла 132J. Здесь всего два уравнения для концентрации антигена b и массы опухоли Г:

$$\frac{db}{dt} = k_1 T - k_2 b, \quad \frac{dT}{dt} = \gamma \frac{bT}{K_1 + b} - k_3 \frac{K_2 T}{K_2 + b}, \tag{6.28}$$

т. е. принято, что, во первых, скорость роста опухоли возрастает от нуля до "у при увеличении концентрации антигена Ь, во вторых, цитотоксический ответ (последний член второго уравнения) ингибируется этим антигеном. Отметим, что роль ингибирования в этой модели не основная, главную роль играет увеличение скорости роста опухоли. Система (6.28) обладает двумя особыми точками: одна (нулевая) — устойчивый узел, другая —• седло, т. е. при малом Т(0) существует область рассасывания опухоли, а при больших *Т(0)* наблюдается неограниченный рост.

Таким образом, в перечисленных моделях делаются попытки объяснить недостаточность специфического иммунного ответа при развитии злокачественного новообразования. Учет угнетающего системного действия опухоли на организм опухоленосителя (см. выше § 3) играет, как нам кажется, немаловажную роль в ряду других возможных причин иммунодепрессии.

Заканчивая эту главу, отметим, что мы здесь подходили к проблеме противоопухолевой защиты только с точки зрения действия специфических иммунных сил. Из исследования моделей как^будто бы следует, что против спонтанных, слабоантигенных опухолей практически нет иммунной защиты. Однако сравнительно редко наблюдаемое развитие неоплазмы указывает на то, что система надзора должна существовать. И действительно, в последние годы большие надежды в этом плане возлагаются на «естественную резистентность», связанную с иротивоопухолевым действием так называемых «натуральных киллеров» (НК) [33]. Эти клетки, в отличие от специфически действующих Т лимфоцитов, поражают раковые клетки всевозможной специфичности. Клетки НК «предсуществуют» в орТанизме в больших количествах (1—2% всех лимфоцитов), поэтому лизис ими опухолевых клеток начинается сразу же, без латентного периода, тогда как для развития популяции Т киллеров нужны дни и даже недели. К сожалению, возможность этой системы защиты ограничена, она действует только против малых опухолей. При больших количествах опухолевых клеток начинается противоположная реакция — инактивация и даже лизис НК клеток опухолевыми [34, 35]. Тем не менее, роль НК в организме значительна именно в смысле противоопухолевого надзора. Самое существенное при этом — способность НК узнавать опухолевые клетки независимо от их антигенное™. По видимому, в основе процесса узнавания клетки мишени для НК лежит реакция на изменение свойств клеточной мембраны. В следующей главе мы как раз и будем обсуждать свойства мембран злокачественных клеток, отличающие их от нормальных.

ГЛАВА 7

МОДЕЛИ РЕГУЛЯЦИИ КЛЕТОЧНОГО ЦИКЛА

§ 1. Клеточный цикл

Под клеточным циклом понимается процесс, который проходят клетки от своего образования до последующего деления *). Часто этот процесс сопровождается дифференциацией, т. е. каждая дочерняя клетка отличается от материнской (например, при кроветворении). Во многих случаях, однако, дочерние клетки тождественны материнским. Это имеет место в естественных условиях при регенерации в обновляющихся тканях (эпидермис и т. п.), в патологии (например при опухолевом росте) и в клеточных культурах.

Изучение клеточного цикла (как экспериментальное, так и теоретическое) ведется весьма интенсивно. Интерес к нему (помимо чисто научного) связан в частности с проблемой злокачественного роста. Дело в том, что злокачественные клетки, несмотря на разнообразие форм и свойств, имеют одно общее свойство: они не подчиняются тем регуляторным сигналам, которыми управляется поведение нормальных клеток, т. е. злокачественное перерождение проявляется, главным образом, в изменении механизмов регуляции клеточного цикла. Задача математического моделирования клеточного цикла — построение двух моделей (или двух типов моделей) регуляторных процессов соответственно для нормальных и злокачественных клеток. При этом должно быть указано и различие в механизмах регуляции.

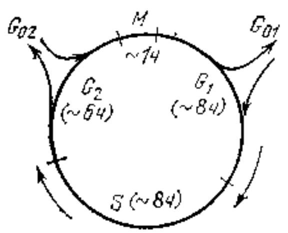


Рис. 7.1. Схема клеточного цикла по Говарду—Пелку.

Обсудим кратко основные свойства клеточного цикла. (Более детально он описан в [П3].). Согласно терминологии Говарда и Пелка, в цикле выделяют следующие фазы (рис. 7.1): фазу G_x—наступающую после митоза и предшествующую синтезу"ДНК, фазу S — синтеза ДНК, т. е. удвоения генетического материала, фазу G_2—предшествующую митозу и фазу M — собственно митоз. На рис. 7.1 приведены характерные длительности фаз, которые, однако, могут заметно отличаться у разных клеток. Внутриклеточные процессы в каждой из фаз существенно различны, и переходы между фазами, по видимому, имеют резкий характер. Состояние деления (прохождение по циклу) именуется пролиферацией. Помимо этого существует состояние покоя $G_{(11}$ (или, в других обозначениях, resting state, /?i), в котором клетка может находиться неограниченно долго, имея одинарный набор ДНК. В ряде работ указывается на суще

*) Отметим сразу, что здесь мы будем интересоваться только клетками млекопитающих, тогда как цикл простейших, например бактерий, может обладать иными свойствами.

ствование «блокировки» в G_2 (J>a3e, которая также может рассматриваться как состояние покоя G_{02} (или $\wedge_2$) [1, 2]. В большинстве органов взрослого сложного организма клетки находятся в состоянии покоя. Переключение из состояния покоя в пролиферацию (и обратно) может происходить под воздействием различных факторов (или даже спонтанно). Механизм этого переключения и является главным объектом исследования, в том числе математического моделирования.

Отметим здесь еще одну важную особенность клеточного цикла — его стохастичность. Длительности различных фаз (особенно G_x и G_2) сильно варьируют, что затрудняет синхронизацию клеточного деления. Можно синхронизовать деление in vitro с помощью комбинации ингибиторов и стимуляторов, однако уже через два — три поколения культура становится практически асинхронной. Осуществить синхронизацию в живом организме еще труднее.

Эти главные свойства являются общими для нормальных и опухолевых клеток (хотя их количественное выражение может быть различным).

Обсудим теперь основные отличия циклов нормальных и злокачественных клеток *). Известно, что злокачественные клетки сильно отличаются друг от друга по свойствам в зависимости от способа трансформации (вирусная, химическая или спонтанная) и глубины перерождения. Тем не менее можно указать характерные для большинства трансформированных клеток свойства, проявляющиеся более ярко по мере прогрессии опухоли. Здесь имеет место эффект «воронки», т. е. с течением времени злокачественные клетки «забывают» о своей предыстории и становятся более «одинаковыми» [3].

Перечислим отличия нормальных и злокачественных клеток, несколько схематизируя ситуацию.

1. Необходимым условием деления нормальной клетки является распластывание на твердой подложке. При этом клетка меняет форму, появляется заметное самонатяжение и только после этого она может перейти в фазу синтеза ДНК [4, 5]. Опухолевые клетки в этом не нуждаются. Они могут делиться и в полужидкой среде.

2. Одним из главных факторов переключения нормальной клетки в состояние покоя является контактное ингибирование [4, 6]. После образования клеточного монослоя на подложке, когда каждая клетка окружена другими и находится с ними в контакте, клетки перестают делиться и переходят в состояние покоя. Опухолевые клетки могут образовывать много слоев и при этом деление не прекращается.

3. Необходимым фактором для пролиферации нормальных клеток является сыворотка крови. В последнее время из нее выделено несколько веществ белкового типа, стимулирующих деление; они получили наименование «факторов роста» [6]. Есть основания счи

---

*) Детальное обсуждение особенностей злокачественных клеток содержится например, в [3, 4, П3].

тать, что они действуют на мембрану и в клетку не проникают. Опухолевые клетки могут размножаться при существенно меньших концентрациях этих веществ [6].

Подводя итог, можно сказать, что опухолевые клетки не чув ствительны к факторам, регулирующим деление нормальных. Иными словами, они глухи к регуляторным воздействиям. (Концепция функциональной глухоты и сам термин были предложены и развиты в работах Салямона [3].)

§ 2. **Тип** модели и **основные** гипотезы

Упомянутые свойства процесса позволяют выбрать класс мо делей, описывающих особенности клеточного цикла нормальных и опухолевых клеток. Существование циклического режима (про лиферации) и наряду с ним режимов покоя означает, что мини мальная динамическая модель должна иметь Z образную изоклину, характерную для катастрофы типа складки, и при этом быть доста точно релаксационной. (Напомним, что именно в «складке» воз можны периодический и стационарные ждущие режимы (см. гл. 1).) Стохастичность клеточного цикла означает, что модель должна быть не очень грубой, т. е. «рабочая» область параметров модели должна быть близка к бифуркации типа складки и включать ее.

Отметим, что для описания клеточного цикла широко исполь зуются вероятностные модели (см., например, f7]), в которых как раз главным свойством цикла считается его стохастичность. В них переменными являются вероятности застать клетку в той или иной фазе, а коэффициенты перехода являются параметрами. Эти мо дели удобны для феноменологического описания поведения по пуляции клеток и широко используются при обработке экспери ментальных данных с целью извлечения информации о длительно стях фаз и дисперсиях. Однако вероятностные модели трудно свя зать с механизмом продвижения клетки по циклу: как правило, такая задача в них и не ставится. Ниже мы рассмотрим динамиче ские модели клеточного цикла и специально обсудим вопрос об их стохастизации (что может служить связующим звеном с вероят ностным подходом).

Обсудим теперь гипотезы, лежащие в основе динамических мо делей, и историю их возникновения. Первые попытки построить модель клеточного цикла относятся к началу нашего века (см.[П7П). Они основывались на предположении об определяющей роли осмо тических процессов. Клетка рассматривалась как набухающий со суд с эластичными стенками. Акт деления приурочивался к момен ту, когда оболочка разрывается. Эта модель была популярна и оценки приводили к правдоподобным результатам. Однако по на коплению экспериментальных данных модель была оставлена.

" Следующий шаг был связан с проникновением в биохимию идей об автоколебаниях. Тогда же началось интенсивное изучение пе риодических процессов в клетке и циркадных ритмов. Это направ ление известно под названием «биологические часы». Высказыва лись предположения о том, что ритмический процесс, ответствен ный за ход «часов», управляет одновременно и клеточным делением. Сейчас можно считать установленным, что «часы» в клетке действи тельно есть [8], их период сохраняется постоянным с завидной точ ностью и мало чувствителен к температуре. Это значит, что механизм часов защищен от внешних влияний, в том числе на клеточную мем брану. В работах Селькова (см. [П25]) показано, что роль часового механизма могут играть автоколебания в энергетическом метабо лизме. Таким образом, требования, предъявляемые к механизму часов и регуляции клеточного цикла, существенно различны и один какой либо процесс не может выполнить обе функции.

Сформулируем теперь важную для моделирования гипотезу: регуляторные аппараты столь сложного процесса, как клеточная деятельность, должны быть достаточно просты, автономны и обо соблены от регулируемого процесса. Эта гипотеза равно относится к клеточным часам, к регуляции деления и вообще к управлению поведением сложной системы. Гипотеза не тривиальна, поскольку можно сформулировать альтернативу: автономного регулятора нет и в управлении циклом равно участвуют все клеточные про цессы (а их порядка нескольких тысяч!). Гипотеза важна для нас, поскольку только она позволяет построить модель регуляции.

Следующий этап относится к определению места, в котором локализован аппарат, управляющий клеточным циклом. По этому поводу были высказаны три возможные гипотезы: регуляторный аппарат сосредоточен в клеточном ядре [П52], в цитоплазме [9] и в клеточной мембране [10—16]; соответственно были предложены различные модели. Затем, однако, выяснилось, что модели автоко лебательных процессов в цитоплазме более соответствуют клеточ ными часам, о чем уже упоминалось.

Модель, основанная на процессах в генетическом аппарате, была построена Цаневым и Сендовым [П52] и привела к ряду ин тересных результатов, в частности к описанию эффекта блокировки (см. гл. 2). Однако применение ее к описанию регуляции клеточного цикла оказалось затруднительным.

Гипотеза о том, что регулятор цикла находится в клеточной мембране, высказывалась сравнительно давно и в разных работах [10, 11]. Наиболее веские соображения в ее пользу состоят в следу ющем. Регулятор должен вырабатывать* сигналы к синтезу ДНК (или к делению) на основании информации о ситуации во внешней по отношению к клетке среде. Такая информация поступает прежде всего на клеточную мембрану, поэтому и сам регулятор естественно поместить там же. Помещение регулятора цикла в клеточное ядро было бы неразумно. Одна из главных функций ядра — сохранение генетической информации, для чего нужно по возможности защи тить ядро от внешних влияний; ясно, что эту задачу трудно совме стить с задачей сбора информации извне.

Ниже мы обсудим модель, основанную на мембранном меха низме регуляции, следуя работам [16—18, П3]. Задача заключается в построении модели возникновения в клеточной мембране **сигна** лов к переходу из покоя в пролиферацию и (или) перехода из одной фазы цикла в другую. Вопрос о том, как эти сигналы преобразуются в цитоплазме и клеточном ядре, может рассматриваться отдельно **и** независимо от первой задачи. Мы этого вопроса касаться не будем *).

В клеточной мембране можно выделить два типа процессов: химические и физические. К первым относятся изменение липид ного состава, окисление липидов и их удаление; на их возможную роль в регуляции цикла впервые было обращено внимание в работах Бурлаковой [10, 19]. К физическим процессам относится изме нение фазового состояния липидного бнслоя, его текучести, упру гости и т. д. Помимо этого в мембране протекает множество фер ментативных процессов; деятельность ферментов зависит как от липидного состава, так и от фазового состояния клеточной мембра ны. Эти белки энзимы могут играть роль первичных акцепторов сигналов, генерируемых в мембране.

Мы последовательно рассмотрим оба типа процессов.

§ 3. Модель регуляции клеточного цикла

Рассмотрим сначала модель, описывающую химические про цессы в липидном слое мембраны; к ним относятся:

1. Окисление липидов кислородом с участием свободных ра дикалов. При этом образуется промежуточное состояние, в котором липиды сами являются радикалами, т. е. процесс размножения ра дикалов — автокаталитический. Реакция свободно радикального окисления липидов хорошо изучена (см. [19]). Выделены отдельные стадии (их около десяти), определены константы элементарных про цессов и характерные концентрации радикалов. Последние по по рядку величины равны 10^{-6} моль/л, а характерные времена «полу обновления» радикалов порядка секунд.

2. Удаление из мембраны липидов, окисленных до перекисного, уже не радикального состояния. (Частичное обновление липидов может осуществляться и без предварительного окисления.)

3. Внедрение в мембрану новых липидов (либо вновь синтези рованных, либо хранящихся в лнпосомах) с помощью специальных белков переносчиков. Отметим, что в клеточной мембране имеется около двадцати сортов лппидов, отличающихся строением фосфат ной головки. По свойствам их можно четко разделить на две группы. К первой относятся такие, как фосфотидилсерин; относительное содержание их невелико, но они легко окисляются и одновременно являются легкоплавкими; далее мы будем называть их активными липидами. Характерное время «полуобновления» активных липи дов порядка десяти часов. Ко второй группе относятся пассивные липиды, такие, как, например, сфингомиелин. Они обновляются значительно медленнее, за времена порядка нескольких суток, так что содержание их можно считать постоянным.

---

*) Возможные механизмы передачи сигнала от мембраны к ядру обсуждаются во многих работах (см., например, 120]).

4. Процесс окисления липидов регулируется слабыми радикалами — антиоксидантами (соединениями типа токоферола). Взаимодействие их с радикалами ведет к аннигиляции тех и других; помимо этого антиоксиданты могут спонтанно инактивироваться или удаляться из мембраны. Антиоксиданты поступают в клеточную мембрану за счет сторонних источников. Характерные концентрации их в мембране порядка миллимолей, а характерные времена их «полуобновления» порядка минут.

Математическая модель процесса окисления липидов в мембране на основании изложенного должна содержать переменные трех типов: концентрации радикалов, активных липидов и антиоксидантов. Число промежуточных продуктов радикального типа, как упоминалось, около десяти. Среди них можно выделить наиболее медленно меняющиеся компоненты и, используя теорему Тихонова, свести число переменных этой подсистемы к трем: концентрации радикалов перекисного типа R, концентрации антиоксидантов R_1 и концентрации активных липидов S. (Мы опускаем детальное описание этой процедуры ввиду ее громоздкости.) После этого модель в безразмерной форме приобретает вид [16]

$$\tau_S \frac{dS}{dt} = \nu - \alpha SR - DS, \qquad (7.1а)$$

$$\tau_R \frac{dR}{dt} = \varkappa + \alpha SR - RR_1 - R^2 - \delta_1 R, \qquad (7.1б)$$

$$\tau_{R_1} \frac{dR_1}{dt} = \gamma - RR_1 - \delta_2 R_1. \qquad (7.1в)$$

Характерные времена эволюции переменных составляют: $\tau_S \approx 10$ ч $\approx 10^4$ с, $\tau_R \approx 1$ с, $\tau_{R_1} \approx 1$ мин $\approx 10^2$ с. Концентрации S, R и R_1 отнесены к своим характерным значениям и потому порядка единицы; того же порядка параметры ν, α, D, $\varkappa$, γ, δ. Обсудим природу различных членов в (7.1). Положительные константы ν, $\varkappa$ и γ описывают экзогенный приток всех трех компонентов, члены $-DS$, $-\delta_1 R$ и $-\delta_2 R_1$ — соответственно, удаление липидов из мембраны, дезактивацию радикалов и спонтанный отток антиоксидантов. Нелинейные члены $-RR_1$ описывают аннигиляцию радикалов R с антиоксидантами R_1 и $-R^2$ — рекомбинацию радикалов. Член αSR — окисление липидов радикалами (положительный знак этого члена во втором уравнении отражает автокаталитический характер процесса). Параметр α — скорость окисления, в принципе, зависит от температуры, вязкости липидного слоя и, следовательно, от его физического (фазового) состояния. Однако в этом разделе мы будем считать его постоянным.

Таким образом, модель (7.1) учитывает основные свойства исследуемого процесса: автокаталитическое размножение радикалов и их аннигиляцию (друг с другом и с антиоксидантами), а также эволюцию липидов.

Ввиду большого различия времен τ_S, τ_R и τ_{R_1} система (7.1) может быть упрощена. Однако наиболее быстрый процесс (второе уравнение) нельзя принять стационарным, поскольку изоклинная поверхность $dR/dt=0$ содержит неустойчивые участки. Промежуточ ный (по скорости) процесс (7.1в) всегда устойчив и его можно исклю чить, положив *dRJdt═f):*

$$R_1=\gamma/(R+\delta_2). \qquad (7.2)$$

Редуцированная система примет вид

$$\tau_S\frac{dS}{dt}=\gamma-\alpha SR-DS,\quad \tau_R\frac{dR}{dt}=\varkappa+\alpha SR-\frac{\gamma R}{R+\delta_2}-R^2-\delta_1 R. \qquad \mathbf{(7.3)}$$

Отметим, что здесь мы встречаемся с несколько необычными условия ми применения теоремы Тихонова, когда исключаемый процесс не является наиболее быстрым. В связи с этим различие в поведении исходной системы (7.1) и редуцированной (7.3) несколько^ больше, чем в обычном случае. Можно показать, что в нашем случае эта процедура оправдана.

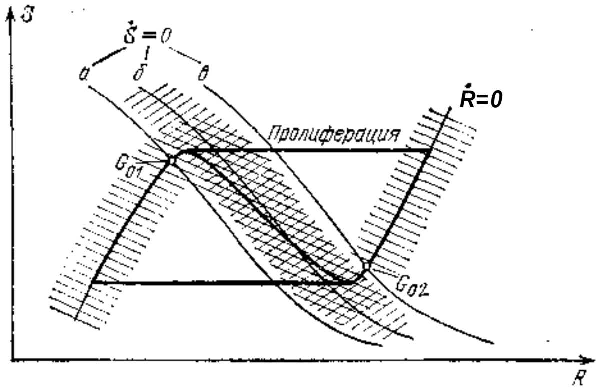


Рис. 7.2. Фазовый портрет системы (7.3).

Система (7.3) — релаксационная, поскольку аттрактором яв ляется изоклина *dRIdt═Q.* В области параметров *у<jх* эта изоклина имеет N образный характер, представленный на рис. 7.2. В силу релаксационности системы траектория либо стелется по устойчи вым ветвям аттрактора, либо срывается и стремится к ним парал лельно оси абсцисс. Из фазового портрета видно, что возможны сле дующие режимы поведения системы:

I. Стационарный устойчивый режим в области малых *R* и больших *S*. Он возникает в случае, когда изоклина $dS/dt=O$ (ли ния *а* на рис. 7.2) пересекает левую устойчивую ветвь аттрактора. Этот устойчивый режим является ждущим, т. е. при конечном воз буждении происходит переброс точки за максимум аттрактора (за счет увеличения 5 или *R);* при этом совершается цикл и система возвращается в исходное состояние. При малых возбуждениях система в силу устойчивости возвращается в исходное состояние сразу без цикла. Сопоставляя это свойство модели со свойствами клеточного цикла, можно сказать, что рассматриваемый режим соот ветствует состоянию покоя G_{01}.

II. Устойчивое состояние при малых S и больших *R*. Оно реализуется в случае, когда изоклина $dS/dt=O$ расположена достаточно высоко; этот режим также является ждущим (линия *в* на рис. 7.2). Ему можно сопоставить состояние покоя G_{02}.

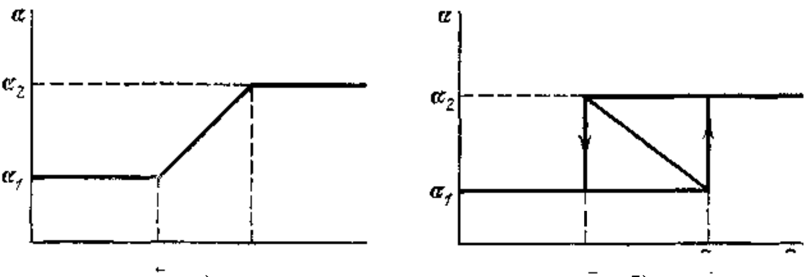
III. Автоколебательный режим; реализуется, когда точка пересечения изоклин (линии *б* и аттрактора на рис. 7.2) лежит на падающей ветви. Предельный цикл, сильно релаксационный, изображен на рис. 7.2 жирной линией (пролиферация). Этому режиму естественно сопоставить состояние непрерывной пролиферации при экспоненциальном росте клеток. Быстрые фазы предельного цикла сопровождаются резкими изменениями концентраций радикалов и антиоксидантов. Эти резкие изменения можно рассматривать как сигналы к смене фаз клеточного цикла: перескок при больших 5 — сигнал к началу синтеза ДНК (т. е. к переходу *Gi~* S)* и перескок при малых — сигнал к митозу. При этом граница между фазами *S* и G_2, равно как и граница между митозом и Gi фазой отсутствуют, так как для этих переходов специальные сигналы не требуются.

IV. Триггерный (бистабильный) режим, возникающий в случае, когда изоклина $dS/dt=O$ пересекает аттрактор трижды. (Этот случай на рис. 7.2 не показан во избежание загромождения.) Здесь имеется два сравнительно устойчивых состояния, G_{01} и G_{02}, и возможен переброс из одного в другое под действием конечного возмущения. При этом переход $G_{02} \longrightarrow$ Goi сопровождается делением клетки.

Переключение из состояния покоя в пролиферацию может происходить при изменении параметров. Так, увеличение снабжения антиоксидантами *(у* в уравнении (7.3)), увеличение притока активных липидов (v) и уменьшение притока радикалов *(к)* способствуют переходу в состояние покоя G_Oi. Отметим, что импульсное, кратковременное, изменение параметров (с возвратом к исходным значениям) может рассматриваться как возмущение (или стимул) к однократному делению. Таким образом, модель (7.3) в целом качественно удовлетворяет требованиям, необходимым для описания клеточного цикла: она содержит два состояния покоя, состояние пролиферации, описывает переход от покоя к пролиферации и однократное деление под воздействием стимулов.

Вместе с тем следует подчеркнуть некоторые особенности модели. Во первых, система, описываемая (7.3), является недостаточно грубой. Это видно из фазового портрета; изоклина $dS/dt=O$ и неустойчивая ветвь аттрактора пересекаются под малым углом и сравнительно небольшое изменение параметров ведет к переключению из Goi в пролиферацию и G_{02}. В реальных системах параметры флуктуируют. Для того чтобы оценить влияние флуктуаций на поведение системы, можно заменить изоклины $dS/dt=O$ и $dR/dt=O$ полосками, ширина которых соответствует амплитуде флуктуации параметров. Из рис. 7.2 видно, что даже при небольшой ширине коридоров флуктуации все перечисленные режимы перекрываются. В такой ситуации переходы от одного режима к другому будут происходить под воздействием флуктуации, т. е. случайно и не контролируемо. Иными словами, модель (7.3) описывает параметри чески неуправляемую систему. Во вторых, в модели отсутствуют параметры, описывающие состояние клеточной поверхности, т. е. система оказывается не чувствительной к образованию контактов между клетками, наличию твердой подложки и другим физическим (точнее, механическим) воздействиям на мембрану. Можно сказать, что модель (7.3) хорошо описывает свойства опухолевых клеток, но не соответствует поведению нормальных.

Рассмотрим теперь модель с учетом фазовых переходов в мем бране. Фазовым переходам в липидном бислое посвящена обширная



а) *5)*

Рис. 7.3. Зависимость параметра а (текучести) от состава липидного слоя.

литература (см. [21]). Физические состояния бислоя отличаются степенью упорядоченности углеводородных цепей липидов. В упо рядоченном, жидкокристаллическом состоянии цепи распрямлены («all trans» сТруКТура) и плотно упакованы. Иногда такое состояние условно называют «твердым». Напротив, в «жидком» состоянии в цепях имеются изломы («кинки»), упаковка их более рыхлая и хао тическая. Эти состояния различаются по физическим свойствам: плотности, вязкости и др. Наиболее важную роль играет вязкость, поскольку она влияет на скорость бимолекулярных реакций в мем бране, т. е. на коэффициент *а* в (7.1) и (7.3). Вязкости в «твердом» и «жидком» состояниях cxi и a_2 могут различаться в несколько раз [211. Фазовые переходы из «твердого» в «жидкое» состояние могут про исходить при изменении температуры, давления и состава; для нас наиболее важны два последних фактора, поскольку процесс про текает при постоянной температуре. При увеличении содержания активных липидов (S) происходит переход из «твердого» в «жидкое» состояние, вязкость падает, текучесть возрастает и коэффициент *а* увеличивается от значения a_x до ее$_2$, что схематически изображено на рис. 7.3. При этом возможны два типа фазовых переходов: плавный (рис. 7.3, *а)* и гистерезисный (рис. 7.3, *б)*. В последнем случае за висимость а (5) неоднозначна. Имеются две точки срыва метаста бильных состояний: при увеличении 5 переход в «жидкое» состояние происходит при $S=Si$ и имеет характер скачка: параметр *а* быстро и резко увеличивается. Обратный переход происходит при меньшем значении $S=S_2$ и также имеет резкий характер. В области $5_2<$ $<;S<;S_1$ могут существовать, в зависимости от предыстории, как «жидкое», так и «твердое» состояния. Это означает, что в области

$S > S_2$ «твердое» состояние является метастабильным и при $S = S_1$ быстро релаксирует к стабильному с выделением энергии. То же самое можно сказать о «жидком» состоянии в области $S < S_1$. Рассмотрим теперь модель клеточного цикла с учетом зависимости *a(S)*. Видно, что при плавном характере зависимости *a(S)* свойства модели практически не изменяются. Она по прежнему нечувствительна к внешним механическим воздействиям на клеточную мембрану, недостаточно груба и, таким образом, не описывает регуляцию цикла нормальных клеток.

При гистерезисной зависимости *a (S)* появляется новый внешний фактор — метастабильные состояния типа «переохлажденной жидкости» и (или) «перегретого твердого тела». Известно, что такие состояния чувствительны к внешним, в том числе механическим, воздействиям. Кроме того, сам процесс «разрядки метастабили» является мощным сигналом, более сильным, нежели изменение содержания радикалов и антиоксидантов (которое при этом также имеет место).

Рассмотрим этот вариант более детально. Параметр *a* в этом случае является новой динамической переменной, для которой можно записать кинетическое уравнение, и вся модель принимает вид

$$\tau_S \wedge = v - aSR - DS, \qquad (7.4а)$$

$$\tau_R \frac{dR}{dt} = \varkappa + \alpha SR -$$

$$\tau_a \S = F(a,S). \qquad (7.4в)$$

Характерное время установления фазового равновесия τ_a очень мало, тем не менее заменить уравнение (7.4в) алгебраическим нельзя, поскольку *F(a, S)* — многозначная функция и имеет неустойчивую ветвь. Таким образом, модель (7.4), строго говоря, является трехмерной. Она, однако, сильно упрощается, если принять во внимание следующие обстоятельства.

Во первых, физические свойства (и параметр *a)* меняются сильно только при переходе от одного состояния к другому и практически постоянны, если фазовое сотояние не меняется. Во вторых, фазовые изменения происходят только при определенных значениях S. Это означает, что в трехмерном пространстве переменных *S*, *R* и *a* все процессы разыгрываются на двух параллельных плоскостях $a = a_1$ и $a = a_2$, а перескоки изображающей точки происходят перпендикулярно этим плоскостям при достижении значений S_1 или S_2. Поэтому весь процесс можно представить на плоскости *S*, *R*, спроектировав на нее движение изображающей точки на двух плоскостях $a = a_1$ и $a = a_2$ Можно показать, что в данной модели, как и в прежней, возможны четыре режима функционирования. Два стационарных ждущих режима, соответствующих состояниям покоя G_{01} и G_{02}, один автоколебательный режим и один бистационарный — триггерный.

На рис. 7.4, *а* представлен фазовый портрет ждущего режима G_{01}. Состояние покоя G_Oi возникает, если пересечение изоклин, соответствующих «твердой» мембране, находится ниже линии *5=8!*. Состояние G_{02} возникает в случае, если точка *1* расположена выше линии S= Si, а точка *2* — выше линии $S=S_2$.

Автоколебательный режим возникает, если точка *1* — выше линии S= Si и точка *2* — ниже $S=S_2$; он представлен на рис. 7.4, *б*. Бистабильный режим возникает, если обе точки находятся внутри интервала (Si, S_2). Переход от одного режима к другому регулируется главным образом параметрами Si и S_2.

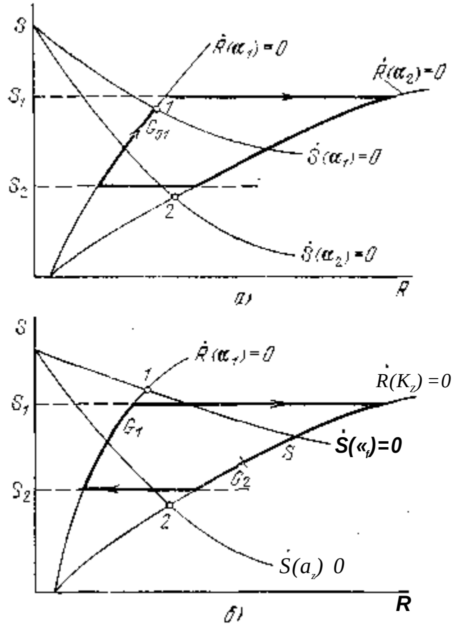


Рис. 7.4. Проекции фазовых портретов на плоскость *S, R. а)* Ждущий стационарный режим — состояние G_Oi. б) Автоколебательное состояние — режим пролиферации.

Из портретов рис. 7.4 видно, что модель (7.4) является более грубой, нежели модель (7.3). Действительно, углы пересечения изоклин достаточно велики и даже с учетом коридора флуктуации смешение режимов покоя G_Oi и G_{02} не происходит. Разумеется, в случае, когда стационарная точка Goi близка к линии S= Si (или G_{02}—к $S=S_2$), порог возбуждения уменьшается и становится возможным смешение режимов покоя и пролиферации (за счет флуктуации параметров). При этом процесс приобретает стохастический характер. В целом эта модель способна описать клеточный цикл нормальных клеток и его регуляторные свойства.

Обсудим теперь физические условия, необходимые для возникновения метастабильных состояний и гистерезиса. Как правило, гистерезис имеет место при фазовых переходах первого рода в однокомпонентных системах, тогда как в двух (и более) компонентных системах вблизи термодинамического равновесия фазовый переход носит плавный характер, метастабильные состояния не образуются и гистерезис отсутствует. То же относится и к липидной мембране (подробнее см. в [18]). Физический смысл этого прост: при плавном изменении состава сперва образуются малые кластеры новой фазы, которые играют роль «центров кристаллизации», а затем при последующем изменении состава изменяется размер и состав кластеров, пока новая фаза не займет весь объем. Иными словами, в многокомпонентных системах имеется дополнительная (по сравнению с однокомпонентными) степень свободы — состав фазы.

Благодаря этой степени свободы уменьшается активационный барьер образования зародыша новой фазы и метастабильное состояние не возникает.

Гистерезисный переход, однако, становится возможным, если учесть другие (помимо липидного слоя) структуры клеточной мем браны: встроенные белки, внешний слой гликопротеидов и внутрен ний слой микротрубочек и микрофиламентов. Схематически они изображены на рис. 7.5.

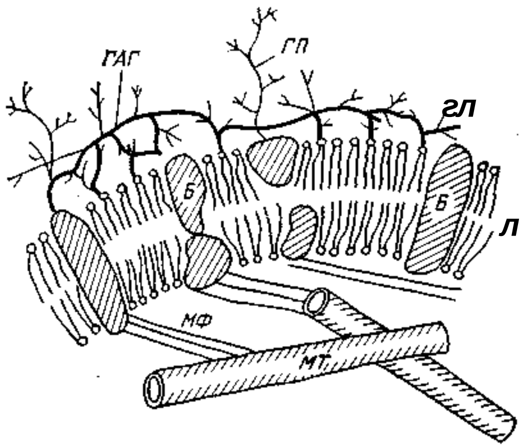


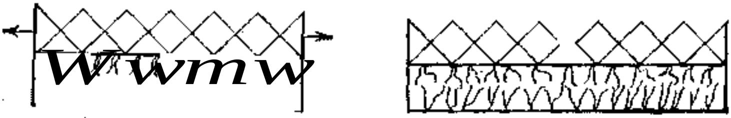
Рис. 7.5. Схема строения клеточной мембраны: *Л* — липиды, *Б* — белки, *МФ* — микрофиламенты, *МТ* — микротрубочки, *ГЛ* — гликолипиды, *ГП* — гликопро теины, *ГАГ* — глюкозамингликоны.

Вопрос о кооперативных процессах в этих структурах и их возможной роли имеет свою историю. Впервые на это обратил внимание Шанже (см. [22]), затем эти идеи были развиты и детально обсуждены в монографии [23]. В работе Бланкета [24] рассмотрен «фазовый переход» в системе встроенных белков. Принято, что белки могут находиться в двух состояниях, *А я В, я* взаимодейство вать друг с другом. При этом переходы *А^В* могут носить коопера тивный характер, что продемонстрировано в [24] с помощью модели Изинга. Подчеркнем, кооперативность — наиболее важное свойство модели. Для ее реализации необходима сплошная (или целостная) система белков; в противном случае взаимодействие между белками ослабевает и «фазовый переход» становится не кооперативным. Для сопряжения с клеточным циклом предполагается, что после митоза в мембране реализуется состояние Л. Переход в другое состояние может осуществляться при сильном внешнем воздействии (напри мер, факторов роста или иных стимуляторов), оно же является сиг налом к переходу в 5 фазу (синтез ДНК). В расчетах система встро енных белков фигурирует как однокомпонентная. Тем не менее вопрос о возникновении метастабильных состояний при этом не обсуждается, в связи с чем и возникает необходимость сильного внешнего стимула.

На важную роль метастабильных состояний мембраны в клеточном цикле четко указали Конев и Мажуль П4]. oLoeLe переходы из метастабильного состояния в стабильное обязательно носят кооперативный характер, но, кроме того, они обеспечивают усиле-

игнала.

бТть'слабым * но йствительно, т этом мешнее воздействие может бипи и для усиливается благодаря разрядке энергии метаста ний та ?жР ^ествления долгоживущих метастабильных состоя-вяжнп. необходима „ Целостность надмембранных структур это важное свойство является общим во всех упомянутых подходах.



a) *5)*

Рис. 7.6. Схема возникновения и срыва метастабильного состояния.

Обсудим вопрос о метастабильных состояниях мембраны более детально, учитывая свойство соединенной с липидным слоем механической подсистемы. Схематически такая ситуация изображена на рис. 7.6. Механический каркас, соединенный с липидным слоем сдержи 6Т / переход и способствует образованию метастабильного состояния (при увеличении концентрации активных липидов рост объема липидного слоя сдерживается каркасом). В слое возникает давление, растягивающее каркас (рис. 7.6, *а*). При высоком давлении фазовый переход в жидкое состояние не происходит до тех пор, пока сила растяжения не превысит предела прочности каркаса. В этот момент каркас ломается, давление падает и весь липидный слой сразу переходит в жидкое состояние (рис. 7.6, *б*). Величина 5i (см. рис. 7.4) является концентрацией активных липидов, при которой внутреннее давление равно пределу прочности каркаса, т. е. ^ зависит не только от свойств липидного слоя, но и от прочности и упругости каркаса. После фазового перехода каркас оепарируется и размеры его увеличиваются. При обратном изменении концентрации активных липидов процесс повторяется с той разницей, что каркас работает на сжатие, а не на растяжение.

В нормальной клетке роль каркаса могут выполнять две мембранные подсистемы: внешний скелет, состоящий из гликолипидов, гликопротеинов и протеогликанов, и внутренний скелет — из микротрубочек и микрофиламентов (см. рис. 7.5). Для выполнения регуляторной роли оба скелета должны составлять механически целостную систему. Обломки каркаса, плавающие в мембране, не могут обеспечить образование метастабили.

В реальной клетке ситуация несколько сложнее. Во-первых, все мембранные структуры, включая элементы скелета, непрерывно обновляются. Это возможно без нарушения механической целостности, только если имеются избыточные связи, разрыв и репарация которых не влияют существенно на механические свойства каркаса. Во-вторых, мембрана реальных клеток, как правило, образует складки. Для того чтобы произошла поломка каркаса, являющаяся сигналом к переходу *Gr+S*, необходимо, чтобы складки предварительно были растянуты.

Из изложенного видно, что «каркасная» модель (7.4) способна описать основные регуляторные свойства деления нормальной клетки, как то: необходимость распластывания, контактное торможение и роль стимуляторов, действующих на клеточную поверхность.

Обсудим теперь важный и общий для моделей (7.3) и (7.4) вопрос о стохастических свойствах клеточного цикла. Их появление в динамической системе всегда связано с потерей устойчивости или (что то же) с близостью к точке бифуркации. Стохастический режим может возникнуть спонтанно (т. е. в результате бесконечно малых флуктуации) в системах со «странным аттрактором» (см. гл. 9, 10/12). В релаксационных моделях клеточного цикла странный аттрактор отсутствует. Однако при учете конечных флуктуации (как динамических переменных, так и параметров) в этих моделях возможен почти стохастический режим. Мы имеем в виду случаи, когда малые, но конечные возмущения существенно усиливаются системой и в результате возникают большие флуктуации периода. В моделях клеточного цикла это имеет место в случае, когда стационарная точка близка к экстремуму аттрактора. На это обстоятельство впервые было обращено внимание в работе [25]. Расчетами на ЭВМ на примере модели Селькова было продемонстрировано, что внешний «шум» может приводить к естественным флуктуациям периода.

Флуктуации в моделях (7.3) и (7.4) исследовались как аналитически, так и на ЭВМ в работе [26]. Стандартный прием аналитического исследования основан на методе Ланжевена. В правые части уравнений добавляются случайные функции времени с малой амплитудой, коротким интервалом корреляции и нормальным распределением (так называемый «шум динамических переменных»). Под влиянием шума изображающая точка совершает броуновское движение вдоль устойчивой ветви аттрактора. Вычисляются времена достижения точки срыва (т. е. экстремума аттрактора) и функция плотности распределения по этим временам. (Эта функция подчиняется уравнению типа Фоккера— Планка.) Этот метод широко используется в статистической физике; он применим как в случае, когда стационарное состояние устойчиво, но близко к точке срыва (ждущий режим), так и в случае автоколебательного режима, если изображающая точка движется по устойчивой ветви аттрактора достаточно медленно (см., например, [П47]).

Полученные таким образом распределения длительностей клеточного цикла приведены на рис. 7.7. Видно, что при приближении к точке бифуркации распределение становится все более отличным от нормального и дисперсия его сильно увеличивается. При этом в распределении появляется «хвост» длинных периодов, связанный с тем, что часть клеток оказывается в ждущем режиме (состояния покоя Goi или G_{02} в зависимости от того, к которому из них ближе стационарная точка). Длительность соответствующей фазы сильно флуктуирует, что и дает главный вклад в дисперсию периода.

Основной вывод из изложенного заключается в следующем. Наблюдаемая на опыте стохастичность длительности фаз клеточного цикла появляется в результате того, что реальные клетки живут и работают в режиме, близком к бифуркационному. Такой

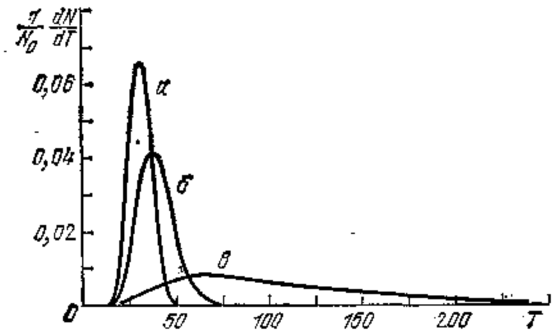


Рис. 7.7. Распределение клеток по длительностям периода T (в усл. ед.) с учетом флуктуации: а) в режиме пролиферации вдали от точек бифуркации; *б)* по мере приближения к точке бифуркации; *в)* вблизи точки бифуркации в стационарном режиме.

режим, по видимому, выгоден, поскольку при этом возможна быстрая адаптация к новым условиям (т. е. быстрая реакция на их изменения).

Сформулируем кратко основные выводы модели.

Первый — необходимость быстрых автокаталитических процессов внутри мембраны. Выше в качестве такового рассмотрено свободно радикальное окисление липидов; нам сейчас этот процесс представляется наиболее привлекательным и исследованным. Не исключены, однако, и другие возможности. Подчеркнем, что при этом структура модели (топология фазового портрета) и основные качественные выводы из нее сохраняют свою силу.

Второй вывод — наличие механического целостного «скелета» у нормальных клеток и отсутствие такового у злокачественных. Этот вывод независим от первого, он возникает из необходимости усиления внешнего сигнала и остается в силе, даже если не ставить перед собой задачу построения замкнутой модели клеточного цикла.

При сопоставлении с экспериментом именно этот вывод оказывается наиболее плодотворным.

§ 4. Биологические следствия

В этом параграфе мы обсудим и сопоставим с экспериментом некоторые следствия из модели клеточного цикла, связанные, в первую очередь, с утверждением о целостном каркасе. При этом неизбежна схематизация экспериментальных данных и пренебре жение «биологическим разбросом» (в частности, мы не будем при водить условий конкретного эксперимента, материалов и ме тодик).

В изложении будем следовать работам [27, 28], в которых даны необходимые ссылки.

1. Как упоминалось, нормальные клетки не способны делиться до тех пор, пока не прикрепятся к субстрату и не распластаются на нем (эффект «заякоривания»). В рамках изложенного это свя зано с тем, что стимулирующим фактором для клеток является ме ханическое натяжение или, точнее, самонатяжение мембраны. Распластывание состоит из двух этапов. Первый соответствует разглаживанию локальных «складок» на поверхности клетки, что сопровождается небольшими колебаниями в натяжении. По дости жению некоторой критической деформации (зависящей от типа клеток) дальнейшее растяжение носит не локальный, а глобальный характер: мембрана растягивается как целое. При этом возникают большие напряжения в структуре каркаса, которые могут выз вать конформационный переход и, следовательно, стимулировать деление.

Такое объяснение открывает возможности для стимулирования деления в суспензии. В самом деле, если задача состоит в том, чтобы вызвать конформационный переход, то можно использовать физические методы (очень неоднородное электрическое поле), биохимические (обработка протеазами, добавление поверхностно активных веществ конковалина А и т. п.). Эффект действия фак торов роста, по видимому, также можно отнести за счет влияния их на механические свойства клеточной мембраны.

2. Контактное ингибирование в рамках модели находит следую щее объяснение. При образовании плотного монослоя внешние скелеты клеток соприкасаются. Это создает дополнительные пре пятствия для фазового перехода; ему противодействуют не только упругие силы каркасов, но и соседние клетки. В модели это сво дится к увеличению эффективной прочности каркаса, т. е. к уве личению величины Si и уменьшению S_2. И то и другое способствует, как упоминалось, переходу в фазу покоя.

3. Действие протеолитических ферментов (ПФ). Наличие це лостного каркаса на поверхности' нормальных клеток может на ложить ограничения на взаимодействие протеаз с плазматической мембраной из за уменьшения подвижности белков, на которые дей ствуют протеазы, и из за уменьшения доступности многих белков мембраны, которые оказываются «экранированными» элементами каркаса. В опухолевой клетке эти ограничения значительно ослаб лены и, следовательно, можно ожидать, что разрушение опухоле вых клеток под действием протеаз будет происходить с большей ско ростью, чем нормальных. Особенно эффективной эта идея мо жет оказаться при использовании ее для удаления рассеянных по организму раковых клеток, если удастся создать постоян ный, но небольшой по величине уровень ПФ в крови опухолено снтеля.

В книге 1291 рассмотрено влияние смеси ПФ на нормальные и опухолевые клетки и показано in vitro избирательное поражение последних.

Косвенным подтверждением избирательного действия протеаз могут служить опыты in vivo по ингибированию роста опухоли и метастазов при стимуляциям противосвертывающей системы крови с помощью тромболизина. При ежедневном введении препарата фибринолитическая активность возрастает в несколько раз, что коррелирует с разрушением опухолевых клеток. В то же время увеличивается толщина стенок соединительно тканной капсулы, окружающей опухоль и состоящей из нормальных клеток, что можно интерпретировать как результат стимулирующего действия протеаз на нормальные фибробласты. Механизм этой стимуляции, хорошо известной из опытов in vitro, в рамках модели связан с уменьшением прочности каркаса.

4. Действие липолитических ферментов (ЛФ). Отсутствие целостного каркаса на поверхности раковых клеток уже само по себе увеличивает доступность липидов бислоя для действия ЛФ и должно приводить, в рамках модели, к избирательному уничтожению раковых клеток. При этом поражающее действие можно усилить, если комбинировать использование липолитических ферментов с использованием поверхностно активных веществ, например, лектинов (кон А, WGA и т. п.). Известно, что под действием этих веществ происходит перераспределение их рецепторов на поверхности клеточной мембраны, а именно рецепторы группируются в кластеры [30]. Рецепторы для лектинов построены из молекул сахаров и представляют собой пространственную преграду, своего рода «усы», мешающие посадке фермента на субстрат. При использовании набора лектинов, специфичных к разным рецепторам, можно надеяться на кластеризацию большого количества «усов» и оголение значительных участков бислоя. Необходимо подчеркнуть, что и в этом случае отсутствие каркаса приведет к тому, что оголение мембраны опухолевых клеток и, следовательно, их повреждение липолитическими ферментами будут сильнее, чем в нормальных клетках.

5. Обратная трансформация. Этим термином обозначается «нормализация» свойств злокачественных клеток под влиянием некоторых факторов, например, при действии высоких концентраций (100 мг/мл) кислых мукополисахаридов на клетки асцитнои гепатомы, при культивации в присутствии декстрансульфата, гликолипидов и гликопротеидов.

При этом происходят морфологические изменения злокачественных клеток, они становятся способными к контактному ингибированию и, вообще, «похожими» на нормальные. Эта трансформация обратима; по окончании действия упомянутых факторов клетки через некоторое время (порядка нескольких суток) вновь малигнизируются.

В рамках модели явление обратной трансформации находит естественное объяснение. Дело в том, что все упомянутые факторы являются элементами внешнего клеточного каркаса. Внедрение их в мембрану злокачественных клеток приводит к искусственной репарации каркаса, делает его целостным. При этом регуляторные свойства клеток нормализуются.

6. Возможность усиления опухолеспецифических антигенов (ОСАГ) (подробнее см. 128]). Наличие ОСАГ является необходимой предпосылкой для иммунного ответа, поскольку организм естест венно толерантен к раково эмбриональным и гетероорганным ан тигенам, присутствующим на поверхности раковых клеток (см. гл. 6).

Однако известно, что антигенность многих спонтанных опухо лей весьма слаба. В рамках изложенного подхода это не удивитель но. В самом деле, среди многочисленных мыслимых способов нару шения целостности каркаса всегда найдутся такие, которые обеспе чивают неизменность антигенных детерминант (АГД). Например, если для данного типа клеток главным механизмом трансформации является «упрощение» гликолипидов, т. е. увеличение доли глико липидов с меньшим числом карбогидратных остатков [31], то про изойдет распад каркаса на отдельные куски, целостность потеря ется, но АГД могут сохранить свою геометрию. Аналогичные рас суждения имеют место и в случае, если главной причиной транс формации является повышение протеазной активности в микроок ружении клетки. В этих и многих других случаях можно рассчи тывать самое большее на «упрощение» спектра антигенов (АГ), что наблюдается экспериментально.

В рамках развиваемой теории обязательными ОСАГ могли бы быть некоторые структуры, возникающие на границе тех доменов, на которые распался целостный каркас, либо за счет таких пере распределений и случайных ассоциаций АГД, которых не было в дифференцированной клетке до трансформации именно в силу це лостности каркаса. Однако все эти структуры являются чрезвы чайно лабильными не только в смысле их перемещения в плоскости мембраны, но и во времени. Размер отдельных блоков никак не фик сирован и поэтому пограничные молекулы, реакционно способные в настоящий момент, могут потерять эту способность в ближайшем будущем. То же самое можно сказать и об ассоциациях АГД. Время жизни возникающих таким образом ОСАГ мало, что также снижает эффективность иммунной реакции. (Напомним, что бласт трансформация лимфоцитов требует присутствия АГ в течение, по крайней мере, нескольких часов). Можно сказать, что антигены такого типа находятся в «мерцательном» режиме, который маскиру ет их от иммунных сил.

Нарисованная картина опухолеспецифического антигенного стро ения довольно естественно подводит к ответу на вопрос об усилении ОСАГ. Усилить слабые ОСАГ можно, стабилизировав границы доме нов клеточного каркаса и случайные ассоциации АГД с помощью поливалентных поверхностно активных веществ (ППАВ). Особенно перспективными в этом плане могут оказаться экзогенные компо ненты клеточных мембран: протеогликаны, гликопротеиды и т. п. Здесь уместно вспомнить, что главную роль в иммунном ответе ор ганизма на опухоль играют Т клетки, а рецепторы Т клеток реагируют, как правило, на целостные антигенные ансамбли, а не на отдельные АГД [32]. С потерей целостности каркаса теряется и целостность антигенных ансамблей, которую можно восстановить с помощью ППАВ. Развитые выше соображения подтверждаются экспериментальными данными. Найдены такие реагенты, взаимодействующие с сульфгидрильными группами и углеводными структурами, обработка которыми клеток лимфомы привела к появлению новых антигенов [33].

Описанный метод усиления ОСАГ принципиально отличается от используемых: обработка нейраминидазой, протеазами, использование перекрестно реагирующих АГ. Все эти методы основаны на эксплуатации уже существующих ОСАГ, которые не являются, как уже подчеркивалось выше, обязательными для опухолевой клетки. Изложенная картина опирается на физическое различие в организации плазматической мембраны, не зависимое от способа перерождения; ОСАГ создаются в самом процессе обработки клетки ППАВ и не требуется их предсуществования.

В заключение отметим, что основной вывод о целостном каркасе, присутствующем на поверхности нормальных клеток, и о его нарушении в злокачественных клетках позволяет объяснить многие экспериментальные факты и сформулировать ряд предложений по постановке новых экспериментов, которые могут не только проверить модель, но и иметь прикладное значение.

Следует надеяться, что предлагаемая модель поможет в выработке комбинированной и последовательной стратегии воздействия на опухоли. При этом, в завершающей стадии воздействий не обязательно ставится цель уничтожения опухолевой клетки, а создаются условия для ее «обратной трансформации». В связи с изложенным уместно вспомнить оптимистические высказывания Маленкова [34] о том, что «новая, эффективная теория и профилактика новообразований будет иметь нетоксический характер».

ЧАСТЬ II

РАСПРЕДЕЛЕННЫЕ КИНЕТИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ СИНЕРГЕТИКА

ГЛАВА 8

МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ АВТОВОЛНОВЫХ ПРОЦЕССОВ

В предыдущих главах мы имели дело с точечными системами. При этом подразумевалось, что перемешивание или диффузия приводят к синфазности всех процессов в объеме, занимаемом системой. На самом деле, любой живой объект — будь то комплекс взаимодействующих молекул, ткань, состоящая из совокупности клеток, или биоценоз — является распределенной системой, в которой возмущения распространяются с определенной скоростью. Если скорости взаимодействий, проницаемость мембран и другие параметры не зависят от координат, то система будет однородной. Если же параметры системы зависят от координат, например, вследствие различной освещенности, наличия градиентов температуры, то математические модели таких систем также содержат коэффициенты, зависящие от координат.

Распределенные живые системы, так же как и точечные, являются открытыми термодинамическими системами, далекими от термодинамического равновесия, и принадлежат к классу так называемых активных сред. К характерным признакам активных кинетических сред можно отнести следующие: а) существует распределенный источник энергии или веществ, богатых энергией и «негоэнтропией»; б) в среде можно выделить элементарный объем полного перемешивания, который содержит открытую точечную систему, далекую от термодинамического равновесия; в) связь между соседними элементарными объемами осуществляется за счет процессов переноса.

В результате потери устойчивости однородного состояния в активных средах возможно возникновение волн или пространственно неоднородных структур, устойчивых относительно малых возмущений. По аналогии с автоколебательными Р. В. Хохлов предложил называть такие распределенные системы автоволновыми (АВ). В настоящее время теория самоорганизации АВ процессов и в том числе пространственных устойчивых структур в средах различной физической природы выделяется в новую науку — «синергетику». Как уже говорилось во введении, основной целью, которая ставится во второй части нашей книги, являются построение и изучение простейших «базовых моделей», обеспечивающих до статочно полное описание различных классов АВ процессов. Главное требование, предъявляемое к базовым моделям,— это возможность качественного предсказания бифуркаций, скачков, неустойчивости в «течение жизни» моделируемого объекта во времени и пространстве.

Основные вопросы, которые будут здесь рассмотрены — это качественная теория распространения возмущений, проблемы синхронизации автоколебаний в пространстве и проблемы формообразования.

§ 1. Математическая модель распределенной системы

Прежде всего запишем достаточно общую математическую модель, пригодную для описания многих процессов как в химической, так и в биологической кинетике. Будем считать для простоты пространство одномерным, т. е. объем, в котором происходят химические реакции, взаимодействуют живые клетки и т. п., представляет собой узкую и длинную трубку. Вдоль трубки осуществляются процессы переноса, а в любом ее поперечном сечении происходит полное внутреннее перемешивание.

Пусть $x_t(t, r)$ — кинетические переменные, зависящие как от времени t, так и от координаты *г*. В химии и биохимии x_t — это концентрации реагирующих веществ, в биологии — биомасса или число организмов данного вида в единице объема (в нашем случае — на единицу длины). Как мы увидим ниже, переменные x_t могут иметь и другой смысл — например, мембранного электрического потенциала. Кинетические уравнения с учетом взаимодействия компонентов и диффузии имеют следующий вид:

$$\frac{\partial x_i}{\partial t} = F_i(x_1, x_2, \ldots, x_n, r) + \frac{\partial}{\partial r}\left[\sum_{j=1}^{n} D_{ij}(x_1, x_2, \ldots, x_n, r)\frac{\partial x_i}{\partial r}\right]. \quad (8.1)$$

Здесь *Du* и *Dj (ьф])* — коэффициенты диффузии и взаимной диффузии, F_t — нелинейные функции, определяющие суммарные скорости изменения x_t за счет их взаимодействий. Большинство изучаемых ниже моделей — однородно, т. е. F_t и *Бц* не зависят от г. Матрица коэффициентов диффузии в диссипативных системах может быть диагонализирована и при этом собственные элементы $О_{;г}$ вещественны и положительны. Поэтому во многих случаях можно считать, что $Д_{гг}$ — постоянные величины и $D_{;7} = 0$. Как правило, ниже мы будем считать торцы реактора г = 0 и $r = L$ непроницаемыми. Это значит, что выполняются краевые условия второго рода

$$\left.\frac{\partial x_i}{\partial r}\right|_{r=0} = \left.\frac{\partial x_i}{\partial r}\right|_{r=L} = 0. \quad (8.2)$$

Моделирование существенно усложняется, если в системе существуют направленные потоки компонентов или если она не автономна, т. е. или ее коэффициенты зависят от времени, или в реакторе имеются переменные источники и стоки. Таким образом, об щей моделью распределенной кинетической среды является система квазилинейных параболических уравнений *n*-го порядка.

Будем называть уравнения

$$dx_i/dt = F_i(x_1, x_2, \ldots, x_n) \qquad (i = 1, 2, \ldots, n) \tag{8.3}$$

точечной системой, соответствующей распределенной системе (8.1) в определенном сечении трубки реактора *r*. Формально точечная система может быть получена из (8.1), если положить все $D_{ij} = 0$. Однако это физически не оправдано, так как в отсутствие диффузии молекулы не могут встречаться друг с другом. От уравнений (8.1) можно перейти к (8.3) и при $D_{ij} \to \infty$ в случае, когда все другие коэффициенты системы и длина L остаются постоянными. Этот переход осуществляется просто, если система однородна. Положим $D_{ii}=D$ и введем новую координату $r_1 = r/D$. В новых координатах при $D \to \infty$ длина реактора стремится к нулю и распределенная система сводится к точечной. Физически это означает, что на всем отрезке [0, L] описываемый процесс будет вести себя так же, как и в бесконечно малом объеме. Компоненты будут меняться синхронно во всех точках $r \in [0, L]$. При коэффициентах системы, зависящих от координаты *r*, рассмотрение предельного перехода $D_{ij} \to \infty$ — особая задача. В дальнейшем будет показано, что для получения точечной системы не обязательно $D \to \infty$ или $L \to 0$. Полное перемешивание можно осуществить и при конечных размерах реактора.

§ 2. Стационарные однородные решения и их устойчивость

Анализ математической модели типа (8.1) обычно начинается с определения ее стационарных и однородных в пространстве решений и исследования их устойчивости. Если система (8.1) однородна, то диффузионные члены равны нулю и значения ее переменных равны координатам особой точки соответствующей точечной системы (8.3), которые обозначим

$$\{\bar{x}_{1m}, \bar{x}_{2m}, \ldots, \bar{x}_{nm}\} \qquad (m = 1, 2, \ldots, M), \tag{8.4}$$

где m — номер особой точки. При этом координаты $\bar{x}_{im}$ находятся из алгебраических уравнений

$$F_i(x_1, x_2, \ldots, x_n) = 0. \tag{8.5}$$

Уравнения, записанные для фазового пространства, начало координат в котором помещено в *m*-ю особую точку, будем называть приведенными. Легко видеть, что однородное состояние $\bar{x}_{im}$ действительно является тривиальным решением краевой задачи для системы (8.1) как с граничными условиями (8.2), так и с условиями первого рода или периодическими условиями (случай кольцевого реактора).

В качестве первого шага в исследовании устойчивости стационарного состояния рассматриваются малые возмущения этого состояния, т. е. изучаются решения линеаризованных приведенных систем. Для простоты будем считать, что система (8.5) имеет всего одну изолированную особую точку с координатами $\{\bar{x}_{lt}, \bar{x}_2, \ldots, \bar{x}_n\}$. Малое возмущение относительно однородного решения запишем в виде

$$x\backslash(t, r) = Xi(t, r) - \sim x_t \qquad (x'_{\{}<\wedge Xi). \tag{8.6}$$

Линеаризованная приведенная система для модели (8.1) при $Da\wedge Df$ и Djj=O будет иметь вид

$$ox_i' \quad \sum_{/=1}^{n} \quad o\, x.$$

Здесь учтены равенства (8.5) и откинуты все малые члены порядка x'^2 и выше, а коэффициенты $a_{i,} = (5Fj/5x'_/)|_0$. Любое малое возмущение можно представить в виде суперпозиции волн

$$x_i' = \alpha_i \exp\{p_k t + ikr\}, \tag{8.8}$$

где k — волновое число, определяющее длину волны $X_h = 2n/k$. Подставляя (8.8) в систему (8.7) и используя условие существования ее нетривиальных решений, получим дисперсионное уравнение, связывающее комплексные частоты $_/t7_{ft} = 6_{ft} + i\dot{c}o_{fe}$, длины волн X_h (или k) и коэффициенты системы (8.7) (см. [П8]):

$$P_k^n + Я_{,,} гC*^2) PГ^1 + \bullet \bullet \bullet + <7«(£^2) = 0. \tag{8.9}$$

Если исследуемое однородное решение $\{\bar{X}_Г\}$ неустойчиво, то имеется хотя бы одно значение комплексной частоты p_h с $6_{ft} > 0$. Неустойчивости в активных кинетических системах подразделяются на два вида. В случае, когда дисперсионное уравнение (8.9) для волны с длиной $\%_h$ имеет четное число корней p_h с $6_{ft} > 0$, неустойчивость называют колебательной. Она приводит к появлению синхронных автоколебаний и других типов АВ процессов. Нечетному числу таких корней соответствует неустойчивость Тюринга *), приводящая к образованию стационарных диссипативных структур (ДС) (см. гл. II).

Остановимся подробнее на анализе устойчивости однородного состояния системы второго порядка:

$$\% = P(x, y) + D_x \ldots, \quad \% = Q(x, y) + D_y \ldots \tag{8.10}$$

В настоящее время известно большое число конкретных моделей, исследование которых сводится к поискам различных решений уравнений (8.10). Многие из них рассматриваются в настоящей монографии. Дисперсионное уравнение (8.9) для системы второго порядка может быть представлено в явном виде:

$$p(\&^2) = -A/2 \pm \sqrt{Л^2 - 4 5}/2, \tag{8.11}$$

где

$$A = k^*(D_x + D_u) - Spa_u,$$
$$B = deta_{I/} + k^i D_x D_{ll} \; k^* \; (a\wedge Dy + a\wedge DJ.$$

*) При $\& = 0$ мы приходим к случаю точечной системы.

Как будет показано ниже, выражение (8.11) помогает при клас сификации АВ систем. Так, зная фазовый портрет точечной систе мы (8.10), параметры a_a для каждой из особых точек фазовой плоскости и коэффициенты диффузии D_x и D_y, можно сказать, к какому классу относится данная модель второго порядка.

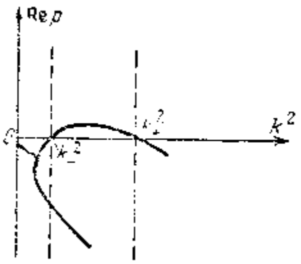
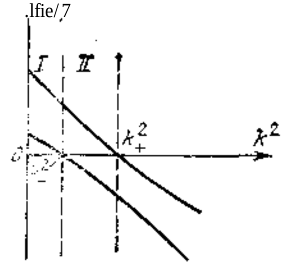


Рис. 8.1. Первый тип зави- симоеги К·' $Pук''$).



Ри._\ 8.2. Второй тип зави симости Re $p\{к^2)$.

На рис. 8.1 и 8.2 приведены графики зависимости Re $p(k^2)$, пред ставляющие наибольший интерес. Рассмотрим различные случаи поведения систем с помощью этих графиков.

1. Особенности поведения функции Rep(/s^2) (рис. 8.1) состоят в том, что однородное состояние линеаризованной системы (8.10) оказывается неустойчивым по отношению к возмущениям с вол новыми числами в ограниченном интервале $ki<.k^2<.k\backslash$. При этом система устойчива ко всем остальным возмущениям, в частности с $k=0$. При бифуркационном значении параметров этот интервал стягивается в точку. Само же однородное состояние является седлом. Как мы увидим в дальнейшем, в таких системах возможно возник новение диссипативных структур. Границы интервала определяются из условия Re $p(k^*)=0$ или, что то же, 6 = 0 (см. (8.11)). Имеем

$$kl = [a_nD_y + a_{22}D_x \pm \overline{Via\wedge + a \wedge \wedge \quad \det a \wedge D \wedge}.. \tag{8.12}$$

Интервал стягивается в точку при &+=&?., т. е. при условии

$$(a_uD_u + a»D_x)^* = W_xD_y \det a_{;j}. \tag{8.13}$$

Равенство (8.13) представляет собой тюринговскую бифуркацию. Из (8.11) — (8.13) следуют условия мягкого возникновения ДС:

$$\det a_{17} > 0, \tag{8.14а}$$

$$a_nD_y + a_{i2}D_x > 0, \tag{8.146}$$

$$(a_{11}D_y + a_{22}D_x)^2 > 4D_xD_y \det a_{i/t} \tag{8.14в}$$

$$\mathrm{Sp}\, a_{ij} = a_{11} + a_{22} < 0. \tag{8.14г}$$

Из неравенств (8.146) и (8.14г) следует, что $aцa_{22} <0$, а из (8.14а) $n1_2a_n <.0$. Это означает, что один из диагональных членов положи телен, а другой отрицателен. Для определенности будем считать, что ап>0, a_{33}<;0. В химической кинетике положительный диаго нальный член возникает в автокаталитических реакциях. Поэтому x называют автокаталитической переменной, переменную y (для которой $a_{22}<0$) можно назвать «демпфирующей». Отметим, что используются также термины «активатор» для x и «ингибитор» для y. Однако во избежание недоразумений этими терминами мы пользоваться не будем.

Неравенство (8.145) можно записать в форме

$$\tau_y D_y > \tau_x D_x.$$

Здесь учтено, что константы a_{11} и a_{22} по размерности и по смыслу представляют собой обратные характерные времена развития переменных x и y: $a_{11}=\tau_x^{-1}$, $|a_{22}|=\tau_y^{-1}$. Если $\tau_x \lesssim \tau_y$, то в моделях, описывающих ДС, «демпфер» должен диффундировать быстрее, чем «автокатализатор».

2. Неустойчивость однородного состояния типа седла может возникнуть и при другом виде зависимости $\mathrm{Re}\,p(k^2)$ (область II на рис. 8.2). Заметим, что в этом случае область I соответствует неустойчивому узлу. Остальные конфигурации зависимостей $\mathrm{Re}\,p(k^2)$ получаются при сдвигах кривых рис. 8.1 и 8.2 параллельно осям абсцисс и ординат.

3. В качестве примера возникновения режима нарастающих колебаний вблизи однородного состояния рассмотрим случай известной в радиофизике автоколебательной системы Ван дер Поля. С учетом диффузии веществ x и y такая система имеет вид

$$\frac{\partial x}{\partial t} = y + D_x \frac{\partial^2 x}{\partial r^2}, \qquad \frac{\partial y}{\partial t} = -\omega^2 x + 2\delta_0 y - 2\delta_2 x^2 y + D_y \frac{\partial^2 y}{\partial r^2}. \qquad (8.15)$$

Вблизи бифуркации автоколебательного типа ($\delta_0 \ll \omega$) остальные параметры порядка единицы. Систему (8.15) можно представить в форме одного уравнения второго порядка:

$$\frac{\partial^2 x'}{\partial t^2} + \omega^2 x' = 2\delta_0 \left[(1 - x'^2) \frac{\partial x'}{\partial t} - D_y (1 - x'^2) \frac{\partial^2 x'}{\partial r^2} - D_x D_y \frac{\partial^4 x'}{\partial r^4} + (D_x + D_y) \frac{\partial^3 x'}{\partial t\, \partial r^2} \right], \qquad (8.15а)$$

где

$$x' = \sqrt{\delta_2/\delta_0}\, x.$$

Отметим, что модель Ван дер Поля можно рассматривать как частный случай системы (8.10), в которой нелинейный член $-2\delta_2 x^2 y$ — результат разложения функции $Q(x, y)$ по отклонениям от стационарного состояния $\bar{x}=\bar{y}=0$, квадратичные члены отсутствуют, а коэффициенты равны: $a_{11}=0$, $a_{12}=1$, $a_{21}=-\omega^2$ и $a_{22}=2\delta_0$. Однако вблизи автоколебательной бифуркации ($2\delta_0=0$) любая система (даже высокого порядкг) может быть сведена к двумерной с той же линейной частью, что и в (8.15) (см. § 4 гл. 1). Отсутствие квадратичных членов (или их малость) также характерно для большого класса автоколебательных систем. Поэтому модель (8.15) можно рассматривать как базовую при любых значениях δ_0, а результаты, полученные на основе (8.15), можно считать справедливыми в достаточно общем случае. Модель (8.15а) пригодна в случае $\delta_0 > 0$. Используя (8.11), получаем

$$p^2 + k^2(D_x + D_y)p - 2\delta_0 p + \omega^2 + k^4 D_x D_y - 2\delta_0 k^2 D_x = 0.$$

Отсюда следует, что

$$p_{1,2} = \delta_0 - k^2 (D_x + D_y)/2 \pm$$

$$\pm \sqrt{[\delta_0 - k^2 (D_x + D_y)/2]^2 - \omega^2 - k^4 D_x D_y + 2\delta_0 k^2 D_x}. \qquad (8.16)$$

Если частота ω достаточно велика, что справедливо для добротных колебательных систем ($\omega \gg \delta_0$), то подкоренное выражение всегда отрицательно. Значение корня в этом случае определяет мнимую часть $\mathrm{Im}\, p_{1,2}$, а следовательно, частоту колебаний вблизи положения равновесия. Особая точка будет неустойчивым фокусом, если

$$\delta_0 > (k^2/2)(D_x + D_y). \qquad (8.17)$$

При $k=0$ ($\lambda=\infty$) имеем синхронные нарастающие колебания по всей длине реактора с частотой, соответствующей точечной системе. При конечных величинах λ имеется затухание за счет диффузии. Величина

$$\lambda_0^2 = (2\pi)^2 (D_x + D_y)/2\delta_0 \qquad (8.18)$$

дает критическую длину волны *). Все возмущения с длинами волн $\lambda < \lambda^*$ будут затухать.

Интересно отметить, что если $D_x = D_y$, то $\mathrm{Im}\, p_{1,2} = \pm(\omega^2 - \delta_0^2)^{1/2}$, и частота не зависит от диффузии веществ.

Таблица 8.1

Типы автоколебательных реакций	Период автоколебаний T	$\delta_0 = 0{,}2\omega_0 = 0{,}4\pi/T$, c^{-1}	λ, см: $D_x = 10^{-5}$ $см^2 \cdot c^{-1}$	λ, см: $D_x = 10^{-5}$, $D_y = 10^{-2}$ $см^2 \cdot c^{-1}$
I. Темновые реакции фотосинтеза [1]	10 ч	$3 \cdot 10^{-5}$	4,0	—
II. Автоколебания в гликолизе [П25, П72]	10 мин	$2 \cdot 10^{-3}$	0,45	45
III. Автоколебания в реакциях окисления малоновой кислоты [П20]	0,1 + 1,1 мин	$2\ (10^{-1} \div 5 \cdot 10^{-2})$	0,05 + 0,15	5+15

В табл. 8.1 приведены критические значения λ_0 для известных автоколебательных химических реакций, имеющих существенно различные периоды. Величина $\delta_0 \sim 0{,}2\omega$ выбрана нами из тех сооб

*) Если реакция происходит в реакторе длины L с непроницаемыми торцами, то длины волн λ связаны с L соотношением $\lambda = 2L/n$. Поэтому критическое (максимальное) значение n равно

$$n_{max} = \sqrt{2\delta_0/(D_x + D_y)}\,(L/\pi).$$

ражений, что система уже далека от точки бифуркации и вместе с тем еще достаточно добротна. (Химические автоколебания обычно наблюдаются в системах с небольшой добротностью. Область пара метров, в которой происходят почти синусоидальные колебания концентрации, хотя и существует всегда, но достаточно узка.) Критические длины волн *X%* вычислены для характерных коэффи циентов молекулярной диффузии органических молекул D_n. В слу чае турбулентного перемешивания или конвекции в реакторе ко эффициент диффузии D_t может превышать D_m на много порядков. Так как типы II и III автоколебаний наблюдаются in vitro (см. табл. 8.1), для них приводятся значения *к^* для характерных зна чений как D_m, так и D_t.

Из рассмотрения таблицы можно сделать следующие выводы. 1. Автоколебания в темновых реакциях фотосинтеза и гликолиза могут возникнуть лишь во всем объеме живой клетки, так как *X** заведомо много больше размера клетки. Более коротких волн (или более высоких тонов колебаний) в клетках, по видимому, не существует. 2. Реакции фотосинтеза могут оказаться синхронными для целых групп клеток в зеленом листе. 3. Могут возбудиться авто колебания с длинами волн, много меньшими, чем характерные раз меры реактора. 4. Небольшого перемешивания достаточно, чтобы в реакторах длины L~10 см существовали лишь колебания, син хронные по всему объему. 5. В двумерных плоских реакторах, используемых Жаботинским и его сотрудниками для наблюдения пространственных эффектов, в реакциях типа III, по всей видимо сти, достигается синхронность колебаний по всей толщине слоя реакционного раствора (~1 мм). Вместе с тем без принудительного перемешивания автоколебания могут независимо возникать в разных точках плоскости реактора (чашки Петри), имея в зависи мости от случайных начальных условий различные фазы. Конечно, такая картина наблюдается лишь в начале процесса. В последую щем в таких реакторах развиваются сложные автоволновые про цессы, о которых говорится ниже.

§ 3. Автоколебания и диссипативные структуры в почти гармонических системах

Квазигармоническими автоколебательными системами называ ются такие системы, в которых изменения переменных представимы в форме:

$$x(t, \quad r) = A(t, \quad r)cos(at + y(t, \quad r)), \tag{8.19}$$

где амплитуда *A (t, г)* и фаза ср(£, г) — достаточно медленные функ ции в пространстве и во времени. Форма (8.19), разумеется, должна удовлетворять краевым условиям (8.2). Если величины *A* и ср по стоянны во времени и пространстве, то (8.19) описывает синхронные и синфазные колебания, ничем не отличающиеся от автоколебаний точечной системы.

В несинфазном синхронном режиме амплитуда $A(r)$ и фаза $\varphi(r)$ зависят от пространственной переменной r. Амплитуду можно представить в виде ряда Фурье:

$$A(r) = \sum_{n=0} A_n \cos k_n r, \qquad k_n = \frac{2\pi n}{l},$$

в котором нулевой тон ($n=0$) при $\varphi=\text{const}$ соответствует синфазным колебаниям. Ниже мы обсудим два вопроса: какова форма зависимости $A(r)$ и какова степень устойчивости несинфазных колебаний. Перед этим сделаем ряд замечаний.

1. Квазигармонические автоколебания существуют в общем случае лишь вблизи бифуркации, когда их амплитуда, как правило, мала. Область существования таких автоколебаний в биологических распределенных системах узка и они наблюдаются не часто.

2. Из предыдущего следует, что в однородных системах вблизи бифуркации (см. (8.16), (8.17)) вещественная часть p или инкремент системы уменьшается с ростом волнового числа k. Отсюда уже можно сделать вывод (пока интуитивно) о том, что нулевой тон будет поглощать все остальные, т. е. будут выживать лишь синфазные автоколебания. Забегая вперед, отметим, что детальный анализ приводит к тому же заключению. Подчеркнем, что этот вывод справедлив лишь для систем с линейной диффузионной связью и диагональной матрицей $\|D_{ij}\|$. При других пространственных взаимодействиях ситуация может быть существенно иной, однако здесь мы ее обсуждать не будем.

Хотя квазигармонические несинфазные автоколебания в однородных системах представляют ограниченный интерес, их исследование поучительно в методическом отношении и полезно при рассмотрении проблемы синхронизации в неоднородном пространстве (см. гл. 10). Мы проведем его на примере модели (8.15а). Запишем систему (8.15а) в виде (см. [П47, 2])

$$\frac{\partial^2 x}{\partial t^2} + \omega^2 x = 2\delta_0 \left[(1 - x^2)\frac{\partial x}{\partial t}\right] + (D_x + D_y)\frac{\partial^3 x}{\partial t\,\partial r^2}. \qquad (8.20)$$

Пусть $\omega \gg \delta_0$ и условие самовозбуждения (8.17) выполнено. В этом случае наиболее существенную роль играет лишь диффузионный член $(D_x+D_y)\partial^3 x/\partial t\partial r^2 \sim \omega\delta_0$, тогда как два других диффузионных члена в (8.15а) имеют порядок δ_0^2 и здесь отброшены. Последнее справедливо, когда зависимость $x(t, r)$ от координаты r достаточно гладкая *).

Применим для отыскания стационарных решений (8.20) метод медленно меняющихся амплитуд. Решения в виде (8.19), где $A(t, r)$ и $\varphi(t, r)$ — медленные функции времени, подставим в (8.20); при этом получится нелинейное уравнение, связывающее амплитуду и фазу и их производные по t и r. На функции $A(t, r)$ и $\varphi(t, r)$ накладываются дополнительные ограничения, так как мы ввели две

*) Строгое рассмотрение решений системы (8.20) сделано Дворяниновым [3].

неизвестные функции *A* и ср вместо одной *x*. А именно

$$\frac{\partial г}{0\neq} = \text{—cousin}\,(о*+ ф), \tag{8.21}$$

$$\frac{\partial A}{\partial t}\cos(\omega t+\varphi)-\frac{\partial\varphi}{\partial t}A\sin(\omega t+\varphi)=0. \tag{8.22}$$

Уравнения (8.20) и (8.22), в которые произведены подстановки (8.19) и (8.21), разрешаются относительно *dAldt* и *A d<p!dt.* Затем правые и левые части полученных уравнений усредняются за период 2л/со. Описанная процедура приводит к укороченным уравнениям вида

$$\frac{\partial A}{\partial t}=\delta_0\Big(A-\frac{1}{4}\quad / -\frac{1}{2}(D_x-D_y)\left[-\frac{\partial^2 A}{\partial r^2}+A\left(\frac{\partial\varphi}{\partial r}\right)^2\right],$$

$$A\frac{\partial\varphi}{\partial t}=(D_x+D_y)\left[\sim\partial 7\sim 3Г+\frac{1}{2}A\frac{\partial^2\varphi}{\partial r^2}\right]. \tag{8.23}$$

Отыщем значения $\bar{Л}$ (г) и $\bar{ср}$(r), не зависящие от времени, для чего будем считать *dA/dt=d(p/dt=O.* Уравнение для стационарной фазы будет тогда:

$$\frac{\partial}{\partial г}\left(\bar{A}^2\quad \partial г\right)=0, \quad \text{или} \quad \bar{A}^2\frac{\partial\bar{\varphi}}{\partial r}=\text{const}.$$

Граничные условия (8.2) для реактора длиной *L* принимают вид

$$\left.\frac{\partial\bar{\varphi}}{\partial г}\right|_{r=0}=\left.\frac{\partial\bar{\varphi}}{\partial r}\right|_{r=L}=\left.\frac{\partial\bar{A}}{\partial г}\right|_{r=0}=\left.\frac{\partial\bar{A}}{\partial г}\right|_{r=L}=0 \tag{8.24}$$

(они выполняются с точностью до порядка величин $б^2$). Следова тельно, *дц>/дг=0* на протяжении всего реактора. Это значит, что автоколебания во всех точках *r£[0, L]* происходят синфазно.

С учетом тождества д$\bar{ф}$/дг=0 первое уравнение системы (8.23) можно использовать для определения стационарного распределения амплитуды. При *dA/di=0* имеем

$$\frac{d^2\bar{A}}{dr^2}=\frac{2\delta_0}{D_x+D_y}\bar{A}\left(\frac{\bar{A}^2}{4}-1\right). \tag{8.25}$$

Уравнение (8.25) имеет два тривиальных решения: $\bar{Л}=0$ и $\bar{A}=2$ (очевидно, что решение $\bar{Л}=0$ неустойчиво). Остальные решения ищутся из соображений симметрии системы относительно середины отрезка [0, *L].* В самом деле, разумно ожидать таких решений $\bar{Л}$ *(г),* которые принимают на обоих торцах либо одинаковые зна чения A_o, либо на одном конце $Л_о$, а на другом —• A_o. Такие реше ния приводят к эллиптическому интегралу:

$$\int_{A_0}^{\bar{A}(г)}\frac{d\bar{A}}{\sqrt{(A_0^2-\bar{A}^2)(1-A_0^2/8-\bar{A}^2/8)}}=\sqrt{\frac{2\delta_0}{D_x+D_y}}\int_0^r dr. \tag{8.26}$$

Здесь $\bar{Л}$ (г) удовлетворяет уравнению (8.25). Константа $Л_0 = |\bar{Л}(0)| = |/\bar{4}(L)|$ находится из трансцендентного уравнения

$$\frac{\ }{D_x + D_y} L = \frac{(\varkappa)}{\sqrt{1 - A_0^2/8}} = 2nW(A_0), \qquad (8.27)$$

где $x = Л_0(8—Л§)^{-1/s}$ а /С(х) — полный эллиптический интеграл первого рода (я = 0, 1, 2, ...).

На рис. 8.3 построена зависимость ¥($Л_0$). Зная отношение пара метров $28_0/(D_x+D_v)$ и задавая L, по этому графику можно найти величины $Л_o$ для различных *n.* Минимальное значение $¥_{т1п}(Л_0)$ равно я/2. Следовательно, максимально до

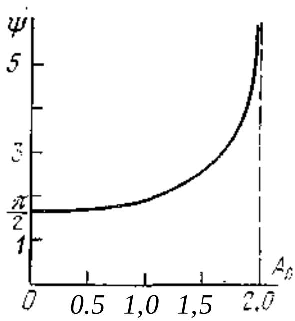


Рис. 8.3. Зависимость $^xУ$ от амплитуды A_o.

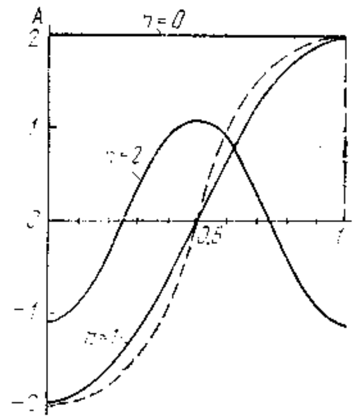


Рис. 8.4. Разрешенные распределения амплигуды в пространстве для системы (8.20) — (8.23).

пустимое значение $л_{тах}$, которое находится из формулы (§5.27), равно

$$n_{max} = \frac{L}{\pi} \sqrt{\frac{2б_л}{D_x + D_w}}. \qquad (8.28)$$

Оно совпадает с величиной n_{max}, определенной из линейной теории (см. формулу в сноске на с. 164).

На рис. 8.4 представлены «разрешенные» формы автоколебаний при отношении параметров 6_0/D = 50$(D_x = D_y = D)$ и $L=\backslash$ $(n_{max} = 2)$. Если при $n=\backslash$ полученное решение еще отличается от косинусоиды, показанной на рисунке пунктиром, то уже при *n=2* этого различия практически нет.

Стационарные решения $\bar{A}_n(г)$ были исследованы на устойчивость относительно отклонений различной формы. Если в качестве начальных условий задать одинаковое отклонение концентраций по всей длине L(n = 0) и одновременно с ним какой либо разрешенный тон колебаний $\bar{A}_n(г)$, то с течением времени «выживают» лишь колебания, происходящие с амплитудой $\bar{Л} = 2$.

Таким образом, мы показали, что модели автоколебательных химических реакций с мягким режимом возбуждения в замкнутых одномерных реакторах не имеют никаких других устойчивых способов поведения, кроме синфазных по всему пространству $r \in [0, L]$ колебаний. Одной из возможных моделей, которая могла бы дать более разнообразные формы распределения устойчивых амплитуд автоколебаний в реакторе, является автоколебательная система с жестким режимом возбуждения. В самом деле, жесткие системы имеют устойчивое состояние равновесия и для того, чтобы возбудить в них автоколебания, им нужно сообщить извне «толчок» конечной величины [П47,4].

Как показано в [П47], при наличии диффузии в автоколебательной системе с жестким режимом самовозбуждения можно наблюдать три физически реализуемых режима. Первый — когда все точки пространства совершают синхронные колебания с амплитудой автоколебаний A «точечного» генератора. Второй — когда все точки пространства находятся в положении равновесия и автоколебаний нет. И, наконец, третий, «квазиустойчивый», режим — когда часть пространства совершает автоколебания с амплитудой, близкой к амплитуде A «точечного» генератора, а в другой части пространства наблюдаются вынужденные колебания. «Квазиустойчивость» означает, что граница между возбужденной и невозбужденной частями системы находится в состоянии «безразличного» равновесия и может смещаться под действием малых возмущений. Отметим, что если вместо распределенной системы рассматривается ее дискретный аналог — цепочка связанных генераторов с жестким возбуждением, то эта граница становится устойчивой по отношению к малым возмущениям и неустойчивой по отношению к возмущениям конечной амплитуды. Последнее обстоятельство может быть важным при изучении автоколебаний в живых клетках, связанных диффузией через соприкасающиеся мембраны.

В целом, можно сделать следующий вывод. В распределенных автоколебательных системах второго порядка как с мягким, так и с жестким возбуждением помимо нулевого тона не существует других устойчивых решений типа «стоячих» волн. Возникают принципиальные вопросы, которые необходимо учитывать при изучении синхронных режимов в реальных системах. Укажем некоторые из них: 1) реальные распределенные кинетические системы неоднородны в пространстве, т. е. скорости процессов в разных точках пространства неодинаковы; 2) изменение колеблющихся кинетических переменных чаще всего носит релаксационный характер; 3) системы могут иметь более чем две независимых переменных; 4) в кинетических системах всегда присутствуют флуктуации, как внутренние, так и внешние. В последующих главах мы покажем, к чему приводит учет всех этих обстоятельств.

В заключение параграфа кратко рассмотрим вопрос о поиске установившихся почти гармонических распределений кинетических переменных в пространстве (или диссипативных структур (ДС)). Почти гармоническими ДС называются такие стационарные решения системы (8.10), которые имеют форму, близкую к косинусоидальной. Они возникают вблизи бифуркации Тюринга, когда от клонение параметра (или нескольких параметров) от бифуркационного значения невелико и может рассматриваться как бифуркационный параметр (см. условие (8.13)). Приемы исследования почти (или квази) гармонических ДС, основанные на методе малого параметра в теории нелинейных колебаний, были развиты в работах Николиса, Пригожина и их сотрудников [П37], а также (независимо) Васильевым [П8, 5] и в работах [6, 7]. Изложим кратко процедуру, с помощью которой можно оценить амплитуду почти гармонической ДС в простейшем случае.

Пусть стационарные решения (8.10) удовлетворяют граничным условиям второго рода на отрезке длиною L. Рассмотрим малый интервал $[k_+, k_-]$ (см. выражение (8.12) и рис. 8.1 и 8.2), такой, что внутри него может находиться лишь одно волновое число k_n ($k_n=\pi n/L$). Бифуркационным значением параметра, например, D_y, будем считать такое $D_y^{(b)}$, при котором k_n совпадает с одним из граничных значений k ($k_n=k_-$ или $k_n=k_+$), и исследуем систему (8.10) при $D_y=D_y^{(b)}+\Delta D_y$, $\Delta D_y \ll D_y$, используя метод малого параметра. Для этого разложим функции $P(x, y)$ и $Q(x, y)$ в ряды по отклонениям от однородного решения $x'(r)=x(r)-\bar{x}(r)$, $y'(r)=y(r)-\bar{y}(r)$ до членов третьего порядка малости включительно. Стационарные значения $x'(r)$ и $y'(r)$ будем искать в виде рядов по малому параметру $\alpha \ll 1$:

$$x'(r) = \alpha x'_0(r) + \alpha^2 x'_1(r)+\alpha^3 x'_2(r) + \ldots,$$
$$y'(r) = \alpha y'_0(r) + \alpha^2 y'_1(r)+\alpha^3 y'_2(r) + \ldots \tag{8.29}$$

Отклонения параметра ΔD_y от бифуркационного значения также представим в виде

$$\Delta D_y = \alpha\gamma_1 + \alpha^2\gamma_2. \tag{8.30}$$

Величины $x'_i(r)$ и $y'_i(r)$ представляются в форме

$$x'_i(r)= \sum_{m=0}^{\infty} A_m^{(i)} \cos k_m r, \quad y'_i(r)= \sum_{m=0}^{\infty} B_m^{(i)} \cos k_m r \quad (i=0,\ 1,\ 2), \tag{8.31}$$

которая обеспечивает граничные условия второго рода. Главный вклад в ряды дают члены с $m=n$, остальные амплитуды $A_m^{(i)}$, $B_m^{(i)}$ (при $m\neq n$) играют роль малых поправок. Подставляя (8.29)—(8.31) в (8.10) и собирая члены при одинаковых гармониках и одинакового порядка, нетрудно получить систему зацепляющихся алгебраических уравнений для величин $A_m^{(i)}$ и $B_m^{(i)}$, параметры которой зависят от γ_1 и γ_2. Величины γ_1 и γ_2 определяются из условия разрешимости алгебраической системы. При этом в достаточно общем случае величина $\gamma_1=0$, а γ_2 выражается через коэффициенты системы (8.10) и, в частности, через коэффициенты при кубичных членах разложения $P(x, y)$ и $Q(x, y)$. По порядку величины $\gamma_2\sim 1$. Указанная процедура приводит к следующему результату:

$$\alpha = \sqrt{\Delta D_y/\gamma_2},$$
$$x'(r) \approx A_n^0 \sqrt{\Delta D_y} \cos k_n r, \quad y'(r) \approx B_n^0 \sqrt{\Delta D_y} \cos k_n r. \tag{8.32}$$

Отсюда видно, что амплитуда почти гармонической ДС пропорциональна квадратному корню из отклонения параметра от бифуркационного значения. Напомним, что такая же зависимость имеет место при мягком возбуждении автоколебаний.

Из (8.32) следует, что мягкое возбуждение ДС возможно лишь при положительном знаке y_2 В противном случае ($y_2<0$) малая гармоническая ДС невозможна. Физический смысл этого прост: гармоническая ДС возникает в случае, когда рост амплитуды, обусловленный неустойчивостью линейного приближения, компенсируется нелинейными членами. В случае, если знаки нелинейных членов таковы, что они не компенсируются, а, напротив, способствуют дальнейшему нарастанию амплитуды (при этом 72<0). имеет место не мягкое, но «катастрофическое» образование ДС большой амплитуды.

§ 4. Классификация автоволновых процессов и основные экспериментальные данные

На основе модели (8.1) даже при п^3 можно описать поведение нескольких качественно отличающихся АВ процессов. В следующих главах строятся конкретные базовые модели для таких процессов. В этом же параграфе мы проведем классификацию АВ явлений и поместим таблицу, суммирующую основные экспериментальные факты.

Список разных режимов АВ процессов с краткими обозначениями, которыми мы будем пользоваться, выглядит следующим образом. 1. Распространение возмущения в виде бегущего фронта (БФ) или бегущего импульса (БИ). 2. Генерация волн автономными источниками импульсной активности: так называемыми ведущими центрами (ВЦ). 3. Синхронные автоколебания во всем пространстве (СА). 4. Квазистохастические волны (КСВ). 5. Диссипативные структуры (ДС) — стационарные неоднородные распределения кинетических переменных в пространстве. 6. Спиральные волны (СВ).

Основные характеристики различных типов АВ процессов и главные требования, вытекающие из достаточных условий их существования, приведены в обзорах [П8, 8—15]. В заключении гл. 11 приводится суммарная таблица достаточных условий существования различных АВ режимов. Здесь поясним только, что ВЦ — это локальная область в гомогенной среде, где генерируются плоские волны в одномерном реакторе трубке и концентрические — в двумерном.

В табл. 8.2, составленной на основании [П8, 8], собраны характерные примеры наблюдаемых на опыте АВ процессов в биологии и химии. Другие примеры, а также описания АВ процессов в физике можно найти в [П1, П8, П37, 16, 17, 19—21]. В таблице не приводятся факты, относящиеся к процессам формообразования. Их удобнее рассматривать в главе 11, посвященной моделям морфогенеза.

Т;¦блица 8.2

Экспериментально наблюдаемые АВ проаессы

Объект	Тип АВ процесса	Скорость БФ или БИ	Характерный размер, длина волны
1*. Окисление броымолоыовой кислоты вприсутствии катализирующих ионов церия или железа. (Реакции Белоусова — Жаботинского)	СА.СВДСВ БИ, ЗЦ, ДС	0.....10 см/с	1—10 мм
2. Аксон кальмара	БФ, БИ	21 М/С	2—6 см
3. Ламелла нормальных мышиных фибробластов	БИ	0,2 мкм/с	10 мкм
4. Яйцо пресноводной рыбы («волна» освобождающегося иона кальция)	БИ	8 мкм/с	
5. Неоднородная активность ферментов в цитоплазме	ДС	0	
6. Плазмодий миксомицета	БИ, СА, СВ	30 мкм/с	3—5 мм
7. Культура ткани из миофибрилл	БИ	50—200 мкм/с	10—20 мкм
8*. Проводящая система сердца	БФ, БИ.ВЦ	25 300 см/с	1,5—150 ел;
9*. Мышца миокарда собаки	БИ	30 см/с	3 см
10. Дельтовидная мышца собаки	БИ	5 м/с	5 см
11. Гладкие мышцы	БИ	5—10 см/с	
12*. Нейронная сеть			
а) быстрые волны	КСВ, БИ	10—50 см/с	2—12 см
б) медленные волны	БИ	2—5 мм/мин	6—25 мм
13*. Популяция амебоподобных клеток	БИ, ВЦ	40 мкм/с	1 см
14. Коралловые полипы	БИ	50 см/с	1 см

Наиболее быстрые процессы связаны с распространением электрических импульсов сигналов. Это нервные импульсы, быстрые волны в нейронных сетях мозга, волны возбуждения в мышцах. Средние скорости процессов наблюдаются в химических реакциях. Малые скорости иногда наблюдаются внутри живых клеток — они связаны с механизмами немышечной подвижности. Конечно, такая классификация условна, так как в биологии трудно отделить электрические явления от химических и т. п. Заметим также, что сравнивать абсолютные значения скоростей распространения возмущений в системах разной природы не вполне правомерно. Нужно знать размер целостной системы L и ее характерное время T. Тогда можно судить и о том, велика ли скорость возмущений по отношению к L/T. В ряде живых систем возможны процессы, имеющие этапы, на которых изменения переменных происходят с сильно различающимися характерными временами (такие системы помечены в табл. 8.2 звездочкой). В них могут осуществляться различные классы АВ процессов.

В частности, интересные и разнообразные АВ процессы происходят в миксомицете Physarum Polycephalum [18] в его плазмоидаль ной стадии. Плазмодий может достигать гигантских размеров, покрывая площадь до 1 $м^2$, оставаясь единой многоядерной клеткой. В развитом состоянии в нем можно наблюдать две зоны: 1) фронтальную пленку, которая пронизывается сетью каналов, 2) сеть трубок тяжей диаметром до 0,5 мм, которые сливаются с каналами фронтальной зоны. Как в пленке, так и в тяжах протоплазма находится в постоянном возвратно поступательном движении. Характерный период колебаний 1 мин, а скорости потока в максимуме достигают 1—2 мм/с. С потоком протоплазмы переносится часть вещества в сторону фронтальной пленки, благодаря чему осуществляется миграция плазмодия. Течения возникают из за действия сократительного актомиозинового аппарата, основу которого составляют сократительные фибриллы, стохастически вкрапленные в стенках тяжей и в активной пленке. С помощью цейтраферной киносъемки можно видеть следующие АВ явления: стоячие волны в изолированных тяжах, бегущие и спиральные волны утолщения во фронтальной зоне (скорость 5—30 мкм/с), перистальтические волны в тяжах и др.

Мы остановились на свойствах этого объекта потому, что он очень удобен для приложения теории АВ процессов и мы будем обращаться к нему в дальнейшем.

ГЛАВА 9

РАСПРОСТРАНЕНИЕ ВОЗМУЩЕНИЙ В ВОЗБУДИМЫХ СРЕДАХ

Все большое разнообразие феноменов распространения возмущений в биологических структурах можно отнести к четырем основным группам. А именно, импульсы возмущений могут возникнуть: 1) в мембранах живых клеток, 2) в коллективах взаимодействующих клеток живых тканей, 3) в распределенных экологических и микробиологических сообществах, 4) в реакторах, где происходят химические или биохимические взаимодействия. Речь здесь идет об активных средах; конечно, в живых организмах существуют и пассивные возмущения типа пульсовых волн в упругих кровеносных сосудах, но они не входят в рамки нашего рассмотрения.

Лучше других экспериментально и теоретически [Ш, П8, П10, П25, П3О, П53, П60] изучены автоволны в живых мембранах разной природы. Здесь имеются в виду нервные волокна — аксоны, процессы в которых достаточно полно описываются уравнениями Хочкина — Хаксли; волокна Пуркинье, по которым распространяются возмущения в сердечной мышце (они описываются уравнениями Нобла), а также волокна скелетных мышц. Чрезвычайно сложные и разнообразные АВ явления разыгрываются в нервных сетях — коллективах нейронов со многими «стохастическими» связями. Значительно меньше известно о волновых процессах в мембранах рецепторных клеток, таких, как зрительные палочки или клетки мембраны среднего уха. Среди прочих АВ процессов бегущие импульсы (БИ) наблюдаются и на мембранах тяжей плазмодия миксомицета.

Наконец, при обсуждении автоколебаний, автоволн и, в частности, бегущих импульсов в биофизике обычно рассматривают кинетику периодических, хотя и не обязательно биохимических, реакций. Как уже отмечалось выше, они интересны глубокими аналогиями химических механизмов, термодинамических закономерностей и соответствующих математических моделей [П20, 1, 2] с автоколебательными системами в биологии.

Что касается распределенных коллективов живых организмов, то наиболее типичным для них является распространение не БИ, а фронтов возбуждения, например, эпидемий, о математических моделях которых пойдет речь в § 1 настоящей главы.

Итак, наблюдаемые процессы распространения возмущений в живых системах весьма разнообразны. Их математические модели, которые обычно строятся на основе комплекса феноменологических соображений, знания активных и пассивных механизмов переноса и т. п., также имеют разную форму. Однако большинство из них — это параболические квазилинейные уравнения типа (8.1). Ниже мы рассмотрим БИ, определяемые решениями достаточно общих базовых моделей, поясняя каждый раз смысл переменных и параметров для АВ процессов разной природы. Вывод таких уравнений, как правило, не входит в нашу задачу. Поэтому интересующегося читателя мы будем отсылать каждый раз к соответствующим литературным источникам.

Начнем рассмотрение свойств базовых решений с классической задачи о «распространении генов», которая была поставлена Колмогоровым, Петровским и Пискуновым в 1937 г. [3].

§ 1. Распространение фронта возмущения

Вслед за авторами [3] будем считать, что на некоторой территории особи с доминантным признаком А распространены с некоторой концентрацией x $(0 \leq x \leq 1)$: x — это вероятность встретить особь с признаком А. Будем далее считать, что особи с доминантными признаками (АА и Аа) имеют преимущество в выживании над особями с признаками аа. Математически это значит, что вероятность выживания особи с доминантным признаком в $1+a$ раз больше вероятности выживания особи аа. При этом a обычно очень малое число $(a \ll 1)$. Тогда с точностью до членов порядка a^2 приращение концентрации x без учета диффузии генов в пространстве за одно поколение выражается формулой

$$\Delta x = ax(1-x)^2 = F(x). \qquad (9.1)$$

Будем считать для простоты пространство одномерным, а начальную концентрацию особей с признаком А на заданном отрезке $[0, L]$ (в частности, $[-\infty, +\infty]$) неодинаковой. Будем также считать, что в промежутках между рождением и размножением особи могут случайно перемешаться (или диффундировать) на этом от резке. Тогда легко можно показать, что справедливо следующе* уравнение для изменения концентраций:

$$\wedge\wedge D^d\wedge + ax\{\backslash\ xf. \qquad (9.2)$$

Это уравнение является частным случаем более общего уравнения (8.1) при п= 1, причем функция $F(0)=F(L)=0$. Авторы [3] рассматривали случай, когда /•" (x)>0 (кривая / на рис. 9.1). Вообще говоря, $F(x)$ может быть и знакопеременной (кривая //).

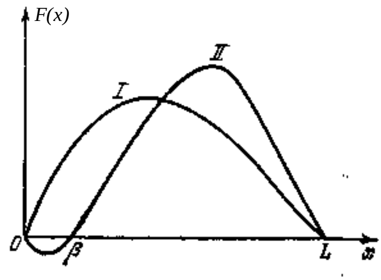


Рис. 9.1. Два типа зависимости функции $F(x)$ соответствующих беспороговому (I) и пороговому (II) распространению фронта волны β— пороговое значение).

Если особи АА и Аа в начальный момент сконцентрированы в полупространстве (—с», 0), то в процессе размножения и диффузии они будут распространяться по всему пространству. Естественно ожидать, что фронт такой волны будет иметь характерную ширину /* и некоторую скорость $\bar{v}$. В работе [3] были получены важные результаты:

1. Асимптотически устойчивая скорость распространения фронта есть

$$\bar{v} = 2\sqrt{F'(0)\,D} = 2\sqrt{\alpha D}. \qquad (9.3)$$

2. Ширина фронта

$$l_* \sim \sqrt{D/F'(0)} = \sqrt{D/\alpha}. \qquad (9.4)$$

3. Возмущение может двигаться со скоростью $v>\bar{v}$. Физически это возможно, так как невозмущенная часть пространства неустойчива к любой положительной флуктуации. В самом деле, случайно занесенная особь А в любой точке может дать очаг распространения доминантного гена.

Перечисленные результаты были получены с помощью введения автомодельной переменной

$$i\backslash \doteq r\pm vt \qquad (9.5)$$

или, что то же самое, рассмотрения решений уравнения (9.2) в движущейся со скоростью ±и системе координат *). Для автомодельной переменной вместо уравнения (9.2) в частных производных получается уравнение в обыкновенных производных

$$\frac{d.}{dx\backslash} \quad \frac{dW}{tfrj} \quad \pm vW - F(*). \qquad (9.6)$$

Исключая из этой системы аргумент ц, получим

$$DW\frac{dW}{dx} \pm vW + F(x) = 0. \qquad (9.6a)$$

---

*) В работе Данилова [4] групповым методом найдены целые классы решений уравнений типа (9.2).

Стационарному распространению фронта волны соответствует реше ние (9.6), удовлетворяющее краевым условиям

$$W(0)=W(1)=0. \qquad (9.7)$$

Таким образом, для определения *v* необходимо решить краевую задачу (9.6), (9.7) на собственные значения.

Если функция *F(x)* знакопеременна или задана кривой // (см. рис. 9.1), то существует единственная скорость распростране ния фронта. Действительно, те части пространства, где сначала нет особей с геном А, защищены от случайного «заражения» некоторым порогом р.

В общем случае краевую задачу аналитически решить не удается. В частном случае задания *F(x)* в виде полинома от *x* это возможно. Ниже мы будем пользоваться выражением для *F(x)* в виде

F(x)=у [х—m^Цх—m^уЩх—m^у)], (9.8)

где *у* — некоторый параметр. Тогда легко показать 15, 6], что ста ционарная скорость распространения фронта

v= ± *VDy~i2* К *(у)* + $m_з$ *(у)* — $2m_г$ *(у)].* (9.9)

Профиль фронта определяется формулой

^ФР Сп) = $\frac{mx}{2}$ — $\frac{m2 \quad m3}{2}$ th 3 j ^ , (9.10)

где 1_0 = ± **2J/ "2/ Y** (m$_3$—*щ),Цо*— произвольная постоянная, зави сящая от начальных условий.

На фазовой плоскости *W, x* для уравнения (9.6а) при знакопере менной функции *F(x),* заданной (9.8), получается следующая каче ственная картина возможных траекторий (рис. 9.2). Особые точки *1,2* и *3* соответствуют нулям функции *F(x).* При этом сепаратриса, идущая из седловой точки / в седловую точку *3,* определяет форму фронта возмущения и стаци онарную скорость $\bar{v}$.

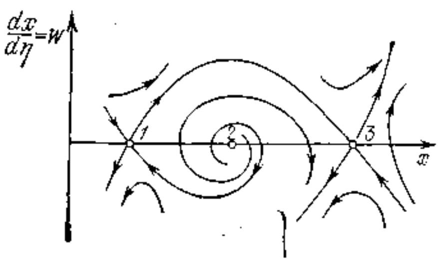


Рис. 9.2. Фазовый портрет системы (9.6).

Важно отметить, что ско рость фронта увеличивается вместе сростом произведения коэффициента диффузии *D* на коэффи циент у, определяющий «крутизну» полинома в нулевых точках. Если функция *F(x)* симметрична относительно оси *Ox,* то скорость $\bar{у}$ = 0 *(m_1+m_2—$2m_3$=0).*

§ 2. **Базовая** модель релаксационных возбудимых сред

Хотя уравнение с одной переменной типа (9.2) до сих пор ин тенсивно исследуется и находит все большее применение, для мате матической биофизики более общей базовой моделью является система второго порядка, в которой выделены быстрая x и медлен наг, y переменные:

$$\varepsilon \frac{\partial x}{\partial t} = P(x, y) + D_x \frac{\partial^2 x}{\partial r^2}, \qquad \frac{\partial y}{\partial t} = Q(x, y) \qquad (9.11)$$

Основные требования, предъявляемые к базовой модели,— это возможность с ее помощью качественного предсказания бифур каций, скачков, неустойчивости в те чении исследуемого процесса во вре мени и пространстве, определения его поведения в зависимости от парамет ров.

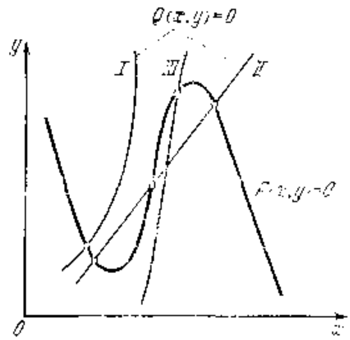


Рис. 9.3. НУЛЬ ИЗОКЛИНЫ базово.1 модели (9.11).

Будем считать, для простоты, что связь в пространстве осуществляется только за счет быстрой переменной x, система (9.11) безразмерна, масштабы характерных времен таковы, чти $\varepsilon \ll 1$, а x и y в области их нзменеьья име ют одинаковые по порядку макси мальные значения. «Топология» фа зового портрета системы (9.11) по казана на рис. 9.3. Нуль изоклина $P(x, y) = 0$ представляет собой S об разную зависимость $x(y)$. Нуль изоклина $Q(x, y) = 0$ может по разному пересекать кривую $x(y)$. В точечной системе, соответствую щей системе (9.11), в случае / осуществляется ждущий режим, в слу чае // — триггерный режим, а в случае /// — автоколебательный режим.

Остановимся теперь на биофизическом смысле переменных x и y для разных активных сред.

Как показано в монографии 1П25], система (9.11) достаточно хо рошо описывает распространение БИ в живых мембранах, кото рые более подробно изучаются с помощью уравнений Хочкина — Хаксли и Нобла. (Эти системы значительно сложней, чем (9.11), так как имеют по четыре независимых переменных и решаются на ЭВМ.) Для аксонов и волокон Пуркинье в базовых моделях (9.11) x представляет собой изменение мембранного потенциала, а медлен ная переменная y пропорциональна проводимости мембраны для ионсв калия. Нелинейная функция $P(x, y)$ является вольт ампер ной характеристикой полного ионного тока через мембрану — нат риевого, кальциевого и калиевого:

$$P(x, y) \sim I_{Na}(x) + I_{Ca}(x, y) + I_K(x, y).$$

Переменная y пропорциональна изменению одного лишь калиевого тока. Величина я для случая распространения БИ по аксону боль ше, чем для волокон Пуркинье. В обоих случаях она мала ($\varepsilon \ll 1$), так как обратно пропорциональна большому времени установления калиевого тока и увеличивается с ростом температуры. Яснотакже, что D_y пренебрежимо мало по сравнению с D_x.

Математическое описание нейронных сетей с помощью кинетических моделей ведется сейчас широким фронтом. Некоторые итоги таких исследований подведены в [П3О].

Перечислим главные трудности, имеющиеся на пути построения математической теории нервных сетей. Во-первых, эти системы состоят, как правило, из разнородных нейронов, связи между которыми осуществляются с помощью случайной сети отростков дендритов. Во-вторых, в нервных тканях могут распространяться как сигналы возбуждения, так и торможения. В-третьих, ответная реакция нейрона зависит не только от величины возбуждающего потенциала, который его достигнет, но и от индивидуального порога срабатывания нейрона. В-четвертых, эти пороги срабатывания определяются предысторией процесса.

В целом нейронная сеть неоднородна и описывается сложными нелинейными интегродифференциальными уравнениями, хотя в их основе лежит уравнение для быстрой переменной — электрического потенциала. С другой стороны, параметры моделей нервных тканей, которые должны определяться из опыта, известны значительно хуже, чем в моделях Хочкина — Хаксли и Нобла. И все же одной из простейших моделей непрерывной нервной сети, состоящей из возбуждающих и тормозящих нейронов, является однородная модель, которая описывается базовой системой (9.11) (см. работы [7, 8]). В этом случае x и y имеют смысл числа волокон дендритов в активном состоянии, приходящихся на единицу «объема» сети в аксонных деревьях возбуждающих и тормозящих нейронов соответственно.

Для моделей АВ реакций быстрой является автокаталитическая переменная, а медленная переменная пропорциональна концентрации катализатора. Для химических АВ реакций величина е~0,001. Заметим, что автоколебательные химические реакции описываются более точно системами третьего порядка. Для этого в базовую модель (9.11) добавляется еще одно уравнение для второй медленной переменной, что позволяет объяснить такие интересные АВ режимы, как ведущие центры (см. § 6 настоящей главы).

§ 3. Стационарные бегущие импульсы

Так же, как для случая задачи о распространении фронта возмущения, важнейшими вопросами, на которые должно ответить исследование решений базовой модели, являются вопросы о скорости, форме и устойчивости стационарного БИ. Как решается эта задача, мы покажем на примере так называемой системы Фитц — Хью — Нагумо (ФХН), которая выглядит следующим образом:

$$D_x \ldots F(x, y) \ldots - x \ldots + x \ldots y \ldots (x, y),$$

$$\frac{\partial y}{\partial t} = x - by + a = x - 0{,}8y + 0{,}7 = Q(x, y),$$

и является хорошей моделью для изучения БИ в нервном волокне [9, П8]. Фазовая плоскость точечной системы ФХН показана на рис 9.4. Точка пересечения главных изоклин (точка *О)* — устойчивый узел с координатами $\bar{x}$ и $\bar{y}$. Пусть начальные условия таковы, что *уф)=у,* а х(0)>л $_{пор}$. Тогда произойдет быстрый (за время ~е) скачок из начальной точки *D* в точку С, затем изображающая точка

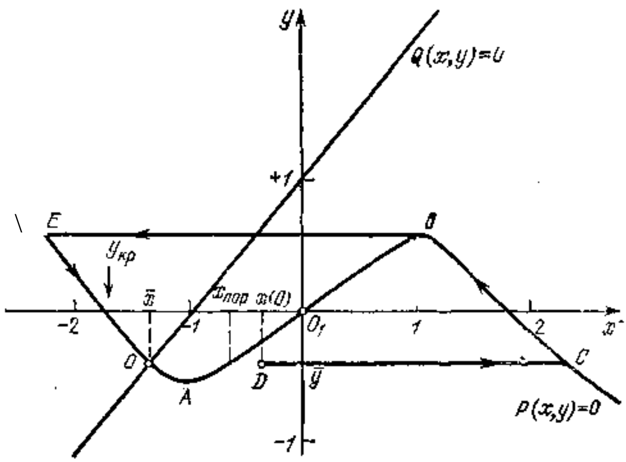


Рис. 9.4. Фазовый портрет точечной системы ФХН (9.12).

будет медленно двигаться от С до В. В точке *В* произойдет срыв медленного движения и система «мгновенно» (по быстрой траектории *ВЕ)* перейдет на левую ветвь изоклины *Р(х, у)=0.* Затем она медленно возвращается от £ до О. В результате в системе генерируется почти прямоугольный импульс с резкими передним и задним фронтами. Заметим, что если $x_{пор}>x(0)>\bar{x}$, то изображающая точка мгновенно вернется в состояние равновесия. Как мы увидим в дальнейшем, в распределенной системе (9.12) могут сформироваться два БИ: один устойчивый, соответствующий траектории *DCBEO* точечной модели, и другой неустойчивый, который соответствует возврату изображающей точки в «О» при $x_{ПО9}>x(0)$.

Теперь обратимся к уравнениям (9.12) в частных производных. Если по координате *г* имеется диффузионная связь лишь по быстрой переменной *х,* то, не ограничивая общности, уравнения (9.12) можно записать в виде

$$dx/dt_1 = F(x)-y + d'x/dr\backslash \quad dy/dt\hat{}eix - by+a). \qquad (9.13)$$

Здесь *ti—t/&.*

Для изучения стационарного БИ так же, как и в § 2, воспользуемся автомодельной переменной (9.5) *ц=г—vt$_x$*. Тогда из (9.13) получаем систему третьего порядка в обыкновенных производных

$$\frac{dx}{d\eta} = W, \quad \frac{dW}{d\eta} = -(F(x) - y + vW), \qquad = \hat{}(by\sim x\ a). \qquad (9.13а)$$

Исследованию решений этой системы посвящено большое число ра бот, хороший обзор которых дается в [9].

Приведем без доказательства основные результаты изучения уравнений ФХН (9.13а) в фазовом пространстве *(х, у, W)* для слу чая, когда параметр *Ь=0.*

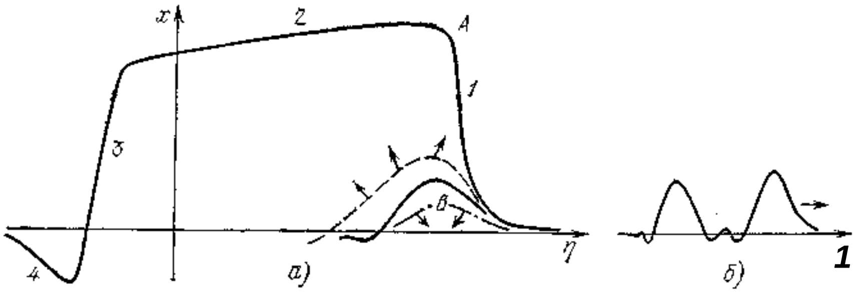


Рис. 9.5. *а)* Бегущий импульс в системе ФХН — А — устойчивый, В — неустой чивый. Штриховой линией показаны возмущения, релаксирующие к равновесному состоянию, либо к устойчивому БИ. б) Квази стохастические волны в системе ФХН [28].

1. Имеются два решения, описывающие распространение одного устойчивого и одного неустойчивого БИ (рис. 9.5, *а),* соответствую щие двум значениям скорости *v* (кривые *А* и *В).* В устойчивом БИ можно выделить несколько участков: *1* — резкий передний фронт, *2* —• медленно убывающая вершина, *3* — резкий задний фронт

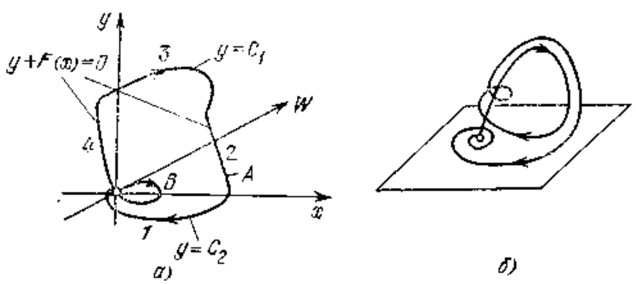


Рис. 9.G. *а)* Гомоклинические фазовые траектории, соответствующие БИ в трех мерном фазовом пространстве *(W, х, у)* для системы (9.13) [8]; С,, C_2 — констан ты при 8 <^ 1. Цикл А соответствует устойчивому состоянию, *б)* Фазовые тра ектории квазистохастических волн [28].

и *4* — медленная релаксация в исходное состояние. Отдельные участки устойчивого БИ соответствуют отрезкам гомоклинической траектории *А* *) в трехмерном фазовом пространстве *(W, х, у)* (рис. 9.6, а), *1 и 3* — участки быстрых движений для переменной *х, 2 и 4* — медленных. Участки траектории У_и *3* при е > 0 лежат на поверхностях, близких к плоскостям *уг=у* и $y_2=F(x_2)$, где x_2, y_2 — координаты точки *В* на изоклине *Р(х, у)* (см. рис. 9.4).

*) Гомок линическая траектория — это траектория, выходящая из седла и возвращающаяся в это же седло.

Замкнутая гомоклиническая траектория *В* на рис. 9.6, *а* соответствует неустойчивому БИ. На рис. 9.7 показана зависимость скоростей устойчивого и неустойчивого БИ от параметра е. При значении $е > 8_{кр}$ гомоклинических траекторий не существует.

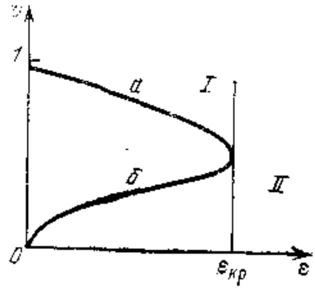


Рис. 9.7. Зависимость скорости *v* распространения стационарных БИ от степени релаксационности е: / — область стационарных БИ, // — декрементная область, *а* — устойчивая и *б*—неустойчивая ветви кривой [8].

2. Для установившегося БИ скорости переднего и заднего фронтов должны быть одинаковы. Они находятся согласно следующей схеме вычислений. Решение системы (9.13а) в области быстрого переднего фронта ищется в виде рядов

$$v = v_0 + \varepsilon v_1 + \varepsilon^2 v_2 + \ldots,$$
$$x(\eta) = x_0(\eta) + \varepsilon x_1(\eta) + \varepsilon^2 x_2(\eta) + \ldots,$$
$$y(\eta) = y_0(\eta) + \varepsilon y_1(\eta) + \varepsilon^2 y_2(\eta) + \ldots$$

Подставляя эти ряды в (9.13а) и приравнивая члены при одинаковых степенях е, получим цепочку уравнений для участков быстрых движений:

$$\frac{d^2x_0}{d\eta^2} + v_0 \frac{dx_0}{d\eta} + F(x_0) - y_0 = 0, \qquad y_0 = \text{const},$$
$$\frac{d^2x_1}{d\eta^2} + v_0 \frac{dx_1}{d\eta} + x_1 F'_x(x_0) - y_1 + v_1 \frac{dx_0}{d\eta} = 0, \qquad (9.14)$$
$$\frac{dy_1}{d\eta} = -\frac{x_0 + a}{\ldots},$$
$$\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots$$

Величину скорости в нулевом приближении $и_0$ легко найти, решая первое уравнение системы (9.14), которое ничем не отличается оі уравнения для фронта возмущения (9.6). Также путем интегрирования находится поправка $у_х$.

3. Отметим также, что система ФХН при определенных параметрах испытывает бифуркацию, которая приводит к появлению в нуле сложной особой точки типа седло фокус. При этом траектории в фазовом пространстве *{W, x, y)* могут иметь сложный «многообходный» характер. Соответствующие последовательности БИ носят признаки квазистохастичности и состоят из больших выбросов с различным числом малых осцилляции между ними (см. рис. 9.5, *б* и 9.6, *б)*.

Мы видим, что нахождение гомоклинической траектории и отыскание скоростей даже для установившихся БИ — не простые задачи. Тем более, что найденная форма БИ требует еще испытания на устойчивость (см, [9]). Ниже мы рассмотрим, как найти приближенно с помощью более простого метода стационарный БИ и как изучить процесс его установления. При этом базовая модель берется в более общем виде, чем система ФХН.

§ 4. Процесс установления бегущего импульса

В. Г. Яхно с помощью простого качественного метода разделения движений на быстрые и медленные смог исследовать самые различные случаи распространения БИ и процессов их установления (см. обзоры [5, П81). Впервые такой метод был применен Хохловым для гиперболических систем [10].

Согласно этому методу в базовой модели (9.11) на быстром этапе движения за время порядка s функция $Q(x, y)$ не успевает измениться. Поэтому на этом этапе, который описывает передний фронт БИ, базовую модель можно представить в виде

$$\frac{\partial x}{\partial t_1} - D_x \frac{\partial^2 x}{\partial r^2} = P(x, y) = F(x) - y. \qquad (9.15)$$

Здесь $t_1 = t/\varepsilon$ — «быстрое» время, y — параметр. Заметим, что (9.15) почти совпадает с уравнениями первого приближения (9.14). Для медленных этапов становления БИ в (9.11) можно пренебречь членом $\varepsilon(dx/dt)$, тогда получим

$$D_x \frac{\partial^2 x}{\partial r^2} = P(x,y), \qquad \frac{\partial y}{\partial t} = Q(x,y). \qquad (9.16)$$

Решая уравнения (9.16), получим $x = \psi(r, t)$, $y = \varphi(r, t)$. Далее функцию y как неизменный параметр подставляем в быстрое уравнение (9.15), откуда находим скорость фронта БИ. Заметим, что это упрощение не снимает всех вычислительных трудностей и, вообще говоря, остается необходимость использования ЭВМ.

К упрощению базовой системы можно подойти и с точки зрения выделения быстрых и медленных изменений x и y в пространстве. Дело в том, что в задачах диффузии можно выделить характерную, или так называемую диффузионную, длину

$$L_{диф} = \sqrt{DT}, \qquad (9.17)$$

где T — характерное время процесса. Если характерные масштабы изменения x и y велики по сравнению с диффузионной длиной, то от системы (9.11) можно перейти к точечной модели. В этом случае x и y изменяются при всех r синхронно и синфазно.

Итак, из уравнения (9.15) можно определить скорость распространения фронта БИ как функцию параметра y — значения медленной переменной в районе локализации фронта. Если $P(x, y) = F(x) - y$, а $F(x)$ — полином третьей степени, то скорость $v(y)$ будет определяться по формуле (9.9). Функция $v(y)$ также находится достаточно просто, если $F(x)$ аппроксимируется отрезками прямых. Яхно получил выражение $v=v(y)$ для случая, когда $F(x)$ представляется полиномом пятой степени [5], при этом решения ба зовой системы более точно описывают распространение нервных импульсов.

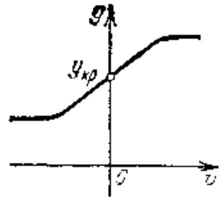


Рис. 9.8. Зависимость скорости фронта от медленной переменной v

Рассмотрим с помощью качественных представлений процесс формирования и рас пространения БИ в возбудимой среде в жду щем режиме. Пусть изоклина $P(x, y)$ представ ляет собой симметричную S образную кривую, а узловая точка равновесия расположена так же, как и в системе ФХН (см. рис. 9.4). Тогда функция $v(y)$ обязательно меняет знак (рис. 9.8). Обозначим через г/$_{кр}$ значение y, при котором происходит изменение знака. Зада дим начальное возмущение х(0, $г)$ и $y(0, г)$ на участке протяженностью больше диффузионной длины £$_{ди}$фф Пред положим, что л;(0, г)—достаточно плавная функция г, причем

$$\max x(0, г) = x(0) > x_{пор}, \quad а \quad y(0, г) = \bar{y} = \mathrm{const}.$$

Тогда процесс формирования БИ может быть разделен на не сколько стадий, а) Начальный профиль возмущения за время Л^~Б принимает почти прямоугольную форму. Действительно, так как начальное возмущение гладкое, каждая точка, где $x(0, г)>x_{пор}$, на фазовой плоскости ведет себя независимо от других (см. рис. 9.4). Иными словами, на первой стадии работают «точечные» уравнения системы (9.11). Края образовавшегося импульса формируются в стационарные фронты, которые распространяются симметрично вправо и влево. Поэтому достаточно проследить эволюцию импульса в одном направлении, б) Передний фронт БИ движется с постоянной скоростью $v(\bar{y})$, его вершина или «плато» формируется независимо в каждой точке. Когда система в медленном движении достигает точки B, происходит срыв по быстрой траектории BE и появляется новый стационарный фронт — спад БИ. Он движется в ту же сто рону, что и передний фронт со скоростью $v=v(y_B)$. (Заметим, что положительный перепад со скоростью $v(y_B)$ двигался бы в противо положную сторону!) Процесс формирования импульса для этого случая показан на рис. 9.9. Длительность плато образовавшегося таким образом БИ можно определить по формуле

$$m(x_c, \quad x_в) \sim \int_{x_C}^{x_B} \frac{dF(x)}{Qly(x), \quad x]},$$

так как для медленных движений гладкой вершины справедливы точечные уравнения (9.11) при е^ О. Начальная длина БИ соот ветственно равна

$$l_{H}*4 = v(\bar{y})r(x_c, \quad x_h)$$

При симметричном виде $y==F(x)$ скорость (по модулю) $|u(x_p)|>$ $>|v(x)|$. Поэтому длина БИ сокращается, задний фронт постепенно догоняет передний, пока при некотором значении и (г/*) БИ не приобретает свою стационарную форму. При медленном движении по участку изоклины от точки $(x\%, y\%)$ до точки O формируется длинный хвост БИ.

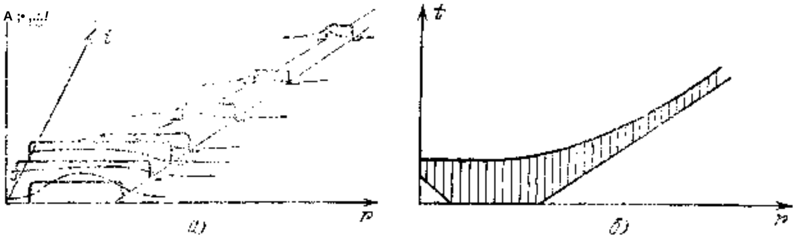


Рис. 9.9. Процесс формирования БИ при $y<y_{кр}$. *а)* Профили x (сплошная линия) и y (штрих пунктирная линия) в разные моменты времени, *б)* Формирование БИ на плоскости *(г, t)*; заштрихованная область соответствует возбужденному состоянию.

Если $\max x(0)<ix_{nov}$, то в системе возникнет неустойчивый БИ, такой же самый, как и в системе ФХН (см. кривые *В* на рис. 9.5 и 9.6). Совершенно другое поведение будет в случае, когда узловая особая точка лежит выше критического значения $(\bar{y}>y_{KV})$ При этом начальное возмущение даже при большой величине схлопывается за конечный промежуток времени.

§ 5. Краткий обзор задач с бегущими импульсами

В этом параграфе мы приведем краткий обзор задач, которые решаются на основе базовой модели (9.11), при этом в большинстве случаев будут использоваться качественные методы.

1. Изучаются процессы установления отдельных БИ и генерации их последовательностей в активных средах, обладающих триггерными и автоколебательными характеристиками. Особое место среди этих задач занимает проблема пространственной синхронизации релаксационных колебаний, которая излагается в гл. 10.

2. Чрезвычайно важно для конкретных приложений в физиологии и медицине определить способы оптимального управления топологией фазовой плоскости. При этом управляющие параметры могут определяться, например, воздействием лекарственных препаратов. Эти вопросы наиболее полно обсуждаются в монографии [П25].

3. Изучается взаимодействие БИ, например, при пересечении нервных волокон или при параллельном их расположении [П3О].

4. В двумерном пространстве базовая модель позволяет исследовать режимы возникновения спиральных волн ревербераторов. Это дает возможность понять механизмы нарушения синхронных ритмов работы сердечной мышцы и определить условия возникновения патологического режима фибрилляций [П25]. В частности,

возможно оценить размеры ядра спиральной волны и величину ее угловой скорости [11].

5. Интересные проблемы возникают при экспериментальном и теоретическом исследовании последовательноетеп БП в возбуди мых средах. Например, известно, что скорость БИ в перяном во локне зависит от времени, прошедшего после прохождения преды дущего импульса. Качественные решения, полученные на основе базовой модели, позволили понять это явление и указать на харак тер нелинейности вольт амперной зависимости возбудимой мембра ны, которая приводит к этому эффекту. А именно, зависимость *v (y)* должна быть немонотонной [5, П8]. В физиологии в настоящее время известен целый ряд экспериментальных данных, подтверж дающих возможность немонотонной зависимости *v(y)*. Укажем, например, на работы, свидетельствующие о подобной зависимости скорости БИ от величины медленного ионного тока через мембрану сердечного ЕОЛОКНЭ [12].

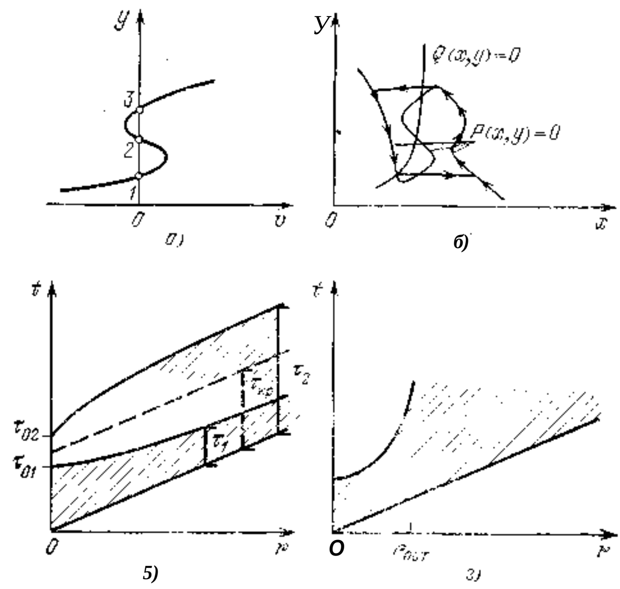


Рис. 9.10. Распространение БИ в случае немонотонной зависимости *v(y)*. *а)* За висимость и *(y)* с критическими точками (*/*, *2* и *3*). *б)* Нуль — изоклины системы, в) Формирование БИ в зависимости от длительности начального возмущения. *г)* Остановка заднего фронта БИ [П8].

В распределенных средах с такими свойствами возможно фор мирование нескольких различных стационарных БИ [13]. На рис. 9.10, *а* показан пример немонотонной зависимости *v(y)*, которая имеет три критические точки. Соответствующий фазовый портрет показан на рис. 9.10, *б*. Видно, что изоклина медленных движений *P (x, y)=0* имеет участки неоднозначности. На рис. 9.10, а пока заны примеры формирования БИ с разными длительностями: если начальное возмущение по длительности меньше некоторого крити ческого ($\tau_{O}1<\tau_{кр}$), то в системе возникает БИ малой длительности Tj̈ если же $\tau_{O2}>\tau_{кр}$, то рождается БИ с длительностью τ_2. Кроме того, при определенных условиях возможна остановка заднего фрон та (спада) (рис. 9.10, г). Немонотонной зависимостью *v(y)* можно объяснить экспериментально наблюдаемое раздвоение и чрезмерное укорочение сердечного потенциала действия при высокочастотной стимуляции или при действии на волокно некоторых лекарственных препаратов [14]. Здесь, однако, необходимо предупредить, что сама немонотонность *v(y)* может быть объяснена неоднозначно, т. е. не обязательно так, как показано на рис. 9.10, *б*. Поэтому для обосно вания базовой модели всякий раз нужна тщательная аргументация.

6. Решая задачи о распространении в неоднородной среде, можно изучить характер неоднородности и ее местонахождение по изменению скорости серии следующих друг за другом БИ. Это пример «обратной задачи», когда активная среда исследуется по свойствам возбуждения [15].

7. Эбелингом с сотрудниками изучены простейшие модели, в которых могут существовать бистабильные режимы. В результате естественных флуктуации в малых объемах с размерами порядка диффузионной длины существует малая вероятность образования зародыша «новой фазы». Впоследствии от таких зародышей распро страняется фронт возмущения, переводящий в новое состояние систему в соседних частях пространства [16, П68].

8. Начиная с работ Винера и Розенблюта [17], Гельфанда и Цет лина [П60, 18] возбудимые среды широко изучаются с помощью так называемых «аксиоматических» моделей.

В простейшем варианте аксиоматической теории активная среда состоит из дискретных элементов — конечных автоматов. Она крат ко может быть охарактеризована следующей системой аксиом, а) Каждая точка среды с координатой *г* способна к возбуждению, которое является мгновенным. В течение времени T_R после момента возбуждения точка возбуждаться не может (величина T_R называет ся временем рефрактерное™), б) Возбуждение может распростра няться в среде со скоростью $v(t, r)=v\ h(t, г)]$, где $x(t, r)$ — время, прошедшее с момента последнего возбуждения точки *г*. Распростра нение возбуждения невозможно по областям, находящимся в фазе рефрактерности. в) Каждая точка среды может обладать спонтанной активностью. Это значит, что через время *T* после последнего воз буждения точка снова спонтанно возбуждается. Ясно, что $T>T_R$.

Показано, что в такой среде может происходить одностороннее распространение БИ. При определенных значениях параметров процессы во всем пространстве происходят синхронно. Далее было показано, что если периоды колебаний элементов среды отличаются, то вся среда синхронизуется самым высокочастотным элементом. В последнее время созданы двумерные модели возбудимых сред, на которых были предсказаны явления, наблюдаемые при распростра нении волн в возбудимой системе сердца и в опытах Жаботинского —• Заикина (например, ревербераторы) [П20, П25].

Для применения аксиоматической теории не требуется деталь ных знаний о кинетике реальных объектов. Другим важным досто инством этого подхода является возможность рассмотрения широ кого класса задач в общем виде и простота машинного эксперимента. Однако всегда встает вопрос об адекватности описаний явлений ак сиоматическими моделями. Математически вопрос о соответствии аксиоматических и динамических моделей решается рядом теорем, которые, в частности, утверждают, что любой дискретный автомат динамически представим. Обратное утверждение, вообще говоря, не верно [19]. На практике необходимо из динамических свойств то чечной базовой модели и знания матрицы коэффициентов диффузии *Dij* постулировать свойства дискретных автоматов. Попытки такого рода делаются, например, в работах [П25, П47, П60, 20—22]*). Таким образом, базовые модели позволяют уточнить аксиоматику и области применения результатов для моделей, строящихся на основе сетей из конечных автоматов.

§ 6. Автономные источники волн в гомогенной активной среде

В нашей книге уделено много места процессам самоорганизации в активных кинетических системах, а именно, образованию дисси пативных структур — стационарных во времени и пространстве распределений кинетических переменных. Однако проблема само организации в распределенных термодинамически неравновесных средах может истолковываться много шире. Как опытные данные, так и современная теория АВ процессов свидетельствуют в пользу существования устойчивых пространственно временных режимов, отличных от синхронных и синфазных во всем пространстве авто колебаний. Какие же автономные динамические режимы в живых объектах и в химической кинетике известны на практике? Это преж де всего режимы ведущих центров (ВЦ), которые целесообразно разбить на три класса: а) ВЦ, который обычно называется «пейсме кером»,—• он возникает в неоднородной по пространству системе, б) ВЦ типа «эхо» и в) ВЦ, стабилизированные в пространстве и во времени. Начнем рассмотрение с пейсмекера.

а) Пусть во всем пространстве, за исключением небольшого изо лированного участка, осуществляются синхронные автоколебания с некоторой частотой со. В изолированной подобласти находится генератор кинетических переменных с частотой $со_0$ Если включает ся слабая связь между генератором и остальным пространством, то во всей системе начинают распространяться автоволны. Переход ный процесс приводит либо к синхронным во всем пространстве колебаниям с частотой, близкой к $со_0$, либо к сложному режиму биений. Пространство может быть и ждущей активной средой. Тогда задача сводится к уже рассмотренной выше (в §§ 3, 4). Режим пейс

*) Напомним также, что в § 6 гл. 2 и в гл. 7 мы обсуждали работы болгар ских ученых Цанева и Сендова, которые объединили два подхода— динамических моделей и теории дискретных автоматов.

мекера, или водителя ритма, играет важную роль при моделировании работы синусного узла сердца [121 агрегации колоний слизевиков 1231.

б) Режим «эхо» (взаимный перезапуск соседних элементов возбудимой среды) был обнаружен на аксиоматической модели [П251. Затем он был сконструирован и в распределенной кинетической системе. Строгую качественную теорию «эха» построить трудно. Обычно качественные соображения дополняются машинным экспериментом. Основным условием осуществления «эха» в двухкомпонентной релаксационной модели типа (9.11) является остановка фронта возбуждения. Для этого должен быть выбран соответствующий вид зависимости *v(y)*.

Эта задача рассмотрена Яхно (см. [5, 24]). Им показано, что на основе базовой модели (9.11) в ее различных режимах: автоколебательном, триггерном или ждущем, возможно деление остановившегося фронта и распространение в обе стороны от точки стартинга бегущих импульсов. В общем случае условием возникновения БИ является наличие вблизи точки стартинга начального возмущения, которое занимает по координате *r* отрезок, больший критического.

Другой пример периодического деления фронта возбуждения показан на рис. 9.11, взятом из работы [П81. В этом случае, как и для

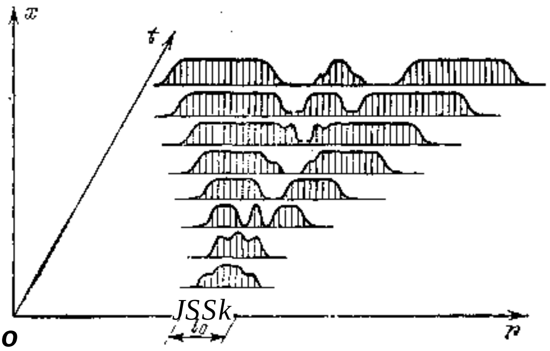


Рис. 9.11. Пример периодического деления фронта возбуждения *x(r, t)*. Для развития процесса необходимо, чтобы $l_0 > l_{ст}$.

других моделей «эхо», малые отклонения значений параметров Oi специально подобранных приводят к разрушению источника после генерации нескольких БИ. Таким образом, периодический режим работы одномерного источника «эхо» оказывается не грубым режимом относительно вариации параметров системы. В частности, его разрушение происходит при уменьшении размеров области стартинга до величины порядка длины фронта возбуждения. Как ведет себя «эхо» в двумерных средах и какова его роль в образовании различных патологических режимов в моделях возбудимости сердечной мышцы — эти проблемы рассматриваются в монографии [П25].

в) В гомогенной активной среде могут спонтанно возникать самоподдерживающиеся локализованные стабильные источники автоволн — так называемые ведущие центры (ВЦ). Наиболее четко экспериментально такие режимы прослеживаются в двумерных реакторах Заикиа — Жаботинского. Если в пространстве возника ют несколько ВЦ с разными собственными частотами $\omega_{ВЦ1}$, $\omega_{ВЦ2}$ и т. д., то автополны, расходящиеся от них, встречаясь друг с другом, взаимодействуют. При этом более высокочастотные возбуждения выживают, а низкочастотные гаснут; в конечном итоге автоволны высокой частоты «накрывают» низкочастотные ВЦ, которые перестают существовать. Переходный режим в двумерном пространстве слагается из встречающихся автоволновых фронтов, которые могут образовывать сложную картину спиральных волн ревербераторов.

Существует ряд теоретических подходов к объяснению режима ВЦ, которые сводятся к поиску простейших базовых моделей ВЦ, их качественному анализу и дополняющих его расчетам на ЭВМ. Наиболее последовательно модели ВЦ рассматривались в статьях Васильева, Поляковой, Заикина и Кавчинского [25—29]. Мы будем следовать, в основном, в своем изложении результатам работ [28, 29].

Все базовые модели стабильных ВЦ — трехкомпонентные. При этом роль первых двух переменных сводится к образованию релаксационной автоколебательной подсистемы. Третья переменная, распределяясь «в среднем» неоднородно по пространству, обеспечивает локальное увеличение частоты автоколебаний в некоторой части пространства, где и образуется ВЦ. В принципе, возможно образование ВЦ и в почти гармонической трехкомпонентной автоколебательной системе. Начнем изложение именно с этого случая.

Представим одномерное пространство в виде цепочки генераторов третьего порядка, как это делается в гл. 10 для связанных диффузией двухкомпонентных автоколебательных систем. Если цепочка состоит всего из двух одинаковых генераторов, то они будут работать в синхронном режиме. Однако в отличие от генераторов с двумя кинетическими переменными, которые могут работать лишь синфазно на синхронной частоте $\omega_{c1}\approx\omega_0$, трехкомпонентные генераторы могут засинхронизоваться и в противофазном режиме. При этом их синхронная частота $\omega_{c2}>\omega_0$. Это известное свойство генераторов с тремя переменными (см., например, [28]). В целом такие два связанные генератора представляют собой частотный триггер, переброс которого из одного состояния (синфазная генерация) в другое (противофазная генерация) происходит только при конечных внешних воздействиях.

В работах [25,28] была показана возможность осуществления противофазного синхронного режима в двух диффузионно связанных «брюсселяторах» (см. гл. 11), в которых в качестве третьей независимой переменной взята концентрация вещества A. Точечная модель такого генератора представляется в виде

$$\frac{dx}{dt} = A + x^2 y - (B+1)\,x, \quad \frac{dy}{dt} = Bx - x^2 y,$$
$$\frac{dA}{dt} = w + kx - RA, \qquad (9.18)$$

где w, k, R и B — константы. В [28] построены примеры, где противофазная синхронная частота $\omega_{c2} = 1{,}60$, а синфазная $\omega_{c1} = 1{,}03$, т. е. в полтора раза меньше. В цепочке связанных диффузией систем возможен синфазный режим колебаний, а также возможно, что один или несколько соседних генераторов работают в противофазе с остальными. На границе такой группы возникает область, где генерация происходит на повышенной частоте по отношению к остальным звеньям цепи. Эта область и будет ВЦ. Заметим, что подробно устойчивость такого ВЦ не исследовалась.

Более тщательно изучались модели ВЦ в релаксационных трехкомпонентных средах. Особый интерес представляют модели, которые строились непосредственно для объяснения АВ процессов в распределенных реакциях Белоусова — Жаботинского [П8, 29]. Такие модели имеют вид*)

$$\frac{\partial x}{\partial t} = y(1-x)-(y_0+z)x + D_x\frac{\partial^2 x}{\partial r^2},$$

$$\varepsilon\frac{\partial y}{\partial t} = y(1-x) - \frac{(py-x)x}{qy+\tau} - cy^2 + D_y\frac{\partial^2 y}{\partial r^2}, \qquad (9.19)$$

$$\frac{\partial z}{\partial t} = w + kx^2 - Rz + D_z\frac{\partial^2 z}{\partial r^2}$$

или

$$\frac{\partial z}{\partial t} = k\theta(x_0 - x) - Rz + D_z\frac{\partial^2 z}{\partial r^2},$$

где $\theta(\xi)=0$ при $\xi<0$ и $\theta(\xi)=1$ при $\xi>0$.

Переменные x и y в (9.19) при фиксированном z и $\varepsilon\ll 1$ образуют релаксационную автоколебательную точечную подсистему, фазовая плоскость которой показана на рис. 9.12. При данном расположении нуль-изоклин движение изображающей точки подсистемы вдоль верхнего участка нуль-изоклины y практически не зависит от значений z, а по нижнему — зависит, а именно: ускоряется при больших z; время движения по вертикальным «быстрым» участкам предельного цикла мало. В самом деле, так как при $\varepsilon\ll 1$ нижняя ветвь нуль-изоклины прижимается к оси Ox, на ней можно положить $y\approx 0$, и скорость изменения координаты x тем

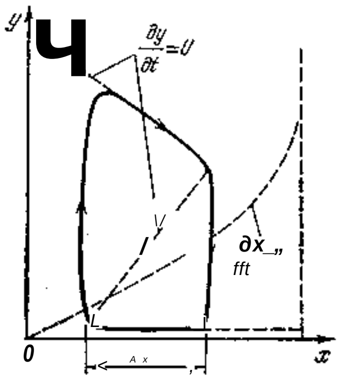


Рис. 9.12. Проекции главных изоклин $dy/dt=0$ и $dx/dt=0$ (показано пунктиром) и предельного цикла в случае ВЦ на плоскости x, y.

*) Заметим, что «традиционно» в релаксационных режимах трехкомпонентных систем (9.18) — (9.19) x является медленной переменной, а y — быстрой. В уравнениях (9.19) y имеет химический смысл автокатализатора, природа которого не полностью определена. (По Жаботинскому автокатализатор — это некоторый промежуточный свободный радикал.) x — наблюдаемая переменная — это концентрация ионов Ce^{4+} или Fe, которая дает изменяющуюся окраску раствору, а z — это бромид [П20].

больше, чем больше *г:*

$$\frac{dx}{3\Gamma} = -(YO + Z)*.$$

На верхнем же участке нуль изоклины скорость изменения *x* в основном определяется членом 2/(1—*x)*, так как *y* велико. Пусть теперь переменная *z* так распределена в пространстве, что в некоторой области она имеет максимум. Покажем, что в этой области максимума может возникнуть ВЦ с частотой автоколебаний, превышающей частоту автоколебаний в других точках пространства. Действительно, при больших *z* в этой области в силу предыдущих рассуждений период автоколебаний меньше, чем в соседних точках, а амплитуда (или размах колебаний *x)* больше, чем в соседних точках (см. рис. 9.12). Поэтому, если за единицу времени «в среднем» в этой области изменение *x* будет вносить больший вклад в уравнение для 2, то оно будет поддерживать и даже увеличивать концентрацию 2 (и уменьшать период!). С другой стороны, за счет диффузии область максимума *z* будет рассасываться. Если оба этих механизма изменения *z* компенсируют друг друга, то ВЦ стабилизируется в пространстве. Для устойчивой работы ВЦ необходимо наложить на величины коэффициентов диффузии некоторые ограничения. Строгое доказательство устойчивости ВЦ — сложная проблема. Поэтому при исследовании моделей ВЦ широко применяется машинный эксперимент.

Мы уже говорили о возможной роли ВЦ разных типов в живых объектах. В заключение отметим, что ВЦ, стоячие волны и разнообразные типы стационарных ДС могут служить основой для построения моделей памяти в распределенных активных средах. Дело в том, что в одной и той же системе возможны при разных значениях параметров как стационарные, так и динамические ДС. Причем одни могут переходить в другие при изменении какого либо параметра. Например, при D_y * O и увеличении D_z из стационарной ДС возникает динамическая. Такая система может хранить информацию в виде стационарной ДС, а при «запросе» может перейти в совокупность ВЦ или стоячую волну. Возможен и обратный процесс — запоминание частотных параметров системы. Другие подходы к «разнообразию возможностей» памяти в распределенных активных системах разработали Кернер и Осипов (см. гл. 11).

В заключение этой главы подчеркнем еще раз, что релаксационные (триггерные, ждущие и автоколебательные) базовые модели адекватны самой сути АВ процессов в живых объектах на молекулярном и клеточном уровнях, будь то передача информации в нервных сетях, деление клеток или процессы формообразования. Релаксационные АВ процессы защищены от внешних влияний порогом чувствительности, в зоне рефрактерности они так же мало лодвержены случайным воздействиям. С другой стороны, большая скорость распространения в информационных каналах и большая способность к синхронизации релаксаторов обеспечивают преимущества таких систем над гармоническими. Форма релаксационных колебаний, БИ, БФ и т. п. мало меняется при «уходах» параметров системы, если релаксационность обеспечивается с большим запасом $(\varepsilon \ll 1)$.

ГЛАВА 10
СИНХРОНИЗАЦИЯ АВТОКОЛЕБАНИЙ В НЕОДНОРОДНОМ ПРОСТРАНСТВЕ

§ 1. Базовая модель неоднородной распределенной системы

В предыдущих параграфах мы неоднократно говорили о синхронных и синфазных режимах, существующих во всем пространстве. Однако все полученные выводы относились к простейшему случаю. Именно, скорости реакций, а следовательно, и параметры уравнений не зависели от координаты $r \in [0, L]$. На практике в химических и биологических кинетических системах всегда существует разброс начальных концентраций, неравномерность температуры, освещенности и т. п., и это приводит к зависимости параметров от координат. С другой стороны, отдельные клетки, в которых могут происходить автоколебательные процессы, также имеют разбросы частот и других параметров этих процессов. Если таких клеток много, то их коллектив образует некоторую «распределенную систему» с параметрами, зависящими от координаты.

Заранее можно сказать, что если у многих автоколебательных систем частоты «немного» отличаются друг от друга и если системы связаны между собой (например, диффузией), то можно ожидать установления синхронных режимов автоколебаний. Это обстоятельство является следствием самой природы автоколебательных систем. Оно неоднократно использовалось и в научных экспериментах, и в технических приложениях. Обычно интересовались, как ведет себя автогенератор под действием внешней периодической силы пли же как синхронизуются между собой два три автогенератора. Постановка в биофизике задачи о взаимодействии и взаимной синхронизации многих пли целого континуума автоколебательных систем возникла сравнительно недавно.

Большое число реальных химических и биологических автоколебательных систем, упомянутых в § 4 гл. 8, в определенных условиях синхронизуются в пространстве. Это, например, относится к реакциям Белоусова—Жаботинского в условиях интенсивного перемешивания. Синхронно сокращаются филаменты в стенках тяжей плазмодия миксомицета, синхронно работают волокна сердечной мышцы и т. д.

В нашей монографии [П47] проблемам синхронизации было посвящено несколько глав. Там рассматривались различные модели как гармонических, так и релаксационных неоднородных в пространстве автоколебательных систем и обсуждалась связь особенностей их синхронных режимов с наблюдаемыми на опыте явлениями.

Здесь мы сформулируем достаточно общую модель, которая в одном предельном случае описывает почти гармонические синхронные колебания, а в другом — релаксационные. Такая модель имеет вид

$$\frac{\partial x}{\partial t} = y + D_x \frac{\partial^2 x}{\partial r^2} + \xi(t, r),$$
$$\frac{\partial y}{\partial t} = 2\delta\,[1 - \delta'(r)\,y^2]\,y - \nu^2(r)\,x + D_y \frac{\partial^2 y}{\partial r^2} + \eta(t, r). \qquad (10.1)$$

Здесь $\xi(t, r)$ и $\eta(t, r)$ — случайные функции времени и координаты. Они описывают влияние на систему и, в частности, на ее синхронный режим всегда присутствующих при реальных кинетических процессах внутренних и внешних флуктуации. Их роль будет пояснена в § 6 настоящей главы. Параметры $\nu(r)$ и $\delta'(r)$, определяющие частоту и нелинейное затухание, а следовательно, и амплитуду системы, зависят от координаты r.

Если положить $\delta'(r)$ и $\nu(r)$ константами, а $\xi = \eta = 0$, то (10.1) совпадает по форме с базовой моделью (8.10). Одна из изоклин соответствующей ей точечной системы S образна, а другая ($\dot{x} = 0$) пересекает ее так, что уравнения допускают автоколебательные решения (см. рис. 9.3) *). Если при этом $\nu \gg \delta$, то соответствующая точечная система близка к порогу самовозбуждения и описывает почти гармонические автоколебания; при $\delta \gg \nu$ модель дает релаксационные автоколебания.

Нелинейные уравнения в частных производных с коэффициентами, зависящими от координаты r, «в лоб» не решаются. Воспользуемся поэтому представлением непрерывного по r одномерного пространства в виде отдельных «отсеков» или элементарных объемов с полным внутренним перемешиванием, связанных между собой диффузией. Тогда для уравнений (10.1) можно записать соответствующую систему вида

$$\frac{dx_1}{dt} = y_1 + \beta(x_2 - x_1) + \xi_1,$$
$$\frac{dy_1}{dt} = 2\delta\,(1 - \delta_1' y_1^2)\,y_1 - \nu_1^2 x_1 + \alpha\,(y_2 - y_1) + \eta_1,$$
$$\cdots\cdots\cdots\cdots\cdots\cdots\cdots$$
$$\frac{dx_i}{dt} = y_i + \beta(x_{i+1} + x_{i-1} - 2x_i) + \xi_i,$$
$$\frac{dy_i}{dt} = 2\delta\,(1 - \delta_i' y_i^2)\,y_i - \nu_i^2 x_i + \alpha\,(y_{i+1} + y_{i-1} - 2y_i) + \eta_i, \qquad (10.2)$$
$$\cdots\cdots\cdots\cdots\cdots\cdots\cdots$$
$$\frac{dx_n}{dt} = y_n + \beta(x_{n-1} - x_n) + \xi_n,$$
$$\frac{dy_n}{dt} = 2\delta\,(1 - \delta_n' y_n^2)\,y_n - \nu_n^2 x_n + \alpha\,(y_{n-1} - y_n) + \eta_n.$$

*) Заметим, что на рис. 9.3 «медленной» переменной является y, а «быстрой», или автокаталитической, — x, тогда как в точечной системе, соответствующей (10.1), x и y имеют противоположный смысл.

Здесь учтены условия непроницаемости торцов одномерного «реактора», где исследуются процессы синхронизации. Величины коэффициентов связи равны

$$a=D_y(n/L)^*, \qquad ?_; =D_x(n/L)^2. \qquad (10.3)$$

Количество *n* уравнений в системе (10.2) соответствует числу элементарных объемов. Индексы у переменных и параметров соответствуют номеру отсека. Можно считать, что Vj= v(r;), б,'= б'(г_г), где Г; — координата центра соответствующего элементарного объема одномерного реактора.

§ 2. Синхронизация в квазигармонической системе

Рассмотрим сначала случай «почти» гармонической системы без учета флуктуации.

Система, подобная (10.2), исследовалась нами для случая v;^>5 и малых связей 6|>a и 6^>P методом Хохлова [П47, 11. При этом из уравнений (10.2) легко исключить переменную $y_i(t)$. Поэтому решение будем искать в виде

$$x_i(t) = A_i(t)\cos[\omega_c t + \varphi_i(t)],$$
$$\frac{dx_i}{dt} = -\omega_c A_i(t)\sin[\omega_c t + \varphi_i(t)], \qquad (10.4)$$

где $A_i(t)$ и $\varphi_i(t)$ — медленно меняющиеся функции времени, ω_c — неизвестная пока частота синхронных колебаний. Для $A_i(t)$ и $\varphi_i(t)$ с помощью обычной процедуры получается следующая система укороченных уравнений:

$$\frac{dA_i}{dt} = \delta A_i\left(1-\delta_i'\frac{3}{4}A_i^2\right)+\frac{1}{2}(\alpha+\beta)(A_{i-1}\cos\theta_{i-1}+$$
$$+A_{i+1}\cos\theta_{i+1}-2A_i\cos\theta_i) \qquad (i=1,2,\ldots,n), \qquad (10.5)$$
$$A_0=0, \quad A_{n+1}=0,$$

$$\frac{d\theta_k}{dt}=\frac{1}{2}(\alpha+\beta)\left(\frac{A_{k-1}}{A_k}\sin\theta_{k-1}-\frac{A_k^2+A_{k+1}^2}{A_kA_{k+1}}\sin\theta_k+\right.$$
$$\left.+\frac{A_{k+2}}{A_{k+1}}\sin\theta_{k+1}\right)+\Delta_{k+1}-\Delta_k \qquad (k=1,\ 2,\ \ldots n\ l), \qquad (10.6)$$

$$\wedge \quad = \frac{1}{2}(\alpha+\beta)\frac{A_2}{A_1}\sin\theta_{i+}\ \Delta_1. \qquad (10.7)$$

Здесь $\theta_i=\varphi_{i+1}-\varphi_i$ — разность фаз между соседними генераторами (расстройка), $\Delta_i=v_i-\omega_c$. Заметим, что важной особенностью почти гармонических систем при малых связях является равноправность коэффициентов *a* и β, их симметричная запись в уравнениях (10.5)—(10.7).

В случае синхронного режима разности стационарных фаз $\theta_i=\mathrm{const}$, или

$$\wedge = \frac{1(\Phi_{i+1}-\Phi_i)}{dt} = 0> \qquad (10.8)$$

Учитывая условие (10.8), можно разрешить уравнения (10.6) относительно sin $Ъ_{n—к}$:

$$\sin\overline{\theta}_{n-k} = \frac{2\left(\sum_{j=1}^{n-k}\overline{A}_j^2\right)\left(\sum_{j=n-k+1}^{n}\Delta_j\overline{A}_j^2\right)}{(\alpha+\beta)\,\overline{A}_{n-k+1}\overline{A}_{n-k}\sum_{j=1}^{n}\overline{A}_j^2} - \frac{2\left(\sum_{j=n-k+1}^{n}\overline{A}_j^2\right)\left(\sum_{j=1}^{n-k}\Delta_j\overline{A}_j^2\right)}{(\alpha+\beta)\,\overline{A}_{n-k+1}\overline{A}_{n-k}\sum_{j=1}^{n}\overline{A}_j^2}. \qquad (10.9)$$

В случае слабых связей (6^2<;а<;6) к уравнениям (10.5)—(10.7) можно применить метод поэтапного укорочения. Для этого представим значения A,• в виде

$$\overline{A}_j = \overline{A}_{0j} + (\alpha+\beta)\, a_j, \qquad (10.10)$$

где $\overline{Л}_{0у}$ =2/|/3б) — амплитуда свободных автоколебаний / го генератора при сс=р=О. Подставляя выражения (10.10) в (10.9) и пренебрегая членами порядка а+р\ мы получим для стационарных разностей фаз точно такую же формулу, как (10.9), в которой $\overline{A}j$ заменено на $\overline{A}_oj$ Поправки о, к амплитудам генераторов легко найти, если подставить (10.10) в (10.5) и собрать члены порядка а+р (при условии, что *dAj/dt=O):*

$$_1 = \frac{(а+Р)\ [Ipy\ i\ \overline{cos}Qj\ i + \overline{A}pj+j\ \overline{cos}e_{J+i} — 2\overline{A}_{OJ}]}{ЩA_{0/}} \qquad (10.11)$$

Наибольший интерес представляет для нас исследование условий синхронизации.

Частоту синхронных колебаний $со_с$ найдем, подставляя значения sin 0j в уравнение (10.7):

$$\omega_c^2 = \sum^{n} \overline{A}_{0j}^2\nu_j^2 \left(\sum^{n} \overline{A}_{0j}^2\right)^{-1}. \qquad (10.12)$$

Если амплитуды $\overline{A}_{oj}$ всех генераторов одинаковы, то

$$\omega_c^2 = \frac{1}{n}\sum_{j=1}^{n} \nu_j^2. \qquad (10.13)$$

Из формул (10.12), (10.13) следует, что при близких по величине амплитудах колебаний синхронная частота CU_C лежит между верхней $v_В$ и нижней $v_Н$ парциальными частотами генераторов цепочки. Обозначим

$$A_1 = v_В — со_с, \qquad A_2 = со_с — v_Н. \qquad (10.14)$$

Чтобы определить в общем случае полосу синхронизации в цепочке автогенераторов, необходимо воспользоваться системами уравнений как для амплитуд, так и для разностей фаз (10.5) и (10.6). Для этого линеаризуем уравнения вблизи стационарных решений (10.9) и (10.10). В тех случаях, когда амплитуды отдельных генера торов мало отличаются друг от друга и величины коэффициентов связи а и р малы, можно отдельно исследовать устойчивость урав нений для разностей фаз (10.6), считая, что ^ = const. Это исследо вание можно провести с помощью следующей теоремы *).

Теорема. Необходимым и достаточным условием устойчи вости стационарных решений системы уравнений для разностей фаз (10.6) является выполнение следующих неравенств:

$$\wedge + A^{\cos} 9 \bar{f} t > \circ \qquad (£ = 1, 2, \ldots, л — 1). \qquad (10.15)$$

Неравенства (10.15) означают, что устойчивыми будут решения, для которых

$$я/2 < \bar{6}_A < я/2. \qquad (10.16)$$

Поэтому границы области устойчивости (или полоса синхронизации A_c) могут быть определены из следующего трансцендентного урав нения:

$$|\sin \bar{9}_{ft}(A_c, \ a + P)| = l. \qquad (10.17)$$

Величины sin $\bar{B}_{ft}$ можно брать из выражения (10.9). Для иллюстра ции общих результатов рассмотрим конкретные примеры.

Расстройка вводится лишь на одном генераторе. Это означает, что все $v_{ft} = v =$ const и v_k—co_c=A за исключением v^v и A^Vj—co_c (в модели связанных через диффузию химических реакторов, в каж дом из которых протекает автоколебательная реакция, один реактор несколько отличается от других). Амплитуды $\bar{A}$^=$\bar{A}$ при всех k.

Синхронная частота определяется по формуле (10.13):

$$ц > 1 = [vf \ f \ in — 1) \ v^2]/n \ « \ v^2,$$

т. е. близка к частоте v при больших n. Поэтому величины Д= =v_h—co_cж0 при $кф1$ и A_z=v,—v при k=l. Из формулы (10.9) следует, что

$$\sin \theta_{n-k} = 2\Delta_l (n-k)/[n(\alpha+\beta)] \qquad \text{при} \quad l \wedge n - k + l, \qquad (10.18)$$

$$\sin \bar{\theta}_{n-k} = 2\Delta_l k/[n(\alpha+\beta)] \qquad \text{при} \quad l < n - k + \backslash. \qquad (10.19)$$

Пусть для определенности 1—n. Так как $к$=n—1, n—2, . . . , 1, то $1>n$—$k+l$. Поэтому нужно воспользоваться формулой (10.18), откуда получим при sin $\bar{9}_{n-ft}$ = l:

$$\Delta_l = (\alpha+\beta)\, n/[2(n-k)].$$

Полоса синхронизации будет равна минимальному из всех значений А,. При $k=l$ получим

$$\Delta_c = (\alpha+\beta)\, n/[2(n-1)]. \qquad (Ю.20)$$

При изменении n от 2 до оо величина A_c изменяется в пределах от а + р до (сс4 Р)/2.

---

*) Доказательство теоремы для более общего случая приводится в § 4 гл. 12 [П47] и принадлежит М. С. Поляковой.

Пусть теперь n нечетно и $l = (n+1)/2$, т. е. рассматриваемый генератор находится посередине цепочки. Максимальные скачки фазы будут между этим генератором и его соседями справа и слева. Воспользовавшись формулами (10.18) и (10.19) соответственно для синусов разностей фаз между левым и центральным генератором и между правым и центральным генератором, получим в обоих случаях:

$$Д_0 = (a+P)л/(/1—1). \qquad (10.21)$$

При изменении n от 3 до оо полоса синхронизации изменяется от 3(а+р)/2 до а+р.

Таким образом, величина полосы синхронизации A_c для генератора, расположенного посередине цепочки, всегда больше полосы синхронизации для генератора, расположенного на краю цепочки. Это утверждение так же доказывается для любого «внутреннего» генератора цепочки.

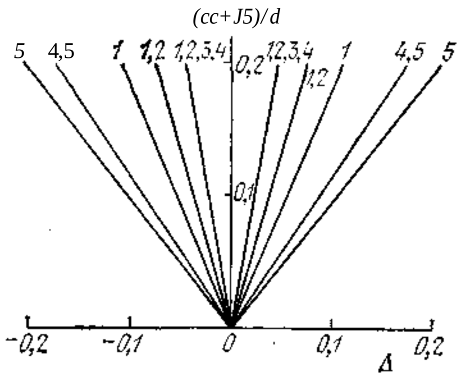


Рис. 10.1. Границы полосы синхронизации в цепочке из восьми почти гармонических генераторов для случая р = о.

В качестве иллюстрации приведем рис. 10.1, на котором обозначены границы полосы синхронизации в цепочке из восьми генераторов в зависимости от величины коэффициента связи (а+Р)/6. Цифрами над соответствующими прямыми обозначены номера генераторов, на которых вводятся одинаковые по отношению к остальным генераторам расстройки. Из этого рисунка видно, что наибольшая полоса синхронизации получается в случае, когда расстройка вводится на генераторе № 5, расположенном в середине цепочки. Наименьшая полоса будет в случае, когда расстройка введена на четырех генераторах, расположенных подряд, —№№ 1, 2, 3, 4. Во всех остальных возможных случаях величина полосы синхронизации будет принимать промежуточные значения между двумя крайними.

На рис. 10.2 представлены зависимости стационарных разностей фаз $\bar{8}_г = \bar{ф}_{г+1} — \bar{ф}_г$ от расстройки внутри полосы синхронизации, когда расстройка вводится на первом генераторе. Естественно, что наибольшая разность фаз наблюдается между первым (расстроенным) генератором и вторым. Величина $\overline{9}_i$ уменьшается с увеличением номера *i*.

Конечно, проведенные расчеты далеки от многих наблюдаемых на практике случаев. Во первых, до сих пор мы полагали генераторы почти синусоидальными и с малыми связями, и, во вторых, амплитуды всех генераторов считали близкими. В третьих, диффузионные связи считались малыми, а потому мы не отделяли влияния

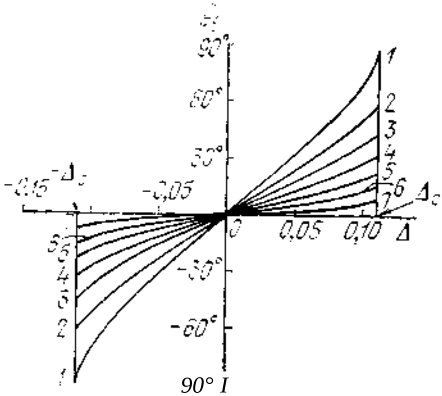


Рис. 10.2. Стационарные разности фаз $\overline{B}_i$ в цепочке из восьми генераторов при (5=0. Цифрами 1—7 обозначен номер *i*.

связи через диффузию вещества x от влияния связи через диффузию вещества y. Если величины *a* и р' становятся сравнимыми с б, этого делать нельзя — необходимо учитывать отдельно величины *a* и^р\ которые становятся неравноправными. В работе [2]_показано, что в радиотехнике связь *a* (при |i=0) эквивалентна введению в контуры общего для соседних связанных генераторов сопротивления. (Такая связь называется гальванической.) Она не вводит асимметрии в расположение границ области синхронизации. Именно такому случаю соответствует рис. 10.2. Если же Р=^=0, то помимо гальванической связи между генераторами появляется реактивная связь, которая при больших |3 (=^6) вносит асимметрию в расположение границ области синхронизации при положительных и отрицательных расстройках. Этот случай разобран нами в гл. 11 [П47].

Прежде чем обращаться к следствиям из теории синхронизации, важным для живых объектов, остановимся на другой предельной форме базовых моделей (10.1) и (10.2), а именно, когда 6^>v. При этом удается провести аналитическое рассмотрение синхронизации кинетических релаксаторов в пространстве. Заметим, что промежуточный случай, когда 6/v~l, приходится обычно изучать с помощью машинного эксперимента.

§ 3. Случай релаксационной системы

До сих пор рассматривались почти гармонические автоколебания. Однако синусоидальные периодические процессы являются как бы предельным случаем или некоторым исключительным, хотя и очень важным для понимания их сущности, режимом поведения разнообразных релаксационных кинетических систем. Такие режимы обычно возникают во всякой автоколебательной системе вблизи порога ее возбуждения. Наиболее распространенными в биологии являются именно релаксационные колебания, когда ход кинетических переменных во времени сопровождается изломами, пиками, гладкие участки кинетических кривых сочетаются с резкими выбросами. С примерами таких колебаний мы уже встречались. Остановимся вкратце на основных особенностях релаксационных кинетических автоколебаний.

Во первых, необходимо отметить, что явление релаксационных периодических переключений свойственно биологической кинетике, так как такие автоколебания возникают в результате взаимодействия триггерных систем. Последние же являются, как мы видели, основным элементом механизмов управления на уровне клетки. Хорошо известные механические и электрические автоколебания, в противоположность кинетическим релаксациям, часто определяются резонансным элементом — линейной колебательной системой с хорошей добротностью. Механизм автоколебаний при этом сводится к периодической подкачке энергии в колебательный контур (или к маятнику часов) и к ограничению роста амплитуды автоколебаний. Аналогия между автоколебательными процессами в биологии — такими, как релаксация в первичном жизненном цикле (гл. 3, [П47]) или автоколебания, возникающие при сосуществовании «равноправных видов» (гл. 2, § 6), — и разрывными колебаниями электрических и механических систем возникает там, где последние не имеют частотно избирательного резонансного элемента. К ним, например, относятся различные релаксационные электронные генераторы или гидродинамические объекты типа периодически извергающегося гейзера.

Во вторых, именно релаксационные колебания играют важную роль в процессе эволюции. Мы уже говорили, что они обеспечивают высокую продуктивность первичного жизненного цикла. Важно понять, как такие процессы организуются в пространстве и во времени.

В третьих, одним из основных режимов, наблюдаемых в возбудимых средах, является режим релаксационных автоколебаний.

Наиболее характерными являются пилообразные автоколебания, которые™ имеют на фазовой плоскости предельный цикл, близкий к прямоугольному, а также автоколебания пичкообразной формы с треугольным предельным циклом. Пилообразными колебаниями и их синхронизацией мы займемся в настоящей главе. Возбудимым средам с треугольным предельным циклом Гпосвящена гл. 13 [П47] (см. также [3]). В качестве примера таких колебаний в химии укажем на кинетические кривые в реакциях окисления малоновой и броммалоновой кислот броматомТв присутствии ионов церия. В ходе этих"реакций происходит изменение концентрации Ce^{4+}, которая возрастает за счет окисления Ce^{3+} броматом и затем падает при восстановлении Ce^{4+} малоновой или броммалоновой кислотой. В работе [4] экспериментально показано, что в зависимости от на чальных концентраций в системе могут наблюдаться самые разные типы кинетических кривых, некоторые из которых имеют пилообразную форму. На рис. 10.3 приведены записи пилообразных кинетических кривых, которые показывают изменение концентрации Ce^{4+} со временем.

Ряд ферментативных реакций также имеет пилообразную форму колебаний. На рис. 10.4 показано, как изменяются во времени

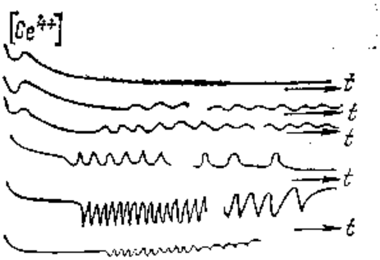


Рис. 10.3. Типичные формы кинетических кривых изменения концентраций ионов церия в реакции Белоусова — Жаботинского [4].

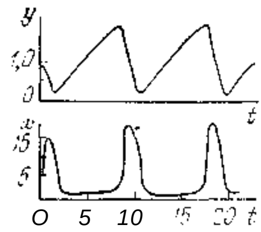


Рис. 10.4. Изменение концентраций продукта и субстрата (в безразмерных переменных) в модели ферментативной реакции [5].

безразмерные концентрации продукта *y* и субстрата *x* в модели ферментативной реакции с субстратным и продуктным угнетением при различных параметрах [5]. Пилообразные автоколебательные системы имеют на фазовой плоскости предельный цикл характерной формы, близкой к параллелограмму. Например, колебания, изображенные на рис. 10.4, имеют предельный цикл, показанный на рис. 10.5. Скорость движения изображающей точки по различным сторонам прямоугольника не одинакова. В частности, в данном случае, когда *y(t)* растет, *x(t)* меняется мало и медленно. Убывание *y(t)* сопровождается быстрыми изменениями *x(t)*. Именно поэтому форма колебаний *y(t)* пилообразная, а *x(t)* близка к последовательности сравнительно редких П-образных импульсов.

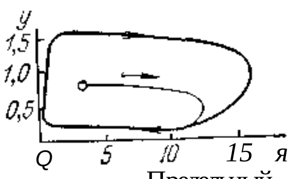


Рис. 10.5. Предельный цикл для автоколебаний, изображенных на рис. 10.4.

Заметим, что и точечная базовая модель (10.1) при $\varepsilon \gg \nu$ для целого ряда возбудимых сред также имеет на фазовой плоскости предельный цикл, близкий к прямоугольному.

Ниже будет показано, что диффузионные связи по быстрой (*x(t)*) и по медленной (*y(t)*) переменным играют принципиально различные роли в организации АВ процессов и, в частности, в поддержании синхронизма в пространстве.

Для простоты мы рассмотрим случай симметричных треугольных колебаний *y(t)*, предельный цикл которых представляет собой прямоугольник со сторонами, параллельными осям *O'x'* и *O'y'* (рис. 10.6, *а*). Путем переноса начала координат в центр предельного цикла (в точку О) мы получим автоколебания *x(t)* и *y(t)*, изображен ные на рис. 10.6, *б*. Параметр *A* определяет амплитуду колебаний *y(t)*, а параметр Ъ — амплитуду колебаний *x(t)*. Уравнение, описы вающее поведение такого генератора, можно записать в виде [П47]:

$$x = dy/dt = A(y) = \pm b, \qquad (10.22)$$

где знак плюс берется при движении изображающей точки от $y = -A$ до г/ = + Л по правой стороне прямоугольного цикла, а знак минус — при движении изображающей точки от +Л до —*A* по левой стороне цикла. Считается, что движение по горизонтальным участкам цикла совершается мгно венно. Половина периода треуголь ного колебания *T* равна времени движения изображающей точки от —Л до + Л, и соответственно кру говая частота

$$9=л/T=лЫA. \qquad (10.23)$$

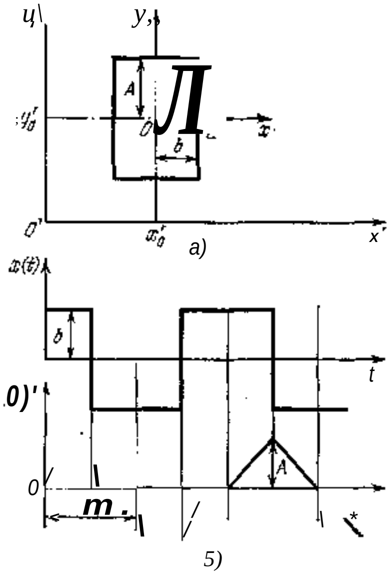


Рис. 10.6. *а)* Прямоугольный пре дельный цикл; *1* и *2* — изобража ющие точки первой и второй си стем, отличающихся фазой, б) Из менения переменных *x(t)* и *y(t)*.

Уравнение (10.22) — первого по рядка и получается путем редук ции из системы кинетических урав нений второго порядка, в которые входят концентрации двух веществ, *x* и *y*.

Прежде чем перейти к пробле ме синхронизации в распределен ной релаксационной системе, рас смотрим, как происходит взаимная синхронизация в двух связанных между собой релаксаторах. Пред положим, что в двух связанных диффузией реакторах полного пе ремешивания протекают автоколебательные процессы, каждый из которых определяется прямоугольным предельным циклом, по казанным на рис. 10.6. Пусть эти процессы отличаются лишь пери одами. Если отличие периодов не велико, то при достаточной про ницаемости смежных стенок реакторов автоколебания в них будут синхронными. Теория взаимной синхронизации релаксаторов рас смотрена в работах [П47, 6, 7]. Здесь мы лишь обсудим на качествен ном уровне принципиальное отличие для синхронизации связи по медленной переменной *y(t)* и по быстрой (имеющей разрывы) пере менной *x(t)*.

Итак, пусть изображающая точка в первой системе (/) обходит предельный цикл за время 27\, а изображающая точка второй сис темы (2) — за время $2Г_2$. Для определенности пусть $T\{>T_2$. Если реакторы не связаны, то автоколебания будут независимы. Если имеется связь по переменной *y(t)*, тогда, в то время как точ ки *1* и *2* будут двигаться по одной стороне цикла, за счет выравни вания концентраций расстояние между ними установится вполне определенным и изменяться не будет. Это и есть синхронизация.

Пусть теперь связь осуществляется лишь по быстрой переменной *x(t)*. В этом случае, когда обе изображающие точки движутся по одной из горизонтальных сторон предельного цикла, разность по *x* равна нулю, и нет причины для сближения точек или осуществления синхронизации. Разность концентраций $x_x—x_2$ возникает тогда, когда одна из точек совершает скачок и обе точки находятся на разных горизонтальных сторонах цикла'. Если же точки снова попадают вместе на одну из горизонтальных сторон, то они теряют между собой связь. Таким образом, при связи лишь по быстрой переменной *x* не следует ожидать устойчивой синхронизации.

В работе [6] аналитически исследовалась взаимная синхронизация двух связанных генераторов типа (10.1) или цепочки из двух релаксаторов (10.2). Было показано, что полоса синхронизации

$$Д_с = бр/со+соа/6. \qquad (10.24)$$

Вспомним, что в квазигармоническом случае (см. (10.21))

$$Л_с = а + р \backslash \qquad (10.25)$$

Таким образом, при увеличении релаксационности системы (отношения б/со) все большую роль для синхронизации играет связь по медленной переменной, тогда как связь по быстрой переменной почти ничего не добавляет в увеличение полосы синхронизации.

Вопрос о синхронизации в распределенной «базовой» системе (10.1) и ее дискретном аналоге (10.2) решался нами в [П47] для частного случая, когда точечная система имеет прямоугольный предельный цикл, а быстрая переменная меняется по закону (10.22) (см. также [7]). Для цепочек релаксаторов с базовой точечной моделью (9.11) легко применяется метод усреднений, с помощью которого получается система уравнений для разностей фаз между соседними релаксаторами. Исследуя соответствующую систему для разностей фаз на устойчивость, можно получить значения полосы синхронизации $Д_с$ для различных расстроек в цепочке генераторов или различных распределений парциальных частот вдоль цепочки. В результате получаются формулы, аналогичные (10.21). При этом зависимости $Д_с$ от характера распределения парциальных частот для почти гармонических и релаксационных генераторов идентичны. Величина $А_с$ от коэффициентов связи зависит так же, как и в случае двух связанных генераторов (см. формулы (10.24) и (10.25)). Вообще же

$$\Delta_{c\ рел}/\Delta_{c\ гарм} \sim K\delta/\omega_c, \qquad (10.26)$$

где коэффициент *K* определяется формой автоколебаний точечной базовой модели (10.1).

Распределение разностей фаз в цепочках синхронно работающих релаксационных генераторов также качественно совпадает с распределениями разностей фаз в цепочках квазигармонических осцилляторов (см. рис. 10.2). Интересующихся подробным рассмот рением данной проблемы мы адресуем к работе [П47]. Здесь же ограничимся следующими выводами: 1. Полоса синхронизации в релаксационных системах может быть много больше, чем в почти гармонических. 2. Если в системах с малой нелинейностью (б/со$_{с}$<^1) диффузионные связи по *х* и *у* должны одинаково учитываться, то при б/со$_{с}$^>1 важно учитывать связь лишь по медленно меняющейся переменной. 3. Независимо от степени релаксационности выполняются следующие положения: а) при равных условиях ведущими генераторами, которые захватывают все остальные, являются генераторы, обладающие более высокими частотами; б) наиболее просто осуществляется синхронизация на основном тоне; в) генератор, который расстроен по отношению ко всем остальным, тем легче синхронизуется, чем ближе он расположен к середине цепочки; г) наибольший скачок разности фаз наблюдается между расстроенным генератором и соседними к нему.

§ 4. Приложения в химии и биологии

Описанные закономерности, относящиеся к цепочке связанных через диффузию генераторов или реакторов, в которых происходят автоколебательные реакции, могут объяснить наблюдаемые в экспериментах процессы. Интересные данные приведены в работе Жаботинского [П20] о протекании автоколебательной реакции окисления в длинных трубках. Если на одном из концов трубки создается локальная неоднородность, например, путем увеличения концентрации окислителя, или просто есть граница рабочий раствор — газ, то из этой локальной неоднородности распространяются «волны». Об амплитуде волны можно судить по окраске раствора.

Разобьем трубку мысленно на цепочку связанных через диффузию генераторов. Как мы уже указывали, математически такое разбиение соответствует приближенному представлению уравнений в частных производных (по координате и времени) для концентраций *х я у* системой уравнений в обыкновенных производных по времени. Пусть, например, #>• ** соответствует окрашенному* *а~х<Сх%* — прозрачному раствору. Тогда, благодаря установившейся между генераторами стационарной разности фаз, состояние *х=х%* достигается в разных генераторах (или в разных сечениях трубки) в разное время, что соответствует распространению волны окраски от одного сечения к другому. Скорость распространения волны больше в тех участках трубки, где величина $d\bar{Q}/dr$ будет меньше. Экспериментально скорость варьируется изменением степени неоднородности раствора в трубке (что соответствует качественно изменению расстройки между генераторами). Волна окраски пробегает всю трубку за время *Т~2п/щ.*

Мы уже говорили о принципиальном значении явления синхронизации для пространственно временной организации в живой клетке и в многоклеточном организме. Синхронизация играет важную роль и в самоорганизации популяций как простейших организмов, так и высших видов живых существ. Сейчас нельзя указать ни одной монографии, посвященной математической биофизике или самому явлению синхронизации, где бы не подчеркивалась ее замечательная организующая роль (см. [П47, П16, П25, П27, 8]).

Если признать, что автоколебания лежат в основе клеточного цикла, функционирования сократительных волокон и нервных клеток, то синхронизация как один из главных типов АВ процессов всегда потенциально возможна, так как клеточные или биохимические осцилляторы всегда связаны между собой. Приведем несколько характерных фактов, которые говорят о важности синхронизации в живых системах. В гл. 9 идет речь о «пейсмекерах», или источниках автоволн повышенной частоты, которые, распространяясь, синхронизуют все остальные области пространства с более низкой частотой автоколебаний. Именно так происходит синхронизация в колониях слизевиков (см., например, [9]), в тяжах плазмодия Physarum, связанных между собой [10, 11], сокращениях сердечной мышцы под действием сигналов синусного узла. Следует также напомнить о гипотезе Н. Винера о формировании а ритма мозговых волн и привести его любопытное высказывание: «Интересным опытом, способным пролить свет на справедливость моей гипотезы о мозговых волнах, могло бы, весьма вероятно, оказаться исследование светляков или других животных, таких как кузнечики или лягушки, которые могут излучать световые или звуковые импульсы и принимать эти импульсы. Часто высказывалось предположение, что светляки на дереве вспыхивают в унисон, и это явление сводили к оптической иллюзии человека. Я слышал, что у некоторых светляков Юго Восточной Азии это явление выражено столь резко, что его вряд ли можно приписать иллюзии. Но светляк действует двояким образом: с одной стороны, он излучает более или менее периодические импульсы и, с другой стороны, обладает рецепторами для этих импульсов. Не происходит здесь то же самое предполагаемое явление собирания частот?» [12]. Укажем, что и в колониях слизевиков синхронизация осуществляется по такому же механизму.

Синхронное деление клеток является одной из важнейших особенностей развития эмбриона на его ранних стадиях. Как только начинается дифференциация, синхронный режим деления переходит в стохастический. В научных исследованиях, в микробиологическом производстве, при борьбе с злокачественными новообразованиями важно уметь искусственно синхронизовать акты деления. При этом важно учитывать взаимное влияние клеток при их непосредственном контакте или через межклеточную среду.

В целом можно сказать, что в эксперименте факторы, ответственные за синхронизацию и, прежде всего, за синхронное деление, изучены недостаточно. В частности, интересна роль мембранных потенциалов клеток, которые меняются в зависимости от фазы клеточного цикла [13].

§ 5. Процессы установления синхронного режима

При определении полосы синхронизации мы не касались вопроса о времени установления синхронного режима во всей заданной об ласти. Для живых объектов это очень важная проблема, так как существование каких то определенных внешних условий недолго вечно. Поэтому нужно всегда решать —• что произойдет быстрее: установится ли стабильный одночастотный режим благодаря вну тренней взаимной синхронизации или сам объект существенно из менится.

Рассмотрим сначала случай однородной активной системы. Пусть в подобласти *Li£L* наблюдаются синхронные колебания. Конечно, как быстро установится синхронизм во всей области *L*, зависит от того, каковы начальные условия в подобласти *L—/,**. Простейший пример получается, когда на отрезке *L*—Li имеем *x^y—θ* при ^=0, т. е. автоколебания отсутствуют. В этом случае синхронный режим будет распространяться со скоростью фронта возмущения *v*. Величина синхронной области *L** определится рас стоянием, которое пройдет фронт за время порядка одного периода колебаний *T:*

$$L^*\sim vT=2nv/a. \qquad (10.27)$$

Если система квазигармоническая, то согласно (9.3)

$$v\sim 2V''\overline{8D} \quad \text{и} \quad L^*\sim 4JTV\overline{6D/C}O. \qquad (10.28)$$

В других случаях величину скорости можно оценивать по формуле (9.9) или же по табл. 8.2. Если начальное распределение *x* и *y* на *L* более сложно, то теоретические оценки сделать не так просто. Однако результаты машинного эксперимента (см. гл. 11 [П47]) говорят о том, что по прежнему можно пользоваться формулами (10.28).

Оценки для *L** можно принять за максимальный размер «объема полного внутреннего перемешивания», или части пространства, где все превращения кинетических переменных можно считать син хронными. Поэтому минимальное число разбиений $n_{тЫ}$ распреде ленной АВ системы при построении ее дискретного аналога оцени вается как

$$n_{\min}\leqslant L/L^*. \qquad (10.29)$$

В проводящей системе сердца размеры *L** обычно порядка размеров самого сердца. Для АВ процессов в нейронной сети (быстрые волны) L*~10СМ, а для различных типов автоколеба тельных реакций *L** совпадает по порядку с размерами *X**, опре деленными из линейной теории (см. табл. 8.1).

Таким образом, даже в однородных достаточно протяженных релаксационных системах переходный процесс может длиться дол го. При этом внешне поведение таких систем не отличается от квази стохастического. Примером этому может служить машинный экс перимент, проведенный Яхно [14]. Если события развиваются в двумерном пространстве, то переходные процессы могут слагаться из многих взаимодействующих ревербераторов. Это явление имеет название «химическая турбулентность» [П1].

Если пространство неоднородно, то переходные процессы еще более усложняются. В связи с этим напомним, что вне полосы син хронизации возможны режимы сложных биений, в том числе и ква зистохастические (или, что то же самое, режимы странного аттрак тора). В квазигармонических системах подход к квазистохастиче скому режиму осуществляется, как правило, путем многократного удвоения периодов [15—17]. В релаксационных системах со слож ными связями между элементами также возможен квазистохастиче ский режим (см. статью Сбитнева [18]). Естественно ожидать, что даже в пределах полосы синхронизации, но близко к ее краю, упомянутые явления проявляют себя в виде сложного и длитель ного переходного режима, похожего на квазистохастический (см. также [19]).

В биологических объектах, которые непрерывно изменяются и имеют конечное «время жизни», длительный и сложный переход ный процесс и режим «истинно» квазистохастический практически не различимы. В целом такие режимы как антиподы синхронизации играют важную роль при описании фибрилляций в сердце, процес сов в нервных сетях и многих других явлений.

Время установления синхронного режима в неоднородном про странстве или в его дискретном аналоге (см. уравнения (10.1), (10.2)), вообще говоря, определяется не только скоростью распро странения фронта установления автоколебательного режима и на чальными фазами, но и распределением парциальных частот вдоль цепочки генераторов. Рассмотрим простейший пример двух связан ных квазигармонических генераторов с одинаковыми амплитудами автоколебаний и парциальными частотами v* и v_2 (для определен ности, положим, что расстройка A=Vi—v_2>0). Из системы (10.6) легко получить уравнение, описывающее установление разности фаз между этими генераторами:

$$dQ/dt = A - A_c \sin 6. \qquad (10.30)$$

Здесь $Д_c$ = (а+|3)/2 — полоса синхронизации (см. формулу (10.21)). Стационарная разность фаз в этом случае равна

$$e = \arcsin(A/A_c). \qquad (10.31)$$

Уравнение (10.30) имеет квадратуру. Однако для наших оценок достаточно проанализировать его решение в линеаризованном ва рианте. Пусть 0i(^) — отклонение от стационарной разности фаз:

$$8\hat{}0 = 8(0 - \bar{6} \qquad (10.32)$$

Тогда приближенно можно считать, что

$$\frac{d\theta_1}{dt} = -\Delta_c \frac{\partial(\sin\theta)}{\partial\theta}\Big|_{\theta=\bar{\theta}} \theta_1 = -\sqrt{\Delta_c^2 - \Delta^2}\,\theta_1. \qquad (10.33)$$

Следовательно,

$$\theta_1 = \theta_{10} \exp\{-\sqrt{\Delta_c^2 - \Delta^2}\, t\}$$

и время установления синхронного режима $т_{уст}$ равно

$$х_{усТ} = (V^{/}\text{"}А| \ А^2)^{\ 1}. \qquad (10.34)$$

При $А_С$^>А, Ту^^А"$_c^1$, а при А > $Д_с$ $т_{уст}$ > оо. Если автоколебательная система релаксационна, то для времени установления при $Д_С$5>>Д по прежнему можно пользоваться выражением $т_{уст}$~$А_c^{~1}$, т. е. согласно (10.24)

$$т_{усг} = K\ (бр/со + (оа/б)^{\ 1}, \qquad (10.35)$$

где коэффициент *K* определяется формой релаксационных автоколебаний. Из формулы (10.35) следует: а) когда имеется связь по медленной переменной (а=0), то $т_{уст}$ в релаксационном режиме в б/со раз меньше, чем в гармоническом при том же коэффициенте связи р, б) если связь осуществляется лишь по быстрой переменной, $т_{уст}$ увеличивается пропорционально отношению б/со.

Следовательно, связь по медленной переменной стабилизирует синхронный режим, а связь по быстрой переменной мало что добавляет к его стабилизации.

Пусть, например, исследуется взаимная синхронизация двух живых клеток, в которых идут гликолитические автоколебания с малой расстройкой парциальных частот. Пусть *T*~ 15 мин (или со~2я'1О~^{3} рад/с; см. табл. 8.1), отношение б/со=5 и, следовательно, б~10~^{2}, т. е. колебания релаксационные. Пусть, далее, а ~ р ~ ~10~^{2}б ~10~* и полоса синхронизации $Д_с$~5 Ю^4 Гц, а $А_с$/со~1О~^{1}. Тогда согласно формуле (10.35) $т_{уст}$~30 мин, т.е. синхронизм устанавливается за несколько периодов колебаний. Если же связь по медленной переменной отсутствует (Р=0), то $т_{усг}$~ 10ч. При значительных расстройках Д^$Д_С$ время $т_{уст}$ может быть много больше. Так как в живых системах процессы нестационарны, параметры меняются во времени, всегда присутствующие шумы могут сбить синхронный режим, то устойчивые синхронные колебания могут наблюдаться лишь при значительных коэффициентах связи, во всех других случаях в распределенных живых системах должны существовать сложные АВ процессы.

§ 6. Шумы и синхронизация

Для того чтобы учесть влияние шума, будем решать систему (10.2) с флуктуационными членами *i* и $т]_г$. Для случая, когда шумы в каждом генераторе независимы и б коррелированы по времени: <&J(*)EJ(Н Т)>=W), <ТЬ(*К (*+Ф=#6(Т), решения (10.2) достаточно полно исследованы в работах [П47, 20—22]. Здесь мы укажем лишь основные результаты, полученные из укороченных уравнений для разностей фаз в присутствии шумов. Эти уравнения мало отличаются от (10.6) и имеют вид

$$\hat{f} = A, + A_c[\sin 9_{ft-1} \quad 2\sin 9_{fc} + \sin e,_{+1}] + \hat{} . \qquad (10.36)$$

Если расстройки малы по сравнению с A_c, а интенсивности шумов малы по сравнению с $\overline{Л}$, то дисперсия флуктуации разностей фаз между $(/+т)$ м и / м генераторами выражается следующим образом:

$$\langle(\varphi_{j+m}-\varphi_j)^2\rangle = Rm/(4\Delta_c\langle A\rangle^2). \qquad (Ю.37)$$

Следовательно, среднеквадратичное рассогласование фаз тем больше, чем больше расстояние между генераторами (или же между сечениями одномерного реактора в непрерывной модели), и тем меньше, чем больше произведение полосы синхронизации A_c на амплитуду автоколебаний. Для релаксационных генераторов формула (10.37) также может быть использована для приближенных оценок. Так как при связи лишь по быстрой переменной A_c с увеличением релаксационное™ уменьшается, то влияние шумов на разрушение синхронного режима возрастает.

Для наглядности размеры области синхронного кластера можно характеризовать величиной $/п_{гаах}$, которая определяется из неравенства

$$4Ят_{тах}/Д_с<Л^2><я^2. \qquad (10.38)$$

В работах [20, 21] были сделаны оценки для размеров синхронных кластеров для двумерного и трехмерного пространства. Так

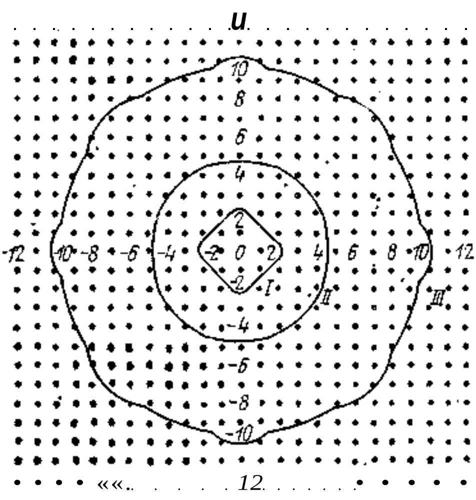


Рис. 10.7. Двумерное поле связанных диффузией автогенераторов и границы синхронных кластеров I, II и III при $Г=0,75$; 1,00; 1,25 соответственно.

как результаты получились достаточно нетривиальными, приведем их для полноты картины. Оказывается, что в случае трехмерного пространства синхронный кластер может быть безграничным, если интенсивность шума мала:

$$R < 4я^2A_c<Л^2>\left[\int_0^\infty P_o(т)<r^{3T}dx\right]^{-1} \sim 10,7я^aД_c<Л^2>. \qquad (10.39)$$

В случае двумерной сети генераторов кластер может иметь лишь ограниченные размеры. На рис. 10.7 представлена двумерная сеть генераторов, на которой точками изображены генераторы и указаны границы кластеров при различных уровнях шума. Один из генера торов бесконечной сети условимся обозначать нулевым индексом. Тогда координаты любого другого генератора легко определяются из рисунка. Дисперсия флуктуации разности фаз между нулевым генератором и генератором с координатами *Шх* и /п$_2$ вычисляются по формуле

<(φ$_{m_1}$.я,—Φ оо)^2>=

оо

= *R* (4Д$_С$ <Л^2» ^{1} J *[Ц* (т) / „ , (т) /$_{я1}$ (т)]*e~" &%.* (10.40)

о

На рис. 10.7 изображены три замкнутые кривые, которые соот ветствуют величинам интегралов

$$\Gamma = \int_0^\infty [I_0^2(\tau) - I_{m_1}(\tau)\, I_{m_2}(\tau)]\, e^{-2\tau}\, d\tau = 0{,}75;\quad 1{,}00;\quad 1{,}25. \qquad (10.41)$$

Соответствующие интенсивности шумов *R*, которые еще допускают синхронный режим внутри указанных границ кластеров, задаются формулой

= 4я^{2}Л$_с$<Л^2>Г ^{1}. (10.42)

Заметим, что интеграл Г при *m$_1$*=*m$_2$*=*m* и т > оо имеет асимпто тическую оценку

lim Г—>• const+ $\frac{1}{2}$ In *m*.

В этом случае «радиус» синхронного кластера можно оценить по формуле

inm^Sn^A^A^R ^{1}. (10.43)

Важно, что формулы (10.42), (L0.43) пригодны для оценок границ синхронных кластеров как для квазигармонических автоколеба тельных систем, так и для релаксационных.

В заключение сопоставим выводы теории и важные эксперимен тальные факты. Дело в том, что такие интересные АВ процессы, связанные с несинфазностью всего пространства, как ведущие цен тры (ВЦ), обычно наблюдаются в длинных трубках (одно мерных реакторах) или в «плоских» двумерных реакторах (в послед них осуществляется также и режим ревербераторов). В больших колбах, т. е. в трехмерном пространстве реакции Белоусова — Жа ботинского легко синхронизуются при небольшом перемешивании и волны отсутствуют.

§ 7. Автоколебательные системы, связанные через общую среду

До сих пор мы рассматривали системы, в которых отдельные автогенераторы клетки *) в цепи связаны лишь со своими соседями. В живых объектах часто бывает так, что локализованные автоколебательные системы связаны между собой через общую среду. Такой средой может, например, являться движущаяся протоплазма в тяжах плазмодия миксомицета [10, 11]. Клетки асцитной карциномы Эрлиха синхронно изменяют размеры своих ядер [24], синхронно пульсируют лизосомы внутри клеток [25]. Можно привести и другие важные примеры. Конечно, эти синхронные автоколебания имеют сложный характер, часто бывает трудно выделить собственно локализованную автоколебательную систему и внешнюю среду. Однако представляет интерес рассмотреть идеализированную модель, которая описывает синхронизацию при связи через общую среду. Такое рассмотрение было достаточно подробно проведено в гл. 14 [П47] и в [26]. Здесь мы остановимся лишь на некоторых результатах.

Итак, обратимся к математической постановке задачи. В качестве модели автоколебаний выберем, как это делалось и в других случаях, уравнения Ван дер Поля. Пусть имеется $n+1$ реакторов с одинаковыми объемами V. Обозначим через x_i и y_i концентрации двух веществ в i-м реакторе, а через x и y — концентрации этих веществ в среде**). Среда имеет объем V_c. Тогда уравнения, описывающие нашу систему, запишутся следующим образом:

$$\frac{dx_i}{dt}=y_i+\beta_+(x-x_i),$$

$$\frac{dy_i}{dt}=-\omega_i^2 x_i+2(\delta_0-\delta_2 x_i^2)y_i+\alpha_+(y-y_i), \qquad (10.44)$$

$$\frac{dx}{dt}=\beta_-\sum_{j=-n/2}^{n/2}(x_j-x), \qquad \frac{dy}{dt}=\alpha_-\sum_{j=-n/2}^{n/2}(y_j-y).$$

Нумерация реакторов для удобства дальнейших выкладок ведется от $-n/2$ до $n/2$ (т. е. $i=-n/2, \ldots, -1, 0, 1, \ldots, n/2$). В уравнениях (10.44) β_+ и α_+ — коэффициенты диффузии веществ x и y из реактора в среду, а β_- и α_- — коэффициенты диффузии из среды в реактор. Если проницаемость стенок реакторов для молекул x и y одинакова в обе стороны, то между величинами β_+, β_-, α_+ и α_- существуют следующие соотношения:

$$\beta_-=\beta_+V/V_c, \qquad \alpha_-=\alpha_+V/V_c. \qquad (10.45)$$

---

*) В качестве внутриклеточной автоколебательной системы может выступать «клеточный цикл», рассмотренный нами в гл. 7 (см. уравнения (7.4)). Математические модели таких циклов отличаются от модели Ван дер Поля. Однако и они приводят к взаимной синхронизации, если клетки обмениваются, например, липидами [23].

**) Здесь $x_i(t)$ и $y_i(t)$ — знакопеременные величины. Как и прежде, будем считать, что они имеют смысл отклонений от некоторых положительных стационарных концентраций x и y.

Будем считать, что генераторы отличаются друг от друга лишь частотами и что Р+^бо^со;, Р+~а₊. Последние два уравнения системы (10.44) являются линейными. Поэтому dx/dt и dy/dt можно выразить приближенно через X_r И y_t. Если в системе установилась синхронная частота ω_c и решение записано в виде

$$x_i(t)=A_i(t)\cos[\omega_c t+\varphi_i(t)], \qquad (10.46)$$

то

$$\frac{dx_i}{dt} \approx \varepsilon_x\omega_c \sum_{j=-n/2}^{n/2} A_j \cos(\omega_c t+\varphi_j+\vartheta_x),$$

$$\frac{dy_i}{dt} \approx -\varepsilon_y\omega_c \sum_{j=-n/2}^{n/2} A_j \sin(\omega_c t+\varphi_j+\vartheta_y). \qquad (10.47)$$

Здесь ϑ_x, ϑ_y — малые сдвиги фаз (если $V_c \gg V$):

$$\vartheta_x = \pi/2 - \mathrm{arctg}\,(\omega_c/n\beta_-), \quad \vartheta_y = \pi/2 - \mathrm{arctg}\,(\omega_c/n\alpha_-),$$

$$\varepsilon_x = \beta_-(\omega_c^2 - n^2\beta_-^2)^{-1/2}, \qquad \varepsilon_y = \alpha_-(\omega_c^2 - n^2\alpha_-^2)^{-1/2}. \qquad (10.48)$$

Преобразуем теперь систему (10.44). Воспользовавшись выражениями (10.47) и пренебрегая членами порядка $\varepsilon_+\beta_+\delta_0/\omega_c$, $\alpha_+\beta_+\delta_x\varepsilon_y$, получим следующее уравнение для x_i:

$$\frac{d^2x_i}{dt^2}+\Omega_i^2 x_i = -2\beta_+\delta_2 x_i^2 - 2\frac{dx_i}{dt}(\delta-\delta_2 x_i^2) +$$

$$+\omega_c\varepsilon \sum_{j=-n/2}^{n/2} A_j \cos(\omega_c t+\varphi_j+\vartheta_x). \qquad (10.49)$$

Здесь

$$\Omega_i^2=\omega_i^2-2\beta_+\delta_0-\beta_+\alpha_+, \quad \delta=\delta_0-(\alpha_++\beta_+)/2,$$

$$\varepsilon=\beta_+\varepsilon_x+\alpha_+\varepsilon_y.$$

Таким образом, мы получили эквивалентную систему связанных генераторов. Каждый генератор имеет более низкую собственную частоту и отрицательное затухание δ, малую «нелинейную жесткость» и связан со всеми другими генераторами. Коэффициент связи ε мал, и, как уже отмечалось, функции x_j [ϑ_x] под знаком суммы сдвинуты на малую фазу ϑ (для простоты будем считать, что $\vartheta = \vartheta_x =$

Напишем систему укороченных уравнений для $A_i(t)$ и $\varphi_i(t)$:

$$\frac{dA_i}{dt} = \ldots \sum_{j=-n/2}^{n/2} \ldots \qquad (10.50)$$

$$A_i \frac{d\varphi_i}{dt} = \ldots \sum_{j=-n/2}^{n/2} A_j \cos(\varphi_j-\varphi_i+\vartheta).$$

В общем случае даже стационарные значения $\bar{A}_i$ и $\bar{\varphi}_i$ найти весьма затруднительно. Поэтому задачу приходится решать при некоторых специальных предположениях. Во первых, амплитуды всех свободных генераторов будем считать одинаковыми и равными $\bar{A} = 2\sqrt{\delta_1/\delta_2}$. Во вторых, для простоты положим, что ω_i распределены равномерно на интервале частот от $\omega_{-n/2}$ до $\omega_{n/2}$. Случай симметричного распределения частот представляется интересным и может соответствовать многим реальным приложениям. Так как α_+ и β_+ малы, можно представить стационарную амплитуду i-го генератора в виде: $A_i = \bar{A} + a_i$. Тогда из уравнения для амплитуды системы (10.50) получим выражение для стационарного значения поправки a_i.

$$a_i = \frac{\beta_+ \bar{A}}{2\delta_2} \sin(\theta - \varphi_i) \sum_{j=1}^{n/2} \cos \varphi_j. \qquad (10.51)$$

Здесь учтено, что $\varphi_i = -\varphi_{-i}$.

С помощью второго уравнения системы (10.50) получим

$$\frac{d\varphi_i}{dt} = \Delta_i - \frac{\varepsilon}{2} \sum_{j=-n/2}^{n/2} [\cos(\varphi_i - \varphi_j - \theta) - \cos(\varphi_j + \varphi_i + \theta)]. \qquad (10.52)$$

В (10.52) отброшены члены, умноженные на малый множитель $\sim\beta_+/\delta$. Расстройка $\Delta_i = \omega_i - \omega_c$.

Подставляя (10.51) в (10.52) и полагая $d\varphi_i/dt = 0$, получим для стационарных значений фаз уравнение

$$\Delta_i = \bar{\varepsilon} a \sin \varphi_i, \qquad (10.53)$$

где

$$\bar{\varepsilon} = 2\varepsilon[(3\beta_+ \cos\theta)/\omega_c + \sin\theta],$$
$$a = \sum_{i=1}^{n/2} \cos \varphi_i = \sum_{i=1}^{n/2} \sqrt{1 - \sin^2 \varphi_i}. \qquad (10.54)$$

Синхронную частоту ω_c можно определить из уравнения для «нулевой» фазы ($d\varphi_0/dt = 0$):

$$\omega_c \approx (\Omega_0/2) + \sqrt{(\Omega_0/2)^2 + 3\bar{A}\delta_2\beta_+}. \qquad (10.55)$$

Здесь

$$\Omega_0 = \frac{1}{n+1} \sum_{j=-n/2}^{n/2} \Omega_j.$$

Для того чтобы вычислить φ_i, необходимо узнать величину a. С ее помощью также можно определить полосу синхронизации следующим образом. Наибольшая расстройка получается из формулы (10.53):

$$\Delta_{n/2} = \omega_{n/2} - \omega_c = \bar{\varepsilon} a \sin \varphi_c. \qquad (10.56)$$

Тогда полоса синхронизации Δ_c равна:

$$\Delta_c = \max \Delta_n/a = \max(\bar{\varepsilon} \sin \varphi_n/a) = \bar{\varepsilon} \sin \varphi_n/2. \qquad (10.57)$$

Из (10.54) и (10.57) следует, что

$$\sin \bar{\varphi}_i = \sin \bar{\varphi}_c (A_i / A_c). \qquad (10.58)$$

Подставляя эту величину в выражение для a (10.54), имеем

$$a_c = \sum_{j=1}^{n/2} \sqrt{1 - \sin^2 \bar{\varphi}_c (A_j^2/A_c^2)}$$

В силу эквидистантности частот $A_j = 2A_c j/n$. Если n велико, то a_c можно представить в виде интеграла:

$$\int^{n/2} \sqrt{1 - \sin^2 \bar{\varphi}_c \frac{4j^2}{n^2}}\, dj = \frac{n}{2 \sin \bar{\varphi}_c}\left(\frac{\sin 2\bar{\varphi}_c}{2} + \bar{\varphi}_c\right). \qquad (10.59)$$

Чтобы найти $\bar{\varphi}_c$, нужно исследовать на устойчивость систему уравнений для амплитуды из системы (10.50) и фазы (10.52) вблизи стационарных значений $\bar{\varphi}_i$ и $\bar{A}_i$. Если обозначить малые отклонения от стационарной амплитуды и фазы через

$$u_i(t) = A_i - \bar{A}_i, \qquad v_i(t) = \varphi_i - \bar{\varphi}_i,$$

получим в результате линеаризации

$$\frac{du_i}{dt} = -2\delta u_i - \bar{\varepsilon} \bar{A}_i v_i \cos (\ldots - \bar{\varphi}_i) - \varepsilon \bar{A} \sin (\ldots - \bar{\varphi}_i) \sum_{j=1}^{n/2} v_j \sin \bar{\varphi}_j,$$

$$(10.60)$$

$$\frac{dv_i}{dt} = \frac{3}{T} \ldots (u_i - u_{\ldots}) - \frac{\varepsilon}{2} \sin \vartheta \left(\sigma v_i \cos \bar{\varphi}_i - \sin \bar{\varphi}_i \sum_{j=1}^{n/2} v_j \sin \bar{\varphi}_j\right).$$

По амплитуде рассматриваемая система (10.60) всегда устойчива в силу неравенства $\delta \gg \varepsilon \bar{A} n$, которое является следствием условий малости P_+. Поэтому устойчивость будет определяться уравнениями для отклонений фазы v_i:

$$\frac{dv_i}{dt} = -\frac{\bar{\varepsilon}}{2}\left(\sigma v_i \cos \bar{\varphi}_i - \sin \bar{\varphi}_i \sum_{j=1}^{n/2} v_j \sin \bar{\varphi}_j\right). \qquad (10.61)$$

Характеристическое уравнение системы (10.61) представится в виде

$$\begin{vmatrix} E_1 & e_{12} & \ldots & e_{1\,n/2} \\ e_{21} & E_2 & \ldots & e_{2\,n/2} \\ \ldots & \ldots & \ldots & \ldots \\ e_{n/2\,1} & e_{n/2\,2} & \ldots\ e_{n/2\,n/2-1} & E_{n/2} \end{vmatrix} = 0. \qquad (10.62)$$

Здесь

$$e_{ij} = \sin \bar{\varphi}_i \sin \bar{\varphi}_j, \quad E_k = -\sigma \cos \bar{\varphi}_k + e_{kk} - 2p/\bar{\varepsilon}.$$

Пользуясь теоремой Гершгорина [27] об областях локализации собственных чисел p_k мы можем оценить величину $\bar{\varphi}_c$, при которой существуют устойчивые синхронные автоколебания. Так как детерминант имеет действительные коэффициенты и симметричен относительно своей диагонали, $p_г$ принимает только действительные значения. Согласно упомянутой теореме все p_i будут иметь отрицательные значения, если

$$СТCOS \bar{ф},\text{^}г\ 3И1ф_{„}/_{2} \sum_{i=1}^{л/2} ЭШфу. \qquad (10.63)$$

Эти неравенства означают, что все круги Гершгорина лежат в левой полуплоскости p и, таким образом, неравенства (10.63) являются достаточными условиями устойчивости. Так как, согласно (10.58), $\sin \bar{ф}_г$ растет вместе с А, , а $\cos \bar{ф}$, убывает, то неравенства (10.63) выполняются, если

$$a \cos \bar{ф}п/г\text{^}\ эш\bar{ф}д/г \sum_{i=1}^{n/2} \sin \bar{ф}_i. \qquad (10.64)$$

Вычисляем сумму в (10.64):

$$\sum_{i=1}^{л/2} \sin cp_у = \frac{2}{n} \sin qva \sum_{i=1}^{/г/2} / =-£ \sin \bar{ф}_{п/2}.$$

Подставляя эту величину и значение $ст_с$ из (10.59) в неравенство (10.64), получим формулу для определения $\bar{ф}_0$:

$$\bar{Ф}_с = —tg\bar{ф}_с \cos 2\bar{ф}_с. \qquad (10.65)$$

Графическое решение этого трансцендентного уравнения дает значение $\bar{ф}_с \sim \pm 0{,}347$. Подставляя $\bar{ф}_о = —0{,}347$ в формулу (10.57), имеем

$$Д_с\ л^* 0{,}37ёя. \qquad (10.66)$$

Если рассмотреть совместно формулы (10.66) и (10.54), то можно отметить, что $А_с$ при малых углах {} имеет порядок §\nWJ(u%V. Сравним величину $А_с$ для генераторов, имеющих эквидистантное распределение собственных частот, с полосой синхронизации в следующих случаях:

а) имеется $n/2$ генераторов с частотой $a>_1$ и л/2 генераторов с частотой co_2, тогда $Д_с$ = тах (co_2—(0i)=en/4;

б) если n—2 генератора работает на частоте со, а два имеют частоты, соответственно, <о—Асо и со + А©, то $Д_с \sim$ ле.

Случай (а) легко сводится к расчету взаимной синхронизации двух генераторов с частотами $со_х$ и $ю_2$. В случае (б) n—2 генератора фактически захватывают частоты крайних генераторов. Полоса синхронизации в случае равномерного распределения частот несколько меньше, чем в случае (б), и больше, чем в случае, когда генераторы разбиты на две группы с одинаковыми частотами.

Как мы видели, наиболее распространенными режимами автоколебаний в химии и биохимии являются релаксационные.

Несложные вычисления приводят к следующему результату:

$$(Л_с)_{ре}л/(Л_с)_{гарм} \sim {}^{е}*. \qquad (Ю.67)$$

где $е_{:(}.\sim 6о/а)_с$ — так же, как и в (10.26), мера релаксационное™.

Таким образом, релаксационный характер автоколебаний вызывает примерно такое же увеличение полосы синхронизации по сравнению с квазигармоническим режимом для случая связи через среду, как и в случае реакторов, непосредственно связанных друг с другом, чего и следовало ожидать.

Однако величина полосы синхронизации даже для релаксационных систем может оказаться недостаточной для обеспечения синхронизации различных периодических процессов, происходящих в изолированных и взвешенных в среде клетках. При ассоциативных

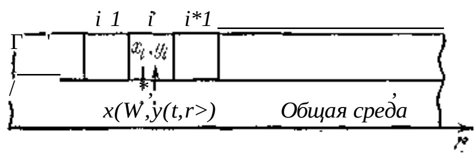


Рис. 10.8. Объемы £—1, *i*, i+1, связанные через общую среду, в которых локализованы автоколебательные системы с различными собственными частотами.

процессах отдельные клетки могут «слипаться» между собой, образуя непосредственные контакты клеточных мембран. Тогда справедлива модель (10.2). Полоса синхронизации в таких слипшихся комках клеток сильно возрастает за счет того, что $Д_с$ становится пропорциональной а/со, а не $(а/со)^3$, как при связи через среду (10.66).

В частности, ассоциация злокачественных клеток приводит к тому, что взаимная синхронизация их жизненных циклов становится более вероятной. Экспериментальные данные по этому поводу содержатся в работе [28].

Представим себе теперь, что генераторы связаны со средой в длинной и узкой трубке, в которой нет полного перемешивания (рис. 10.8). Связь между генераторами осуществляется либо за счет диффузии, либо за счет конвективного потока. При диффузионной связи влияют, друг на друга лишь близлежащие генераторы. Расстояние, на котором они, в принципе, могут синхронизоваться, определяется диффузионной длиной

$$\tilde{s} = (2D_y/о_с)^{1/2}; \qquad (10.68)$$

при этом, конечно, должно выполняться условие синхронизации, подобное (10.66). Для автоколебательных реакций гликолиза $\tilde{s} \sim 10^{-?}$ см, а для темновых реакций фотосинтеза $\tilde{s} \wedge 10^{-1}$ см. Если считать, что колебания происходят внутри хлоропластов, то в зеленой клетке с размером *Q мм может осуществиться полная синхронизация. Синхронизация периодических сокращений фибрилл в тяжах плазмодия миксомицета может осуществиться на значительно бо́льших расстояниях, так как характерная скорость течения протоплазмы и~1 мм/с, а период автоколебаний $Т \sim 10^2$ с, т. е. $\tilde{s} \sim 1$ см. Отметим, однако, еще раз, что сама протоплазма в плазмодии мо жет выступать не только как пассивный переносчик «синхронизую щего» фактора (быть может, ионов Ca^{+2}), но и как элемент авто волновой системы. Поэтому модели связанных через среду автоко лебательных систем могут быть сложнее, чем рассмотренные в этом параграфе (см. [29, 30]).

ГЛАВА 11
ДИССИПАТИВНЫЕ СТРУКТУРЫ И ПРОБЛЕМЫ САМООРГАНИЗАЦИИ

§ 1. Задачи моделирования

Понятие «диссипативная структура» (ДС) возникло в биофизике и используется для теоретического исследования формообразова ния и, в более широком плане,— самоорганизации в процессе раз вития организма. В настоящее время математическое моделирова ние самоорганизации на основе ДС представляет собой достаточно развитое направление, оно и является предметом настоящей главы.

Соображения о возможности спонтанного возникновения ДС в биологии высказывались сравнительно давно Рашевским, математи ческое моделирование их началось с работы Тюринга «Химические основы морфогенеза» [1], где была четко поставлена задача, пере числены условия возникновения ДС и приведен пример модели. Эта работа, ставшая классической, до сих пор не утратила своей актуальности. Детальное исследование модели типа Тюринга (так называемая «модель брюсселятора») проведено в работах груп пы Пригожина и изложено в монографии «Самоорганизация в не равновесных системах» [П37]. Обе модели не претендовали на сопо ставление с экспериментом; в качестве динамических переменных в них фигурировали концентрации некоторых «абстрактных» мета болитов — морфогенов.

В работах Гирера и Майнхарта [2, 3J была сделана попытка приблизить модель к реальности. В качестве переменных были выбраны концентрации «активатора» и «ингибитора». Однако и эта модель остается тоже достаточно абстрактной.

В связи с этим интерес к моделям «общего типа» со стороны био логов несколько снизился. На первом плане оказались вопросы: какие цели преследует математическое моделирование морфогене за, что оно должно взять из эксперимента и что дать биологии. В данном случае эти вопросы весьма нетривиальны. Действительно, построить детальную модель, правильно учитывающую все про цессы, принимающие участие в развитии организма, невозможно. Поневоле приходится пренебрегать «второстепенными», но при этом ответ на вопрос, что главное, а что второстепенное, зависит от целей моделирования.

Тем временем теория ДС, зародившись в биологии, нашла широ кое поле применения в физике и химии. Неоднородные спонтанно возникающие структуры были обнаружены и исследованы в плаз ме, сверхпроводниках, полупроводниках, в химических реакциях и т. д., иными словами, во многих процессах, протекающих в термодинамически неравновесных условиях и сопровождающихся существенной диссипацией энергии (отсюда и смысл термина — диссипативные структуры). Обзор этих явлений содержится в [41 и [П1].

В физике модели ДС носят конкретный характер, результаты такого моделирования легко (и успешно) сопоставляются с физическим экспериментом. Таким образом, ДС стали весьма популярны и вошли как существенная часть в новое научное направление — синергетику, развиваемое Хакеном [П59] (термин предложен им же). Теория ДС получила существенное развитие и снова возвратилась в биофизику. На этом этапе для биологии главную ценность представляют некоторые общие утверждения, опираясь на которые можно дать ответ на ряд принципиальных вопросов. Для того чтобы сформулировать эти проблемы, напомним кратко картину морфогенеза, акцентируя внимание на пространственных эффектах.

Как известно, яйцеклетка имеет симметричную, в первом приближении шарообразную, форму. Эта симметрия сохраняется на стадии бластулы, когда клетки, образующиеся в результате дробления, не дифференцированы и омнеопатентны. Затем симметрия нарушается и образуется полярная ось с анальным и вегетативным полюсами. Далее, на стадии гаструлы нарушается симметрия вращения — образуется ротовое отверстие и саггитальная плоскость, отделяющая брюшную сторону от спинной (отметим, что малые отклонения от симметрии, как сферической, так и вращательной, отмечаются и на более ранних этапах). К этому времени клетки дифференцируются и образуется три типа тканей: энтодерма, эктодерма и мезодерма.

Уже на первых стадиях проявляются особенности процесса, которые сохраняются и на последующих этапах. Обсудим их по порядку.

Основная особенность морфогенеза состоит в том, что имеет место нарушение исходной симметрии и связанное с ним усложнение формы объекта. Вопрос о причинах нарушения симметрии долгое время был дискуссионным, а именно, обсуждались две точки зрения. Согласно одной из них причиной считались малые, но вполне заметные неоднородности начальных и граничных условий. Так, например, распределение вещества в яйцеклетке не вполне однородно, что может предопределить образование полярной оси. Причиной нарушения цилиндрической симметрии считался акт оплодотворения: в яйцах амфибий брюшная сторона, как правило, образуется в области внедрения сперматозоида.

Теоретическое развитие эта гипотеза получила в работах [5, 6]. Было показано на основе простых моделей, что сравнительно небольшой начальный градиент концентрации может привести к возникновению полярной структуры. (В связи с этим был предложен термин «градиентная информация», получивший довольно широкое распространение.) Это утверждение само по себе не вызывает возражений, однако оно не отвечает на вопрос, является ли исходный градиент необходимым условием нарушения симметрии. Таким об разом, оно не исключает другой точки зрения, согласно которой нарушение симметрии в процессе развития происходит спонтанно, т. е. в результате неустойчивости симметричного состояния. В этом случае «причиной» нарушения может служить любая сколь угодно малая случайная флуктуация.

Для разрешения этого спора были проведены как экспериментальные, так и теоретические исследования. В работах группы Ньюкупа [7] было показано, что саггитальная плоскость образуется и тогда, когда сперматозоид внедряется точно в один из полюсов полярной оси. В этом случае он уже не может быть причиной нарушения цилиндрической симметрии и, тем не менее, она нарушается. Это означает, что на начальных этапах имеет место спонтанный процесс. На более поздних стадиях образование новой, более сложной формы идет на фоне и при участии уже сложившейся ранее структуры, которая может играть роль индуктора (так обстоит дело при образовании глазного хрусталика и центральной нервной системы).

Следующая важная особенность морфегенеза состоит в том, что образование новой формы и дифференцировка сопровождают друг друга. Неоднократно обсуждался вопрос — связаны ли эти процессы причинно, и если связаны, то что является причиной, а что следствием? Экспериментально этот вопрос решить трудно, ответ должна дать математическая модель.

Далее следует отметить, что развитие организма происходит как бы скачками: этапы бурного развития, зарождения новой формы сменяются плавными стадиями, в течение которых эта форма закрепляется и совершенствуется [8, 9]. Появлению новой формы предшествует «разметка» (pattern), т. е. намечаются линии будущих борозд и хребтов новой формы. Перед разметкой существенно повышается вариабельность.

Явление вариабельности на морфологическом и цитологическом уровнях было известно давно [9]. На биохимическом уровне оно было обнаружено и исследовано в работах группы Белоусова (см. [10, 11]). Было замечено, что на промежуточных этапах развития гидры распределение ряда веществ вдоль тела особи становится весьма нерегулярным — стохастическим. Этап стохастичности завершается, однако, образованием упорядоченной формы, распределение концентраций при этом становится плавным и одинаковым для всех представителей ансамбля. Иными словами, имеет место эквифинальность, т. е. конечная, характерная для данного вида и, следовательно, генетически предопределенная форма возникает, несмотря на хаотичность предшествующей стадии. Механизм, обеспечивающий эквифинальность, а также причины возникновения и исчезновения вариабельности являются в настоящее время предметом исследований.

Отметим также, что процесс разметки часто имеет характер распространения волны, или фронта, перестройки. При этом фронтальные клетки перестраиваются, взаимно ориентируются, иногда продвигаются (перетекают), так что за фронтом образуется новая структура. Движение фронта замедляется в месте образования борозды, а затем фронт может снова сформироваться. Возможная роль и механизмы образования такого фронта составляют предмет дискуссий.

В целом, в развитии организма принимают участие многие различные физические и химические процессы. Среди них есть специфические, такие как перерепрессия генов и синтез специфических белков, и неспецифические — поглощение и усвоение субстратов, диффузия, изменение внутриклеточного давления и т. п. Последние играют в морфогенезе весьма важную роль. Например, механические натяжения и просто повышение давления могут вызывать образование венчика у ацетабулярии [12]. Неоднократно делались попытки выделить один какой либо фактор и считать его главным и ответственным за морфогенез. Так, в работе [12] предполагалось, что главный фактор — механические напряжения. Нам представляется такой подход слишком упрощенным. Каждый акт морфогенеза есть результат совокупного действия многих факторов.

Важно подчеркнуть здесь большую роль взаимодействия удаленных друг от друга участков объекта. «Дальнодействие» может быть обусловлено либо диффузией метаболитов, либо механическими напряжениями, либо потоками и движением самих клеток. Суммируя эти свойства, Дриш [9] выдвинул концепцию, согласно которой «судьба части ораганизма (например, клетки) есть функция ее положения в целом». Те же идеи в более конкретной форме были развиты Гурвичем [13] в его концепции «биологического поля», получившей в свое время широкую известность. Попытки связать «биологическое поле» с электромагнитным полем (единственным известным в те времена) не увенчались успехом. Не исключено, что электромагнитное излучение участвует, наряду с другими факторами, в морфогенезе, но считать его главным фактором, конечно, нельзя.

Из изложенного вытекают трудности математического моделирования процессов развития и, в частности, морфогенеза. Построить точную модель процесса, разумеется, невозможно и вряд ли нужно. В такой ситуации, как упоминалось, основная цель моделирования—ответить в общей форме на ряд принципиальных вопросов, вытекающих из особенностей процесса.

Итак, сформулируем вопросы, на которые хотелось бы получить ответ в результате моделирования.

1. При каких условиях возможно спонтанное нарушение симметрии и целостности формы? 2. Какова связь между процессами дифференциации и формообразования? 3. При каких условиях имеет место эквифинальность, т. е. образование формы, не зависящей от начальных условий? 4. Каковы причины, вызывающие увеличение, а затем уменьшение вариабельности, и какова роль последней в развитии биологических объектов?

Помимо этого моделирование может помочь в решении главной проблемы биологии развития — указать, каков способ записи ин формации о конечной форме в геноме и каковы механизмы реализации генетической информации в процессе развития.

Форма математической модели диссипативных структур определяется двумя основными требованиями: учетом «дальнодействия» и учетом нелинейных эффектов. Этим требованиям удовлетворяет система уравнений в частных производных (8.1), уже обсуждавшаяся ранее:

$$\frac{\partial x_i}{\partial t} = F_i(x_1, x_2, \ldots, x_n) + D_i\frac{\partial^2 x_i}{\partial r^2}. \qquad (11.1)$$

Подчеркнем, что форма учета дальнодействия членами типа $D_i \frac{\partial^2 x_i}{\partial r^2}$ является достаточно общей, она охватывает не только диффузию, но и другие процессы, в частности, взаимодействие за счет упругих сил.

В настоящее время имеется большое количество конкретных моделей ДС, построенных так, чтобы результаты моделирования имели феноменологическое сходство с наблюдаемым процессом. Эта цель, как правило, достигается с помощью расчетов на ЭВМ. Однако, на наш взгляд, большую ценность представляют также исследования аналитического характера. Аналитические методы исследования можно разделить на локальные и глобальные. Первые используются для выяснения условий «мягкого» возникновения ДС и основаны на линеаризации уравнений вблизи данного стационарного состояния. Эти условия были впервые исследованы Тюрингом (см. § 2 гл. 8). К локальным относится также метод определения формы ДС в случае, когда ее амплитуда мала и можно применять метод малого параметра (§3 гл. 8). Глобальных методов аналитического исследования ДС в общем случае не существует; однако имеются приемы, облегчающие качественное исследование в частных, но важных и распространенных случаях.

Так, большинство моделей содержит два нелинейных уравнения:

$$\frac{\partial x}{\partial t} = P(x, y) + D_x \frac{\partial^2 x}{\partial r^2}, \qquad \frac{\partial y}{\partial t} = Q(x, y) + D_y \frac{\partial^2 y}{\partial r^2}. \qquad (11.2)$$

Систему (11.2) можно считать канонической формой уравнений ДС. Стационарные ДС удовлетворяют уравнениям

$$D_x\frac{d^2 x}{dr^2} = -P(x,y), \qquad D_y\frac{d^2 y}{dr^2} = -Q(x,y), \qquad (11.3)$$

которые можно представить в виде

$$d^2X/dr^2 = F(X), \qquad (11.4)$$

где вектор X имеет компоненты $X_1 = x$, $X_2 = y$ и вектор F — компоненты $F_1 = -P/D_x$, $F_2 = -Q/D_y$. Формально (11.4) аналогично уравнениям движения частицы единичной массы на плоскости x, y под действием силы F (при этом r интерпретируется как время).

Стационарная периодическая ДС должна представляться замкнутой траекторией частицы. Выполнение этого условия в общем случае не тривиально. Действительно, поле сил непотенциально, поскольку

$$\operatorname{rot}\mathbf{F} = \mathbf{k}\left(\frac{1}{D_x}\frac{\partial P}{\partial y} - \frac{1}{D_y}\frac{\partial Q}{\partial x}\right) \neq 0$$

и существование замкнутых траекторий в нем возможно лишь при особых условиях [14]. Однако в краевых задачах образования ДС на отрезке конечной длины замкнутые траектории вырождаются в линии и интеграл от rot F по периоду равен нулю. Эти линии являются проекциями фазовых траекторий системы (11.3) на плоскость x, y; они могут быть нанесены на нее и дать наглядное представление о характере ДС.

В частном, но также весьма распространенном случае, когда коэффициенты диффузии сильно различаются (так что отношение $D_x/D_y = \varepsilon \ll 1$ — малый параметр), возникают так называемые контрастные ДС. Методы их качественного исследования разработаны наиболее детально, чему посвящен следующий параграф.

§ 2. Контрастные диссипативные структуры; базовые модели

Контрастными называются ДС, которые содержат чередующиеся участки резкого и плавного изменения переменных (термин предложен Васильевым [15, П8]). Такие ДС возникают, как уже было сказано, в случае, когда коэффициенты D_x и D_y существенно различаются. В практическом отношении этот случай представляется важным и имеет широкую область применимости. Так, в реальных физических задачах (например, образования ДС в плазме и полупроводниках) речь идет о диффузии электронов и ионов; соответствующие коэффициенты диффузии различаются на много порядков и параметр $\varepsilon = D_x/D_y$ действительно является малым. Именно на этом примере в работах Осипова и Кернера [4, 16] были развиты методы исследования контрастных ДС.

В биофизических задачах, относящихся к дифференциации и морфогенезу, в качестве переменных x и y выступают концентрации специфических метаболитов (веществ белкового типа) и неспецифических (например, субстратов—сравнительно низкомолекулярных соединений). Их коэффициенты диффузии (или проницаемости) также различаются на много порядков.

Для дальнейшего удобно выбрать такой масштаб пространственной r и временной t переменных, при котором $D_x = 1$ и $D_y = D \gg 1$. В этом случае бифуркация Тюринга имеет место при особых условиях, налагаемых на функции $P(x,y)$ и $Q(x, y)$ или, точнее, на матрицу $\|a_{ij}\|$, состоящую из коэффициентов при линейных членах разложения этих функций (см. гл. 8):

$$(a_{11}D + a_{22})^2 \approx 4D \det a_{ij} \quad \text{или} \quad a_{11} \approx 2\sqrt{(\det a_{ij})/D} \quad (a_{11} \ll 1). \qquad (11.5)$$

При этом бифуркационное значение волнового числа $k_1^2 = (a_{11}D + a_{22})/2D \approx a_{11}/2$ (см. (8.12)). Из (11.5) следует, что коэффициент ли нейного автокатализа $a_x\backslash$ должен быть мал по сравнению с другими элементами матрицы Ца^Ц. Для удобства обозначим $aц=г$ и будем рассматривать его как малый параметр. Покажем, что инкремент нарастания возмущений остается малым даже вдали от бифуркационной области, т. е. при условиях

$$£>>1, \quad e<1, \quad e^2£>>1. \qquad (11.6)$$

(Напомним, что вблизи бифуркации $e^2Z)$«l.) Согласно (8.11) характеристическое число p можно представить в виде

$$p = (k^2De—£^4D\text{-deta},_7)/\&^2D. \qquad (11.7)$$

Эта величина мала во всем интервале *(kt, k\)*. Отметим, что сам интервал *(ki, k\)* при этом оказывается достаточно широким и допускает нарастание многих волн.

Из приведенных оценок следуют два вывода. Во первых, малость инкремента означает, что амплитуда ДС в этой области параметров должна быть мала. Это позволяет существенно упростить модель и свести ее к минимальной (базовой) форме, которая допускает аналитическое исследование. Во вторых, большая ширина интервала *(kt, k\)* означает, что форма ДС далека от гармонической и содержит участки резких переходов, чередующиеся с областями плавных изменений. Иными словами, в области параметров, задаваемой условиями (11.6), возникают контрастные ДС. Физический смысл последнего прост: существенное различие коэффициентов диффузии означает наличие двух разных масштабов длины: короткого $(г_xж\backslash)$ и длинного (/•«]/"£)). Соответственно, процессы, связанные с автокаталитической переменной x, разыгрываются на малом масштабе и обеспечивают резкие скачки x, с другой стороны, «демпфирующая» переменная y изменяется на масштабе $г_y$ и обеспечивает область плавных переходов.

Обсудим вопрос о сведении произвольной модели ДС к базовой в области параметров (11.6). Запишем модель в общей форме:

$$\frac{\partial x}{\partial t} = \varepsilon x + a_{12}y + \tilde{P}(x, y) + \frac{\partial^2 x}{\partial r^2},$$
$$\frac{\partial y}{\partial t} = a_{21}x + a_{22}y + \tilde{Q}(x, y) + D\frac{\partial^2 y}{\partial r^2}. \qquad (11.8)$$

Здесь $\tilde{P}(x, y)$ и $\tilde{Q}(x,y)$ — правые части (11.2) за вычетом линейных членов разложения вблизи рассматриваемого стационарного состояния. Для определенности положим $a_{12}>0$ и $a_{21}<0$; напомним, что согласно (8.14) $a_{22}<$Ç;0.

В зависимости от свойств функции $\tilde{P}(x, y)$ можно выделить несколько различных типов моделей, которые классифицируются по тем же топологическим признакам, что и катастрофы Тома (см. § 4 гл. 1). Рассмотрим их последовательно.

1. Пусть $P(x, y)$ содержит квадратичный по x член; при этом разложения $\tilde{P}(x, y)$ и $\tilde{Q}(x, y)$ имеют вид

$$\tilde{P}(x, \quad y) \;=\; b_{IIX}* \;+\; b_{12}xy \;+\; b_{22}y*+..., \tag{11.9а}$$

$$\tilde{Q}\;(x, \quad y) \;=\; Ъ_{n}x* \;+\; b_{12}xy \;+\; Б_{22}y* \;+... \tag{11.96}$$

Тогда, как было показано в § 4 гл. 1, вблизи бифуркации типа складки (е<^1) естественные масштабы переменных x и y таковы, что x~e, ‸г/ ~е^2. Вводя переменные $x'=г\sim^{1}x$, y'—$e\sim^{2}y$, $t'=et$, $г' = \backslash$^$г$ $г$, представим (11.8) и (11.9) в форме

$$\wedge \;\; \frac{}{} = x' + a_{1}\quad {}_{2}y' \;+\; b_{n}x'* \;+\; \wedge \;+\; (eb_{12}x'y' \;+\; ...\;) , \tag{11.10а}$$

$$е» \;\; \% \quad \wedge a\wedge x' \;+\; ш\wedge y' \;+\; гЮ\wedge \;+\; \wedge Ь\wedge x'* \;+\; ...\;) . \tag{П.106}$$

Нелинейные члены в скобках в (11.10) содержат малый параметр е и могут быть опущены. Кроме того, из (11.10) видно, что демпфи рующая переменная y' изменяется быстро по сравнению с автоката литической переменной x'. Стационарные решения (11.106) при за данном x' устойчивы, поскольку $a_{22}<0$, поэтому (11.10) можно представить в виде

$$\frac{\partial x}{\partial t} = x + a_{12}y + bx^2 + \frac{\partial^2 x}{\partial r'^2}, \quad 0 = a_{21}x + \varepsilon a_{22}y + e^2 D\frac{\partial^2 y}{\partial r'^2} \tag{11.11}$$

(здесь и далее опущены штрихи у x, y, t и обозначено $Ь_{11}=Ь$). Из менением масштабов $x=\tilde{ax}$, y—$\tilde{yy}$ можно привести эту систему к простейшей форме:

$$\frac{}{dt} \;{}_{=\; x}\; \backslash \; y \; \backslash \; x^2 \; \backslash \frac{}{\partial г^{\prime 2}}, \tag{11.12а}$$

$$0= \; — \tilde{x}—ek\tilde{y} \; \backslash \;\; e^2\tilde{D}—\frac{\partial^2\tilde{y}}{\partial г^{\prime 2}} \tag{11.126}$$

Здесь $\tilde{D}=Dy/a\backslash a_{z}i\backslash$, $a,\sim^{1=}b$, $7\sim^{1=}6a_{12}$, $k=a_{22}/a{>}i_{2}a_{2}i$ и уже учтено, что $a_{21}<0$, $ai_{2}>0$, $a_{22}<;0$. Величины a, y, a_{2i} и a_{22} порядка единицы и при качественном анализе существенной роли не играют. По этому далее знак «тильда» мы опустим. Система (11.12) эквивалент на одному интегродифференциальному уравнению

$$\frac{2L}{dt} =_{x+3l}\;{}^{*}\;{}_{+}\; \wedge_{i} \frac{}{\partial г'} + \backslash G(r' \; r')x(r'')dr', \tag{11.13}$$

где интеграл берется по длине отрезка L и G — функция Грина уравнения **(11.126),** т. е.

$$\left(\varepsilon^2 D\wedge_{\upsilon l}\;{}_{2}\;\; zk\right)G\{r') = b\{r'). \tag{11.14}$$

Система **(11.12)** (или эквивалентное ей уравнение (11.13)) **является** простейшей базовой формой модели типа «складка».

2. Модель типа «сборки» возникает, если в уравнении (11.9а) коэффициент Ьц = 0 (или мал в меру малости $Ь_{1X}$ ~$У\overline{е}$). В этом случае необходимо учитывать кубические члены. При этом естественные масштабы x и y таковы, что x~&$^{1/}$*, y~e'^. Вводя переменные $x'=e$~Ч* x, y'=e~'/*y, $t'=zt$, $r'=e^{1/}$' r, по аналогии с предыдущим приходим к системе

$$\wedge \cdot = x' + a_{12}y' + bx'^2 \quad cx'' + {}^d \wedge , \qquad (11.15а)$$

$$0 = a_{21}x' + ea_{22}y' + гЮ^\partial 0_2, \qquad (11.15б)$$

где $Ь=Ьц$ и учтено, что знак кубического члена должен быть отрицателен *).

Путем «сдвига» и «растяжения» переменных: $x'=a\tilde{x}$ \ §, y' — $г=y\tilde{y}$ \ 8, система (11.15) может быть приведена к простейшей базовой форме:

$$§ = \sim^x \sim\sim^{x5} + \sim y + \wedge > \qquad (11.16а)$$

$$0 = — \tilde{x} — е\&\tilde{г}/ — A + гЮ\wedge, \qquad (11.16б)$$

где параметр A пропорционален коэффициенту b при квадратичном члене в (11.15а). В соотношениях (11.16) все коэффициенты порядка единицы. Система (11.16) эквивалентна уравнению

$$\frac{\partial L}{\partial t} =x \quad x^* + ?Z\frac{L}{\partial r'^2} + \wedge G(r' \ r')x(r'')dr\backslash \qquad (11.17)$$

где G — функция Грина уравнения (11.16б).

Если отсутствуют (или малы) коэффициенты при x^2 и x^3, то необходимо учитывать нелинейности более высокого порядка. Эти модели соответствуют более сложным катастрофам: «ласточкин хвост» и т. д. В каждой из моделей данного класса возникает своя характерная ДС. Ниже мы акцентируем внимание на свойствах двух первых моделей, классов сборки и складки.

Обсудим вопрос о сведении моделей к одному из упомянутых классов в более общем случае. Пусть имеем систему, содержащую т > 2 переменных и обладающую следующими свойствами.

I. Модель разбивается на две подсистемы (x_1 и y_a), отличающиеся величинами коэффициентов диффузии, так что коэффициенты диффузии переменных x_i (D_t) одного порядка и малы по сравнению с коэффициентами диффузии переменных $y_a(D_a)'$ D_t<lD_a, t = l, 2, . . ., n, a = 1, 2,. . ., v, /z+v=/n.

II. Вблизи рассматриваемого стационарного состояния все характеристические числа точечной системы отрицательны и велики (порядка единицы).

*) При с < 0 и е>0 «сборка» в (11.15) отсутствует и решение оказывается неограниченным.

Ш. В подсистеме x_t имеет место слабый автокатализ. Это оз начает, что одно из собственных значений матрицы линеаризован ной подсистемы положительно и мало по сравнению с единицей, в то время как остальные отрицательны и по абсолютной величине порядка единицы.

Можно показать (см. [17, 18]), что при выполнении этих условий полная система уравнений сводится к одной из двух базовых форм. Принадлежность к классу определяется младшими нелинейностя ми функций $\bar{P}$ и $\bar{Q}$ по переменным x_t.

Область, где условия I—III выполняются, в биофизике достаточ но широка. В полной модели (если таковую можно построить) участвует много как специфических, так и неспецифических мета болитов. Их коэффициенты диффузии, как уже упоминалось в на чале параграфа, существенно различны, поэтому условие I пред ставляется естественным. Условие III предполагает, что автоката лиз возникает в системе специфических метаболитов. Условие II является просто условием устойчивости точечной системы и всег да используется в теории контрастных ДС.

Утверждение о сводимости позволяет провести качественное ис следование любой полной модели образования ДС (при упомянутых условиях), даже если эта полная модель не сформулирована в де талях. Иными словами, поведение полной системы должно качест венно совпадать с поведением модели сборки или модели складки. Отметим, что и в более широкой области параметров (например, при е«1), но вдали от следующей бифуркации, поведение полной си стемы также должно качественно соответствовать поведению одной из базовых моделей.

§ 3. Стационарные контрастные ДС типа складки

Наличие двух разных масштабов длин $г_x$ ж\^$\overline{O_x m_x}$ и $r_y \approx \sqrt{\overline{D\ \tau_{yy}}}$ (так что $r_x l r_y$<^\)) позволяет провести исследование стационарных контрастных ДС последовательно в несколько этапов; этот метод исследования был развит в работах [4, 15, 16, 19].

На первом этапе исследуются резкие изменения ДС на масшта бе $г_x$. Они описываются уравнением для автокаталитической пере менной *x;* величина *y* на длине $г_x$ меняется мало и ее можно счи тать постоянной: $y = y = const.$

На втором этапе исследуются участки плавных изменений на масштабе $г_y$. За них ответственна демпфирующая переменная *y*, переменная *x* при этом находится в «равновесии» с *y* и определяется из условия *P(x,* г/)=0. Эта процедура аналогична используемой в теореме Тихонова. Отличие (и существенное) в том, что малым ока зывается коэффициент при второй, а не первой производной. Мож но показать, однако, что такая процедура оправдана при следую щих условиях: а) решение *P (x,* г/)=0 устойчиво, б) редукция произ водится на большом *(г~$г_y$),* но ограниченном интервале аргумента л и в) решения, полученные на первом этапе, являются выделен ными в том смысле, что стремятся к постоянным значениям при г—>_+оо.

На третьем этапе оба решения сшиваются, и удовлетворяются граничные условия 2 го рода на границах отрезка. На заключи тельном этапе проверяется устойчивость полученного решения.

В общем случае процедура достаточно громоздка и мы проде монстрируем ее на примере двух базовых моделей.

В модели типа складки уравнения стационарных ДС согласно (11.12) имеют вид

$$\wedge L = \quad _x \; y \;\; x \backslash \qquad (11.18а)$$

$$Oг^* \wedge = x + гky. \qquad (11.186)$$

Напомним, что масштаб переменной *г'* в этой модели выбран так, что $r = r'V'' \overline{D} jl, \quad D = D_y / D_x$.

На первом этапе решения рассмотрим область резких измене ний *х*, в которой положим # = у= const, что эквивалентно прене брежению вкладом интегрального члена в (11.13). Уравнения (11.18) инвариантны относительно замены /•'»•—г', поэтому реше ния обладают соответствующей симметрией. Выберем точку сим метрии решения в качестве начала координат г'= 0. Особое решение уравнения (11.18а), стремящееся к постоянной при г' ^±оо, имеет вид

$$x(r') = \wedge g\{cV\wedge\wedge y^2 + x\_, \qquad (11.19)$$

где $g = Y\overline{1 - 4y}$, $x\_ = -(l + y\overline{1 - 4y})/2$. Решение (11.19) со ответствует движению частицы единичной массы в потенциале $V(x) - yx\ ^1гX^2/2 \{ x^3/3$ при условии, что скорость частицы равна нулю в максимуме потенциала.

Зависимость *х(г')*, соответствующая (11.19), имеет форму пич ка шириной порядка $Ar'_x tt2/)fgx\backslash$.

Важно отметить, что решение (11.19) имеет место и при обрат ном знаке параметра 8, т. е. в области, где однородное по прост ранству состояние устойчиво. При этом знак линейного по *х* члена в (11.18а) меняется на обратный; тогда величина $x\_ = (1 - y\sqrt{1 - 4y})$. Ясно, что такие пички могут возникать лишь в результате жесткого возбуждения.

На втором этапе в области плавных изменений *х*, т. е. на рас стояниях $г \sim г_y$, приравняем правую часть (11.18а) нулю (что экви валентно пренебрежению в этой области членом $\partial^2 x 1 \partial г'^2$) и выра зим переменную *х* через *у*.

При е>0 это дает

$$x_{\pm}(y) = -(1 \mp \sqrt{1 - 4y})/2; \qquad (П\ 20)$$

при $\varepsilon<0$ имеем

$$x_\pm(y) = \{V\mp T\wedge)l \quad \overline{4y} \quad 2. \qquad (11.21)$$

В обоих случаях корни $x_+(y)$ и $x_-(y)$ существуют при $y \leqslant y_{кр} = 1/4$; устойчивым является наименьший корень $x_-(y)$. Зависимость $x_-(y)$ при $\varepsilon>0$ и $\varepsilon<0$ представлена на рис. 11.1 участком траектории, расположенном на изоклине $P(x, y)=0$. Критическому значению $y_{кр}$ соответствует максимум изоклины. Используя зависимость $x_-(y)$, запишем (11.186) в виде

$$_{\&}W\wedge = x_-(y)+6\sqrt{g}\delta(r') \qquad (11.22)$$

(член $\varepsilon k y$ здесь опущен ввиду малости).

Последний член соответствует пику переменной $x(r')$, который в масштабе плавных изменений представим $\delta(r')$ функцией с коэффициентом, определяемым из (11.19). Решение уравнения (11.22) должно удовлетворять условиям: $y(0)=\bar{y}$ и $dy/dr'=0$ при $r' = \pm L'_p/2$, где L'_p — период ДС. Кроме того, величина $y(r')$ не должна превышать значения $y_{кр}$, при котором исчезает корень $x_-(y)$. Величина $y(r')$ достигает максимума при $r' = \pm L'_p/2$; этот максимум тем больше, чем больше L'_p. Таким образом, это условие накладывает ограничение сверху на период ДС:

$$L'_p < L'_{max} \ll K\overline{D} ?>1. \qquad (11.23)$$

В краевой задаче, когда ДС ищется на конечном участке длины L', оказывается возможным существование нескольких ДС различного периода L'_p.

Непрерывность производной dy/dr' на концах периода требует выполнения условия

$$\int_{-L'_p/2}^{L'_p/2} \left[x_-(y)+6\sqrt{g}\delta(r')\right]dr' = 0. \qquad (11.24)$$

Непрерывность функции $x(r')$ и ее производной удовлетворяется благодаря тому, что использовано особое решение (11.19), переходящее при $|r'|\wedge>1$ в $x_-(y)$. Условие (11.24) связывает величину периода L'_p с величиной $\bar{y}$, так как $g = \bar{y}\sqrt{1-4\bar{y}}$.

Заметим, что выполнение (11.24) возможно не при любых значениях входящих в него параметров. Так, при $\varepsilon>0$ и $L'>6$ условию (11.24) удовлетворить невозможно. Действительно, величина $x_-(y)$ (см. рис. 11.1, а) отрицательна во всем интервале $(-L'_p/2, L'_p/2)$ и по абсолютной величине больше или порядка $\sqrt{g}$. При этом вклад от первого члена (11.24) может быть скомпенсирован вторым только при ограниченных сверху значениях L'_p, таких, что £$\delta\leqslant$ *).

Ситуация иная при е < 0: величина $x_-(y)$ в (11.21) мала (при малых y) и при этом равна $x_-(y)$жу, а величина g остается порядка

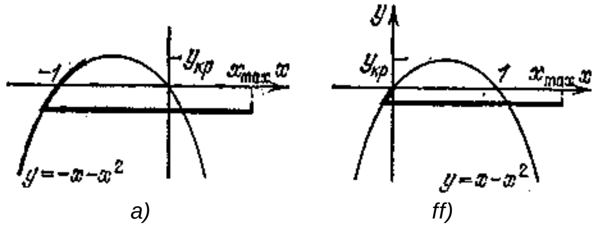


Рис. 11.1. Проекции пичковых ДС типа складки на плоскость x, y Пикам переменной x соответствуют участки прямых, параллельных абсциссе; плавным участкам — отрезки на параболах — изоклинах $P(x, y) = Q$ (жирные линии):
а) 8 > 0, $De^2 = 36$, t/"= —0,25, $*_{max} = 0,9$; б)е < 0, £>e^2 = 576; y~= —0,125, x_{max} = 1,7.

единицы. Уравнение (11.22) имеет решение

$$y(r') = -3^{1/2}(De^2)^{1/2}\exp[\sim|r'|(De^2)^{1/2}].$$

При этом условие (11.24) удовлетворяется, поскольку величина ! ĪЙ = IУФ) I= 3/ K$\overline{De^2}$ много меньше единицы.

При больших Г' У±°О величина y (г') и, следовательно, $д_-(y)$, стремится к нулю, т. е. к устойчивому пространственно однородному состоянию. Это означает, что ДС в данном случае может

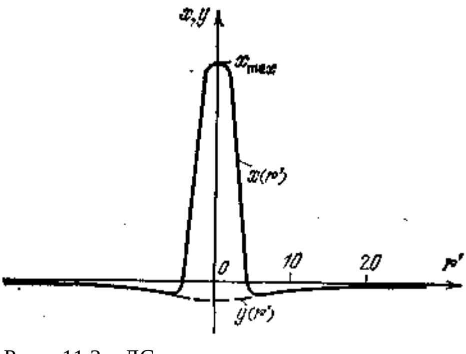


Рис. 11.2. ДС типа уединенного пика в модели складки (см. рис. 11.1, б).

состоять из одного уединенного «пика» функции $x(r')$ на сколь угодно длинном отрезке V. Такая ДС подобна солитону, т. е. автолокализованному решению **). Эта структура изображена на рис. 11.2. Ее образ на плоскости представлен на рис. 11.1, б жирной линией; пичку соответствует линия, параллельная оси абсцисс, а области плавных изменений — участок, лежащий на левой ветви изоклины.

Итак, в простейшей базовой модели «складки» существуют в различных областях параметров три следующих режима.

---

*) Забегая вперед, отметим, что пичковые периодические ДС в обсуждаемой простейшей модели (11.18) оказываются неустойчивыми при больших значениях £>e^2 ^» 1 (что, согласно (11.6), является условием контрастности ДС). Таким образом, в модели (11.18) при е > 0 возникает режим, в которвм все стационарные решения неустойчивы.

**) Разница заключается в том, что солитон — решение консервативного уравнения, в то время как модель (11.18) существенно диссипативна.

а) Периодические стационарные ДС пичкового типа. Они возникают при $e>0$, и их период ограничен сверху: L'_p^J5. В простейшей модели (11.18) этот режим, как будет показано ниже, неустойчив. Однако в других моделях складки режим пичковых периодических ДС оказывается устойчивым и доминирующим.

б) Уединенные «пички», т. е. структуры «солитонного» типа; они могут быть созданы путем жесткого возбуждения при $e<0$.

в) Режим, в котором все стационарные решения неустойчивы. Он имеет место при $e>0$ и |ЛОе^2^>6.

Других режимов в модели типа «складки» нет.

В более общем случае, именно в моделях, где изоклина вертикалей также имеет один (и не более) экстремум, но величины x и y могут сильно отличаться от стационарных значений, имеют место те же режимы. Эти системы мы также будем относить к моделям типа складки.

В качестве примеров таких моделей рассмотрим брюсселятор и модель Гирера — Майнхарта, которые играют важную роль в биофизике (см. ниже § 6).

Модель брюсселятора представляют обычно в форме

$$\frac{\partial x}{\partial t} = A + yx^2 - (B+1)\,x + |£, \qquad (11.25а)$$

$$\frac{\partial y}{\partial t} = Bx - yx^2 + D\frac{\partial^2 y}{\partial r^2}. \qquad (11.25б)$$

Здесь выбран масштаб г, в котором $D_x = 1$ и $D = D_x/D_y$. Фазовый портрет точечной системы (11.25) представлен на рис. 11.3; видно, что изоклина вертикалей *2* асимптотически приближается к оси

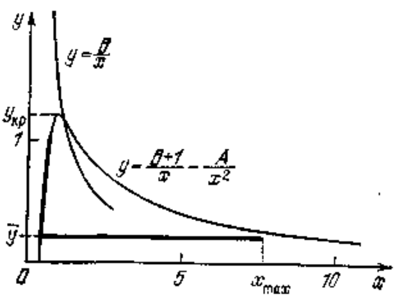


Рис. 11.3. Фазовый портрет модели «брюсселятор» при .8=1,2; A=\; D= = 400; жирная линия — проекция ДС пичкового типа.

$y=0$. Стационарное состояние точечной системы имеет координаты $x_0=A$ и $y_0=B/A$; оно является устойчивым фокусом при $B<1+A^2$. Бифуркация Тюринга в распределенной системе имеет место при

$$[(B-1)Ю-Л^2]^2>4£М; \qquad (11.26)$$

далее будем считать, что Z)^>1.

Систему (11.25) можно представить в форме (11.8), вводя переменные $x'=x-A$ и $y'=y-B/A$ (отклонение от стационара). При этом роль малого параметра играет величина $e=B-1$, а среди не линейных членов присутствует большой квадратичный: $(B/A)x'^2$. При $|e|<^1$, $x'\sim r$, $y'\sim r^2u$ модель (11.25) сводится к системе (11.12).

Рассмотрим сначала, следуя изложенной выше процедуре, стационарные ДС, возникающие в (11.25) при $B>\backslash$ (там, где условие Тюринга (11.26) выполнено).

В области резких изменений переменной x положим $y=\bar{y}=$ =const и для стационарных ДС получим

$$\wedge = (B+\backslash)x \quad yx^* A. \qquad (11.27)$$

Это уравнение приводимо к (11.18), особое решение его имеет форму (11.19); при этом параметры g и $x\_$ равны:

$$g=\frac{L}{2y}/(B+\backslash)^2 4Aij, \quad x\_ = \frac{1}{2\bar{y}}\left[(B+1)-\sqrt{(B+1)^2-4A\bar{y}}\right].$$

Отметим, что в данном случае (в отличие от модели (11.18)) амплитуда пика может быть достаточно велика, если величина $\bar{y}$ мала, т. е. близка к асимптоте.

В области плавных изменений по аналогии с (11.22) имеем

$$D\$=x\_(y)\ A + bV\bar{g}6(r), \qquad (11.28)$$

где $x\_(y)$ — устойчивый корень уравнения $\{B\ \backslash\ \backslash)x—yx^2+A=0$, представленный на рис. 11.3 левой ветвью изоклины (жирная линия).

Условие исчезновения производных на концах периода L_p по аналогии с (11.24) имеет вид

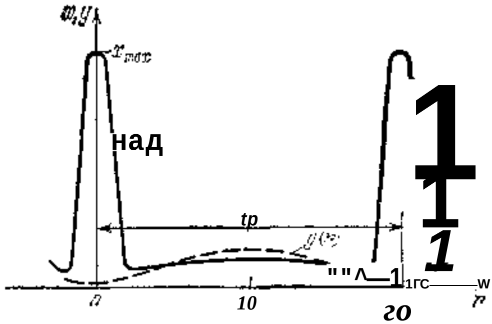
$$\int_{Lp/2}^{Lp/2}\left[x\_(y)-A+6\sqrt{\bar{g}}\,\delta(r)\right]dr=0.$$

Здесь, как и в (11.24), величины $x\_(y)$ и A порядка единицы. Однако в данном случае, в отличие от (11.24), это условие может быть выполнено даже при L_p^>\ за счет большого параметрами, соответственно, малого значения $\bar{y}$.

Образ ДС на плоскости x, y представлен на рис. 11.3 жирной линией. Прямая, параллельная оси абсцисс (и близкая к ней), соответствует пику функции $x(r)$; участок на изоклине соответствует области плавных изменений. Максимальное значение периода, т. е. L_{max}, определяется при этом условием существования корня $x\_(y)$, т. е. неравенством $r/<*/_{кр}=(B+1)^2/4Л$. Величина L_{max} имеет порядок $\bar{У}\bar{D}$. Периодическая ДС в модели брюсселятора представлена на рис. 11.4. Величина $y(r)$ достигает максимума в середине плавного участка; y_{max} тем больше, чем длиннее период. При плавном увеличении периода (или при эквивалентном этому изменении других параметров) возникает бифуркация типа «деления периода»: при $y_{тлх}=y_{K9}$ в середине плавного участка вырастает новый пик функ ции $x(r)$. На рис. 11.3 эта бифуркационная ситуация соответствует случаю, когда жирная линия достигает максимума изоклины.

Если условие Тюринга (11.26) не выполнено, однородное состояние устойчиво и в брюсселяторе возможны решения «солитонного» типа, которые могут возникать путем жесткого возбуждения.

Рис. 11.4. Диссипативная структура в модели «брюсселятор» при B= 1,2; A= 1; D=400; x(r) — сплошная линия, y(r) — пунктир.



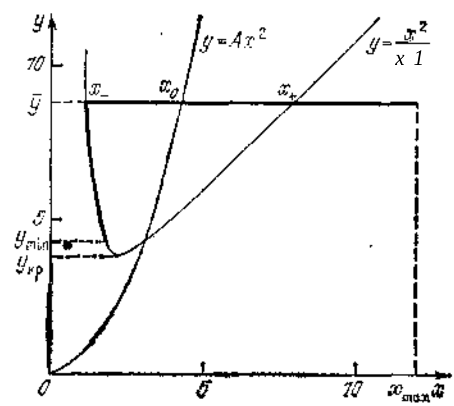
Режим, в котором все стационарные решения неустойчивы, в модели брюсселятора отсутствует.

2. Модель, предложенная Гирером и Майнхартом [2] (далее ГМ), может быть записана в обезразмеренной форме [20]:

$$\frac{\partial x}{\partial t} = \frac{x^2}{y^k} + 1 - x + \frac{\partial^2 x}{\partial r^2}, \quad \tau \frac{\partial y}{\partial t} = A\frac{x^p}{y^l} - y + \Lambda^2 \wedge \qquad (11.29)$$

где $\Lambda^2 = D\tau$; τ, A и показатели k, l и p — параметры модели. Фазовый портрет системы приведен на рис. 11.5, там же приведены

Рис. 11.5. Фазовый портрет модели Гирера — Майнхарта и проекция ДС пичкового типа на плоскость x, y при $l=0$, $p=2$, $k=1$, $\Lambda=0,5$.



проекции ДС на плоскость x, y (жирные линии). Изоклина $P(x, y)=0$ имеет один экстремум, но, в отличие от случая брюсселятора, не имеет горизонтальной асимптоты.

В системе ГМ возможны все характерные для модели «складки» режимы. Так, если изоклины пересекаются левее точки минимума, однородное состояние устойчиво, но возможны жестко возбуждаемые решения «солитонного» типа.

Если изоклины пересекаются правее минимума и Л^>1, то однородное состояние неустойчиво по Тюрингу. При этом возможны как устойчивые периодические ДС пичкового типа, так и режим общей неустойчивости. Области параметров их реализации различны.

В области, где показатели *k*, *l* и *p* удовлетворяют неравенству &/?>/+1, существуют периодические пичковые ДС. Свойства их те же, что и в модели брюсселятора. Периоды ограничены сверху: ^р<Ь$_{max}$. По порядку величины L_{max}&\fA In Л. При L_p&L_{max} в области пичка *x(г) и у* велики: $y\&AP^{k}\sim^{u+1)}$, $x\sim y^{k}$; образ такой ДС на плоскости *х, у* приведен на рис. 11.5.

В случае *kp^l { l* и достаточно больших значений Л^>1 все стационарные режимы оказываются неустойчивыми.

Перечисленными свойствами обладают и другие модели типа складки.

Из изложенного ясно, что область существования периодической ДС пичкового типа с периодом *Ь„ ~ YD* (и, наоборот, область отсутствия режима общей неустойчивости) определяется параметрами, влияющими на показатели степеней переменных *х* и *у* в функциях *P(x,y)* и *Q(x,y)*.

Приведем общий для модели «складки» критерий существования периодических ДС пичкового типа с периодом $L_p \sim \sqrt{D}$ (обоснование его приведено в работе [21]):

$$\frac{Q(x_+(y),y)}{Q(x_-(y),y)} \to \infty \quad \text{при} \quad y \to \{\infty, y_a\}.$$

Здесь x_+ и x_- — наибольший и наименьший корни уравнения *P(x, y)=0* (см. рис. 11.5) и y_a — значение горизонтальной асимптоты (если таковая имеется) изоклины *P(x,y)=0*. Если это условие не соблюдается, то при Z)^>1 устойчивых стационарных решений модель не содержит.

§ 4. Стационарные ДС типа сборки

В модели типа сборки уравнения для стационарных ДС согласно (11.17) имеют вид

$$\varepsilon \frac{x}{z} = -x + x^3 - y, \qquad (11.30а)$$

$$D\varepsilon^2 \frac{\wedge}{u} = x + A + \varepsilon a y. \qquad (11.30б)$$

Напомним, что здесь $z' = \sqrt{z}\, z$. Условие Тюринга (см. гл. 8) выполняется при $|A| < Л_{кр} = 3^{-1/3}$.

Рассмотрим область резких изменений, выберем начало координат (г'=0) в ее центре и положим #=z7=const (что эквивалентно пренебрежению интегралом в (11.13)).

Исследуем антисимметричное особое решение уравнения (11.30а)г. оно имеет место при г/=0 и равно

$$x(r') = \pm th(r'IV''2). \qquad (11.31).$$

Это решение соответствует движению частицы единичной массы в потенциале У(х)=л:^{2}/2—^/4. Выражение (11.31) описывает резкое изменение величины *х(г)* типа ступеньки или стенки между двумя доменами (рис. 11.6). Характерный размер участков резких изме нений *А/*; порядка j/~2, соответственно $Ar_x \sim \sqrt{2D_x/z}$.

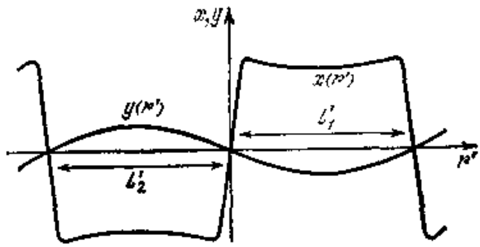


Рис. 11.6. Диссипативная структура ступенчатого типа в модели класса «сборка» (11.30) при $|A| < A_{кр}$.

На следующем этапе рассмотрим уравнение (11.306) на расстоя ниях *т'* « *УЕ>$_y$ъ^г зΣ>* Ar*. При этом переменную *х* выразим через *у*,. положив

$$x^3 - x - г/ = 0.$$

Это уравнение имеет три корня, соответствующих трем участкам; изоклины на рис. 11.7; из них первый и третий устойчивы, а сред ний неустойчив. Выбор корня зависит от знака выражения (11.31)..

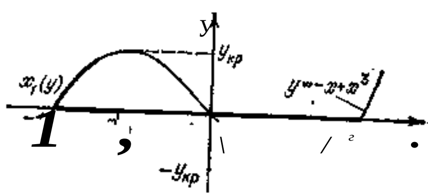


Рис. 11.7. Проекция ДС ступенча того типа (класс сборки) на пло скость х, *у* (жирная линия).

Так, при положительном знаке в области г'>0 будет х(г')>0 и: *у(г')<С0* (что соответствует рис. 11.6); при этом нужно использо вать корень *Xi(y)*. Уравнение (11.306) принимает вид

$$Ds\wedge = ,_{xl}(y) + A. \qquad (11.32)$$

Решения (11.32) должны удовлетворять: а) условиям существования корней, б) условию *у(0)=у=0* и в) условию сшивания. Последнее имеет вид

$$\int_{-L'_2/2}^{0} [x_3(y) + A]\,dr' + \int_{0}^{L'_1/2} [x_1(y) + A]\,dr' = 0, \qquad (11.33).$$

L'_2 и *L[* — размеры «плато», где |х(г')|«1 (см. рис. 11.6).

Из (11.33) следует, что ДС на участках плавных изменений уже не является антисимметричной, поскольку длины L'_2 и $L[$ в общем случае (при $A=\wedge=0$) не одинаковы. Из (11.33) видно, что соотношение длин зависит от знака и величины A.

Условия существования корней ограничивают длины плавных участков сверху. Абсолютная величина y максимальна в середине участка плавных изменений и тем больше, чем он длиннее. При достаточно большой длине участка $Ь'_{1Л}=Ь'_{max}$ величина $|y|$ достигает критического значения $|г/_{кр}|$ В этой точке устойчивый корень $Xi,i(y)$ исчезает, система теряет устойчивость и в плато образуется провал. По порядку величины L'_{max}, естественно, совпадает с характерным масштабом уравнения (11.32), т. е. $Ь_{max}м\wedge\overline{Ог^2}$ (или Anax ^ $l\wedge\overline{De)}$. Минимальные размеры «плато» L'_{mln} в ступенчатой ДС мы оценим ниже (см. с. 237) из условия устойчивости. Таким образом, допускаются ДС с длинами «ступенек» в интервале $L_{min} < L_p < L_{max}$. Граничные условия на концах отрезка длиною L отбирают те ДС, период которых L_p соизмерим с L.

Помимо ДС ступенчатого типа в модели (11.30) возможны еще следующие режимы.

При $1>|Л|>Л_{кр}=3\sim^{1/з}$ изоклины пересекаются на одной из устойчивых ветвей функции $y=x^3—x$. Однородное состояние $(x= =A, y=—Л/(Л^2—1))$ приэтом устойчиво поТюрингу, однако, наряду с ним, существует ДС типа уединенного домена, который может быть получен путем жесткого возбуждения.

Ситуация, в которой все стационарные решения неустойчивы, в модели сборки отсутствует.

Это отличие минимальных моделей классов складки и сборки не случайно. Оно связано с тем, что в точечных системах катастрофа типа «складка» не локализуема, в то время как «сборка» локализуема (см. § 4 гл. 1).

Перечисленными свойствами, характерными для «сборки», обладают все модели, в которых изоклина $P(x, г/)=0$ имеет два экстремума. Таким образом, область существования ДС класса сборки в пространстве параметров не мала — она определяется условием N образной формы изоклины $P(x, г/)=0$.

Итак, мы рассмотрели ДС пичкового и ступенчатого типов. Отметим, что к одному из этих двух типов принадлежат практически все ДС в известных конкретных моделях.

Подчеркнем еще одну особенность контрастных ДС, которая состоит в следующем. Строго говоря, при нейтральных граничных условиях на отрезке длиною L существуют периодические ДС. Однако в случае, когда L много больше периода, при весьма малых нарушениях условий сшивания возникают апериодические ДС, которые состоят из кусков ДС разного периода, «сшитых» друг с другом. Малые нарушения условий сшивания могут быть обусловлены малыми пространственными неоднородностями объекта. Таким образом, длина периода ДС оказывается «чувствительной» (можно сказать, неустойчивой) к малым возмущениям пространственной одно родности. Такие апериодические ДС можно назвать также пространственно стохастическими, поскольку чередование периодов в них непредсказуемо. Это свойство было отмечено и исследовано в работах [4, 16].

В заключение параграфа обсудим кратко ДС в двумерном и трехмерном пространствах. Они исследовались как численно, так и аналитически в работах [3, 22, 23]. Использовались, в принципе, те же методы качественного исследования, что и в случае одномерных ДС. Так, вблизи бифуркации Тюринга и при сравнимых коэффициентах диффузии возникают плавные ДС, которые можно исследовать методом малого параметра. При этом, однако, нужно использовать не гармоники типа cos *kr,* как в (8.8), а собственные функции оператора Лапласа в двумерной (или трехмерной) области соответствующей конфигурации. Вдали от бифуркации Тюринга при существенно различных коэффициентах диффузии возникают контрастные структуры. Их можно исследовать, используя тот же прием, т. е. разбивая область на участки резких и плавных изменений. Основные качественные выводы, изложенные выше, остаются справедливыми и в этом случае: в зависимости от характера нелинейной части модели возникают либо «пики» автокаталитической переменной, либо образуются широкие области (домены или широкие страты [16]), отделенные резкой границей от остального пространства.

§ 5. **Устойчивость диссипативных структур**

Методы исследования устойчивости ДС развиты в работах Осипова и Кернера [4, 16] на примере образования страт в плазме. Фактически используется метод Ляпунова, т. е. определяется временная зависимость малых отклонений от стационарных решений *x(г)* и *y (г)*. Малые отклонения 6л; (г, *t), by (r, t)* (девиации) ищутся в форме *Ьx(г, ()=^(г)eP*^{г}*, Ьy{г, г)=y(г)eP**. Устойчивыми являются решения, где все характеристические числа *p* имеют отрицательную вещественную часть. Для *\p (г)* и ср *(г)* возникает система однородных дифференциальных уравнений, собственными значениями которой являются характеристические числа *p.* Таким образом, в каждой задаче имеется спектр *p,* содержащий бесконечное число значений. В этом отличие от устойчивости точечной модели, где *p* — собственные значения алгебраической задачи и число их конечно.

Определение спектра *p* методически близко к задачам квантовой механики; эта аналогия существенно помогает в конкретных случаях. В общем случае метод прост, но громоздок, поэтому мы проиллюстрируем его на примере двух базовых моделей и начнем с модели класса сборки, поскольку она локализуема и все исследования проводятся до конца в рамках модели.

В моделях класса сборки в первом приближении мы пренебрегаем интегральным членом, что эквивалентно условию z/ = # = const. Используя стационарное решение **(11.19),** легко получить уравне ние для девиаций ijj(r) в виде

$$p\psi(r') = \left[\frac{\partial^2}{\partial r'^2} - 2 + \frac{3}{\mathrm{ch}^2(r'/\sqrt{2})}\right]\psi Г) . \qquad (11.34)$$

Оно представляет собою уравнение для собственных значений квантовомеханической задачи о движении в потенциале Теллера. Эта проблема хорошо изучена (см. [24]); спектр собственных энергий связанных состояний таков, что

$$|E_n| = 2 \; \sim m \sim Pn — y \begin{cases} 2(1—n)^2 & \text{для четных функций, п = 0, 2, …;} \\ g\wedge i—_n y & \text{для нечетных функций, л = 1, 3, …} \end{cases}$$

В этой потенциальной яме существуют два связанных состояния с *n=0* (ipo(/'")) и п = 1 *(tyi('r'))* Наибольшее собственное число p_0 соответствует основному знакоопределенному решению ifo *i'r')* и равно нулю *(p_o=O).* Собственное число функции ipi(r') равно pi= ==—2; остальные собственные числа тоже отрицательны.

Во втором приближении учтем интегральный член по теории возмущений. Добавок к собственному числу при этом равен

$$A_{Po} = \int G(г' г'')'\% (г')>_0 (г'') dr' dr''. \qquad (11.35)$$

Эта величина отрицательна, поскольку ядро интеграла положительно, а функция *tyo(r')* — знакоопределенна.

Вклад в интеграл дает область *г' ~ Аг'$_x$*, поскольку функции ifo *(г')* быстро (экспоненциально) спадают при *г'^>кг'$_x$*. Ядро *G(г—г')* дается уравнением (11.166); в области *г'~Аг'$_x$* оно практически постоянно. С учетом этого получаем оценку:

$$|\Delta p_0| \approx (2D\varepsilon^3) \; i/*. \qquad (11.36)$$

Таким образом, решение типа одной ступеньки всегда устойчиво.

Обсудим устойчивость ДС, содержащей две ступеньки на расстоянии *L[* друг от друга (таком, что Z.J'5>>1). Стационарная ДС такого типа имеет вид

$$je(r') = th - £L — th \wedge = i - ' — 1. \qquad (11.37)$$

Соответствующее уравнение для я|}(/) имеет форму

$$p\psi(r') = \left\{\frac{\partial^2}{\partial r'^2} - 2 + \frac{3}{\mathrm{ch}^2(r'/\sqrt{2})} + \frac{3}{\mathrm{ch}^2[(r'-L')/\sqrt{2}]}\right\}\psi(r'). \qquad (11.38)$$

Оно эквивалентно уравнению для собственных значений задачи о движении частицы в потенциале, содержащем две симметричные ямы на расстоянии *L{*, превышающем ширины ям. «Двухъямная» задача хорошо изучена в квантовой механике; известно, что собственные числа «одноямной» задачи расщепляются:

$$Pi \wedge Pi \pm bPi. \qquad (11.39)$$

Расщепление б$р_0$ по порядку величины равно

$$\backslash bp*\backslash = Wir')*(r' \; L')dr'. \qquad (11.40)$$

В частности, вместо $p_o=O$ появляются два числа $p_o \pm \delta p_o$, где

$$\delta p_0 \approx \pm \exp\left(-\sqrt{2}L'\right). \quad (11.41)$$

Они принадлежат двум собственным функциям двухъямной задачи $\psi_{\pm}(r)$, которые представляют собою симметричную и антисимметричную комбинации $\psi_0(r')$ и $\psi_0(r'-V)$.

Положительному инкременту соответствует антисимметричная комбинация функций. Эта комбинация и является нарастающей. Знак самой комбинации не определен и потому случаен. В случае, когда знак положителен, нарастание возмущений ведет к «расталкиванию» ступенек; в противоположном случае — к их сближению и аннигиляции.

Учет во втором приближении демпфирующего интегрального члена приводит к тому, что ДС из двух фронтов может стать устойчивой. Это имеет место, если отрицательная добавка Δp_0 по абсолютной величине превышает δp_0.

Таким образом, условие устойчивости ДС можно записать в виде

$$|\Delta p_o| = (2D\varepsilon^3)^{1/2} > \delta p_0 \approx \exp\{-\sqrt{2}L'\}. \quad (11.42)$$

Отсюда можно оценить минимальное значение расстояния L', при котором ДС устойчива; оно равно

$$L'_{\min} = (\ln 2D\varepsilon^3)/\sqrt{2},$$

или, возвращаясь к переменным r:

$$L_{\min} \approx \Delta r_x \ln(2D\varepsilon^3). \quad (11.43)$$

Величина $L_{\min}$ превосходит (хотя и незначительно) характерное расстояние Δr_x. Отсюда следует, в частности, что периодические решения уравнений (11.30) с периодом порядка Δr_x (т. е. далекие от особого решения) неустойчивы (о чем уже упоминалось выше).

Величины $L_{\min}$ и $L_{\max}$ (см. (11.23)) ограничивают формы возможных ДС типа сборки.

В моделях класса складки необходимо исследовать полную систему уравнений для $\psi(r)$ и $\Phi(r)$. При этом удобно выделить характерное время в развитии переменной y ($\tau_y=\tau$) и длину диффузии $\Lambda_y=\Lambda$; они связаны с коэффициентом диффузии D: $\Lambda=\sqrt{D\tau}$ (величины τ_x и Λ_x мы примем равными единице).

Система для $\psi(r)$ и $\varphi(r)$ примет вид

$$p\psi = P_x\psi + P_y\varphi + \Delta\psi, \quad (11.44а)$$

$$p\tau\varphi = Q_x\psi + Q_y\varphi + \Lambda^2\Delta\varphi. \quad (11.44б)$$

Здесь $P_x=\partial P/\partial x$, $P_y=\partial P/\partial y$; $Q_x=\partial Q/\partial x$ и $Q_y=\partial Q/\partial y$ — функции, в которых переменные x и y заменены стационарными решениями $\bar{x}(r)$ и $\bar{y}(r)$.

Граничные условия для ф(г) и $ц>(г)$ запишем в форме г|з=<р=О при $г=\pm a$ для периодических ДС с длиной периода $L_p=2a$ *) и $\frac{\partial}{\partial г}гр\Big|_{\pm a} = \frac{\partial}{\partial г}Ф\Big|_{\pm a} = 0$ для единичных пичков.

Метод последовательных приближений, использованный в модели сборки, не применим к анализу системы (11.44) в случае складки. Действительно, пренебрегая членом $P_y ц>$ в (11.44а), мы приходим к уравнению

$$p\psi'(r) = [\S_{;} + P_x]\,\psi'(r). \qquad (П.45)$$

В простейшей модели складки оно имеет вид

$$\bar{p}\psi'(r) = \left[\frac{d^2}{dr^2} - (2g-1) + \frac{3g}{ch^2(\sqrt{g}r/2)}\right.$$

Собственные числа его таковы, что $\bar{/}?_0=1,25$, g»l,25 (оно соответствует симметричной функциия|;о(О).у°1⁼О (оно соответствует антисимметричной функции i|)i (г)) и остальные $\bar{p}_{(}$ отрицательны.

Та же ситуация имеет место и в других моделях складки. Таким образом, устойчивыми пичковые решения могут быть, только если вклад демпфирующей переменной (т. е. $P_y ц>)$ в инкремент p не мал по абсолютной величине. В этом главное отличие исследования устойчивости ДС в моделях складки и сборки. Устойчивость по отношению к антисимметричным девиациям $tyi(r)$ имеет место, даже если сдвиг инкремента p_x мал (но отрицателен). Практически это условие почти всегда выполняется. Поэтому мы сосредоточим внимание на сдвиге инкремента $\bar{p}_0$.

Уравнения (11.44) исследовались в работах [4, 16], несколько иным и более простым методом — в работе [25]. Опуская промежуточные выкладки, приведем основные результаты и проиллюстрируем их на примерах известных моделей.

Сдвиг параметра p_0 равен

$$\Delta p_0 = \bar{p}_0 - p_0 = \int_{a}^{a}\int_{a}^{a} P_y(r)\,\psi_0'(r)\,Q_x(r')\,\psi_0(r')\,G_{p_0}(r, r')\,dr\,dr' \approx$$

$$\approx G_{p_0} \int_{-a}^{a} P_y(г)\,\%(г)\,dr \int_{-a}^{a} Q_x(г')\,г|),(r')\,dr'. \qquad (11.47)$$

Здесь $G_{p_0}(r, r')$ — функция Грина уравнения

$$[Л«\wedge Й_0(/\ )]C(Г, г')«=б(г\ г').$$

Кроме того, использованы следующие обозначения: $b_a(r)=Q_x—mp_0$, $G_{p_0} = G|_{r=0\ Л'=0}$; $\backslash p'_0(г)$ и гро(г) — основные решения уравнений (11.45) и '(11.44).

*) Эти условия соответствуют случаям, когда девиации в соседних периодах имеют противоположные знаки. Можно показать, что именно они обладают наибольшим инкрементом.

Для количественного определения p_0 необходимо найти функции яр́„(г), яр$_o$(г) и величину $G_{p<)}$. Функция яр́ó (г) во многих конкретных случаях может быть определена точно (например, урав нение (11.46) решается точно и его решения яр' (г) — функции Эйри). Функция яр$_o$(г) может быть найдена приближенно (или с помощью ЭВМ).

Для качественных оценок Ap_0 можно воспользоваться тем, что функции я|)́„ (г) и яр$_0$ *(г)* знакоопределенны и нормированы, вклады в интегралы (11.47) дают области г~г'~1, в которых яр$_o$(г) и я|′$_0$(г) порядка единицы. С учетом этого получаем простое выражение

$$\Delta p_0 \approx G_{p_0} \int_{-a}^{a} P_y(r)\,dr \int_{-a}^{a} Q_x(r)\,dr. \qquad (11.48)$$

Можно показать (см. [25]), что величина G_{Po} в случае граничных условий я|)(±а)=ф(±а)=0 (т. е. для периодических ДС) прибли женно равна

$$G_{p_0} = -a/2V\ . \qquad (11.49)$$

тт / $\frac{\partial\phi}{\partial r}\Big|_{\pm 0} = \frac{\partial\varphi}{\partial r}\Big|_{\pm 0} = 0\Big)$

Для единичных пичков I\т. е. при условиях величина $G_{p<t}$ равна

$$G_{Po} = \left(\int_{-}^{a} b(r)\,dr\right)^{-1}. \qquad (11.50)$$

Отметим также, что при анализе устойчивости единичного пичка на бесконечном отрезке становятся важными антисимметричные де виации, поскольку инкремент p_x в этом случае равен нулю точно. Физический смысл этого прост: в силу трансляционной инвариант ности сдвиг уединенного пичка не вызывает сил, возвращающих его на прежнее место.

Отметим, что в общем случае величины G_{Po} сами зависят от $p_\&$ и тогда выражение (11.50) следует рассматривать как уравнение для ро При этом возможно появление комплексных значений $p_й$ и, следовательно, колебательных (периодически «дышащих») ДС.

Рассмотрим для иллюстрации устойчивость ДС в обсуждавших ся выше моделях складки.

а) В простейшей модели (11.12) имеем $Я_y$ = 1, Q_x=—1, т=е^2<^1, 6=е+т/7_0~е<^1. Используя (11.48) и (11.49), получаем для сдвига инкремента периодических ДС оценку: Ар$_o$=а/12Л^2. Условия устой чивости при этом сводятся к неравенству

а/12Л«>1,25, или а>15Л^2^>1.

Так как периодические ДС в простейшей модели существуют лишь при 2а*?ь6, то можно заключить, что они всегда неустойчивы. Та ким образом, в простейшей модели нет области существования и устойчивости периодических ДС.

б) В модели «брюсселятор»: $P_x = x^2(r)$, $Q_X = B - 2x(r)y(r)$, $b(r) = x^2(r) \ xp_0$. При этом уравнение (11.45) также сводится к задаче Теллера и решается точно.

Используя формулы (11.48) и (11.49), получаем условие устой чивости периодических ДС в виде

$$\frac{a^2}{\Lambda^2} > \frac{5(B+1)^{3/2}(B+3)}{64A^2B^2}.$$

Отсюда минимальный период: $L_{min} = 2a_{min}$, равен

$$L_{min} = (B+1)^{1/2}\left[\frac{5(B+3)}{8A^2B^2}\right]^{1/3}\Lambda^{2/3}. \tag{11.51}$$

Сопоставляя его с величиной L_{min} в классе сборки (см. (11.43)), видим, что в данном случае L_{min} зависит от большой диффузионной длины Л степенным, а не логарифмическим образом.

В случае одиночного пика, используя (11.50), получим для ин кремента *ро* уравнение

$$p_0 = 1{,}25(B+1) - \frac{16(B+1)A^2B^2}{A^2B^2 + \tau p_0(B+3)^3(B+1)^{3/2}}.$$

Нетрудно видеть, что вещественная часть p_0 всегда отрицатель на, т. е. единичный пик устойчив. При значениях т, лежащих в ин тервале 40>т(£+3)^2(£+1)^8/*/Л^2£^{2}>0,016, инкремент содержит мнимую часть, и это значит, что процесс релаксации возмущений имеет колебательный характер.

в) В модели ГМ при $k=1$, $p=2$ и $l=0$ согласно (11.29) имеем

$$P_y = -x^2/y, \quad Q_x = 2\bar{A}x(r), \quad b = 1 - xp_0.$$

Как и в предыдущих случаях, уравнение (11.45) сводится к задаче Теллера, решается точно и дает $\bar{p}_0 = 1{,}25$. При этом согласно (11.48) Ар$_0$=G$_{/,o}$ 36а.

Для решения типа единичного пика

$$G_{p_0} = -[2a(1+\tau p_0)]^{-1}$$

уравнение для инкремента p_a имеет вид

$$p_0 = 1{,}25 - 18(1+\tau p_0)^{-1}.$$

При малых значениях т (т<0,8) вещественная часть p_0 отрицатель на и решение устойчиво. В широком диапазоне значений т (0,014<С <т<44,5) инкремент p_0 содержит мнимую часть. Это означает, что при 0,8<Х44,5 можно ожидать появления автоколебательной ДС из одиночного пика.

Для периодической ДС согласно (11.48), (11.49) условие устой чивости имеет вид

$$p_0 = 0{,}8 - 18a^2/\Lambda^2 < 0.$$

Отсюда следует, что минимальный период

$$L_{min} = 2a_{min} \sim \Lambda/2. \tag{11.52}$$

Здесь L_{min} имеет тот же порядок величины, что и L_{max}, хотя и меньше L_{max} в меру ~1пЛ.

Таким образом, величина минимального периода в моделях класса складки зависит от формы модели и может стать достаточно большой, так что область возможных периодов ДС сужается.

Из изложенного следует, что существующие аналитические методы позволяют определить форму ДС, оценить ее параметры и исследовать ее устойчивость. Можно считать, что качественная теория ДС сейчас уже построена.

Обсудим в заключение неканонические формы описания ДС. В работах [26, 27] исследовались модели, содержащие одну динамическую переменную и нелокальное по пространству взаимодействие, т. е. уравнение вида

$$\frac{\partial x}{\partial t} = P(x) + D_x \frac{\partial^2}{\partial y^2} \int G(r - r')x(r')dr'. \qquad (11.53)$$

В качестве ядра интегрального члена исследовались экспоненциальная и гауссова формы

$$G(r - r') = G_0 \exp\left(-\frac{|r - r'|}{L}\right) > 0,$$

$$G(r - r') = G_0 \exp\left[-\frac{(r - r')^2}{L^2}\right] > 0.$$

Уравнение (11.53) обладает свойствами, близкими к свойствам канонической системы. Роль коэффициента диффузии демпфирующей переменной играет характерный размер ядра интегрального члена, т. е. $L^2 \sim D_y$.

Вопрос об эквивалентности форм (11.53) и канонической сейчас до конца не выяснен. Во многих практически важных случаях каноническая система двух уравнений сводится к уравнению (11.53). Так, например, если уравнение для демпфирующей переменной является быстрым и решения его (при заданном *x* как параметре) устойчивы, то его можно заменить уравнением

$$Q(x, y) + D_y \Delta y = 0.$$

Разрешая его в операторном виде, получим

$$y = \Phi(x),$$

где $\Phi(x)$ — в общем случае нелинейный интегральный оператор. Ситуация особенно проста, если уравнение для стационарных решений демпфирующей переменной линейно. Тогда мы приходим к уравнениям базовых моделей (11.15) или (11.18). Не исключено, однако, что при некоторых более сложных формах ядра уравнение (11.53) выходит за рамки канонической системы уравнений (11.2).

Другая, также не каноническая, форма описания ДС основана на уравнении типа [28]

$$\frac{\partial x}{\partial t} = P(x) + D \frac{\partial^2 x}{\partial r^2} + D \frac{\partial^2 x}{\partial s^2} \qquad (11.54)$$

Здесь $x(t, r, s)$ является функцией времени *t* и двух пространственных координат *r* и *s*.

В моделях типа (11.54) ДС возникают по координате r, граничные условия по которой однородны и нейтральны, при этом по координате s условия существенно неоднородны. Модель (11.54) используется, например, в случаях, когда основные процессы протекают на поверхности образца и при этом условия (температура, концентрация и т. п.) по глубине образца s не однородны.

Модель (11.54) может быть приближенно сведена к канонической форме. Разбивая образец по координате s на ряд участков, получаем вместо (11.54):

$$J^{i} = F_i(x_1, x_2, \ldots, x_n) + D_r \; ^{i}4 \; (^\wedge x_{i+1} + x_{i-1} \sim 2x_i). \quad (11.55)$$

Здесь $X[$— значение переменной в t'м слое на глубине s, и вторая производная по s заменена формой из конечных разностей, $Л;$ — толщина 1го слоя.

Форма (11.55) фактически совпадает с общей формой моделей распределенных систем; последний член может быть включен в функцию $Fj(x_b, x_{2t}, \ldots, x_n)$. В грубом приближении, когда образец может быть разбит всего на два участка по глубине, форма (11.55) переходит в каноническую.

Упомянем модели, в которых учитывалась возможная зависимость коэффициентов диффузии от динамических переменных и их градиентов (так называемая нелинейная диффузия). Они существенно, а не только по форме, отличаются как от канонической системы, так и от моделей типа (11.53) и (11.54). В случае резкой зависимости $D_x(x)$ образующаяся ДС оказывается существенно более устойчивой, нежели в случае линейной диффузии (см. [23]).

В целом модели с нелинейной диффузией еще мало исследованы. Теория метастабильных диссипативных структур рассматривалась Самарским, Курдюмовым, Елениным и др. (см. [36—38]).

§ 6. Конкретные модели диссипативных структур

1. Модель Тюринга и «брюсселятор». Как мы уже упоминали, первая модель ДС была предложена Тюрингом в 1952 г. [1]. Работа Тюринга преследовала цель — продемонстрировать принципиальную возможность спонтанного образования ДС. В этой работе в общем виде были получены условия, при которых нарушается устойчивость по отношению к возмущениям с определенным волновым числом, т. е. условия бифуркации Тюринга (см. гл. 8, § 2). Специально подчеркивалась необходимость нейтральных, не несущих информации, граничных условий; информация о ДС должна содержаться в самой системе, т. е. в структуре нелинейной части модели, в ее параметрах. Таким образом, в работе Тюринга уже содержалась, хотя и в недостаточно четкой форме, идея о параметрической записи информации о конечной ДС. В идейном отношении работа Тюринга существенно опередила свое время. Конкретная модель, предложенная и исследованная Тюрингом, преследо вала чисто иллюстративные цели и не претендовала на описание какого либо реального процесса.

В работах Пригожина и его школы [П14, П37] была предложена и исследована модель, в идейном отношении очень близкая к модели Тюринга. Предполагалось, что в протяженном реакторе (например, тонкой замкнутой трубке) протекает автокаталитический процесс:

$$1) A \to x,\quad 2) 2x + y \to 3x,\quad 3) B + x \to y + C,\quad 4) x \to R. \quad (11.56)$$

Здесь A и B — исходные вещества, которые в реакторе содержатся в избытке и концентрации их принимаются постоянными. Конечные продукты C и R в силу необратимости процесса влияния на них не оказывают; x и y — промежуточные вещества, причем, вещество x является автокаталитической переменной, поскольку частично образуется за счет процесса (2). Предполагалось также, что вещества x и y могут диффундировать вдоль реактора с различной скоростью (т. е. их коэффициенты диффузии D_x и D_y различны).

Соответствующая модель (см. (11.25)) уже обсуждалась, напомним ее свойства: вблизи бифуркации Тюринга при сравнимых коэффициентах D_x и D_y легко возбуждаются гармонические ДС. В области контрастных ДС ($D_y \gg D_x$) возникает характерная для складки пичковая структура. При устойчивом однородном состоянии возможно решение солитонного типа. На примере брюсселятора было обнаружено и исследовано (в работах группы Пригожина (см. [П37]) и в работах Васильева [15, 19, П8]) явление гистерезиса.

Как уже упоминалось в § 2, на отрезке L (таком, что $L \gg L_{min}$) могут образовываться несколько (даже много) ДС с различными периодами, такими, что $L_n = L/n$ ($n = 1, 2, \ldots$) и $L \gg L_{max} > L_n$. При изменении параметров (в частности D_x, D_y и L) некоторые из них могут исчезать либо за счет потери устойчивости (когда L_n достигает нижнего предела L_{min}), либо за счет разрушения плавного участка (когда $L_n > L_{max}$). При обратном изменении параметров имеет место гистерезис: исходная структура восстанавливается с запаздыванием, при иных значениях параметров, нежели те, при которых она исчезла.

Таким образом, брюсселятор является сейчас одной из наиболее изученных и популярных моделей ДС. К абстрактным моделям ДС, не претендующим на описание конкретного процесса, можно отнести распределенную систему, точечная часть которой соответствует модели Ван дер Поля и коэффициент диффузии автокаталитической переменной меньше, чем демпфирующей. В силу симметрии (присутствие нелинейных членов нечетных степеней) эта модель принадлежит классу сборки и должна давать ДС ступенчатого типа.

2. Модель Гирера — Майнхарта. Модель, претендующая на более конкретное описание морфогенеза, была предложена в 1972 г. Гирером и Майнхартом [2] (далее — модель ГМ). Было предположено, что существует некий активатор «a» и ингибитор «h». Оба

они образуются в результате ферментативной реакции, скорость которой ~aV/j.

Подчеркнем, что необходимость существования активатора и ингибитора для образования ДС является центральной в модели ГМ. Наличие автокаталитической и демпфирующей переменных (роль которых могут играть активатор и ингибитор) действительно необходимо для формирования ДС; это не гипотеза, а следствие условий Тюринга. Однако роль таких переменных могут играть разности (или, в общем случае, линейные комбинации) концентраций веществ, каждое из которых не является ни активатором, ни ингибитором. Поэтому^утверждение об участии в морфогенезе реальных активаторов и ингибиторов является гипотезой, которую, в принципе, можно проверить экспериментально. В этом состояла привлекательная сторона модели ГМ. Помимо этого предполагалось, что имеется постоянный источник активатора (за счет другой, возможно, не ферментативной, реакции) и процессы спонтанного оттока (распада) активатора и ингибитора. Оба метаболита диффундируют с коэффициентами £>$_8$ и D_b соответственно. Модель была записана в виде

$$\frac{\partial a}{\partial t} = C\frac{a^2}{h}s + \ldots + D_a\frac{\partial^2 a}{\partial r^2}, \quad \frac{\partial h}{\partial t} = C\frac{a^2}{h}s - \ldots + D_h\frac{\partial^2 h}{\partial r^2}. \quad (П.57)$$

Модель (11.57) можно представить в безразмерном виде (11.29); основные свойства ее мы уже обсуждали в предыдущем параграфе.

Модель ГМ преследовала цель — сопоставление теоретических данных с экспериментальными. Эта проблема решалась в два этапа. На первом этапе было показано [2, 3], что путем подбора параметров с помощью численных расчетов на ЭВМ можно получить распределение концентраций активатора, похожее на пространственное распределение «щупалец» у гидры. Подчеркнем, что речь идет о чисто внешнем сходстве двух, вообще говоря, различных процессов. Сходство было достигнуто при различных коэффициентах диффузии, и распределение активатора в ДС имело пичковый характер. На следующем этапе предполагалось более детальное сопоставление с биохимическими данными о распределении активатора и ингибитора. Основные качественные предсказания модели состояли в том, что активаторы должны быть сконцентрированы в «пичках», а ингибиторы распределены плавно. Проверка этого была осуществлена в работах [29, 30]. Результаты не подтвердили предсказания модели; оказалось, что активаторы и ингибиторы распределены по телу гидры одинаково плавно. На наш взгляд, этот результат свидетельствует о том, что активаторы и ингибиторы, в буквальном смысле терминов, в морфогенезе существенной роли не играют; роль автокаталитической и демпфирующей переменных выполняют комбинированные величины, о чем уже упоминалось выше.

3. Распределенные модели дифференциации. Модели, в которых наряду с бифуркацией Тюринга возможна также бифуркация триггерного типа, соответствующая дифференциации, исследова лись нами, начиная с 1967 г. ([32]; П47); они основаны на модели Жакоба—Моно (см. гл. 2, § 4). Однако модель ЖМ даже при учете диффузии специфических метаболитов л^, $x_{\%}$ не может описать возникновение ДС, поскольку не удовлетворяет условиям Тю ринга. Возникновение ДС становится возможным, если учесть, что концентрации субстратов соответствующих ферментативных реакций также зависят от времени и диффундируют в пространстве. Расширенная модель содержит четыре компонента и имеет вид (см. [14, 17, 31])

$$\frac{\partial x_1}{\partial t} = \frac{1}{\tau}\left(\frac{As_1}{1+x_2^2} - x_1\right) + D_x \frac{\partial^2 \sim}{\partial,} \wedge > \qquad (11.58а)$$

$$\frac{\partial x_2}{dt\sim} \cdot \frac{1}{\tau}\left(\frac{As *}{1+x_1^2} - x_2\right) \Pi L_x^{\partial} * \frac{3}{\partial r^2}, \qquad (11.58б)$$

^= v ^L $_{s1}$+ D$_s$^, (11.58в)

^$_{\partial t}$=V—^ $\frac{S+D}{1+x\_}$ J!L$_1$. (П.58г)

Здесь принято: $D^\wedge = D_{Xa} = D_x$, $D_{ti} = D_{Si} = D^\wedge > D_x$. Точечная часть подсистемы (11.58а) (если в ней Si и s_2 положить постоянными) совпадает с моделью (2.27). В связи с этим модель (11.58) будем называть моделью Жакоба — Моно. Члены, входящие в подси стему (11.58в, г), имеют простой физический смысл: v — интенсив ность притока субстратов, нелинейные члены описывают погло щение субстратов в ферментативной реакции и члены $—s_{lt}$ $—s_2$ — спонтанный отток субстратов. Модель ЖМ написана уже в без размерной форме, т. е. выбраны естественные и удобные для ис следования масштабы концентраций участвующих веществ.

Принято ради простоты, что конкурирующие генетические и эпигенетические процессы равноправны, т. е. $Ai = A_2 = A$. В [П47, 32] проведены численные расчеты ДС в модели ЖМ; аналитическое исследование проведено в наших работах [17, 31]; оно показало, что в модели ЖМ возможна бифуркация Тюринга при условиях

i4v>Y' + (4+l)7. (11.59)

где

$$\gamma^2 = (1+\delta^2)^{-2}\{1+3A\delta-(A+1)\delta^2+\sqrt{8A\delta[1+A\delta-(A+1)\delta^2]}\}$$

и

$$6 = TD_x/D. < 1.$$

При этом стационарная концентрация специфических переменных $\bar{X}! = \bar{X}2 = \bar{x}$ всегда больше единицы. При б<^1 условие бифуркации Тюринга (11.26) выглядит особенно просто:

$$\bar{x}^\wedge 1 + УШ. \qquad (11.60)$$

Знак «больше» соответствует области существования ДС. Напом ним, ранее при анализе модели ЖМ (см. гл. 2) использовалось ус ловие седловой бифуркации в форме $(\bar{x}^\wedge 1)$; оно же рассматрива лось как условие достижения компетенции к дифференциации специфической подсистемы. Сопоставляя его с условием бифуркации Тюринга, видим, что образование ДС возможно лишь тогда, когда компетенция к дифференциации заведомо достигнута *). Отметим, что в полной системе (11.58) седловая бифуркация достигается позже, при более высоких значениях параметров A, v и, соответственно, x. (Именно, при $Av^2(A + lY$^ и $\bar{x} = \bar{x}t_T$ =$\sqrt{Vl + A}$.)

Таким образом, существует область 1<x<д;„, в которой генетический аппарат уже компетентен к дифференциации, но в отдельной клетке она не реализуется из за демпфирующего действия субстратов. Вместе с тем именно в этой области возникают, как мы покажем ниже, ДС ступенчатого типа: в разных участках пространства реализуется либо один, либо другой режим дифференциации. Можно сказать, что в этой области параметров дифференциация осуществляется лишь в результате нарушения однородности пространства, т. е. в результате морфогенеза.

Этот вывод может быть проверен экспериментально. Согласно изложенному, появление разметки должно коррелировать с достижением достаточно высокого уровня общего базового метаболизма. Признаки появления разметки достаточно надежно детектируются визуально. В качестве критерия общего метаболизма можно принять содержание свободных радикалов (как и было сделано в гл. 2).

В области параметров, где $\bar{x} > \bar{x}_{tr} = (1+Л)^{1/2}$, полная точечная модель (11.58) является триггерной, т. е. содержит три стационарных состояния (два из которых устойчивы). Это означает, что каждая отдельная клетка может существовать в дифференцированном состоянии. Можно сказать, что в этой области параметров дифференциация должна осуществляться вне зависимости от морфогенеза.

Отметим важное свойство модели ЖМ: при ее построении не использовалась гипотеза о наличии активаторов и ингибиторов. Более того, каждое из веществ $x_ь$ x_2, s_x и s_2 не является ни активатором, ни ингибитором в буквальном смысле слова. Отсюда следует, что наличие таковых не является необходимым условием образования ДС. Тем не менее, эффект автокатализа в модели ЖМ, разумеется, возможен. Наиболее четко это проявляется, если использовать переменные

$$y = *1 — x_г, \quad x^{=s} i — {}^S 2> \quad u = x_1 \wedge x_2 — 2\bar{x}, \quad S = s_1 \; f \; s_2 — 2\bar{s}.$$

В области параметров, такой, что D_S^>D_X и $\bar{x}=1+г$, $0 < \varepsilon <$ ^1, $\varepsilon^2 D_s/D_x$^ >1, модель ЖМ сводится к базовой форме типа сборки:

$$\frac{\partial v}{\partial t} = \frac{1}{\tau}\left(\varepsilon v + \chi - \frac{1}{16}v^3\right) + D\,,\wedge,\,! —_0 \quad 2_x + D\,.\,p\,. \quad (11.61)$$

---

*) Подчеркнем, что речь идет об обратимой дифференциации; необратимая дифференциация, связанная с блокировкой геномов (см. гл. 2), не необходима для разметки морфогенеза, и, по видимому, возникает позже, на фоне развитой дифференциации.

Физический смысл условия $E>0$, но $\varepsilon \ll 1$ — в том, что компетенция к дифференциации уже достигнута, но выражена еще слабо. В системе (11.61) роль автокаталитической переменной (иными словами — активатора) играет величина v — разность концентраций специфических метаболитов. Роль демпфирующей переменной (т. е. ингибитора) играет % — разность концентраций субстратов. Другими словами, автокатализ в этой модели есть следствие достижения компетенции к дифференциации.

Образующиеся в (11.61) ДС исследовались как аналитически, так и с помощью ЭВМ [17]. Эти структуры имеют ступенчатый характер, соответствующий рис. 11.6. На плавных участках структуры (где $v \approx \pm K16e$) можно считать, что элементы системы (т. е. клетки) предетерминированы; иными словами, концентрации $x\%$ и x_2 в них уже сдвинуты в направлении к одному из стационарных состояний, соответствующему определенной дифференциации. В областях резких фронтов детерминация отсутствует. При $D_x/D_s > 0$ эти области сужаются и их можно рассматривать как границы между дифференцированными тканями.

В более общем случае модель Жакоба — Моно несимметрична и специфическая подсистема описывается системой (11.58а, б), в которой параметры $Л_{1)2}$ в уравнениях для $x_г$ и $x_г$ различны. Потеря симметрии ведет к тому, что при $AгФA_2$ (но $A_г \sim A_2$) длины участков, дифференцированных в разных направлениях, становятся не одинаковыми.

Другая модель, содержащая две переменные, но допускающая как бифуркацию Тюринга, так и триггерный режим, рассматривалась в [14]. В безразмерной форме модель имеет вид

$$\frac{\partial x}{\partial t} = -\alpha\left(\frac{Ax}{1+x^2} - xy\right) + D_x \frac{\partial^2 x}{\partial r^2}, \quad \frac{\partial y}{\partial t} = \frac{Ay}{1+y^2} - xy + D_y \frac{\partial^2 y}{\partial r^2}. \tag{11.62}$$

В основе модели лежит гипотеза об автокаталитической реакции типа $x+y > 2x$; предположено также, что приток компонента y (член $Ayl(\backslash\ \backslash\ y^2))$ и отток x (член $-aAx/(1+x^2)$) осуществляются за счет ферментативных процессов, активируемых при низкой концентрации и подавляемых при высоких концентрациях своими субстратами. Таким образом, компонент x является продуктом цепи ферментативных реакций, описываемых (11.62), и y — входным субстратом. Такая форма модели была выбрана для того, чтобы обеспечить возможность бифуркаций обоих типов. Бифуркация триггерного типа в точечной части (11.62) достигается при $A=2$, и при $Л>2$ система становится бистабильной. Бифуркация Тюринга в (11.62) имеет место при

$$z^{1/2} + 2\ 1/2\wedge 4\ (\overline{xy})^{3}{}'*, \tag{11.63}$$

где $z=aD_y/D_x$. При анализе этой модели также был сделан вывод о необходимости компетенции к дифференциации для возникновения достаточно выраженной ДС.

Подведем итог изложенному.

В распределенной модели, описывающей дифференциацию, мягкое возникновение ДС возможно лишь после достижения компетенции к дифференциации, т. е. возникновения триггерных свойств в специфической подсистеме модели.

С другой стороны, реализация компетенции, т. е. появление дифференцированной ткани, сама зависит от образования ДС. Так, в симметричной модели ЖМ (а также во всех моделях типа сборки) появляются упорядоченные участки, дифференцированные в различных направлениях. Это происходит после и в результате разметки, т. е. образования ДС. Таким образом, при модельном исследовании процессы морфогенеза (точнее разметки) и дифференциации оказываются тесно связанными. Вопрос, какой из них является первичным, а какой вторичным (или, что является причиной, а что следствием),— представляется некорректным. Оба процесса протекают последовательно и на разных стадиях каждый из них создает условия реализации другого.

§ 7. Кинетика образования ДС

Образование ДС происходит на фоне медленно и детерминированно меняющихся параметров и флуктуации как динамических переменных, так и параметров. Флуктуации могут играть двоякую роль. Во первых, вблизи бифуркации Тюринга флуктуации разрушают однородное состояние, ставшее неустойчивым; эта роль — дестабилизирующая. Более того, при определенных условиях малые флуктуации могут усиливаться, при этом поведение системы становится похожим на стохастическое.

Во вторых, флуктуации могут играть стабилизирующую роль. Так, вдали от бифуркации в области контрастных структур флуктуации могут препятствовать образованию последних и удерживать систему некоторое время в режиме малых случайных отклонений вблизи однородного состояния. Кроме того, в случае, когда контрастная структура находится в стадии образования, флуктуации могут играть роль фактора отбора. Выше уже упоминалось о возможности существования множества контрастных ДС, удовлетворяющих условиям $L_{min}<CL<Z_{max}$. Мера устойчивости их различна, наименее устойчивыми являются структуры с длиною плавного участка, близкой либо к L_{min}, либо к L_{max}; естественно ожидать, что в поле флуктуации отбирается наиболее устойчивая ДС.

В настоящее время отнюдь не все затронутые здесь проблемы исследованы достаточно полно. Мы сосредоточим внимание на следующих вопросах: 1) кинетика образования ДС вблизи бифуркации Тюринга в поле флуктуации, 2) образование ДС в условиях изменения параметров, начиная с бифуркации Тюринга и до области контрастных ДС.^3) образование ДС в результате волны перестройки.

Во всех трех случаях наиболее интересными и важными эффек тами являются вариабельность промежуточных форм и эквифи нальность, т. е. отбор единственной конечной формы.

1. Образование ДС в поле флуктуации исследовалось как ана литически — в работе [33], так и численно — в [31, 40].

При аналитическом исследовании использовался метод Ланже вена (как и в гл. 7), что оправдано в области до бифуркации Тю ринга и вблизи нее. Линеаризованную модель ДС с учетом флук туации можно записать в виде

$$\frac{\partial x}{\partial t} = a_{11}x + a_{12}y + D_1\frac{\partial^2 x}{\partial r^2} + \xi(r, t),$$
$$\frac{\partial y}{\partial t} = a_{21}x + a_{22}y + D_2\frac{\partial^2 y}{\partial r^2} + \eta(r, t). \qquad (11.64)$$

Здесь величины *x* и *y* — отклонения от стационарного однород ного состояния, которое считается устойчивым; £, т) — малые случайные функции времени *t* и пространства *г*, отражающие флук туации продукции переменных *x* и *y;* величины £ и т) распределены нормально и б коррелированы по времени и пространству.

Используя стандартные методы, можно вычислить флуктуации величин *x(r, t)* и *y (г, t)*, т. е. их амплитуды $\bar{x}$ и $\bar{y}$ и радиусы корре ляций. При этом оказывается, что амплитуды флуктуации сильно возрастают при приближении к бифуркации Тюринга. Радиусы пространственных корреляций также возрастают и в самой точке бифуркации стремятся к бесконечности.

Можно сказать, что в точке бифуркации Тюринга и вблизи нее система является усилителем флуктуации. При этом поведение ее становится почти стохастическим.

Численные исследования того же вопроса проводились на ос нове модели (11.64) [31], в которой учитывались также флуктуа ции параметров (к параметрам добавлялись малые случайные величины). Было найдено, что в области бифуркации Тюринга флуктуации величин *x(r, t)* и *y* (г, *t)*, вызванные шумом параметров, достаточно велики. Кроме того,^была замечена еще одна область повышенной чувствительности: это область параметров, в которой на отрезке длины *L* существуют несколько (но немного) ДС раз личного периода (и устойчивость каждой из них невелика). На языке теории контрастных ДС это соответствует случаю, когда интервал между L_{min} и L_{max} не очень широк. В области конт растных ДС вариабельность заметно меньше и даже при наличии флуктуации (а возможно, благодаря им) образуется четко выражен ная и устойчивая ДС пичкового типа. Численные расчеты в столь сложной системе не могут рассматриваться как доказательство. Тем не менее, можно подвести следующий итог.

Вариабельность (квазистохастическое поведение) является след ствием неустойчивости (или слабой устойчивости) системы. Она есть необходимый этап развития, поскольку неустойчивость яв ляется необходимым условием усложнения (в частности, нарушения симметрии) развивающейся сложной системы; она исчезает, как только этап усложнения пройден и наступил этап закрепления новой формы.

2. Образование ДС при медленно изменяющихся параметрах исследовалось в [17] на основе базовой модели (11.16). Было при нято, что коэффициент диффузии специфических веществ с течением времени уменьшается:

$$D_x = D_x^{(b)}/(1+t), \qquad (11.65)$$

так что при ^= 0 он равен своему бифуркационному значению и затем при t > оо D_x *• 0 и система переходит в область контраст ных структур.

Интерпретировать эту зависимость можно двояко. Во первых, в прямом смысле, как уменьшение проницаемости для специфиче ских веществ по мере развития организма, что представляется естественным. Во вторых, та же модель соответствует случаю, когда увеличивается проницаемость неспецифических веществ у (так что *DJDy* падает) и одновременно увеличивается размер объекта пропорционально *Bу*. Обе интерпретации возможны в связи с тем, что модель безразмерна. В [17] было показано (как аналити чески, так и расчетами на ЭВМ), что при изменении D_x структура из гармонической переходит в контрастную ступенчатого типа; при достаточно малых D_x в максимуме гармонической ДС воз никает провал и расширяется до ступеньки противоположного знака. В результате из одного полупериода гармонической ДС образуется три полупериода — три ступеньки контрастной ДС, длины которых уже меньше L_{max}. При дальнейшем уменьшении

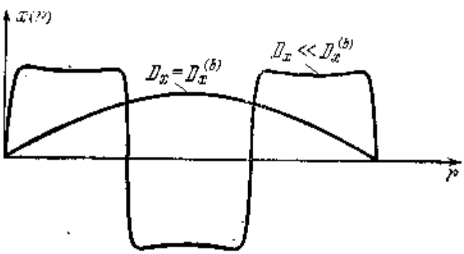


Рис. 11.8. Эволюция ДС в моде ли класса «сборка» при измене нии параметра D_x.

D_x фронты становятся более резкими, но характер ДС более не изменяется. Начальный и конечный этапы эволюции ДС пред ставлены на рис. 11.8. Таким образом, при изменении параметров ДС может существенно меняться, и не только плавно, отслеживая изменение параметров, но и «катастрофически». Последнее явля ется, по существу, бифуркацией, связанной с потерей устойчивости (и исчезновением) одного из стационарных решений. Как уже упоминалось, в этот момент должна сильно возрастать вариабель ность системы. Кроме того, такое поведение демонстрирует один из возможных путей образования (или отбора) единственной и не зависимой от начальных условий ДС. Действительно, в момент достижения бифуркации Тюринга и вблизи нее в результате флук туации образуется единственно возможная гармоническая ДС и ее форма не зависит от начальных условий. Эта структура играет роль начального условия при последующих этапах эволюции, именно ею предопределяется положение узлов и экстремумов финальной контрастной ДС.

3. Процесс образования ДС с помощью волны перестройки возможен лишь при специальных условиях: когда имеется сильное возбуждение на одном конце рассматриваемого отрезка и в то же время во всем остальном пространстве система близка к однородному стационарному состоянию. Последнее условие нетривиально. Действительно, при образовании ДС (тем более, контрастных) однородное состояние неустойчиво. Поэтому в отдаленных от возбуждаемого участках пространства происходит спонтанное образование ДС еще до прихода к ним волны возбуждения. В связи с этим образование ДС в результате волны возможно лишь в ограниченном пространстве, таком, что время распространения по нему волны возбуждения меньше времени спонтанного развития неустойчивости.

В связи с этим характер волны образования ДС существенно отличается от иных автоволновых процессов: распространения фронта в бистабильной системе и распространения нервного импульса. В двух последних случаях однородное состояние устойчиво и упомянутые ограничения не возникают.

Распространение волн особого рода в модели складки (конкретно, в «брюсселяторе») исследовалось в работе [34].

Длина отрезка L выбиралась такой, что вмещала несколько периодов $L_{\max}$ контрастной структуры. В качестве начальных условий выбирались стационарные значения x_0 и y_0 на всем отрезке, за исключением узкого участка ΔL (порядка ширины пика: $\Delta L \sim \sqrt{D_x}$) на краю отрезка. Начальные значения x_0, y_0 на этом участке, равно как и ширина его ΔL, варьировались в достаточно широких пределах (но при сохранении порядка величины). Наблюдался следующий процесс образования пичковой ДС. Сперва распространяется фронт волны возмущения, похожий на волну перестройки в бистабильной системе. На расстоянии $\bar{L}$ от начала отрезка образуется пик функции $x(r)$, после него снова формируется волна перестройки и процесс повторяется. Можно сказать, что волна перестройки, распространяясь, делает отсечки (т. е. образует пики) через одинаковые, равные $\bar{L}$, интервалы. На рис. 11.9 приведены картины ДС, полученные на ЭВМ в разные моменты времени. Свойства ДС, т. е. период $\bar{L}$ и форма пичков, одинаковы в широком классе начальных условий (при упомянутых ограничениях); можно сказать, что они являются собственными для данной модели, т. е. определяются ее параметрами, и не зависят от внешних условий. Если отрезок L соизмерим с собственным периодом $\bar{L}$, то образуется строго периодическая структура. В противном случае последний интервал оказывается меньше $\bar{L}$ и высота последнего «пика» несколько ниже других. Было показано, что собственный период $\bar{L}$

совпадает с периодом наиболее быстро распространяющегося возмущения, т. е. $L=2\pi/k$, где k — волновой вектор гармонического возмущения, соответствующий максимуму величины $v(k)=\operatorname{Re}p(k)/k$ (т. е. условию $dv/dk=0$), $\operatorname{Re}p$ — инкремент нарастания гармонических возмущений однородного состояния.

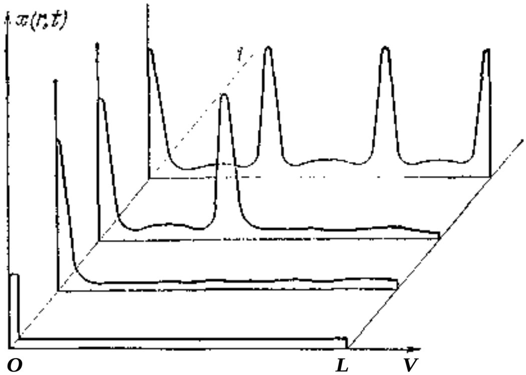


Рис. 11.9. Самодостройка пичковых ДС, полученная на ЭВМ (см. [34])

Похожая картина наблюдалась в вычислительных экспериментах с моделью ГМ.

Аналогичные исследования в модели типа сборки проведены в [17]. Волна перестройки в этом случае несколько сложнее: фронт ее «вырисовывает» за собой ступенчатую ДС. Главный результат, однако, сохраняется: образуется собственная ДС, не зависящая практически от внешних условий и определяющаяся параметрами самой модели.

Обсудим биологический смысл и возможную роль волнообразного возбуждения ДС. Начальное локализованное возбуждение можно интерпретировать как действие сильного индуктора, а волновой процесс — как индукцию упорядоченной ДС.

В связи с этим в работе [19] был предложен термин — упорядочивающая волна. Можно интерпретировать сказанное также в терминах концепции «позиционной», или «градиентной», информации. Наличие большого начального градиента ведет к образованию структуры посредством упорядочивающей волны. Однако при такой интерпретации остается вне поля зрения один из главных вопросов биологии развития: несут исходный градиент и вызванная им упорядочивающая волна информацию о финальной ДС или же они являются не более, чем средством реализации информации, уже заложенной в самой системе (т. е. в ее параметрах)?

На основании изложенного можно сказать следующее. Полностью отрицать информационную роль волны индукции, по видимому, нельзя. Так, информация о времени возникновения ДС превносится индуктором и инициированной им волной. Однако количество этой информации мало по сравнению с тем, которое заключено в ДС. Информация о форме ДС (т. е. о том, будет ли она пичковой, сту пенчатой или более сложной) заключена в параметрах самой распределенной системы.

Таким образом, распространение упорядочивающей волны скорее можно уподобить действию проявителей и закрепителей в фотографии. Последние способствуют выявлению информации (изображения), уже заложенной в пластинке, но сами ее не несут.

С учетом этих замечаний можно сказать, что наличие градиентов и волны упорядочения является важным условием проявления потенций системы к образованию ДС и реализации заложенной о ДС информации.

В заключение раздела вернемся к наиболее важному вопросу об эквифинальности образования ДС. Она имеет место в трех разных случаях: при образовании гармонической ДС (в силу единственности решения), при отборе наиболее устойчивой ДС и в результате прохождения волны упорядочения. В двух последних случаях образуются близкие (и, по видимому, одинаковые) ДС.

Можно думать, что в природе в разных ситуациях используются все три возможности. На начальных стадиях эмбриогенеза, при спонтанном нарушении симметрии вблизи бифуркации Тюринга образуются гармонические ДС; затем они переходят в единственные в данных условиях контрастные ДС. На более поздних этапах развития, когда новообразующиеся ДС возникают на фоне уже имеющихся, преобладают процессы, связанные с индукцией и распространением волн возбуждения.

Во всех реальных случаях процессы протекают в условиях флуктуации. Поэтому развитие будет наиболее детерминированным в случае, когда параметры системы подобраны так, что наиболее устойчивые ДС, образующиеся в результате эволюции параметров и волн перестройки, близки друг к другу. Можно думать, что в коде эволюции природа предусмотрела это условие.

§ 8. Некоторые выводы

Теперь уместно подвести итоги изложенному, дать ответ на вопросы, поставленные во введении, и обсудить замечания общего характера.

1. На вопрос о возможности спонтанного нарушения симметрии ответ дан как в работах Тюринга, так и во всех последующих: таковое возможно при следующих условиях:

а) Система является открытой, диссипативной и далекой от термодинамического равновесия.

б) В системе имеется два типа взаимодействующих друг с другом переменных: первые способны к автокаталитическим реакциям (автокатализаторы, или активаторы), вторые способны подавлять реакции автокатализа (демпферы, или ингибиторы). Эти переменные могут быть обобщенными, т. е. представлять собою линейные комбинации концентраций каких либо веществ. Наличие веществ типа активаторов и (или) ингибиторов в буквальном смысле слова не обязательно.

в) В системе должно иметь место взаимное влияние пространственно удаленных частей (хотя бы типа диффузии). При этом радиус влияния автокаталитической переменной должен быть меньше радиуса демпфирующей.

В развивающихся биологических объектах автокаталитические и короткодействующие переменные связаны со специфическими метаболитами, а демпфирующие (и длиннодействующие) — с неспецифическими.

2. Вопрос о связи морфогенеза и дифференциации исследован теоретически в моделях, способных к мультистационарным режимам. Наиболее четкий ответ получен на основе модели Жакоба — Моно: оба процесса взаимосвязаны, так что компетенция к дифференциации является необходимым условием начала морфогенеза, и, с другой стороны,— закрепление различно дифференцированных клеток в ткани есть следствие образования ДС, т. е. морфогенеза.

3. Эквифинальность может достигаться различными путями даже в моделях, допускающих существование множества различных ДС при одинаковых условиях. Наиболее естественным из них представляется отбор самой устойчивой ДС при наличии флуктуации параметров и динамических переменных.

Подчеркнем, что во всех случаях как процесс отбора выделенной ДС, так и характер ее определяются и управляются параметрами системы.

4. Ответ на вопрос о причинах возникновения и исчезновения вариабельности и ее роли в развитии можно сформулировать в достаточно общем виде. Вариабельной становится система в случае, когда параметры ее близки к бифуркационным значениям. Речь идет не только о бифуркации Тюринга, но и о других «катастрофах», связанных с изменением характера и числа экстремумов ДС. Иными словами, стохастические свойства у объекта возникают, когда его состояние становится неустойчивым, и исчезают, когда он переходит в устойчивое состояние. Потеря устойчивости — необходимое условие усложнения формы развивающейся системы. Таким образом, вариабельность — необходимая плата за развитие и усложнение.

5. Вопрос о путях и механизмах реализации генетической информации при морфогенезе следует обсудить более детально [П47, 141. В биологических объектах свойства образующейся структуры предопределены генетически: число позвонков, число пальцев на конечностях, полосы на теле животных и форма лепестков цветов являются признаками, определяемыми видом, типом, классом и т. д. Другими словами, информация о конечной структуре записана в геноме оплодотворенной яйцеклетки. С другой стороны, в морфогенезе (и в его математических моделях) фигурируют процессы, казалось бы, не имеющие отношения к генетике: диффузия неспецифических метаболитов, автокатализ и т. п. Более того, на некоторых этапах процесс становится стохастическим и неуправляемым.

Таким образом, вопрос можно поставить в более общей форме: каковы возможные пути управления развивающейся, усложняющей ся системой с целью достижения в результате заранее предопределенного состояния?

Возможны два разных способа реализации информации в автономной системе. Первый и наиболее известный способ — динамический — состоит в задании начальных и граничных условий, которые определяют течение процесса и конечный результат его.

Второй способ — параметрический — может использоваться в диссипативных системах, в которых реализуется одно выделенное устойчивое стационарное состояние при произвольных начальных условиях и нейтральных (не несущих информации) граничных условиях. В этом случае свойства структуры определяются только параметрами системы. Изменяя (задавая) параметры, можно изменять (задавать) все свойства конечной структуры.

В случае спонтанного образования структуры первый способ исключается. Напротив, параметрическое регулирование вполне эффективно во всех рассмотренных моделях.

В биологии наиболее известный и исследованный пример генетического управления — система синтеза белка. Она является примером динамической регуляции. Действительно, расположение нуклеотидов в структурном гене является «начальным условием» для синтеза информационной РНК и последующего синтеза белкового полимера в соответствии с кодом. Именно таким способом записана в ДНК информация о белках—ферментах базового метаболизма.

Параметрическая регуляция в' биологии менее изучена; механизмы ее реализации являются предметом гипотез. Поэтому поводу уместно сделать ряд замечаний. Запись информации о параметрах не требует иного носителя помимо структурной информации, более того, она может быть наложена на информацию о структуре ферментов базового метаболизма. Принцип наложения информации уже давно известен и используется в искусстве и типографии. Например, на страницу текста можно нанести дополнительную информацию (практически не искажая текстовой). Для этого достаточно использовать буквы разного оттенка (или разного цвета). При определенном расположении цветов или оттенков на странице возникает картина, несущая иную, дополнительную информацию, которая может иметь (или не иметь) отношение к текстовой.

Этот же прием использовал Сальвадор Дали в картине «Портрет Вольтера». При детальном рассмотрении на полотне можно видеть сцену придворной жизни. При взгляде на расстоянии темные и светлые пятна складываются в портрет Вольтера. Наложение информации возможно, если текстовая информация избыточна и надежна; иными словами, если слабые, но заметные искажения (например, изменение цвета или оттенка букв) не препятствуют ее рецепции (например, прочтению текста).

В биологических объектах тексту можно уподобить информацию о белках — ферментах базового метаболизма. К ним относятся белки всех систем, без которых ни одна клетка жить не может и функции которых одинаковы во всех клетках независимо от их дифференциации и видовой принадлежности. Таковы, например, белки системы энергообеспечения, белки переносчики, ответственные за проницаемость неспецифических веществ, белки клеточной мембраны, обеспечивающие прикрепление клетки к подложке или другой клетке, и т. п.

Ясно, что от функционирования этих белков зависят, в частности, и параметры, определяющие ДС. Таким образом, белки базового метаболизма могут выполнять две функции: основную — обеспечить жизнеспособность клетки и побочную — определить параметры, управляющие образованием ДС.

Хорошо известны видовые различия первичных последовательностей белков, выполняющих одинаковую функцию. Более того, даже в одном организме имеется несколько различных форм белков, выполняющих одинаковые функции, но на разных этапах развития,—так называемых изоэнзимов. Такие различия первичных последовательностей не препятствуют выполнению основной функции, но обеспечивают количественную разницу параметров: таких, как константа Михаэлиса, ингибиторная константа, максимальная скорость (или, что то же, «число оборотов» фермента), скорость переноса и т. д. Эти параметры, в свою очередь, управляют образованием ДС

Таким образом, информация о конечной форме записана в ДНК, но не на специальном ее участке, а на структурных генах базового метаболизма; иными словами, она наложена на информацию о базовом метаболизме. В этом, собственно, и заключается гипотеза о генетическом контроле параметрической регуляции образования ДС.

Математическая модель, соответствующая этой гипотезе, должна включать не только акт образования ДС, но и эволюцию параметров. Иными словами,— это модель развития организма в целом. Предложить сколь нибудь реалистическую модель такого типа в настоящее время невозможно. Тем не менее, уместно обсудить общие черты такой модели.

В процессе развития должны быть решены две задачи: первая — перенести генетическую информацию от начала развития до образования конечной формы и вторая — обеспечить возможность усложнения системы, т. е. нарушения симметрии, потери устойчивости, вариабельности и т. п.

Ясно, что эти задачи дополнительны друг к другу (дуальны), т. е. чем лучше решается одна из них, тем труднее решить другую. Поэтому модель, оптимально решающая обе проблемы, должна содержать величины трех типов:

1) строго постоянные величины, которые задаются генетически и не меняются со временем; их можно назвать первичными константами (к ним относятся, например, параметры каждого из изоэнзимов); 2) медленно меняющиеся величины — параметры (такие, как например, общий уровень метаболизма — параметр A в модели Жакобо — Моно); 3) быстро меняющиеся динамические переменные, такие, как x и p любой модели ДС.

В соответствии с принципом временной иерархии модель должна быть разбита на две подсистемы: а) уравнения для параметров и б) уравнения для переменных типа *x*, *y*. При этом параметрами под системы (а) являются первичные константы, а параметрами под системы (б) — как первичные константы, так и сами параметры.

Подсистема (а) (уравнения для параметров) должна удовлет ворять требованию сохранения генетической информации. Это зна чит, что эта подсистема является динамической, достаточно грубой и простой; решения ее однозначны и устойчивы. Подсистема (б), напротив, должна обеспечивать возможность усложнения разви вающегося объекта. Это значит, что она временами теряет устой чивость, приобретает вариабельность и, вообще, обладает свойст вами, характерными для моделей ДС.

Таблица [11.1

Достаточные условия существования различных типов АВ процессов

Тип АВ процесса	Минимальное число переменных базовой модели	Коэффициенты диффузии	Характеристика точечной системы	Скорость	Примечания
1. Синхронные автоколебания	2	$D_X > K_2$, $D_y > K_1$	А	—	
2. Распространение возмущений					
а) одиночный фронт	1	D	$dF/\partial x\|_{x=\bar{x}} = k > 0$	$v \approx 2\sqrt{kD}$	
б) бегущие импульсы	2	$D_x \gg D_y$	x — нуль изоклина N образна	$v = \varkappa_2 \sqrt{D_x}$	Рис. 9.5
3. Ведущие центры					
а) деление волновых фронтов («эхо»)	2	$D_X \gg D_y$	Т, А, ПА	$v \to \varkappa_2 \sqrt{D_x}$	Рис. **9.11**
б) стабилизация стартовой области волны	3		А, ПА	$v \to \varkappa_2 \sqrt{D_x}$	
4. Диссипативные структуры					
а) квазигармоническая	2	$D_y > D_x$	Т, А, ПА	**0**	
б) пичковая	2	$D_y \gg D_X$	$a_п \sim \varepsilon > 0$, $\varepsilon \ll 1$, модель типа складки	**0**	Рис. **11.4**
в) ступенчатая	2	$D_y \gg D_x$	$a_ц \sim \varepsilon > 0$, модель типа сборки	**0**	Рис. **11.6**
г) уединенная	2	$D_y \gg D_x$	$a_п \sim \delta < 0$, модель типа складки	**0**	Рис. **11.2**

В такой модели решаются обе задачи развития, а их дуализм (дополнительность) преодолевается тем, что каждая из задач решается на своем иерархическом уровне. При этом теория ДС оказывается частью общей модели, а именно, теорией подсистемы динамических переменных.

* * *

В заключение приведем сводку" достаточных условий существования различных режимов АВ процессов, рассмотренных нами в гл. 8—11. Эти условия сведены в табл. 11.1 (см. также [П1, П8, 35, 39]). В таблице помимо формул приводятся ссылки на рисунки, поясняющие тот или иной режим АВ процессов. В ней приняты следующие обозначения: *х* — автокаталитическая переменная, D_x— ее коэффициент диффузии, $а_и$ — коэффициент линейного автокатализа; точечная система типа: Т — триггерная, А — автоколебательная, ПА — потенциально автоколебательная, $и_ь$ $и_2$—постоянные, определяемые параметрами точечной системы.

ГЛАВА 12

ТЕРМОДИНАМИКА, ИНФОРМАЦИЯ, БИОЛОГИЯ

В настоящее время имеется множество удачных моделей конкретных биологических процессов. При конструкции их используется богатый фактический материал. Однако общие принципы, помогающие сформулировать модель, такие, например, как принципы термодинамики или механики, пока что отсутствуют. Попытки буквального применения аппарата термодинамики и механики в биологии, хотя и делались, но к успеху не привели. Дело здесь заключается в биологической специфике.

В термодинамике общим принципом является второе начало. Оно конструктивно и позволяет развить математический аппарат в случае, если все процессы в системе сильно диссипативны и быстро устанавливается термодинамическое равновесие. В биологических системах это условие не выполнено: они являются открытыми и далекими от равновесия. Разумеется, процессы в них диссипативны, но релаксация к равновесию происходит не так быстро, как это требуется в термодинамике. Точнее, имеются, как правило, выделенные степени свободы, на которых концентрируется энергия, притекающая в систему, и существуют специальные, выработанные в процессе эволюции, способы, препятствующие диссипации. Таким образом, вблизи термодинамического равновесия могут находиться не все степени свободы системы, а лишь те, которые слабо связаны с выделенными.

Основой механкки (как классической, так и квантовой) является принцип наименьшего действия. Он позволяет развить математический аппарат, если в системе диссипация полностью отсутствует (т. е. система консервативна). Биологические объекты этому условию не удовлетворяют, хотя поведение некоторых степеней свободы может быть и близко к механическому.

Наконец, живые объекты обладают информацией, которая управляет образованием самого объекта и процессами в нем. В образовании и управлении процессами неживой природы информация, как правило, не участвует. Исключение представляют искусственные конструкции, созданные и используемые человеком.

В связи с изложенным использовать аппарат механики и термодинамики можно, лишь проанализировав условия его применимости и выделив соответствующие степени свободы (или области фазового пространства) биологической системы. В сущности, это делается при рассмотрении любой искусственной конструкции. Например, рассматривая газ в цилиндре с поршнем, мы заранее выделяем «механические» степени свободы (связанные с поршнем) и термодинамические (связанные с газом). В большинстве случаев разделение столь очевидно, что внимание на этом не акцентируется. В биологии это не столь тривиально и требует специального анализа. Дело осложняется тем, что даже в физике соотношения между механикой, статистической физикой и теорией информации являются сейчас предметом дискуссии.

Не претендуя на решение всех вопросов, мы попытаемся рассмотреть эти связи, используя привычный аппарат динамических систем,— это и является целью следующего параграфа (см. [П47]). Мы не будем здесь излагать основы термодинамики неравновесных систем и применение их к биологии, поскольку это изложено в работах Пригожина, Гленсдорфа и Николиса [П14, П37].

§ 1. Механика и статистика

Из сопоставления общих принципов механики и статистической физики следует, что они не только различны, но и противоречат друг другу. Наиболее четко это проявляется в том, что в механике процессы обязаны быть обратимыми во времени, в то время как второе начало термодинамики постулирует необратимое увеличение энтропии. Это значит, что ни принципы механики, ни принципы термодинамики не являются на самом деле достаточно общими и существует промежуточная область явлений, описание которых требует особого подхода *). Проследив детально переход от механики к статистике и термодинамике, мы сможем локализовать то место, в котором нарушаются принципы механики и возникает статистическое описание. При этом возникает необходимость пересмотра некоторых, казалось бы, привычных и установившихся понятий.

Эта проблема обсуждается уже сравнительно давно — впервые она возникла в дискуссии между Больцманом и Цермелло. Долгое время, однако, она казалась абстрактной, представляющей инте

*) Точнее, как мы покажем ниже, ни законы механики, ни принципы термодинамики нигде не нарушаются, но в промежуточной области теряют свою конструктивность, т. е. способность описывать явления и предсказывать их.

рес только в логическом плане. С точки зрения практики казалось, что все объекты и явления можно четко разделить на два класса — относящиеся к механике или к термодинамике; промежуточные объекты были вне поля зрения. Сейчас, особенно с развитием биофизики, ситуация существенно изменилась: как уже упоминалось, процессы, протекающие в биологических объектах, не являются ни чисто механическими, ни чисто термодинамическими. В связи с этим проблема связи механики и статистики становится вполне практической.

Решение этой проблемы появилось не сразу. Основная идея появилась лишь в 1948 г. и принадлежала Н.С. Крылову [1]. Дальнейшее развитие было осуществлено в работах Колмогорова и Синая (см. [2, 3]). Применение этих идей к конкретным задачам (системе взаимодействующих нелинейных осцилляторов, задачам квантовой механики) содержится в работах [4, 5]. Мы кратко изложим основные положения и результаты этой теории.

Основная идея связана не с отрицанием какого либо положения механики, а с вопросом о соответствии между вычисляемыми и наблюдаемыми величинами. Обычно в механике предполагают, что любая из фигурирующих в теории величин является наблюдаемой; поэтому вопрос о соответствии, как правило, даже не обсуждается (иное положение в квантовой механике, где сразу постулируется, что некоторые из величин принципиально не наблюдаемы).

В действительности, однако, это не всегда так. Если решение какой либо динамической задачи неустойчиво (будь то движение или стационарное состояние), реальные наблюдения наверняка приведут к результату, сильно отличающемуся от решения. Ясно, например, что невозможно наблюдать карандаш, сколь угодно долго стоящий на острие, хотя решение, соответствующее такому состоянию, существует. В связи с этим можно сформулировать следующее положение: решения любой динамической задачи реализуются в действительности, только если они устойчивы.

Эти утверждения кажутся тривиальными, однако именно они являются основой для пересмотра понятий.

Во первых, отсюда следует, что механический процесс может стать необратимым во времени, если он сам или обратный ему процесс неустойчивы.

Во вторых, требует ревизии важное для физики понятие изолированной системы. Абсолютно изолированных систем в природе не бывает. Если, однако, внешние воздействия малы и отклик системы на них тоже мал в меру малости воздействия, изолированную систему можно понимать как предел неизолированной при стремлении амплитуды внешних воздействий к нулю. Малость отклика означает, что система устойчива. Если система сильно неустойчива, отклик ее на сколь угодно малое воздействие с течением времени становится не малым. Общепринятое понятие изолированной системы при этом теряет смысл. Вместо него вводится понятие относительно изолированной системы — такой, в которой амплитуда внешних воздействий много меньше амплитуды соответствующих.

величин в самой системе (например, энергия внешних воздействий много меньше энергии системы и т. д.).

Отсюда следует, что такие механические величины, как, напри мер, полная энергия, всегда устойчивы (в смысле Ляпунова). Одна ко такое понятие, как траектория отдельной частицы, в случае сильной неустойчивости теряет смысл. Точнее: в этом случае тра екторию отдельной частицы можно и рассчитать, и измерить, но результаты расчета никогда даже приближенно не будут совпадать с измерениями.

В третьих, в неустойчивых системах требует пересмотра поня тие причины явления. В динамических теориях любой результат является следствием уравнений движения и начальных условий; последние и рассматриваются обычно как «причины» результата. При этом не учитываются меры причины и следствия, т. е. подразу мевается обычно, что они одного порядка. Последнее, однако, имеет место, только если процесс устойчив. В неустойчивых процессах исчезающе малая «причина» может вести к большому «следствию». В этом случае разумнее считать причиной явления не исчезающе малое возмущение, а саму неустойчивость. Можно сказать, что причиной нарушения обратимости является свойство системы — ее неустойчивость.

Наконец, в четвертых, неустойчивость — то свойство, благодаря которому в динамических теориях появляется понятие вероятности. Дело в том, что в неустойчивых процессах направление отклика (например, отклонение траектории вправо или влево от рассчитан ной) зависит от направления возмущения. Однако исчезающе малые возмущения, как правило, не поддаются динамическому анализу; ни величину их, ни направление нельзя ни предсказать, ни изме рить. К описанию поведения исчезающе малых возмущений приме ним вероятностный подход. В связи с этим появляется необходимость в неустойчивых системах применять вероятностное описание и к от клику. Таким образом, система переходит из разряда динамических в класс статистических.

Рассмотрим теперь проблему связи'механики и'статистики на'ос нове изложенных соображений. Традиционной статистической сис темой считается сосуд с газом. Мы рассмотрим его упрощенную модель — сосуд с $п_0$ упруго соударяющимися шарами.

Пусть шары имеют радиус г, столкновения их полностью упруги и объем сосуда V^>n_0r^3. Взаимодействие шаров в случае, если их центры находятся на расстоянии, большем г, отсутствует.

Рассмотрим одно из точных решений и проследим за траекторией одного из шаров. Примем, что начальное угловое отклонение от тра ектории было мало: $Аа_0$<^1. Пусть перед ℓ м соударением отклоне ние от точной траектории было $Аа_г$. Тогда угол между точной тра екторией и отклоненной после ·1 го*соударения будет:

$$\Delta\alpha_{l+1}=\gamma_l+\beta_{l+1}-\beta_l.$$

Углы Yi, PJ И Pr+f приведеньг на рис. 12.1 и равны

$\gamma_l=\alpha_l(2r)^{-1}$, $\alpha_l=l_l\,\Delta\alpha_l\,(r\cos\beta_l)$"^{1}, р\$_{+1}$ = Р; + Ла« И;

(*h* - длина пути между соударениями шаров);

$$\text{Ao}_{,+f} = 0, \text{Да}, , \quad 0, = 1 + /, (г \cos \text{P},.)^{1}. \qquad (12.1)$$

К моменту времени *t*, когда произошло *N* соударений, отклонение будет

$$\Delta\alpha_N = \Delta\alpha_0 \prod_{i=1}^{N} \theta_i .$$

Поскольку величины $6_г > 0$, отклонение от траектории экспонен циально растет с ростом числа соударений и, следовательно, со

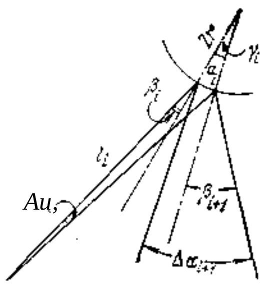


Рис. 12.1. Схема соударения шаров.

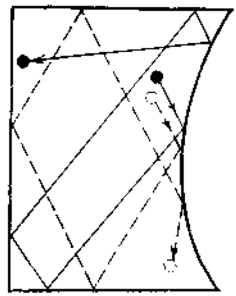


Рис. 12.2. Простейшая меха ническая система, в которой все траектории неустойчивы (биллиард Синая). Две вна чале близкие траектории (сплошная линия и пунктир) затем расходятся.

временем. Вводя средние по времени величины, характеризующие данную траекторию, можно написать:

$$\text{Aa}^{\wedge} = \text{Aa}_0 \text{exp}\text{«]n9>v0}, \qquad (12.2)$$

где v — среднее по времени число соударений в единицу времени, а

$$\text{<1п 9> = <1п [1 + } 1_{\{} \text{(r cos p,)}^{1}\text{])} \qquad (12.3)$$

— среднее по времени значение логарифма. Таким образом, траек тория является неустойчивой, время развития неустойчивости

$$т \sim (\text{v <1п б»}^{"1}.$$

Заметим, что это относится к любой траектории любого из шаров, так как, кроме наличия соударений, при выводе не было использовано никаких специальных свойств траектории. Отсюда сле дует, что любая траектория в фазовом пространстве является осо бой — сепаратрисной. Этот тип глобальной неустойчивости обсуж дался выше; он характерен для одного из классов странных аттрак торов и в системах четного порядка (консервативных) он возможен в четырех (и более) мерном пространстве.

Число шаров в рассматриваемом примере (число степеней сво боды системы) также не играло существенной роли. Нетрудно по казать, что неустойчивость со всеми вытекающими последствиями возникает даже в случае, если имеется один шар на плоскости, ограниченной стенками, из которых хотя бы одна вогнута (так называемый биллиард Синая — рис. 12.2).

Однако можно привести примеры систем, развитие которых протекает устойчиво, несмотря на большое число степеней свободы. К таковым относятся системы частиц, взаимодействующих так, что эффективный радиус стремится к бесконечности (например, при кулоновском взаимодействии или гравитации). Так, устойчивой является Солнечная система. Отсюда следует, что большое число степеней свободы — вовсе не необходимое и не достаточное условие для того чтобы система являлась статистической. Это обстоятельство следует особо подчеркнуть, поскольку часто высказываются обратные утверждения.

Таким образом, ни одно точное решение рассматриваемой задачи не является устойчивым и не может существовать много дольше времени τ. То же относится, разумеется, и к обратному решению (имеется в виду решение, у которого в момент времени t координаты шаров совпадают с координатами одного из решений, а скорости отличаются знаком). Поэтому с микроскопической точки зрения ни один из процессов не может быть обратимым во времени. Фотографируя систему через интервалы времени порядка τ, мы будем наблюдать разные решения и с течением времени переберем их все. Стационарное состояние системы не может быть описано ни одним из точных решений, а представляет собой последовательное чередование различных решений, соответствующих различным начальным состояниям.

Если ввести средние по времени характеристики, соответствующие данному точному решению (например, усредненное по времени значение импульса, переданного единице поверхности сосуда за единицу времени,— аналог давления), то возможны два случая, а) Среднее по времени для данного решения совпадает со средним по ансамблю решений. В этом случае средние характеристики с течением времени изменяться не будут и с макроскопической точки зрения процесс обратим просто в силу того, что ничего не меняется. С микроскопической и механической точки зрения процесс все же необратим, б) Средние по времени для данного решения отличаются от средних по ансамблю. В этом случае в силу неустойчивости решение будет распадаться и средние микрохарактеристики будут стремиться к средним по ансамблю. Процесс этот будет необратим со всех точек зрения.

Выше рассматривалось только начало развития неустойчивости, т. е. интервал времени, в течение которого отклонения еще малы и столкновения происходят между теми же шарами, что и в точном решении. С момента, когда в одной из траекторий отклонение достигает величины $\Delta x \sim r$, очередного соударения не произойдет, и эту траекторию можно считать сильно (катастрофически) отличающейся от рассчитанной. Этот шар сам служит причиной катастрофических отклонений траекторий других шаров.

Представляет интерес проследить, как меняется со временем число шаров n, траектории которых катастрофически отклонились от исходных. Уравнение для числа таких шаров имеет вид

$$dn \quad sv \; , \qquad ч \tag{12.4}$$

где s — сечение шаров, v — их скорость, V — объем сосуда, n_0 — полное число шаров. Решая уравнение (12.4), получим

$$\phi_n - = \frac{+}{n_0} \exp(\nu t) \tag{12.5}$$

(v=$tioSoV^{-1}$ — число соударений одного шара в единицу времени). Здесь время t отсчитывается от момента, когда катастрофически изменилась траектория одного иг шаров, т. е. при ^= 0 имеем n=\. При n<$фг_a$

$$n \sim \exp(\nu t), \tag{12.6}$$

т. е. доля катастрофически нарушенных траекторий растет со временем экспоненциально. Время развития этой неустойчивости v^{-1} того же порядка, что и в прежней задаче (поскольку фактор <1п 0> порядка единицы). При n y n_0, т. е. когда n_0—n<^,n, имеем

$$n_0 - n \sim \exp(-\nu t), \tag{12.7}$$

т. е. число шаров, имеющих траекторию, близкую к рассчитанной, экспоненциально стремится к нулю. Состояние, в котором система со временем равномерно перебирает все возможные решения (пребывая в каждом из них одинаковое время), можно назвать состоянием полного хаоса. Выражение (12.7) говорит о том, что такое состояние устойчиво. Отсюда следует, что средние (по всем возможным решениям) характеристики системы также будут устойчивы. К таковым относятся: средний импульс, передаваемый элементу поверхности (давление), средняя кинетическая энергия (температура) и другие термодинамические величины.

Тот факт, что инкремент неустойчивости механических решений совпадает с декрементом затухания в (12.7), не случаен. Любое динамическое решение с точки зрения статистического подхода является флуктуацией, а процесс разрушения решения — релаксацией флуктуации. Таким образом, неустойчивость механических состояний означает устойчивость статистических. Верно также и обратное утверждение: устойчивость механических решений означает отсутствие релаксации флуктуации и, следовательно, неустойчивость статистической системы.

Одним из самых важных понятий в термодинамике является энтропия, на нем мы остановимся подробнее. Обычно энтропия определяется как логарифм статистического веса. Статистический вес — число доступных микроскопически различных состояний (или число возможных различных механических решений), которыми может быть осуществлено данное макроскопическое состояние.

Обсудим это понятие в свете изложенного выше. Если система устойчива, то доступным является только одно единственное динамическое решение. В этом случае статистический вес равен единице, а энтропия — нулю. Если все рассматриваемые степени свободы одинаково сильно неустойчивы, то доступны все траектории.

В этом случае наибольшее время система проводит в состоянии с максимальным статистическим весом (и энтропией). Это и есть состояние термодинамического равновесия, в котором энтропия имеет четкий смысл. Если в системе степени свободы удается разделить на две группы, устойчивые и сильно неустойчивые, то можно говорить о состоянии термодинамического равновесия по неустойчивым степеням свободы. Понятия статистического веса и энтропии в этом случае также имеют четкий смысл.

Реально в физике чаще всего имеет место последний случай. Например, когда рассматривается газ в сосуде, то принимается, что стенки сосуда стабильны, т. е. степени свободы, связанные с ними, устойчивы. Они не дают вклада в статистический вес, в последнем учитываются только сильно неустойчивые степени свободы молекул газа. С точки зрения «полного термодинамического равновесия» сосуд — колоссальная флуктуация, правда, релаксирующая очень медленно. Таким образом, условием четкого разделения степеней свободы на устойчивые и неустойчивые является достаточно большая разница характеристических чисел.

Можно сказать, что по относительно устойчивым степеням свободы система очень далека от состояния термодинамического равновесия. Если, однако, различные степени свободы обладают различной, но сравнимой степенью устойчивости или имеется не два, а несколько характерных масштабов времени, ситуация осложняется. В этом случае оговорка «доступные» в определении статистического веса становится очень важной. Разделение степеней свободы на устойчивые и неустойчивые в этом случае условно; оно возможно, только если указан интервал времени наблюдения над системой или, что то же, характерное время рассматриваемого процесса. Столь же условными становятся и понятия термодинамического равновесия и энтропии; можно лишь говорить о равновесии определенных степеней свободы (тех, время развития неустойчивости которых меньше времени наблюдения) и их энтропии. Подчеркнем, что сама величина энтропии зависит от «условий наблюдения» — его характерного времени.

Положение еще более осложняется, если система открыта и через нее проходит поток энергии и вещества. Энергия при этом распределяется по степеням свободы в общем случае неравномерно, и это зависит от того, как именно притекает энергия. Приобретают ее и относительно устойчивые степени свободы. Их движение уже не будет случайным и на них эргодическая гипотеза распространяться не может.

Разделение степеней свободы на «термодинамически равновесные» и «выделенные» (неравновесные) должно проводиться на основе анализа устойчивости. Именно это и делается в каждом конкретном случае, правда, порою на интуитивном уровне и без должных ого ворок.

§ 2. Информация и энтропия

Вопрос о связи между энтропией и информацией обсуждается уже давно, фактически со времен формулировки парадокса с «демо ном Максвелла» *). Некоторое время проблема казалась отвлечен ной. Сейчас, однако, она становится актуальной, поскольку ока зывается связанной с вполне конкретными вопросами: какова энт ропийная (и энергетическая) плата за информацию, каковы мини мальные размеры информационной ячейки и т. п.

Эти вопросы приобретают особую остроту в связи с биологиче ской спецификой. Во первых, информационные системы в живой природе обладают малыми (микроскопическими) размерами. Во вторых, они функционируют при нормальной температуре, т. е. в условиях, когда тепловые флуктуации не пренебрежимо малы. В третьих, в биологии особую важность приобретает запоминание и хранение информации. Отметим, что в технике более актуальны проблемы передачи информации; на примере оптимизации передачи были разработаны основные положения теории информации. Во просам же рецепции и хранения информации уделялось меньше внимания. В биологии, напротив, эти вопросы становятся перво степенными.

Не претендуя на строгое определение понятия «информация», подчеркнем два необходимых ее атрибута: 1) информация предпо лагает выбор одного (или нескольких) вариантов из многих возмож ных, 2) сделанный выбор должен быть запомнен. Подчеркнем: вто рое условие — запоминание информации — является очень важ ным. Впервые на это обратил внимание Кастлер [П26] в 1960 г. В процессах передачи информации «запоминаемость» играет мень шую роль, чем при рецепции, обработке и хранении информации. Действительно, передающая система обязана запомнить информа цию лишь на время передачи, которое в принципе может быть коротким. В биологии условие запоминания на длительный срок, напротив, играет важную роль.

Количеством информации называют величину

$$I=\log_2(N/n), \tag{12.8}$$

где N — полное число возможных вариантов, n — число выбранных вариантов. Количество информации отлично от нуля, если известно, что по каким либо причинам из N априорных вариантов реализо вался один из n вариантов (но не известно, какой именно). Это ко личество максимально, если $n=1$, т. е. известно, что реализовался (выбран) один определенный вариант. Величина $I=0$, если $n=N$,

*) Подробный анализ ситуации с «демоном Максвеллла» содержится в книге Поплавского [6]. Теория информации изложена, например, в книге Стратоновича [7].

т. е. ничего не известно. Основание логарифма (т. е. двоичная система) выбрано для удобства; единицей информации в этой системе является один бит; он соответствует выбору одного варианта из двух возможных.

Выражение (12.8) легко обобщается на случай, когда a priori N вариантов могут реализоваться с вероятностями p_i^0 ($i = 1, 2, \ldots, N$), а реализуются a posteriori с вероятностями p_i; тогда

$$I = \sum_{i}^{N} p_i \log_2 (p_i / p_i^0), \quad \sum_{i}^{N} p_i^0 = \sum_{i}^{N} p_i = 1. \qquad (12.9)$$

Выбор или реализация апостериорных вариантов может осуществляться двумя различными способами: либо в результате действия сторонних сил — в этом случае говорят о рецепции информации от другой (сторонней) системы, либо спонтанно, в результате неустойчивого поведения самой системы — в этом случае имеет место рождение (возникновение) новой информации.

Информационная система должна быть способной: а) рецептировать информацию, б) хранить или, что то же, запоминать информацию, в) выдавать информацию при взаимодействии с другой, акцепторной по отношению к рассматриваемой, системой. Отсюда следует, что информационная система должна быть мультистационарной.

Число устойчивых стационарных состояний N определяет информационную емкость, т. е. максимальное количество информации, которое система может рецептировать:

$$I_{max} = \log_2 N. \qquad (12.10)$$

Система должна быть диссипативной. Это значит, что вещественные части всех характеристических чисел стационарных состояний отрицательны; это является необходимым условием запоминания информации. Примером такой системы может служить китайский биллиард. Он представляет собою шарик на доске с бортами, лунками и штырями. Принадлежность шарика к определенной лунке и является информацией о состоянии системы.

На микроскопическом (молекулярном) уровне проблема конструкции информационной системы становится не тривиальной [8]. Во-первых, в мультистационарной системе каждая из фазовых траекторий располагается только в определенной части фазового пространства (в области притяжения данного состояния). Весь фазовый объем недоступен для каждой из траекторий. Это означает, что информационная система не является полностью эргодической и термодинамически равновесной. Должны существовать выделенные степени свободы [П6], которые в течение длительного времени сохраняют свои значения, а не перебирают все возможные.

Поясним это на примере китайского биллиарда. Выделенными степенями свободы здесь являются координаты $(x$ и $y)$ шарика. Изменение x и y ограничено краями лунок; шарик не может переместиться в другую лунку без стороннего вмешательства. При этом другие степени свободы, связанные с колебаниями атомов как шарика, так и доски, могут (и далее должны) быть эргодическими.

Во вторых, условие диссипативности, как мы видели, связано с неустойчивостью (и отсюда хаотичностью) микроскопических движений. Это значит, что соответствующие степени свободы обязаны быть эргодическими. Таким образом, фазовое пространство информационной системы должно быть расслоено на эргодическую и динамическую подсистемы. Однако такое расслоение нельзя осуществить абсолютно строго, различные степени свободы всегда связаны друг с другом. Это проявляется в том, что динамические (информационные) степени свободы флуктуируют и существует некоторая вероятность их радикального изменения (например, переброс шарика в другую лунку) под влиянием эргодической подсистемы (т. е. тепловых флуктуации).

В макроскопических информационных системах эта вероятность пренебрежимо мала, однако в микроскопических системах ее нужно учитывать. Таким образом, условия мультистационарности и диссипативности не могут быть выполнены одновременно абсолютно строго; они являются дополнительными. Это значит, что условие «запоминания» не может быть абсолютным, можно лишь говорить о запоминании с определенной вероятностью на определенное (не бесконечно большое) время. Иными словами, информационная система не может помнить вечно. В реальных информационных системах характерное время запоминания зависит от их конструкции, температуры и свободной энергии.

Вопрос о связи между энтропией и информацией в свете изложенного оказывается не тривиальным. Физическая энтропия представляет собой логарифм фазового объема, доступного для системы (с учетом условности этого понятия — см. выше), измеренного в единицах T_0=(2лй)^3", где 3я — число степеней свободы и Γ_0 — размер минимальной (квантовой) ячейки фазового пространства. Формально энтропия может быть представлена в виде

$$S = k \ln 2 \log_2 \mathfrak{N} = k \ln 2\, \tilde{S}. \qquad (12.11)$$

Величина $\tilde{S}$=$S(k$ In 2)"^{1} является энтропией, измеренной в битах; *Ш* — число ячеек фазового пространства. С другой стороны, информационная емкость может быть записана в форме

$$I_{max} = \log_2 N = \log_2 \wedge \quad = \frac{1}{\ln 2} \ln \frac{\wedge}{1} \quad , \qquad (12.12)$$

где $\Gamma_{1п}$, — размер фазового пространства одной информационной ячейки. Сопоставление формул (12.11) и (12.12) показывает, что энтропия и информация отличаются как коэффициентом, так и размером ячейки.

Совпадение (12.11) и (12.12) по форме послужило основанием для утверждения о тождественности понятий информации и энтропии. Точнее, утверждается, что энтропия есть недостающая информация о состоянии системы и (или) информация есть недостающая энтропия, т. е. разность между максимальной энтропией, которой обладала бы система без информации, и реальной энтропией, которую система имеет, обладая полученной информацией. В этой связи используется термин негоэнтропия, который считается тождественным информации.

Многих, однако, эти утверждения не удовлетворяют и вопрос о связи информации и энтропии остается дискуссионным.

Обсудим вопрос более детально.

Прежде всего бросается в глаза большая количественная разница между информацией, заключенной в системе, и ее энтропией.

Блюменфельд (см. [П6]) на ряде биологических примеров (клетка, организм и т. д.) показал, что содержащаяся в объекте энтропия во много раз (на несколько порядков) превышает имеющуюся^ нем информацию. Разница еще больше в современных неживых информационных системах (например, в печатном тексте энтропия превышает информацию примерно в 10^{10} раз).

Столь большая количественная разница не случайна. Она^связана с тем, что объем фазового пространства информационной ячейки $Г_{inf}$ велик по сравнению с величиной $Г_о$. Последнее обусловлено тем, что информационная ячейка должна содержать эргодическую подсистему и, следовательно, занимать большой (по сравнению с элементарной ячейкой) объем.

Таким образом, разница масштабов энтропии и информации не случайна, а связана с их принципиальным различием. Энтропия — это мера множества тех состояний системы, о пребывании в которых система должна забыть; информация — мера множества тех состояний, о пребывании в которых система должна помнить.

Посмотрим, как связаны изменения энтропии и информации на примере китайского биллиарда. Ограничим рассмотрение временем существования системы. Дело в том, что любая информационная система, будучи неравновесной, по структурным степеням свободы релаксирует и разрушается, т. е. перестает быть информационной.

Время структурной релаксации больше (или равно) времени запоминания. В нашем примере речь идет о спонтанном разрушении барьеров между лунками; характерное время этого процесса достаточно велико. В течение этого времени структурные степени свободы не меняются, следовательно, и не вносят вклада в энтропию. (Часть фазового пространства, связанная с этими степенями свободы, в это время является недоступной.) Энтропия при этом связана только со степенями свободы, которые быстро релаксируют. Их поведение не зависит от того, в какой из лунок находится шарик и положен ли он в какую либо лунку или лежит около. Физическая энтропия системы во всех случаях одинакова, однако количество информации различно: оно равно нулю, если шарик не положен в лунку, и равно $I_{max}=\log_2 N$, если он лежит в определенной лунке.

Процесс рецепции информации (в нашем случае — помещение шарика в определенную лунку) требует затраты работы ΔE, которая переходит в тепло (в противном случае рецепция не была бы необратимой). Следовательно, при рецепции физическая энтропия системы увеличивается (на величину $\Delta S_t=\Delta E T^{-1}$) и одновременно увеличивается информация (на величину $\Delta I = I_{max}$). Обычно $\Delta S_r \gg \Delta I$, но в остальном они никак не связаны. Таким образом, при рецепции информации соотношение $\Delta S_r = -\Delta I$ не соблюдается.

Несколько сложнее обстоит дело в случае возникновения новой информации. Система, способная рождать информацию, должна обладать всеми свойствами информационной и, кроме того, удовлетворять условию: определенный слой ее фазового пространства должен быть эргодическим, включая выделенные (информационные) степени свободы. Именно в этом случае задаются начальные условия при спонтанном возникновении информации.

Примером может служить тот же китайский биллиард со штырьками. Если вначале кинетическая энергия шарика достаточно велика (больше барьеров между лунками), то шарик движется по всей доске, не застревая в лунках. В силу неустойчивости отражения от шпилек (они играют роль вогнутых поверхностей в биллиарде Синая, рис. 12.2) движение шарика стохастично и начальные условия быстро забываются. При уменьшении кинетической энергии (в силу диссипативности системы, в данном случае из за трения и соударений) до величины порядка высоты барьера шарик попадает в область притяжения одной из лунок и остается в ней. Таким образом, выбранное состояние «запоминается», что и является рождением информации. Тот же принцип используется в рулетке и других игровых машинах.

Во всех этих случаях критерием отделения эргодического слоя начальных условий от информационного слоя является величина начальной свободной энергии ΔF_{in} (в биллиарде это кинетическая энергия шарика). Она же определяет и прирост энтропии системы в процессе рождения информации. Оценим величину ΔF_{in}. Если информационная емкость системы мала: $I_{max} \sim 1 \div 3$ и $N = 2^{I_{max}} \lesssim 10$, то главным ограничением ΔF_{in} снизу является условие $\Delta F_{in} \gg U$, где U — барьер между лунками. Барьеры определяют время «запоминания» согласно соотношению

$$\tau = \tau_0 \exp\left(\frac{U}{kT}\right); \quad U = kT \ln \frac{\tau}{\tau_0} . \qquad (12.13)$$

При достаточно большой (макроскопической) величине $\tau \approx 1$ с барьер U составляет $\sim 30\ kT$.

Таким образом, в этом случае увеличение энтропии, приходящееся на один бит информации, равно

$$\Delta S/I = \Delta F_{in}/T \approx 30k, \qquad (12.14)$$

или в информационных единицах:

$$\Delta \tilde{S}/I = 30/\ln 2 \approx 50 \gg 1. \qquad (12.15)$$

В случае, когда информационная емкость велика (т. е. $I_{max} \gg 1$, $N \gg 10$), нужно учесть другое условие: до того как «выбрано» определенное состояние, система должна побывать хотя бы раз в области влияния каждого из возможных состояний.

Пусть при прохождении каждого из состояний диссипирует энергия е. Минимальная величина е порядка энергии тепловых флуктуации: е ~ kT. При этом AF_{ia} ограничена снизу условием

$$\Delta F_{in} \geqslant N\varepsilon \approx NkT = kT\ 2^{I}m^{**}. \qquad (12.16)$$

Прирост энтропии на один бит информации при этом равен

$$AS//_{max} = \mathbf{AF_{in}/(/_{max}r)} = \boldsymbol{k} \bullet\ 2^{7}™x//_{max)} \qquad (12.17)$$

или

$$Л\wedge//_{max} = = 2^{/}™x/_{(}/_{max}1_{п}2) > 1 \quad при \quad /_{max} > 1\,.$$

Таким образом, в случае возникновения информации за нее нужно «платить» увеличением энтропии, таким, что $\tilde{AS}\wedge>/_{max}$. Однако соотношения типа «прирост информации равен убыли энтропии» и в данном случае не имеют места.

Обсудим ситуацию, которая возникает, если отказаться от условия запоминания информации. В этом случае можно говорить об информации о мгновенных значениях координат и импульсов всех атомов системы. Чтобы отличить эту «информацию» от настоя щей (запоминаемой), Лайзер [91 предложил термин микроинфор мация ($/^{mic}$), запоминаемая информация при этом именуется макроинформацией.

Если известно, что в данный момент система находится в одной (из *Ш* возможных) определенной ячейке фазового пространства, то количество микроинформации максимально и равно

$$/!Uk = \mathbf{log,9t.} \qquad (12.18)$$

Энтропия системы при этом равна нулю, поскольку все осталь ные ячейки в данный момент можно считать «недоступными».

Если известно, что в данный момент система находится в любой из *$1* возможных ячеек, но неизвестно, в какой, то микроинфор мация равна нулю, а энтропия максимальна и равна

$$\tilde{S}_{max} = \log_2 \mathfrak{N} = I^{mic}_{max}.$$

Если известно, что в данный момент система находится в одной (любой) из $Ш_г$ ячеек (9^<91), то

$$\tilde{S} = \log_2 9?i, \qquad /^{mic} = \log_2 \$№ \qquad (12.19)$$

и между микроинформацией и энтропией имеет место простое со отношение:

$$\tilde{S}\ \_u\ /^{mic}\_\_\_\_\tilde{S}\_\_\_\_\_\_\_F^{mlc}$$
$$^{J}\ T\ '\qquad —"max — 'max$$

Микроинформация, в принципе, может быть превращена в мак роинформацию путем рецепции ее другой информационной системой. Например, путем фотографирования картины броуновского движе ния мгновенные координаты частиц могут быть запечатлены (за помнены) на фотопленке. Эта информация затем может использо ваться для каких либо (даже не связанных с движением **частиц)** целей. Важно, что при этом в процессе рецепции (превращения микроинформации в макро) должна быть затрачена работа и повышена энтропия всей системы на величину, заведомо превышающую количество запомненной информации.

Именно этот процесс — превращение микроинформации в макро и использование ее для управления — лежит в основе парадокса с «демоном Максвелла». Разрешение его в том, что процесс рецепции микроинформации и использования ее для управления сопровождается увеличением энтропии всей системы, превосходящем информацию.

В связи со столь существенной разницей между микро и макроинформацией используется также и два понятия энтропии. Наряду с физической энтропией используется информационная энтропия, которая определяется как

$$\tilde{S}^{inf} = \log_2 n, \qquad (12.20)$$

где n — число стационарных устойчивых макросостояний, о которых известно, что система находится в одном из них (но неизвестно, в каком именно).

Согласно определению, информационная энтропия связана с информацией соотношением

$$\tilde{S}^{M} + I = I_{max} = \sim S^{l}_{m} L \qquad (12.21)$$

Увеличение информации" (при сохранении I_{max}) при этом всегда сопровождается равным уменьшением информационной энтропии. Термин информационная энтропия удобно использовать, когда речь идет о возникновении информации и упорядочении системы. Именно в этом смысле он употребляется в гл. 2. Подчеркнем, что с физической энтропией эта величина, вообще говоря, не связана.

Итак, основой отличия физической энтропии и информации *) (как качественно, так и количественно) является условие запоминания и обусловленный этим большой объем фазового пространства информационной ячейки по сравнению с элементарным.

Представляет интерес оценить величину «запаса». Сделать это в общем виде сейчас трудно. Можно думать, однако, что в живой природе реализовался оптимальный размер (т. е. минимальный, но удовлетворяющий требованиям). Его можно оценить, используя фактические данные.

В молекуле ДНК ячейкой, содержащей два бита информации, является пара комплементарных нуклеотидов. Она содержит около па 40 атомов. Энтропия, связанная с колебательными степенями свободы, составляет S = 3 kn ж 120 k, $\tilde{S}$ ma 120 бит, или энтропия, приходящаяся на один бит информации, равна примерно 60 бит. Отсюда объем фазового пространства, приходящийся на один бит, равен

$$\Gamma_{1n1} = \Gamma_0 . 2 \ll \Gamma_0 . 10''. \qquad (12.22)$$

*) Здесь и ниже мы опять будел! употреблять этот термин в смысле макроинформации, не оговаривая особо.

Эту оценку можно рассматривать как нижнюю, поскольку здесь не учтены окружающие ДНК белки и другие факторы, предохра няющие ДНК от разрушения и, следовательно, необходимые для «запоминания».

§ 3. Ценность информации

До сих пор речь шла о количестве информации. Качество ин формации (или ее ценность) зависит от преследуемой цели.

Обсудим ряд общих положений и при этом будем считать, что «цель» четко сформулирована. Тогда в качестве меры ценности информации можно выбрать величину [10, 11] *)

$$<£ = l°g_2(p7p^{in}), \qquad (12.23)$$

где p^m и /У — вероятности достижения цели до и после получения информации.

В частном, но важном случае, когда после получения инфор мации цель достигается с вероятностью, близкой к единице (p^f ж 1), ценность ее совпадает с максимальным количеством информации, необходимым для достижения цели. Ценность может быть положи тельной, отрицательной (в случае, если получена дезинформация) и нулевой. Отметим, что количество информации нулевой ценно сти, как правило, не мало по сравнению с количеством информации положительной (или отрицательной).

«Нулевую» информацию «несут», например, сообщения, не имеющие отношения к поставленной цели, а также избыточная и повторная информация. (Отметим, однако, что при наличии шумов, способных исказить ценную информацию, повторы ее также приоб ретают ценность, поскольку увеличивают вероятность ее сохра нения и тем самым ведут к достижению цели.)

Ценность информации, содержащаяся в данной системе (объ екте), зависит от взаимодействия системы с другими объектами и, в первую очередь, от возможности рецептировать эту информацию. Так, информация обладает нулевой ценностью, если рецептировать ее невозможно (с точки зрения Кастлера это и не информация вовсе).

Способность рецептировать сама зависит от взаимодействия между объектами и может изменяться (и совершенствоваться) с течением времени. Поясним последнее на примерах. При игре в рулетку рецепция информации, возникшей в машине, основана на правилах, согласно которым устанавливается соответствие между выпадением определенного номера и выигрышем (или проигрышем) участников. Именно этим соответствием и определяется ценность

*) Существует несколько различных по форме предложений меры ценности. Выражение (12.23) ближе всего к предложению Харкевича [11]. Им удобно поль зоваться в случаях, когда вероятность достижения цели априори мала. В книге Стратоновича [7] ценность информации связывается с уменьшением «штрафа» (или «затрат»). Определением Стратоновича удобно пользоваться, когда вероят ность достижения цели близка к единице и при этом имеется много путей, исдущих к цели. Ценной считается информация, позволяющая выбрать оптимальный путь, ведущий к цели с наименьшими затратами.

информации (если целью ставится выигрыш). Однако эти правила игры в рулетку возникли не сразу, они совершенствовались, да и существующие правила могут изменяться. То же имеет место и при формировании и развитии языка. Основой рецепции здесь являются правила, устанавливающие связь между данным звукосочетанием (или знакосочетанием, если речь идет о письме) и определенным предметом (или его качеством, или действием). Эти правила (алфавит, грамматика) являются условными, они вырабатываются и совершенствуются при взаимодействии людей.

Из этих примеров следует, что ценность информации, возникшей в системе, может повышаться (с практически нулевой до максимальной) с течением времени благодаря взаимодействию данной системы с другими.

С другой стороны, существуют системы, которые могут рецептировать информацию (и из которых она может быть рецептирована) непосредственно без участия условного алгоритма. Обращаясь снова к лингвистике, можно сказать, что таким свойством обладает иероглифическая запись информации. Так, например, иероглиф «алеф» (у), означающий «бык», является изображением быка (разумеется, упрощенным). Понять это (т. е. рецептировать информацию) можно, не зная языка (алфавита и грамматики). Поэтому информация, содержащаяся в иероглифах, может обладать (в зависимости от преследуемой цели) большей ценностью, причем эта ценность безусловна.

Рассмотрим теперь несколько разных случаев возникновения ценной информации и оценим их вероятность.

1. Пусть имеется система, способная генерировать информацию (например, рулетка). Априорная вероятность p^{in} достижения цели (выигрыша) равна $p^{in} = N^{-1} = 2^{-I_{max}}$, где N — число возможных состояний и I_{max} — информационная емкость. Пусть получена информация о том, что реализуется такое то состояние («внутренний голос» подсказал, что выпадет «0»). После этого вероятность достижения цели $p^{f} = 1$ и ценность этой информации $V = \log_2 (p^{f}/p^{in}) = I_{max}$. Вероятность случайной генерации столь ценной информации совпадает, разумеется, с p^{in}. Если в системе информация возникает в результате распределения нескольких объектов по нескольким местам, то число состояний N оказывается очень большим за счет комбинаторики. Так, например, полипептидных последовательностей, содержащих около 200 аминокислотных остатков (такова по порядку величины длина современных белков ферментов), может быть достаточно много, поскольку на каждом месте может быть один из 20 остатков. Число вариантов равно $N = 20^{200}$, соответственно $I_{max} = \log_2 N = 870$ бит, а вероятность случайной реализации определенной последовательности $p^{in} \approx 10^{-260}$.

Если вся информация I_{max} является ценной, т. е. необходимой для достижения цели, то число $p^{in} \approx 10^{-260}$ означает, что цель не достижима. Именно об этом — вероятностях, малость которых имеет информационное происхождение,— шла речь в начале гл. 2.

В следующем параграфе мы обсудим более реалистическую оценку p^{in} и возможные пути достижения цели, минуя информационную малость.

Отметим, что вероятность случайного возникновения информации не ценной, т. е. реализация любого из возможных вариантов, разумеется, не мала, она просто равна единице.

2. В предыдущем примере предполагалось, что информационная система существует. Обсудим теперь вопрос о вероятности возникновения самой информационной системы. Пусть поставлена задача построения вполне определенной системы (например, биллиарда с заданным расположением лунок и штырьков). Для решения такой задачи необходимо располагать большой информацией; вероятность случайного возникновения такой системы очень мала. Например, в современных живых существах информационная система включает молекулы ДНК и весь аппарат транскрипции и трансляции (содержащий около сотни специфических макромолекул и несущий информацию о биологическом коде).

Оценка вероятности случайного возникновения всей этой машины приводит к абсурдно малым величинам порядка $10\sim^{7U(W}$ (см. [П22]). Однако, если цель сформулировать иначе — построить любую систему, способную генерировать и запоминать информацию, то необходимая для этого информация резко уменьшается (практически до нуля). Так, например, любой неровный рельеф, возникший в результате термодинамически неравновесною процесса, содержит впадины, пики и водоразделы и обладает свойствами биллиарда. Отсюда можно сделать вывод — на первый взгляд парадоксальный: для построения информационной системы информация не нужна; вероятность случайного возникновения такой системы не содержит информационной малости и поэтому, вообще говоря, не мала. Информация, возникающая в такой системе, не является ценной, пока система одна и не выработаны условия рецепции информации и использования ее для каких либо целей. Однако ценность этой информации может возрастать, если случайно возникшая система может копироваться и копии вступать во взаимодействие.

3. Обсудим процесс постепенного накопления ценной информации на уже использовавшемся примере образования алфавита. В современном обществе информация о соответствии между звуками и их символами — буквами обладает большой условной ценностью. Вероятность ее случайного возникновения абсурдно мала. Угадать, что чему соответствует, не зная языка, невозможно. Однако эта информация возникла не сразу. Вначале письменность была иероглифической [12], каждый иероглиф содержал большую и ценную информацию. Вероятность случайного возникновения иероглифа крайне мала — не зная и никогда не видя предмета, невозможно угадать его изображение, тем более упрощенное. Однако вероятность рецепции информации об иероглифе из окружающей среды уже не мала, в интересующих нас масштабах *(p:p \()*$\sim^{3}$", см. гл. 2) она порядка единицы.

Затем по мере развития письменности иероглифы утратили первоначальное значение и приобрели новое — каждый соответствовал определенной букве алфавита и определенному звуку. При этом несколько изменилось написание: «алеф» превратился в греческую «альфу» *(а)* и затем латинское «а». Каждая буква сама по себе теперь уже ничего не означает, а предмету сопоставляется сочетание букв — слово.

Таким образом, появились алфавит и грамматика. Информация, заключенная в них, может иметь ценность (притом условную), только если имеется (или имелось) сообщество людей, использующих данный язык.

Процесс превращения иероглифической письменности в алфавитно грамматическую не однозначен и допускает несколько (даже много) вариантов. Однако в каждом языке выбирается преимущественно один какой либо вариант и альтернативные отсеиваются; в противном случае язык теряет коммуникативную функцию. Выбор варианта в значительной мере случаен, и поэтому вероятность того, что будет выбран какой то (любой из возможных), не мала. Информация, возникшая при таком выборе, вначале не является ценной. Эта ценность возрастает по мере увеличения числа людей, использующих именно этот вариант (а не другой, возможный). Отсев альтернативных вариантов происходит в результате общения *). Подчеркнем, что этот процесс динамический, вероятность, что нечто произойдет, в зависимости от характера общения, равна либо единице, либо нулю (в последнем случае общий язык не возникнет и общество распадется). Из изложенного следует, что возможен процесс, в котором вероятность спонтанного возникновения условной ценной информации не мала (т. е. порядка единицы). Основные этапы этого процесса таковы.

I. Образование информационной системы, еще не содержащей ценной информации.

II. Совершенствование системы на основе элементов, способных к непосредственной рецепции информации (прямое узнавание, возникновение иероглифов).

III. Выбор одного из возможных вариантов и отсев альтернативных.

Возможная реализация этой схемы рассмотрена в гл. 2.

§ 4. Биологическая информация

Под биологической информацией понимают последовательности нуклеотидов в участках ДНК, которые определяют (кодируют) первичные последовательности белков и, следовательно, их свойства. Передача информации в цепи ДНК > РНК > белок осуществляется аппаратом трансляции, состоящим из белков, транспортных РНК и рибосом. При этом информация в ДНК, записанная четырехбуквенным кодом, переводится в информацию первичной последо

*) Общение здесь понимается в широком смысле, в частности, становление единого языка в обществе порою сопровождалось войнами.

вательности белков, записанную двадцатибуквенным кодом. Процесс хорошо изучен и описан во многих монографиях и учебниках ([П9, I110J). Наиболее важным в информационном плане звеном является трансляция, она осуществляется набором белков адаптеров (аминоациладенилатсинтетазы). Каждый из них имеет участок, комплементарный к тройке нуклеотидов (кодону) и соответствующей этой тройке аминокислоте. Именно в этих белках заложена информация о коде. Почти вся современная биосфера использует единый вариант кода. Этот код (в форме таблицы соответствия) хорошо известен. В коде имеет место прямое вырождение (т. е. одну аминокислоту могут кодировать несколько разных кодонов), однако обратное вырождение (т. е. ситуация, в которой одна тройка кодирует несколько разных аминокислот) отсутствует. Это не случайно: действительно, при наличии обратного вырождения трансляция была бы не однозначна и процесс синтеза белка был бы неуправляемым. Таким образом, каждая клетка имеет информацию о коде и процессе трансляции (ее можно назвать информацией об алфавите). Помимо этого, клетка имеет информацию о белках, выполняющих иные функции (ее можно назвать смысловой). Последняя часть информации гораздо богаче и разнообразнее, чем первая; обычно, когда говорят о биологической информации, имеют в виду именно ее смысловую часть. Однако в проблеме происхождения биологической информации, в первую очередь, следует рассмотреть возникновение алфавита (т. е. аппарата трансляции и кода), ибо смысловая часть могла возникнуть лишь на базе алфавита и, следовательно, не раньше его. Отметим еще одно важное различие между алфавитной (или кодовой) и смысловой информацией. Первая присуща всей биосфере. Смысловые же части информации, которые содержит каждый индивидуум, вообще говоря, могут отличаться; более того, эти отличия и определяют разницу между индивидуумами, видами, семействами и т. д. Ясно, что код (или алфавит) мог возникнуть лишь в результате взаимодействия многих индивидуумов.

Информация, заложенная в ДНК, обладает условной ценностью, поскольку для ее рецепции необходим аппарат трансляции. Первичные последовательности белков содержат информацию, рецептированную в процессе биосинтеза с ДНК. Ценность этой информации безусловна, поскольку для ее рецепции и использования специального аппарата не требуется. Обсудим это подробнее. Современные белки ферменты содержат около двухсот аминокислотных остатков. В рабочем, нативном, состоянии столь длинный полипептид свернут в глобулу (так называемую третичную структуру). Пространственная структура глобулы зависит от взаимодействий, обусловленных водородными связями, зарядами и т. п. различных аминокислотных остатков, и определяется (практически однозначно) их расположением в первичной последовательности. Функция белка фермента, т. е. способность катализировать ту или иную реакцию, зависит от наличия вполне определенных аминокислот в активном центре (число их, как правило, невелико: две — три) и от характера глобулярной структуры. Многие реакции катализируются ферментами, состоящими из нескольких глобул, образующих четвертичную структуру. В этом случае способность функционировать зависит также от расположения аминокислотных остатков на боковых поверхностях глобул. Таким образом, использование (рецепция) информации, содержащейся в первичной последовательности, происходит по схеме первичная последовательность » структура (форма) > функция. При этом никакая дополнительная информация не участвует и не требуется.

Оценим количество полезной (или ценной) информации, которое содержится в типичном белке, состоящем из 200 остатков. Целью будем считать выполнение определенной функции (например, репликазной, поскольку она наиболее важна в проблеме возникновения жизни). Максимальная (заведомо завышенная) оценка соответствует предположению о том, что все аминокислоты должны быть зафиксированы в определенных местах. Тогда $I_{max} = \log 20^{200} \approx 4 \cdot 200 = 800$ бит. Другая, минимальная, оценка соответствует предположению о том, что для обеспечения функции достаточно зафиксировать положение всего двух трех аминокислот, входящих в активный центр. В этом случае $I \approx 4 \cdot (2 \div 3) \approx 8 \div 12$ бит. Величина 12 бит соответствует информации, содержащейся в слове из трех букв на русском языке. Эта оценка заведомо занижена, в ней не учтена информация, необходимая для задания определенной структуры глобулы. Последнюю оценить трудно, поскольку она не связана с числом строго фиксированных аминокислот. Известно, что в глобулярной части белка почти любой остаток можно заменить другим (без нарушения структуры) при условии, что большинство остальных остатков сохраняется. Число водородных связей, стабилизирующих глобулу, порядка ста; считая, что хотя бы половина их должна сохраняться, примем в качестве «эффективного» числа фиксированных аминокислот величину порядка 50. В этом случае

$$I_{эфф} = \log_2 20^{50} \simeq 200 \text{ бит}.$$

Соответствующая этой оценке вероятность спонтанного (случайного) синтеза белка с заданной функцией равна $P_{эфф} = 2^{-I_{эфф}} \approx 2^{-200} \approx 10^{-60}$. В наших масштабах вероятность $P \lesssim 10^{-30}$ может считаться абсурдно малой.

Обсудим теперь, как в биологии реализуется условие запоминания информации. Время запоминания должно быть достаточно велико — порядка времени жизни популяции, т. е. много больше времени жизни организма. Отсюда следует, что «запомнить» информацию означает не только сохранить ее в течение жизни, но и передать потомству. Это значит, что биологическая информационная система должна быть способна к комплементарной авторепродукции. На первый взгляд, этот процесс может осуществляться за счет редупликации двойных цепей комплементарных полинуклеотидов без участия белков ферментов. Однако бесферментная реп ликация протекает крайне медленно как в современных условиях, так и в любых мыслимых условиях предбиологической эволюции. Для того чтобы процесс действительно был авторепродуктивным, необходимо, чтобы скорость его была много больше скорости гидролиза и скорости изменения последовательности нуклеотидов за счет мутаций. Достаточная скорость комплементарной авторепродукции может обеспечиваться только в присутствии белков, обладающих репликазными (но не гидролитическими) свойствами. Таким образом, уже на первом этапе — создании информационной системы — должен возникнуть авторепродуцирующий нуклеопротеидный комплекс, содержащий двойную цепь полинуклеотидов и белок репликазу, т. е. простейший гиперцикл. Возникает вопрос: как может образоваться информационная система, не имеющая еще информацию о коде (условную), но включающая белок, содержащий большую и ценную (безусловно) информацию? Ответ уже обсуждался в предыдущем параграфе — таковое возможно, если необходимая для функции белка информация не возникает случайно, а рецептируется извне, путем прямого узнавания подобно иероглифу. На биофизическом языке это значит, что синтез первичной репликазы шел так, что образование белка определенной формы предопределяло функцию. Более детально возможные варианты такого процесса обсуждались в гл. 2.

Проблема возникновения новой информации актуальна и на более поздних этапах эволюции, когда аппарат трансляции полностью сформировался. Речь идет о появлении белков ферментов с новой функцией перед дивергентной стадией (см. гл. 2), а также об образовании новых ферментных систем на таких этапах эволюции, как, например, появление фотосинтезирующих организмов и (позднее) дышащих. Возникновение фотосинтетического аппарата дало колоссальное эволюционное преимущество, поскольку позволило использовать новый энергетический субстрат (солнечный свет) и новые материальные субстраты (углекислоту и воду). Однако для этого понадобилось сконструировать не один новый фермент, а целую цепь белков с новыми функциями. При внимательном анализе можно заметить, что не все ферменты действительно новые. Так, в цикле Кальвина ряд ферментов выполняет функции, близкие к функциям ферментов гликолитической цепи (эволюционно более древней). Тем не менее, несколько (три пять) функций (и, соответственно, ферментов) являются действительно новыми.

Отметим, что эволюционные преимущества появляются только при наличии всех новых ферментов; возникновение каждого фермента в отдельности не ведет ни к каким преимуществам. Такие «большие скачки» в эволюции именуются аромерфезами. При решении проблемы «больших скачков» возникают следующие трудности. Во первых, каждый из новых белков содержит информацию порядка /$_э$фф~200 бит. Вероятность спонтанного ее возникновения /7,фф = 1O"^{60}; в случае образования системы из нескольких *(m)* белков ^$_э$фф = Ю"^{60ш}.

Во вторых, такие белки синтезируются уже обычным путем с участием аппарата трансляции. Это значит, что сначала должна появиться информация о новых белках в ДНК. Прямая рецепция этой информации из среды (подобная иероглифической) в данном случае уже невозможна. Ясно, что в эволюции эта трудность была преодолена; рассмотрим возможные пути решения этой проблемы. Наиболее естественная гипотеза сводится к тому, что часть (и даже большая) информации о «новом» белке уже содержится в «старом» или, что то же, количество новой информации существенно меньше 200 бит. Конкретная реализация этой гипотезы не тривиальна; рассмотрим ее подробнее.

При исследовании как первичных последовательностей, так и пространственной организации (т. е. третичной структуры) белков ферментов была замечена одна общая особенность: белки состоят из сравнительно жестких блоков, соединенных подвижными шар нирами. Это свойство отмечалось во множестве работ (для ссылок см. [П33, 14, 15]). Блоки содержат от 30 до 100 аминокислот и число их в каждом ферменте невелико (порядка пяти и меньше). Блоки, как правило, построены стандартно; они представляют собою либо участки а спиралей, либо р структур. Поэтому число различных типов блоков *(q)* также невелико, составляет 10 ^20. Блочная структура обеспечивает конформационную подвижность белков ферментов, столь важную для выполнения каталитических функций. Характер подвижности, разумеется, индивидуален, т. е. зависит от расположения блоков и соответствует выполняемой функции. Иными словами, белки ферменты представляют собою конструкции, выполненные из блоков и шарниров. Более детально эта концепция обсуждается в [14, П33].

Первичная репликаза не является исключением. Механизм ее работы, обсуждавшийся выше, также связан с конформацион ными изменениями и, следовательно, блочной структурой. Учиты вая это, можно сказать, что в «новом» белке ферменте может быть использована информация о строении белков, уже содержащаяся в «старом» белке. Существенно новая информация должна заклю чаться лишь в новом сочетании уже имеющихся блоков. Кроме того, новой является информация об аминокислотах, непосред ственно входящих в активный центр (она порядка 12 бит).

Мутации, осуществляющие перестановку блоков (точнее, участ ков ДНК, кодирующих блоки полипептидной последовательности), вполне возможны. В результате вероятность конструкции «нового» белка из блоков, уже содержащихся в «старом», существенно повы шается и становится совместимой с принципом эволюционной не прерывности. Поясним сказанное на примере известной игрушки, именуемой «конструктор». Она содержит набор деталей (рычагов, болтов и т. д.), из которых можно собрать различные конструкции: мост, автомобиль, подъемный кран и т. д. Эти конструкции весьма различны как по функции, так и по строению, однако большинство деталей у них общие. Поэтому можно собирать любую из конст рукций, используя детали от другой.

Приведем некоторые оценки. Пусть существует q (7= 10ч 20) различных типов элементов (блоков), из которых можно построить белок фермент, выполняющий заданную функцию и СОСТОЯЩИЙ ИЗ V блоков (v=5). Пусть имеется запас из Л' элементов, соединенных в последовательность, содержащую n_i элементов i то типа; $\sum_{i}^{q} N_i = N$. Пусть, далее, существует мутационный механизм, лерестапляющий элементы (блоки) в любой последовательности. Оценим вероятность появления определенной последовательности из v элементов, содержащей v_i элементов 1 го типа;

$$\sum_{i=1} v_i = v.$$

Примем, что $N \gg q$ и $n_i \gg v_i$. Это означает, что информация о старом белке повторена многократно и уже подвергалась мутации. Рассмотрим какой либо участок последовательности N. равный v. Вероятность реализации на нем заданной последовательности равна $p_1 = q^{-v} \approx 10^{-5}$. Вероятность появления нужной последовательности в любом месте цепи N равна $p_1' = (N-v)q^{-v} \approx$ «Л' 10^{-5}. Вероятности образования новой конструкции (p_1 и p_1') хотя и малы, но много больше критической (т. е. $p_1 > 10^{-3}$"); это означает, что в эволюции такой процесс вполне вероятен.

Вероятность появления m новых последовательностей (m новых белков) равна

$$\bar{P}_m = \frac{N!\, q^{-mv}}{(v!)^m (N-m)!} \tag{12.24}$$

Видно, что вероятность p_m существенно зависит от числа N, т. е. от резервной (накопленной впрок) информации. При $N \approx qv$ и упомянутых значениях m и v вероятность p_m становится близка к единице.

Отсюда видна связь гипотезы «конструктор» с концепцией накопления нейтральной информации. Дело в том, что до большого скачка, т. е. до возникновения новой целостной системы, накопление повторов информации в ДНК не ведет к эволюционному преимуществу, хотя и не является «вредным» признаком. По терминологии Кимуры [16, 17] такая информация является нейтральной. Она, однако, становится весьма «положительным» признаком при приспособлении к качественно новым условиям. Иными словами, накопление «нейтральной» информации является необходимым условием ароморфоза.

§ 5. Эффективность биологической информации

Информация, записанная в ДНК, может иметь положительную, отрицательную или нулевую ценность. Если цель ясна, то можно отличить информацию, имеющую ценность, от «лишней» информации I_n. Отношение количества ценной информации I_c к полному можно назвать коэффициентом эффективности *лу*.

$$\eta = I_c / (I_c + I_0).$$

Этот коэффициент может быть полезным для понимания характера и смысла событий, происходивших в эволюции. Он помогает также выяснить иерархию и структуру информационных систем в современных живых объектах. Первые попытки в этом направлении содержатся в работах Волькенпгтейпа (см. IГ1111). На этом пути имеются, однако, трудности, связанные с особенностью биологических систем и, в первую очередь, с формулировкой цели. В самой общей форме эта цель — жизнь. Однако сформулировать четко, какова цель жизни, трудно. В разных конкретных ситуациях преследуются разные цели и информация, ценная для одной из них, не является таковой для других. Кроме того, передача генетической информации от ДНК к белку и реализация ее в эволюции — процесс многоступенчатый. На каждом этапе часть информации теряется и эффективность, а также ценность оставшейся изменяются [8, ПИ].

Рассмотрим эти вопросы на примере синтеза одного из белков базового метаболизма, содержащего *N* аминокислот (Л/^г 200). Информация, заключенная в участке ДНК, содержащем *3N* нуклеотидов, равна

$$/_D = \log_2 4^{3'v} = 3N\ 2 = 1200 \text{ бит.} \qquad (12.25)$$

Информация в первичной последовательности белка составляет $/_P = \log_2 20^{iV}$^ 860 бит; эта информация меньше $/_D$ на величину А/ —1,7 JV; потеря информации связана с вырождением кода. Поскольку при функционировании информация, связанная с вырождением, никак не проявляется, величина А/ является наверняка избыточной и «ценности» не представляет *).

Примем, что «целью» процесса является выполнение функции, обеспечивающей жизнеспособность клетки и организма (назовем ее целью № 1). Это означает, что функция должна выполняться в некотором (довольно широком) диапазоне условий. Информация, необходимая для достижения этой цели, составляет $/_8$фф—200 бит, что заметно меньше величины $/_P$. Уменьшение обусловлено тем, что многие аминокислоты первичной последовательности белка могут быть заменены без потери функции.

В рамках этой цели ценность информации, содержащейся в ДНК, равна ^(п' = $/_9$ФФ Такова же ценность информации, содержащейся в белке. Эффективность зависит от уровня реализации информации: на уровне ДНК она составляет r|£)^/а,М,/7D^0,16, а на уровне белка она больше:)]$_P$ -/$_ч$фф//$_P$%0,23.

Рассмотрим теперь ДНК, кодирующую несколько белков с одинаковой функцией. В нее входит информация об изозимах и

---

*) Отметим, однако, что эта информация становится ценной, если поставить иную цель, например, выяснение гомологии между геномами, кодирующими данный белок у различных видов.

повторяющихся генах. Известно, что многие изозимы работают на ранних стадиях развития организма, но выключаются (блокиру ются) на поздних [18]. Повторная информация часто оказывается молчащей, т. е. не проявляется на протяжении жизни особи, но сохраняется в геноме.

Пусть рассматриваемый участок содержит v, изозимных генов и v_3 (v_t«v_2«5)—молчащих. Содержащаяся в нем информация равна 7B$^)$:^6(1 + V_1 + V_2) JV бит. Ценность ее остается прежней; эффективность же значительно меньше: TTD' —1,6 10~^{2}. Уменьшение 1] связано с увеличением лишней, избыточной в рамках поставлен ной цели, информации.

Расширим теперь «цель» и потребуем, чтобы рассматриваемый белок (или их группа) помимо выполнения базовой функции обес печивал также нормальное развитие организма (обозначим его цель № 2). Необходимая для этого информация сильно возрастает. Во первых, становится ценной (не избыточной) информация об изозимах. Во вторых, сильно сужается диапазон допустимых значений параметров. Напомним, что параметры базового метабо лизма (согласно гипотезе, обсуждавшейся выше) существенно влияют на морфогенез, т. е. управляют им. В связи с этим инфор мация должна быть больше, чем Л„,$_{1)ф}$=200 бит. Наибольшее зна чение соответствует случаю, когда для достижения «цели № 2» все аминокислоты первичной последовательности должны быть фиксированы. При этом /$^{(2)}$=4 3/V. В рамках «цели № 2» необхо димое количество информации (оно же и ценность ее) равно ^>(2> ^ /(з) ($_{Vi}$—j— 1) = ($_{vi}$—f— 1). 12Л^, что существенно больше <£^{ш}.

Эффективность при этом равна i]$^{(2)}$ = /$^{(2)}$(v, + l)/7$_D$«0,4, т. е. тоже больше п$^{ц>}$; избыточной здесь является информация, связан ная с вырождением кода и молчащими повторами.

Рассмотрим теперь «цель № 3», включающую две предыдущих и дополнительное требование — способность к ароморфозу (т.е. вы живанию в условиях большого скачка). Как упоминалось, для этого накопленная впрок информация о молчащих повторах оказывается необходимой и ценной. Правда, требования к первичной последо вательности повторов при этом не высоки и содержащаяся в них «ценная» информация не выше /—200 бит. Тогда:

*«• > /, (v_{1+}l) + /,v,,

Ti> = f4 3iV(v_1 + 1) + /$v_a$ir6^(v_1 + v_2 + l)] 1. (12 26)

ЯСНО, ЧТО (£$^{(:1)}$><г?$^{(2)}$ II 1>">Г|<^{21}.

Таким образом, при усложнении целей видим, что в случае, когда каждая последующая включает предыдущую, возрастает как ценность информации, так и эффективность. Можно думать, что в эволюции биосферы эти величины должны возрастать, поскольку возрастание ценности соответствует усложнению организмов, воз растание эффективности — экономному использованию информа ционного материала. При этом, однако, нужно иметь в виду, что значимость целей существенно различна на разных этапах эволюции. Так, на конвергентных стадиях цель № 3 не является главной. Если от нее отказаться, то увеличение эффективности может быть достигнуто за счет уменьшения количества исходной информации. При этом сохраняется «ценность» в рамках цели № 2, но уменьшается «ценность» в рамках цели № 3, т. е. в данном случае — потенциальная ценность. Это дает эволюционные преимущества при адаптации к стабильным условиям обитания.

На дивергентных этапах эволюции, особенно в условиях «большого скачка» цель № 3 становится главной, для ее достижения необходимо наличие «молчащих повторов». Отсюда видно, что рассмотренные цели находятся в дуальном отношении, стремление к одной уменьшает вероятность достижения другой. Поэтому стремление к максимальной эффективности нельзя считать движущей силой на всех ее этапах. Следует полагать, что в среднем в эволюции сохраняется некоторое оптимальное (не близкое к максимальному) значение эффективности.

Прочитав книгу, читатель вправе задать вопрос: чему же она посвящена, каков ее стержень? На наш взгляд ответ на этот вопрос есть: книга посвящена самоорганизации биологических систэм во времени и в пространстве. Дать точное определение понятия «самоорганизация» сейчас трудно, да наверное и не нужно, хотя многие им широко пользуются. Ясно, однако, что сюда включаются такие процессы, как увеличение и усложнение элементов, составляющих рассматриваемую систему, изменение режимов ее поведения. Адаптация живых объектов к изменяющимся условиям их существования, разумеется, также является примером самоорганизации.

Самоорганизовываться могут лишь термодинамически неравновесные системы, в которых возможно самоускорение процессов (т. е. автокатализ). В биологии самоорганизация сопровождается нарушением (изменением) симметрии системы и увеличением количества используемой ценной информации. Последняя при этом может либо возникать заново, либо рецептироваться из какого нибудь «хранилища», например, из генома. Из вышеизложенного видно, что термин «самоорганизация» сродни понятию «синергетика».

Наиболее адекватным аппаратом для описания самоорганизации является, по нашему мнению, теория динамических систем. Действительно, в этой теории естественно возникает иерархия параметров (в частности, характерных времен процессов), усложнение симметрии за счет бифуркаций, усложнение и увеличение числа стационарных состояний (т. е. режимов поведения), возможность увеличения информации, запасаемой в системе. Сейчас в биологии и, в частности, в биологии развития нет такого явления, которое не могло бы быть в принципе описано в рамках теории динамических систем.

В биологической кинетике самоорганизация может идти как в условиях полного перемешивания, когда пространственные эффекты не проявляются, так и с изменением пространственной структуры системы, когда сказываются ограничения, накладываемые явлениями переноса. В первом случае достаточно использовать точечные модели,во втором необходимы распределенные. Разумеется, процессы в пространстве и времени тесно переплетаются, однако существенная разница математических методов заставляет рассматривать их отдельно — этим и обусловлено разделение книги на две части.

Просматривая содержание книги, можно увидеть, что все приведенные в ней модели описывают те или иные процессы самоорганизации. Так, модели отбора (или выбора) кода — пример воз нпкновснмя биологически ценной информации. Модели дифференциации клетки — пример усложнения и увеличения числа возможных режимов. Модели регуляции клеточного цикла, развития клеточных популяций и примыкающие к ним модели иммунитета — примеры адаптации к изменяющимся условиям. Во всех этих случаях пространственные аффекты существенной роли не играют и потому модели являются точечными.

Модели, рассмотренные во второй части, а именно модели автоволновых процессов, пространственной синхронизации, автоколебаний, диссипативных структур,• • примеры самоорганизации биологических систем в пространстве.

В книге уже отмечалось, что самоорганизация на разных этапах эволюции может происходить двумя разными путями. На первом увеличивается разнообразие возможных режимов и свойств системы. Это — дивергентный этап, он необходим для поиска новых возможностей существования. На втором — разнообразие свойств уменьшается, но система (или ее элементы) совершенствуется, т. е. наилучшим образом приспосабливается к данным условиям. Этому соответствуют конвергентные стадии эволюции и процессы адаптации в их классическом понимании. Эти два типа самоорганизации чередуются в развитии жизни да и любого живого объекта и каждый из них подготавливает условия для другого.

Отметим, что шумы и различные квазистохастические процессы сопровождают развитие системы на всех этапах эволюции. Однако в дивергентной стадии они могут способствовать появлению разнообразия и,. следовательно, убыстрять эволюцию, а на конвергентной, напротив, могут создавать нежелательные помехи.

Встает вопрос — существует ли какая нибудь параллель между двумя типами самоорганизации и двумя классами моделей: точечными и распределенными. Ответить сейчас на этот вопрос с полной определенностью трудно. В нашей книге и дивергентные, и конвергентные процессы описываются точечными моделями. Однако переход от одной стадии к другой практически всегда сопровождается перераспределением различных элементов системы в пространстве. Так, дифференциация клеток (увеличение разнообразия — дивергентный процесс) описывается точечной моделью, но она влечет за собой образование диссипативных структур, т. е. разделение новых режимов в пространстве. Описание этого явления требует распределенной модели. После образования локализованной структуры ее свойства и адаптация опять описываются точечной моделью. Эту же «сменяемость» типов моделей можно проследить и на других примерах.

Итак, наша монография посвящена самоорганизации в биологии. Можно надеяться также, что некоторые из этих закономерностей окажутся справедливыми и в более общем плане для описания эволюции неравновесных «неодушевленных» физических систем в космологии, геофизике и т. п. Общность законов самоорганизации и составляет, собственно, суть направления, именуемого синергетикой.

К предисловию

Ш. «Автоволновые процессы в системах е диффузией»,—Горький: ИПФ АН СССР, 1981.
П2. *Алексеев В. В.* Биофизика сообществ живых организмов.— УФН, 1976, т. 120, вып. 4, с. 647.
П3. *Балантер Б. И., Ханин М. А., Чернавский Д. С.* Введение в математическое моделирование патологических процессов.— М.: Медицина, 1980.
П4. *Березин И. В., Варфоломеев С. Д.* Биокинетика.—М.: Наука, 1979.
П5. *Блохина И. Н., Угодников Г. А.* Исследование динамики микробных популяций (системный подход).— Горький: Волго Вятское кн. изд во, 1980.
П6. *Блюменфельд Л. А.* Проблемы биологической физики.— М.: Наука, 1978.
П7. *Богач П. Г., Решодько А. В.* Алгоритмические и автоматные модели деятельности гладких мышц.— Киев: Наукова думка, 1979.
П8. *Васильев В, А., Романовский Ю. М., Яхно В. Г.* Автоволновые процессы в распределенных кинетических системах.— УФН, т. 128, вып. 4, с. 626.
П9. *Волькениипейн М. В.* Молекулярная биофизика.— М.: Наука, 1975.
П10. *Волькешитейн М. В.* Общая биофизика.— М.: Наука, 1978.
ПИ. *Волькешитейн М. В.* Физика и биология.— М.: Наука, 1980.
П12. *Волькешитейн М.В.* Биофизика.— М.: Наука, 1981.
П13. *Волыперра В.* Математическая теория борьбы за существование.— М: Наука, 19 76.
П!4. *Гленсдорф П., Пригожий И.* Термодинамическая теория структуры, стабильности и флюктуаций.— М: Мир, 1973.
П15. *Глушков В. /И., Иванов В.* В., *Яненко В. М.* Моделирование развивающихся систем.— М.: Наука, 1983.
П16. *Гудвин Б.* Аналитическая физиология клеток и равивагощихся организмов.— М.: Мир, 1979.
П17. *Давыдов А. С.* Биология и квантовая механика.— Киев: Наукова думка, 1979.
П18. *Двьцеревский В. If.* Математические модели мышечного сокращения. — М: Наука, 1977.
П19. «Динамическая теория биологических популяций» / Под ред. Полуэктова Р. А.—М.: Наука, 1974.
П20. *Жаботинский А. М.* Концентрационные автоколебания,— М.: Наука, 1974.
П21. *Жир.чудский А. В., Кузьмин В. И.* Критические уровни п процессах развития биологических систем.— М.: Наука, 19S2.
П22. Журнал Все:оюзного химического общества им. Д. И. Менделеева, 1980, т. 25, вып. 3 и 4. (Специальные выпуски, посвященные происхождению н эволюции жизни.)
П23. *Зотин А. И.* Термодинамический подход к проблемам развития, роста и старения.• М.: Наука, 1974.
Г124. *Иваницкип Г. Р.* Борьба идей в биофизике.— М.: Знание, 1982.
П25. *Иваницкий Г. Р., Кринский В. И.. Сел,ков I:. Е.* Математическая биофизика клетки.— М.: Наука, 1978.
П26. *Кастлер Г.* Возникновение биологической организации.— М.: Мир, 1967.
П27. *Колесов Ю. С*, *Швирта Д. И.* Автоколебания в системах с запаздыванием.— Вильнюс: Моклас, 1979.

П28. *Крапивин В. Ф., Свирежее Ю. М., С тар ко А. М.* Математическое модели рование глобальных биосферных процессов.— М.: Наука, 1982.
П29. *Курдюмов С. П., Малинецкий Г. С.* Синергетика — теория самооргани зации. Идеи, методы, перспективы.— М.: Знание, 1983.
П3О. *Маркин В. С, Пастушенко В.* С, *Чизмаджиее Ю. А.* Теория возбудимых сред.—М.: Наука, 1981.
П31. *Марри Д.* Нелинейные дифференциальные уравнения в биологии. Лекции о моделях. / Пер. с англ.—М.: Мир, 1982".
1132. *Марчук Г. Я.* Математические модели в иммунологии. — М.: Наука, 1980.
1133. «Математическая биология и медицина»./ Под ред. Чернавского Д. С, Свирежева Ю. М.— М.: ВИНИТИ, 1978.
П34. «Математическая биология развития»./ Под ред. Зотина А. И. и Пресно ва Е. В.—М.: Наука, 1982.
П35. «Математическое моделирование вирусного гепатита»./ Нисевич Н. И., Марчук Г. И., Зубикова И. И., Погожев И. Б.— М.: Наука, 1981.
П36. «Нелинейные волны. Самоорганизация»./ Под ред. ГапоноваТрехова А. В. и Рабиновича М. И.— М.: Наука, 1983.
П37. *Николае Ж , Пригожий И.* Самоорганизация в неравновесных системах.— М.: Мир, 1979.
П38. *Перт С. Д.* Основы культивирования микроорганизмов и клеток.— М.: Мир, 1978.
П39. *Печуркин Н. С, Терское И. А.* Анализ кинетики роста и эволюции мик робных популяций.— Новосибирск: Наука, 1975.
П40. *Печуркин Н. С.* Популяционная микробиология.— Новосибирск: Наука, 1978.
П41. *Печуркин Н. С.* Энергетические аспекты развития надорганизменных систем.— Новосибирск: Наука, 1982.
П42. *Полуэктое Р. А., Пых К). А., Швытов И. А.* Динамические модели экологических систем.— Л.: Гидрометиздат, 1982.
П43. *Пых Ю. А.* Равновесие и устойчивость в моделях популяционной динамики, М.: Наука, 1983.
П44. *Ратнер В. А.* Молекулярно генетические системы управления.— Ново сибирск: Наука, 1975.
П45. *Регирер С. А.* Биомеханика.—М.: Изд. МГУ, 1981.
П46. *Романовский К). М., Степанова Н. В., Чернявский Д. С.* Что такое мате матическая биофизика / Кинетические модели в биофизике.— М.: Просве щение, 1971.
П47. *Романовский Ю. М., Степанова Н. В., Чернавский Д. С.* Математическое моделирование в биофизике.— М.: Наука, 1975.
П48. *Романовский К). М.* Проблемы математической биофизики.— М.: Изд. МГУ, 1981. (См. также *Романовский Ю. М.* Процессы самоорганизации в физике, химии и биологии.— М.: Общество «Знание», 1981.)
П49. *Рубин А. Б., Пытьева Н. Ф., Ризниченко Г. Ю.* Кинетика биологических процессов.—М.: Изд. МГУ, 1977.
П50. *Свирежее Ю. М., Логофет Д. 0.* Устойчивость биологических сообществ.— М.: Наука, 1978.
1151. *Свирежее Ю. М., Пасеков В. П* Основы математической генетики.— М.: Наука, 1982.
П52. *Сендов Б. X.* Математические модели процессов деления и дифференциации клеток.—М.: Изд. МГУ, 1976.
П53. *Скотт А.* Волны в активных и нелинейных средах в приложении к электро нике.— М.: Сов. радио, 1977.
П54. *Смолянинов В. В.* Математические модели биологических тканей.— М.: Наука, 1979.
П55. «Термодинамика биологических процессов»./ Под ред. Зотина А. И.— М.: Наука, 1976.
П56. «Термодинамика и кинетика биологических процессов»./ Под ред. Зоти на А. И.—М.: Наука, 1980.
П57. *Троицкий П. А., Дромашко С. £., Яковенко К Н.* Конъюгация бакте рий.— Минск: Наука и техника, 1978.

Г158. ('Факторы разнообразия в экологии и популяционной генетике»./ Под ред. Молчанова Л. М. и Баэыкнна А. Д. · Пущино, 1980.
1159. *Хакен Г.* Синергетика.— М.: Мир, 1980.
П60. *Цетлин М. Л.* Исследование по теории автоматов и моделированию биоло гических систем.— М. Наука, 1969.
П61. *Чернавская Н. М., Чернавский Д. С,* Туннельный эффект в фотосинтезе.— М.: Изд. МГУ, 1977.
1162. *Шноль С.Э.* Физико химические факторы биологической эволюции.— М,: Наука, 1979.
П63. *Эбелинг В.* Образование структур при необратимых процессах. М.:Мир, 1979.
П64. *Эйген М.* Самоорганизация материи и эволюция биологических макромоле кул.— М.: Мир, 1973.
П65. *Эйген М., Шустер П.* Гиперцикл. Принципы самоорганизации макромоле кул.— М.: Мир, 1982.
1166. *Bell* С. /., *Perelson A. S., Pimbley G. H.* Theoretical immunology.— Immunol. Series, v. 8.— N—Y.: Marsel Uekker, 1978.
1167. *Bergter F.* Wachstum von Mikroorganismen.— Jena: Veb Gustav Fischer Verlag, 1972.
П68. *Ebeling W., Feistel R.* Physik der Selbstorganisation und Evolution.— Ber lin: Akademie Verlag, 1982.
П69. *Lotka A. J.* Elements of physical biology.— Baltimore: Williams and Wil kins, 1925.
П70. Modelling and optimization of complex system»./Ed. by Marchuk G. I.— Lect. otes in control and information sciences, v. 18.— Berlin, Heidelberg, N—Y: pringer Verlag, 1979.
П71. *Rashevsky N.* Mathematical biophysics, 3rd ed., v. 1, 2.— N—Y: Dover, 1960.
П72. *Reich J. G., Sel'kov E. E.* Energy metabolism of the cell. A theoretical treatise. L., N—Y at al.: Acad. Press, 1981.

К главе 1

1. *Андронов А. А., Леонтович Е. А. Гордон И. И., Майер А Г.* Качествен ная теория динамических систем на плоскости.— М.: Наука, 1966.
2. *Андронов А. А., Леонтович Е. А., Гордон И. И., Майер А. Г.* Теория бифуркаций динамических систем на плоскости.— М.: Наука, 1967.
3. *ПонтрягинЛ. С.* Обыкновенные дифференциальные уравнения.— М.: Наука, 1965.
4. *Арнольд В. И.* Обыкновенные дифференциальные уравнения.— М.: Наука, 1975.
5. *Арнольд В. И.* Дополнительные главы теории дифференциальных уравнений. — М.: Наука, 1978.
6. *Бутенин Н. В., Неймарк Ю. И., Фуфаев Н. А.* Введение в теорию нелиней ных колебаний.— М.: Наука, 1976.
7. «Нелинейные волны. Стохастичность и турбулентность»./ Под ред. Рабинови ча М. И.— Горький: ИПФ АН СССР, 1980.
8. «Странные аттракторы»./ Пер. с англ. Под ред. Синая Я Г. и Шильнико ва Л. П.—М.: Мир, 1981.
9. *Тихонов А. Н.* Системы дифференциальных уравнений, содержащих малые параметры при производных.— Мат. сборник, 1952, т. 31 (73), № 3, с. 575.
10. *Васильева А. Б., Бутузов В. Ф.* Асимптотические разложения решений син гулярных уравнений.— М.: Наука, 1973.
11. *Постои Т., Стюарт* Я. Теория катастроф и ее приложения.—М.: Мир, 1980.
12. *Шошитайшвили А. И.* Бифуркации топологического типа векторного поля вблизи особой точки.— Тр. семинара им. И. Г. Петровского, 1975, т. 1, с. 279.

К главе 2

1. *Lewin R.* Evolutionary theory under fire. Science, 1980, v. 210, Л» 21, p. 883—887.
2. *Ленинджер Г.* Биохимия.— М.: Мир, 1971.

3. *Опарин А. И.* Жизнь, ее природа, происхождение и развитие.— Л\.: Наука, 1959.
4. *Фокс С, Дозе К,.* Молекулярная эволюция и возникновение жизни.— М.: Мир, 1975.
5. *Egami F.* Experimental approach to chemical evolution in the primeval sea and a hypothesis on the origin of the genetic code.— In the book: New horisonts in biological chemistri./ Ed. by Koioke M., Nagatsu T., Okuda J., Orawa T.— Tokyo: Japan Sci. Societies Press, 1981, p. 1—7.
6. *Kuhn H.* Self organisation of molecular systems and evolution of genetic appa ratus. — Angew. Chemie, 1972, v. 84, p.838.
7. *Chernavskaya N. M., Chernavskii D. S.* Some theoretical aspects uf the problem of life origin. J. Theor. Biol., 1975, v. 53, p. 13—20.
8. *Crick F. N.* C. The origin of the genetic code.—.1. Mol. Biol., 1968, v. 38, p. 367—379.
9. *Thomas B. R.* The origin of the genetic code. — Bioch. Biophys. Res. Comm., 1970, v. 40, № 6, p. 1289—1296.
10. *Eigen M., Gardiner W., Schuster P., Winkler Oswatitsch K* The origin of gene tic information.—Sci. Araer., 1981, v. 244, № 4, p. 88—118.
11. *Меклер Л. Б.* О происхождении живых клеток: эволюция биологически значимых молекул — переход химической эволюции в биологическую. Новый подход к проблеме.— [П22], с. 360—372.
12. *Альпштейн А. Д., Каверин Н. В.* О происхождении вирусных генетических систем.— [П22], с. 383—390.
13. *Ebeling W., Feistel R.* Stochastic theory of molecular replication process.— Ann. Phys. (Leipzig), 1977, v. 34, p. 81—90.
14. *Файстель Р., Романовский Ю. М., Васильев В. А.* Эволюция гиперциклов Эйгена, протекающая в коацерватах.— Биофизика, 1980, т. 25, с. 882—887.
15. *Ebeling W., Sonntag /., Schimansky Geier L.* In the evolution of biological macromolecules II. Catalitic networks,—Studia biophysica, 1981, v. 84, № 2, p. 87.
16. *Hall B. D.* Mitochondria spring surprises.— Nature, 1979, v. 282, p. 129—137.
17. *Barrel B. G., Banier A. T., Drouin I.* Л different genetic code in human mito chondria.—Nature, 1979, v. 282, p. 189—196.
18. *Оно С.* Генетические механизмы прогрессивной эволюции.— М.: Мир, 1973.
19. *Жаков Ф., Моно Ж* Регуляция активности генов. В кн.: Регуляторные механизмы клетки.— М.: Мир, 1964.
20. *Tsanev R., Sendov Bl.* Possible molecular mechanism for cell differentiation in multicellular organisms.— J. Theor. Biol., 1971, v. 30, p. 337—383.
21. *Григоров Л. Н., Полякова М.* С, *Чернавский Д. С.* Модельное исследование триггерных схем и процесса дифференциации.— Молек. биология, 1967, т. 1, № 3, с. 410—41 !.
22. *Соляник Г. И.* Возможные физические механизмы лаг периода.—Краткие сообщения по физике, 1975, № 6, с. 6—11.
23. *Соляник Г. И.* Математические модели дифференциации и морфогенеза.— Канд. диссертация.— М.: МФТИ, 1979.
24. *Chernavskii D. S., Solyanik G. /., Belousov L. V.* Relation of the intensity of metabolism with the process of determination in embrionic cell. — Biological Cibernetics, 1980, v. 37, p. 9—18.
25. *Остроумова Т. В., Белоусов Л. В., Михайлова Е. Г.* Динамика региональ ных метаболических различий в раннем развитии морского ежа.— Онтогенез, 1977, т. 8, с. 323—334.
26. *Чернавский Д. С.* Теоретический подход к проблеме происхождения жизни.— [П22], с. 404—412.

К главе 3

1. *Гаузе Р. Ф., Витт А. А.* О периодических колебаниях численности популя ций; математическая теория релаксационного взаимодействия между хищни ками и жертвами и ее применение к популяции двух простейших.— Изв. АН СССР, отд. матем. и естеств. наук, сер. VII, 1934, т. 10, с. 1551—1559.

2. *Гаузе Г. Ф.* Исследования над борьбой за существование в смешанных попу ляциях.—Зоолог, ж., 1935, т. 14, № 2, с." 243—270.
3. *Колмогоров А. П.* Качественное изучение математических моделей популк ций.— М.: Наука, 1972. (Проблемы кибернетики, вып. 25, с. 100—106.)
4. *Rosenzweig M. L., MacArthur R. H.* Grafical reprecentation and stability conditions of predator prey interactions.— Amer. Natur., 1963, v. 97, № 893, p. 207—225.
5. *Freedman H. I.* Graphical stability, enrichment and pest control by a natuial enemy.—Math. Biosci., 1976, v." 31, № 3/4, p. 207—225.
6. *Свирежев Ю.* /VI. О математических моделях биологических сообществ и связанных с ними задачах управления и оптимизации.— В кн.: Математи ческое моделирование в биологии. /Под ред. А. М.Молчанова.— М. Наука, 1975, с. 30^ 52.
7. *Базыкин А. Д.* Система Вольтерра и уравнение Михаэлиса — Менте:н. В кн.: Вопросы математической генетики.— Новосибирск: СО АН СССР, 1974, с. 103—143.
8. *Полетаев И. А.* Модели Вольтерра «хищник — жертва» и их некоторое обобщение с использованием принципа Либиха.— Ж общей биологии, 1973, т. 34, № 1, с. 43—57.
9. *Бейли И.* Математика в биологии и медицине.—М.: Мир, 1970.
10. *Гильдерман Ю. И.* Лекции по высшей математике для биологов.— Новоси бирск: Наука, сиб. отд., 1974.
11. *Стеркин В. В., Самойленко В.* Л. Анализ кинетики взаимодействия паразита и хозяина в проточных условиях. —Микробиология, 1972, т. 41, № 3, с. 466—471.
12. *Корзухин М.* Д., *Феофанова Т. В.* Автономная модель малярии.— В кн.: Колебательные процессы в биологических и химических системах; т. 2.— Пущино: ОНТИ, НЦБИ АН СССР, 1971.
13. *May R. M., MacArthur R. И.* Niche overlap as a function of environmental variability.—Proc. Nat. Acad. Sci., USA, 1972, v. 69, № 5, p. 1**109**— 1113.
14. *Смит Дж. М.* Модели в экологии.— М.: Мир, 1976.
15. *Абросив Н. С, Ковров Б. Г.* Анализ видовой структуры трофического уровня одноклеточных.— Новосибирск: Наука, сиб. отд., 1977.
16. *Светлосанов В. А.* Трудности и успехи в исследовании устойчивости гео экосистем.— Вестник МГУ, сер. геогр., 1977, № 4, с. 30—38.
17. *Алексеев В. В., Крышев И. И., Полякова* /VI. С, *Сазыкина Т. Г.* Динамика и статистическая механика биогеоценозов с фиксированной массой лимитирую щего биогенного элемента.— В сб.: Человек и биосфера, вып. 2.— М.: Изд. МГУ, 1978, с. 42 102.
18. *Иерусалимский Н. Д.* Принципы регулирования скорости роста микроорга низмов.— В кн.: Управляемый биосинтез. Под ред. Н. Д. Иерусалимского, Б. Г. Коврова.—М.: Наука, 1966, с. 5—18.
19. *Чернавский Д.* С, *Иерусалимский Н. Д.* К вопросу об определяющем звене в системе ферментативных реакций.— Изв. АН СССР, сер. биол., 1965, № 5, с. 665—672.
20. *Powell E. O.* Continuous cultivation of microorganisms.— N. Y.: Acad. Press, 1969.
21. *Бирюков В. В.* Макрокинетические модели многосубстратного лимитиро вания и ингибирования в микробиологических процессах.— В сб.: Лимитиро вание и ингибирование процессов роста и микробиологического синтеза.— Пущнпо: ОНТИ НЦБИ АН СССР, 1976, с. 18—31.
22. *Monod J.* Recherches sur la croissance des cultures bactériens.— Actualites scientifiques et industriellen, № **911,** Paris, 1942.
23. *Баснакьян И. А., Бирюков В. В., Крылов Ю. М.* Математическое описание основных кинетических закономерностей процесса культивирования микро организмов.— Итоги науки и техники, микробиология, т. 5.— М.: ВИНИТИ, 1976, с. 5—75.
24. *Иерусалимский Н. Д., Неронова И. М.* Количественная зависимость между концентрацией продуктов обмена и скоростью роста микроорганизмов. ДАН СССР, 1965, т. 161, № 6, с. 1467.

25. *Васильев И. II., Амбросов В. А., Складнее А. А.* Моделирование процессов микробиологического синтеза.— М.: Лесная пром., 1975.
26. *Николаев П. И.* К теории непрерывного культивирования микроорганизмов.— Микробиол. пром. 1970, № 3, с. 7.
27. *Кожешник #.* К вопросу о динамическом моделировании микробиологических производственных процессов.— Биофизика, 1971, т. 16, № 2, с. 270.
28. *Музыченко Л. А.* Принципы синтеза математических моделей микроорганиз мов.— Микробиол. пром. 1974, № 2, с. 3.
29. *Roels J. A., Kossen N. W. F.* On the modelling of microbial metabolism.— Progr. in Industrial Microbiol., 1978, v. 14, p. 95—203.
30. *Федосеев К Г* Механизм переноса питательных веществ к клетке.— В сб.: Математическое моделирование микробиологических процессов.— Пущипо: ОНТИ, НЦБИ АН СССР, 1973, с. 30—56.
31. *Monod J.* La technique de culture continue, thėoric et applications.— Ann. Inst. Pasteur, 1950, v. 79, p. 390—410.
32. *Novick A., Czilard L.* Experiments with the chcniostat on .spontaneous mutations of bacteria.— Proc. Nat. Acad. Sci., USA, 1950, v. 36, p. 708 719.
•S3 *Minkevicli I. G., Utkina L. I.* Time scale in the dynamics of continuous culti vation of microorganisms. · Biotechnol. and Bioeng., 1979, v. 21, p. 357—391.
34. *Дегерменджи А. Г., Печуркин Н. С, Шкидченко А. II.* Аутостабилизация факторов, контролирующих рост в биологических системах.— Новосибирск: Наука, сиб., отд., 1979.
35. *Noack D.* Bicphysikalische Prinzipien dcr Populations dinamik in der Microbio logie.— Leipzig: VEB Georg. Time, 1968.
36. *Степанова Н. В., Романовский 10. М., Иерусалимский Н. Д.* Математи ческое моделирование роста микроорганизмов при непрерывном култивиро вании.— ДАН СССР, 1965, т. 163, № 5, с. 1266—1269.
37. *Herbert D.* Continuous culture of microorganisms: some theoretical aspects.— In: Continuous cultivation of microorganisms.— A symposium.— Prague: PH Cz. Acad. Sci, 1958.
38. *Минкевич И. Г., Степанова Н. В.* Исследование математических моделей роста микроорганизмов.— В кн.: Прикладная математика и кибернетика.— М.: Наука, 1973.
39. *Pirt S. J.* The maintenance energy of bacteria in growing cultures.— Proc. Royal Soc. B., 1965, v. 163, p. 224.
40. *Petrova T. A., Knorre W. A., Gutlike R., Bergter F.* A mathematical model of microbial growth including an intermediate.— Zeitschr. für Allgem. Microbiol., 1977, v. 7, *N*° 7, p. 532—542.
41. *Степанова Н. В., Чернавский Д. С, Иерусалимский Д. Д.* Кинетика куль тивирования микроорганизмов и биологическая инерция.— В сб.: Колеба тельные процессы в биологических и химических системах.— М.: Наука, 1967, с. 317—325.
42. *Музыченко Л. А., Гуркин В. А., Стеркин В. Э.* Математическое описание процессов биосинтеза, включающее лаг фазу микроорганизмов.— Микробиол. пром. 1972, № 2, с. 1.
43. *Иерусалимский Н. Д., Степанова Н. В., Чернавский Д. С.* Математическое исследование колебательных режимов при непрерывном культивировании микроорганизмов.— Биофизика, 1968, т. 13, № 2, с. 313—319.
44. *Chi C. T., НшеU J.* Л. Transient behavior of a continuous stirred tank biolo gical reactor utilising phenol as a inhibitory substrata.— Biotechn. Bioeng., 1976, v. 18, № 1, p. 63—80.
45. *Maalfde O., Kjeldgaard N. O.* Control of macrornolecule synthesis.— N. Y,— Amsterdam, 1966.
46. *Хмель И. А., Андреева Н. Б. Иерусалимский Н. Д.* Физиологические пе рестройки клеток Azotbacter vinelandii, связанные с изменением скорости роста.—ДАН СССР, 1967, т. 172, № 4, 960—963.
47. *Иерусалимский Н. Д.* Биохимические основы регуляции скорости роста микроорганизмов.— Изв. АН СССР, сер. биол., 1967, *N*° 3, 339—350.
48. *Boriani W., Gregori R. E., Vairo M. L. R.* Some observation on oscillatory changes in the growth rate of Saccharomyces cerevisiae in aerobic conti

nuous undisturbed culture. — Biotechn. Bioeng. 1977, v. 19, p. 1363—1374.
49. *Sundstrom D. W., Kiel N. E., Brookman G. T.* Responce of biological reactors to sinusoidal variations of substrate concentration.— Biotechn. Bioeng. 1976. v. 18, *N?* 1, p. 1—14.
50. *Ramkrishna D., Fredricson A.* G., *Tsuchiya N. M* The dinamics of microbial growth. .I. of Ferment. Technol., 1966, v. 44, p. 203—366.
51. *Fairen V., Velarde M. G.,* Time periodic occilations in an model for the respi rator process of a bacterial curture.— J. Math Biol., 1979, v. 8, p. 147—157.

К главе 4

1. *Von Foester N.* Some remarks on changing populations.— In: The kinetics of cellular proliferations.— N. Y.: 1959, p. 382—407.
2. *Leslie P. H.* On the use of matrices in certain population mathematics.— Bio metrica, 1945, v. 33, № 3, p. 183 · 212.
3. *Приц А. К.* Принцип стационарных состояний открытых систем и дина мика популяций.— Калининград: Изд. К.ГУ, 1974.
4. *Степанова N. В., Чернавский Д. С.* Возрастная модель клеточной популя ции.— В сб.: Теоретическая и экспериментальная бощЬизика, вып. 4.— Калининград: Изд. КГУ, 1974, с. 126 133.
5. *Назаренко В. Г., Сельков Е. Е.* Автоколебательные режимы роста клеточных популяций.— В сб.: Математическое моделирование микробиологических процессов.—Пущино: ОНТИ НЦБИ АН СССР, 1973, с. 113—119.
6. *Горяченко В. Д.* Исследование динамики численности видов как объектов с запаздыванием.— В сб.: Математические модели клеточных популяций.— Горький: Изд. ГГУ, 1981, с. 84—90.
7. *MacKendrick A. G.* Applications of mathematics to medical problems.— Proc. Edinburgh Math. Sos., 1926, v. 44, № 1, p. 98—130.
8. *Trucco E.* Mathematical models for cellular systems the von Foester equation. Bullet, of Math. Bioph., 1965, v. 27, p. 285—304.
9. *Минкевич И. Г.* О распределенных моделях пространственно гомогенных микробиологических культур.— В сб.: Математическое моделирование мик робиологических процессов.— Пущино: ОНТИ, НЦБИ АН СССР, 1973, с. 127—16).
10. *Rubinow S. I.* Age structured equations in theory of cell populations.— In: A study in mathematical biology.— Washington: D. E., 1977.
11. *Степанова Н. В.* Математические модели непрерывной культуры микроорга низмов, распределенных по возвратам и размерам.— В сб.: Математические модели в экологии.— Горький: Изд. ГГУ, 1980, с. 95—113.
12. *Алексеев В. В.* Динамические модели водных биоценозов. В кн.: Человек и биосфера. Вып. 1.— М.: Изд. МГУ, 1976, с. 3—137.
13. *Kosevich A. M., Kruglikov I. L.* Oscillatory regime of cell population develop ment in nutrient solution.— Studia biophusica, 1982, v. 88, p. 187—194.
14. *Dibrov B. F., Zhabotinsky A. M., Neyfakh Yu. A.. Orlova M. P., Tchuriko va L. I.* Optimal scheduling for cell synchronisation by cycle phase specific blockators. In: IFIP TC—7 Working Conference on math, modeling in immunol. and medicine (abstracts).— Moskow, USSR, Acad. of Sci., 1982, p. 97—98.
15. *Дубинина F.N., Баснакьян И. А., Шадрина N. А.* Морфология микроор ганизмов в различных физиологических состояниях популяции при непре рывном культивировании.— Итоги науки и техники, сер. микробиология, т. 5.— М.: ВИНИТИ, 1976, с. 92—114.
16. *Иваницкий Г. Р., Латинская Л. Л., Шахматова В. Л.* Автоматический анализ микрообъектов.— М.: Энергия, 1967.
17. *Байт R. Ph., Voytinsky V. G., Mityacv V. V.* Automatic dispersion analysis in microbial population studies: problems and applications.— Biotechn. Bioeng. Symp № 4, 1974, p. 789—797.
18. *Богданов К М., Шихер В. И., Яновский /(. А* Математическое описание морфологии микроорганизмов на основе оптико структурного машинного анализа. • В сб.: Применение математических методов в микробиологии.— Пущино: ОНТИ НЦБИ АН СССР, 1975, с. 222.

(9. *Eakman J. M., Fredricson A. G., Tsuchija H. M.* Statistics and dynamics of microbial cell population.— Chem. Eng. Progr. Syrap., Ser № 69, 1966, v. 62, p. 37—49.
20. *Belt G. /., Anderson E. C.* Cell growth and division,— Biophys. J., 1967, v. 7, p. 329—351, 353—364,— 1968, v. 8, p. 431—444.
21. *Kothari I. /?., Martin P. J., Reily P. J., Martin G. C, Eakman J. M.* Estimation of parametrs in population models for Schisosocharomyces pombe from chemostat data.— Biotechn. Bioeng., 1972, v. 14, p. 915.
22. *Баум Р. Ф., Митяев В. В., Свирежев Ю. М.* Размерно возрастные модели популяций микроорганизмов. В кн.: Применение математических методов в микробиологии.—Пущино: Изд. АН СССР, 1975, с. 213—222.
23. *Гевиксман X. В., Степанова Н. В.* Определение функции распределения микроорганизмов по размерам для одного частного случая.— В сб.: Матема тические модели в экологии.— Горький: Изд. ГГУ, 1980, с. 113.
24. *Степанова Н. В., Гевиксман X. В., Баснакьян И. А., Дубинина Г. П.* Тео ретическое и экспериментальное исследование функций распределения мик роорганизмов по размерам при непрерывном культивировании в условиях субстратного лимитирования.— В сб.: Лимитирование и ингибирование микробиологических процессов.— Пущино: ОНТИ НЦБИ АН СССР, 1980, с. 137—152.
25. *Степанова Н. В., Шульц Ф.* Параметры функции распределения клеток по размерам в связи с изучением механизма их роста.— Биофизика, 1982, т. 27, вып. 4, с. 670—674.
26. «Статистические свойства микроструктур». Тезисы докладов I Всесоюзной конференции.— М.: ОНТИ ТЭИ, Микробиопром., 1978, с. 7—15.

К главе 5

1. *Бернет Ф.* Клеточная иммунология.— М.: Мир, 1971.
2. *Носсел Г.* Антитела и иммунитет.— М.: Мир, 1973.
3. *Петров Р. В.* Иммунология и иммуногенетика.— М.: Медицина, 1976.
4. *Петров Р.* В, и др. Контроль и регуляция иммунного ответа.— Л.: Медицина, 1981.
5. *Чертков И. Л., Фриденштейн А. Я* Клеточные основы кроветворения.— М.: Медицина, 1977.
6. *Смирнова О. А., Степанова Н. В.* Электронное моделирование динамики им мунной реакции.— Вестник МГУ, сер. физика, астрон., 1971, № 5, с. 520—526.
7. *Смирнова О. А.* Математическая модель иммунологической реакции.— Ве стник МГУ, сер. физика, астрон., 1975, № 4, с. 485—489.
8. *Пантюхина Т. П., Постников И. С.* Качественное исследование простейших математических моделей иммунной реакции.— В сб.: Динамика биологических систем.— Горький: Изд во ГГУ, 1978, с. 26—35.
9. *Bosma M., Perkins E., Makinodan T.* Further characterization of the limphoid cell transfer system for the study of antigensensitive progenitor cells.—J. Immu nol., 1968, v. 101, p. 963—972.
10. *Смирнова О. А., Степанова Н. В.* Математическая модель кооперативного взаимодействия в иммунной реакции.— Ж микробиол., 1974, № 11, с. 50—53.
11. *Смирнова О. А., Степанова Н. В.* Математическая модель явлений инфек ционного иммунитета.— В сб.: Теоретическая и экспериментальная биофизи ка, выи. 5.— Калининград: Изд. КГУ, 1975, с. 61—75.
12. *Кондратьева Е. К , Минц Р. М.* Исследование математической модели перио дических болезней. В кн.: Методы качественной теории дифференциальных уравнений. Горький: Изд. ГГУ, 1984.
13. *Фонталин Л. Н., Певницкий Л. А.* Иммунологическая толерантность.— М.: Медицина, 1978.
14. *Лямперт И. М.* Аутоиммунитет.— Успехи соврем, биологии, 1976, т. 81, № 2, с. 274—290.
15. *Petrov R. V.* Clinical immunology: Problems and prospects. In: Lecture notes in control and information sci., № 18, Spr. Verlag.— Berlin, Heidelberg, New York, 1979, p. 130—146.

16. *Смирнова О. А., Степанова N. В.* Математическая модель аутонммупптета.— Биофизика, 1975, т. 20, № 6, с. 1095—1098.
17. *Halbert S. P., True Ming Lin, Smith S.* The cardiac autoimmune system. IX. Autoimmune miocarditis in raffits immunised with rabbit heart.— Intern. Arch. Allergy Appl., 1973, v. 44, p. 783—792.
18. *tlege J. S., Colel J.* A mathematical model relating circulating antibody and antibody forming cells,—J. Immunol., 1966, v. 97, № 1, p. 34—40.
19. *Молчанов А. М.* Многобарьерный иммунитет.— Биофизика, 1971, т. 16, *Хя* 3, с. 482— 187.
20. *Молчанов Л. М., Назаренко II. Г., Шатурский И. Г.* Анализ модели одно барьерного иммунитета. Биофизика, 1971, т. 16, № 4, с. 667— 671.
21. *Алексеев А.* С, *Вондаренко N. П.* Простейшая математическая модель про цессов профилактики и лечения туберкулеза.— В сб.: Динамика биологичес ких систем, вып. 1.— Горький: Изд во ГГУ, 1977, с. 109—117.
22. *Bell G. I.* Mathematical model of clonal selection and antibody production. I,—J. theor. Bid., 1970, v. 29, p. 191—232.
23. *Bell G. I.* Mathematical model of clonal selection and antibody production. II.—J. theor. Biol., 1971, v. 33, p. 339—378.
24. *Bell G. I.* Mathematical model of clonal selection and antibody production. III. The cellular basis of immunological paralysis.— J. theor. Biol., 1971, v. 33, p. 379—398.
25. *Bell G. I.* Predator prey equations simulating on immune responce. —Math. Biosci., 1973, v. 16, p. 291—314.
26. *Pimbley G. N.,* Jr. Periodic solutions of third order predator prey equations simulating an immune responce.— Arch. Rat. Mech. Anal. 1974, v. 55(2), p. 93—123.
27. *Pimbley G. N.,* Jr. Periodic solutions of predator prey equations simulating on immune responce. II.— Math. Biosci., 1974, v. 21, p. 251—277.
28. *Merril St. J.* A model of stimulation of B cells by replicating antigen. I.—Math. Biosci., 1978, v. 41, № 1/2, p. 125—141.
29. *Bruni C, Giovenco M. A., KochG., Strom R.* A dynamical model of immune respoce.—Math. Biosci., 1975, v. 27, № 3—4, p.191—211.
30. *Цибров Б. Ф., Лифшиц М. А., Волькенштейн М. В.* Математическая модель иммунной реакции. I.— Биофизика, 1976, т. 21, с. 905—909.
31. *Ливров Б. Ф., Лифшиц М. А., Волькенштейн М. В.* Математическая модель иммунной реакции. II.— Биофизика, 1977, т. 22, с. 313—317.
32. *Диб́ров Б. Ф., Лифшиц М. А., Волькенштейн М. В.* Математическая мо дель иммунной реакции. III. Описание инфекционного процесса с учетом изменения численности В лимфоцитов.— Биофизика, 1978, т. 23, *Кя* 1,с.143—147.
33. *Диб́ров Б. Ф., Лифшиц М. А., Волькенштейн М. В.* Математическая модель иммунной реакции. IV. Пороговый характер инфекционного процесса.— Биофизика, 1978, т. 23, № 3, с. 494—499.
34. *Dibrov B. F., Livshits M. A., Volkenstein M. V.* Mathematical model of im mune processes.— J. theor. Biol., 1977, v. 65, p. 609—631.
35. *Dibrov B. F., Livshits M. A., Volkenstein M. V.* Mathematical model of immune processes. II. Kinetic features of antigen antibody interrelation.— J. theor. Biol., 1977, v. 69, № 1, p. 23—39.
36. *Mardwk G. 1.* Some mathematical models in immunology.— Proc. of the 8 conf. on opt. tech.— Heidelberg: Springer Ferlag, 1978, p. 41—62.
37. *Марчук Г. И.* Простейшая математическая модель вирусного заболевания.— В сб.: Математические методы в клинической практике. Новосибирск: Наука, 1978, с 7—19.
38. *Асаченков А. Л., Белых Л. N.* Исследование математической модели вирус ного заболевания.— В сб.: Математические методы в клинической практике. Новосибирск: Наука, 1978, с. 19—26.
39. *Альперин Л. Б., Исавина N. А., Лозовой В. П., Шергин С. М.* Математиче ская модель авторегуляции иммунного ответа.— Автометрия, 1979, № 6, с. 75—85.
40. *Альперин Л. Б., Исавина И. А.* Математическая модель авторегуляцпп иммунного ответа. Исследование нммунодефицитных состояний качественпы

ми методами.— В сб.: Естественные науки на службе здравоохранения.— Новосибирск: Спб. отд. АМН СССР, 1980, с. 60."
41. *Ввриго В. В., Скишникоаа Г. А.* Математическая модель кооперативно го иммунного ответа. — В сб.: Математическая теория биологических процессов. — Калининград: Научный совет по кибернетике, 1976, с. 308—309.
42. *Waltman P., Butz П.* A threshold model of antigen antibody dinamics.— J. theor. Biol., 1977, v. 65, p. 499—513.
43. *Friedman H. /., Gatica J. A.* A threshold model stimulating humoral immu ne responce to replicating antigens. Math. Biosci., 1977, v. 37, p. 113 134.
44. *Perelson A. S., Mirmiruiii /\/I., Osier G. /•'.* Optimal strategies in immunology. J. Math. Biol., 1976, v. 3, p. 325 365.
45. *Глушков В. М., Иванов В. В., Янеико В. М.* Моделирование внутри и меж клеточных взаимодействий на основе одного класса динамических микромо делей.—Киев: Ин т кибернетики АН УССР, 1978.
46. *Глушков В. М., Иванов В. В., Яненко В. М.* Применение одного класса динамических моделей к исследованию иммунных систем.— В кн.: Математи ческие методы в биологии.— Киев: Наукова думка, 1983, с. 40—52.
47. *Jerne N.* /^. Towards a network theory of the immune system.— Ann. Immunol., 1974, v. 125C, N 1—2, p. 373—389.
48. *Richter P.* A network theory of the immune system.— Eur. J. Immunol., 1975, N 5, p. 350—354.
49. *Hoffman G. W.* A theory of regulation and self nonself discrimination in an immune network.—Eur. J. Immunol., 1975, N 5, p. 638—647.
50. *Levi M. I.* et al. Cyclic kinetics and mathematical expession of the primary immune response to soluble antigen. II. The mathematical expression of some elements of the primary immune response. — Folia Mucrobiol., 1973, v. 18, p. 237.
51. *ИшковВ.Л., Лшцук В. А.* Математические модели иммунных процессов.— Успехи соврем, биол., 1979, т. 87, Лэ 2, с. 229—244.
52. *Крутько В. Н.* О возможности применения метода математического моделиро вания для анализа иммунологических явлений.— Космическая биол. и авиа космич. медицина, 1981, т. 15, № 3, с. 4—14.

К главе 6

1. *Вернет Ф.* Клеточная иммунология.— М.: Мир, 1971.
2. *Абелев Г. И.* Иммунологический анализ канцерогенеза и прогрессии опухо лей.— В кн.: Биология злокачественного роста. Под ред. Ю. М. Васильева.— М.: Наука, 1965, с. 180—199.
3. *Уланский К). А* Иммунологическая реактивность при раке.— Киев: Здо ров'я, 1974.
4. *Агеенко А. И.* Молекулярная биология и иммунология вирусного канцероге неза.— М.: Медицина, 1974.
5. *Грунтенко Е. В.* Иммунитет и возникновение злокачественных опухолей. Новосибирск: Наука, сиб. отд., 1977.
6. *Шапот В. С.* Биохимические аспекты опухолевого роста.— М.: Медицина, 1975.
7. *Волков Е. И., ЧернавскийД. С.* Дестабилизация плазматической мембраны как механизм защиты опухолевых клеток от действия иммунитета.— Успехи соврем, биол., 1981, т. 91, № 3, с. 419—432.
8. *Цсйчман Г. И.* Современные концепции иммунологических взаимоотношений опухоли и организма.— В сб.: Опухолевый рост как проблема биологии раз вития.—М.: Наука, 1979.
9. *Брондз В. Д., Иризлпх Г. И.* Клеточные основы иммунологического распоз навания. Антигенсвязывающие рецепторы Т лимфоцитов.— Молекул, биоло гия, 1977, т. 11, № 2, с. 253—285.
10. *Шапот В. С.* О проявлениях и механизмах системного действия опухоли на организм.— Патофизиол. и эксперим. терапия, 1974, N.° 3, с. 3—12.

2913

11. *Grossman L., Berke 0.* Tumor escape from immune elimination.— J. theor. Biol., 1980, v. 83, № 2, p. 267—296.
12. *Fujimolo S., Greene M. / ., Sehon A. N.* Immunosupressor cells in tumor bea ring hosts.—J. of Immunology, 1976, v. 116, p. 791—799.
13. *Кендыш И. Н.* О роли глюкокортикоидов в регуляции углеводного обмена в печени,— Успехи соврем, биол., 1972, т. 74, № 3 (6), с. 368—384.
14. *Морозкина Т. С, Суколинский В. Н.* Функциональное состояние надпочеч ников и иммуногенез при опухолевом росте.— Вопросы онкологии, 1975, т. 21, № 7, с. 72.
15. *Кавецкий Р. Е.* О недостаточности иммунного ответа при канцерогенезе.— В сб.: Иммунология опухолей.— Киев: Здоров'я, 1975.
16. *Петров Р. В.* Иммунология и иммуногенетика.— М.: Медицина, 1976.
17. *Фонталин Л. Н., Певницкий Л. А.* Иммунологическая толерантность.— М.: Медицина, 1978.
18. *Степанова Н. В., Романовский Ю. М.* Классификация математических моделей в микробиологии и методы их исследования.— В сб.: Применение математических методов в микробиологии.— Пущино: ОНТИ НЦБИ АН СССР, 1975, с. 3—26.
19. *Степанова Н. В.* Динамика иммунной реакции при развитии злокачествен ной опухоли.— Биофизика, 1979, т. 24, № 5, с. 890.
20. *Степанова Н. В., Токарева Т. В.* Глюкозное голодание при злокачествен ных новообразованиях и его возможное влияние на иммунные силы организма (математическая модель).— В сб.: Теоретическая и экспериментальная био физика, вып. 7 — Калининград: Изд во КГУ, 1977, с. 34—44.
21. *Степанова Н. В., Чернавский Д. С.* Математическая модель взаимодействия опухоли с организмом.— В сб.: Вопросы кибернетики, вып. 49 (Математичес кие модели механизмов патологических процессов).— М.: Научный совет по кибернетике АН СССР, 1979, с. 32—44.
22. *Збарский Б. И., Иванов И. И., Мардашев С. Р.* Биологическая химия.— М.: Медицина, 1965.
23. *Ньюсхолм Э., Старт К* Регуляция метаболизма.— М.: Мир, 1977.
24. *Гинзбург Ю. Е., Казьмин С. Д.* Анализ кинетики роста асцитной опухоли Эрлиха.—ДАН УССР, 1976, № 1, с. 75.
25. *De Lisi Ch., Rescigno A.* Immune surveillance an1 neoplasma. I. A minimal mathematical model.— Bull. Math. Biol., 1977, v.39, p. 201—221.
26. *Rescigno A., De Lisi Ch.* Immune surveillance and neoplasma. II.— Bullet, of Math. Biol., 1977, v. 39, p. 487—497.
27. *Garay R. P., Lefever R.* A kinetic approach to the immunology of cancer: stationary states properties of Effector target cell reactions.— J. theor. Biol., 1978, v. 73, № 3, p. 417—438.
28. *Lefever R., Garay R, P.* A mathematical model of the immune surveilance against cancer.—In: Theoretical immunology.— N Y.:M. Dekker, 1978.
29. *Lefever R., Horsthemke W.* Bistability in fluctuating environments. Implications in tumor immunology.— Bull. Math. Biol., 1979, v. 41, p. 469—490.
30. *Кузнецов В. А.* Динамика иммунологических клеточных противоопухолевых реакций. I. Синтез многоуровневой модели.— В сб.: Математические методы теории систем.— Фрунзе: Кирг. ГУ, 1979, с. 57—71.
31. *Кузнецов В. А., Волькенштейн М. В.* Динамика иммунологических клеточ ных противоопухолевых реакций. II. Качественный анализ модели.— В сб.: Математические методы теории систем.— Фрунзе: Кирг. ГУ, 1979, с. 72—100.
32. *Merill St. J.* A mathematical model of tumor growth and cytotoxic bloking activity,—Math. Biosci., 1979, v. 47. № 1—2, p. 79—89.
33. *Rader J.* C, *Kane K , Kiessling R.* Natural killer cells.— Progr. Allergy, 1981, v. 28, p. 66—159.
34. *Fux B. B.* et al. Detection of cytotoxical effect of tumoral cells on normal kil lers.—Bull. Exper. Biol., 1981, N 1, p. 12—20.
35. *Зедгинадзе М.* С., *Спиранде И. В., Никоненко Б. В., Фукс Б. Б.* Роль го леологии по Ig субрайону Н 2 комплекса во взаимной супрессии нормальных киллеров и опухолевых клеток.— Бюлл. экспер. биологии и медицины, 1982, т. 93, № 4. с. 82—85.

К главе 7

1. *Epifanova O. /., Terskikh V. V.* On resting periods in cell life cycle.— Cell Tis. Kinet., 1969, v. 2, p. 75.
2. *Gelfunt S.* A new concept of tissue and tumor cell proliferation.— Cancer. Res., 1977, v. 37, p. 3845—3862.
3. *Салямоп Л. С.* Рак и дисфункция клетки.— Л.: Наука, 1974.
4. *Васильев Ю. М., Гельфанд И. М.* Взаимодействие нормальных и неопласти ческих клеток со средой.— М.: Наука, 1981.
5. *Folkman J., Moskona A.* Role of cell shape in growth control.— Nature, 1978, v. 273, p. 345—349.
6. *Baserga R.* Multiplication and division in mammalian cells.— N. Y.: Dekker, 1976.
7. *Yakovlev A. Y'., Zorin A. V., Isanin N. A.* The kinetic analysis of induced cell proliferation.—J. theor. Bid., 1977, v. 64, p. 1—25.
8. *Hess B.* Non equilibrium dynamics of biochemical processes.—Z. Physiol. chem., 1983, Bd 364, S. 1—20.
9. *Сельков Е. Е.* Два альтернативных автоколебательных состояния в тимоловом метаболизме — два альтернативных типа клеточного деления — нормальный и опухолевый.— Биофизика, 1970, т. 15, с. 1063—1073.
10. *Бурлакова Е. Б.* О возможной роли свободнорадикального механшма в регуляции размножения клеток.— Биофизика, 1967, т. 12, № 1, с. 82—87.
11. *Васильев* /О. ЛЬ, *Маленков AS.* Клеточная поверхность и реакция клетки.— Л.: Медицина, 1968.
12. *Edelman G. M.* Surface modulation in cell recognition and cell growth.— Science, 1976, v. 192, p. 218 226.
13. *Nicolson G. L.* Transmembrane control of the receptors on normal and tumor cells. II. Surface changes associated with transformation and malignancy.— Biochim. Biophys. Acta, 1976, v. 458, p. 1—76.
14. *Конев С. В., Мажуль В. М.* Межклеточные контакты.— Минск: Наука и техника, 1977.
15. *Меклер JI. Б.* Опыт общей теории онкогепеза. I. Основные положения тео рии.— Успехи соврем, биологии. 1977, т. 84, с. 113—127.
16. *Паламарчук Е. К , Полежаев А. А., Соляник Г. И., Чернавский Д. С. Бурла кова Е. Б.* Математическая модель мембранной регуляции клеточного цикла.— Биофизика, 1978, т. 23, № 5, с. 845—851.
17. *Chernavskii D. S., Polezhaev A. A., Volkov E. I.* Cell surface and cell division.— Cell Biophys., 1982, v. 4, p. 143—161.
18. *Chernavskii D. S., Eidus V. L., Polezhaev A. A.* On kinetics of phase transition in cell mammalianes.— Biosystems, 1981, v. 13, p. 171 —179.
19. *Бурлакова Е. Б., Алесенко А. В., Молочкина Е. М., Пальмина Н. П., Храпо ва Н. Г.* Биоантиоксиданты в лучевом поражении и злокачественном ро сте.—М.: Наука, 1975.
20. *Puck T. T.* Cyclic AMP, the microtubule — microfilament system and cancer.— Proc. Nat. Acad. Sci. USA., 1977, v. 74, p. 4421—4495.
21. *Lee A. G.* Lipid phase transitions and phase diagrams. I. Lipid phase transitions. II. Mixtures involving lipids.— Biochim. Biophys. Acta, 1977, v. 472, I — p. 237, II — p. 285.
22. *Blumentat R., Changeux J. P., Lefever R.* Membrane cxitability and dissipative instabilities.—J. Membr. Bid., 1970, v. 2, p. 351.
23. *Wailack D. F. H.* Membrane molecular biology of neoplastic cells. — Amster dam: Elsevier, 1975.
24. *Blanquet P. R.* Unifying heuristic model of transmembrane coordinate control for cell growth and cell movement.— J. theor. Biolog., 1978, v. 70, p. 345—399.
25. *Gilbert D. A.* The relationship between the transition probability and oscilla tion conceps of the cell cycle and the nature of the commitment to replication.— Biosystems, 1978, v. 10, p. 235—240.
26. *Волков Е. И. Мустафин А. М.* О механизме флуктуации длительности клеточного цикла.— Биофизика, 1982, т. 27, с. 304—308.

'17. *Волков Е. #,, Чернаеский Д. С.* Биологические следствия физической орга низации плазматических мембран нормальных и опухолевых клеток.— Изв. АН СССР, сер. биол., 1981, вып. 1, с. 29—44.
28. *Волков Е. И., Чернаеский Д. С.* Дестабилизация плазматической мембраны как механизм защиты опухолевых клеток от действия иммунитета.— Успехи современной биологии, 1981, т. 91, вып. 3, с. 419—432.
29. *Вольф М., Рансбергер К.* Лечение ферментами.— М.: Мир, 1975.
30. *Nicolson G. L.* Factors influencing the dynamic display of lectin binding sites on normal and transformed cell surfaces. In: Control of proliferation in animal cells.— N. Y.: Gold Spring Harbor, 1974, p. 251 270.
31. *Hakomori S.* Structures and organisation of cell surface glicolipides dependency on cell growth and malignant transformation.— Bioch. Biophys. Acta., 1975, v. 417, p. 55—89.
32. *Брондз Б. Д., Рохлин О. В.* Молекулярные и клеточные основы иммунологи ческого распознавания.— М.: Наука, 1978.
33. *Prayer M. D., Baechtel F. S., Ribble R. I., Ludden C. M., Mehta I. M.* Imrnu nological stimulation with modified lymphoma cells in a minimally responsive tumor host system,—Cancer Res., 1974, v. 34, p. 3203—3209.
34. *Маленков А. Г.* Ионный гомеостаз и автономное поведение опухоли.— М.: Наука, 1976.

К главе 8

1. *Чернаеский Д. С, Чернавская И. М.* О колебаниях в темновых реакциях фотосинтеза.— Колебательные процессы в биологических и химических системах.— Тр. Всесоюзного симпозиума по колебательным процессам в биол. и химич. системах, т. 1.— М.: Наука, 1967, с. 51.
2. *Полякова М.* С, *Романовский Ю. М., Сидорова Г. А.* О синхронизации авто колебательных химических реакций, протекающих в пространстве.— Вест ник МГУ, сер. 111, 1968, № 6, с. 86.
3. *Дворянинов С. В.* О периодическом решении одной автономной сингулярно возмущенной параболической системы.— Диффер. уравнения, 1980, т. 16, № 9, с. 1617.
4. *Полякова М. С, Романовский Ю. М.* Математическая модель автоколеба тельной химической реакции с жестким режимом возбуждения в одномерном пространстве.— Вестник МГУ. Сер. 111, 1971, № 4, с. 441.
5. *Васильев В. А*. Стационарные диссипативные структуры.— В кн. |П55], с. 186.
6. *Бабский В. Г., Маркман Г. С.* О способности биологических систем к само организации в свете новых результатов теории возникновения диссипативных структур. В кн.: Математические методы в биологии./ Под редакцией Ю. А. Ми тропольского.— Киев: Наукова думка, 1977, с. 169.
7. *Васильев В. А., Романовский Ю. М.* Устойчивые орбитали и переходные процессы в моделях биологических систем, В кн. [П56], с. 355.
8. *Яно В. Г.* Автоволновые процессы в одномерных релаксационных системах. В кн. [П1], с. 46.
9. *Кринский В. П., Жаботинский А. М.* Автоволновые структуры и перспективы их исследования. В кн.[П1], с. 6.
10. *Вольперт А. И., Иванова А. И.* О диффузионной неустойчивости и дисси пативных структурах в химической кинетике. В кн. [П1], с. 33.
11. *Диканский А.С.* Уравнения диффузии с нелинейной кинетикой.— Пущино, 1979. Депонировано в ВИНИТИ № 1405—80.
12. *Кернер Б. С, Осипов В. В.* Стохастические неоднородные структуры в неравно весных системах.— ЖЭТФ, 1980, т. 79, № 12, с. 2219.
13. *Данилов Ю. А.* Теоретико групповые свойства математических моделей в биологии.— [П341, с. 5—15.
14. *Ланда П. С.* Автоколебания в распределенных системах.— М.: Наука, 1983.
15. *Рабинович М. П., Трубецов Д. И.* Введение в теорию колебаний. М.: Наука, 1983.
16. *Теплое В. А., Бейлина С. И., Евдокимов М. В., Приезжее А.В., Романов ский Ю. М.* Автоволновые механизмы внутриклеточной подвижности. В кн. [П1], с. 190.

17. *Балкарей 10. И., Никулин М. Г., Елинсон М. И.* Твердотельные автоволновые системы. В кн. [ГЦ], с. 117.
18. *Achenbach U., Wbhlfarth Beltermann K E.* Synchronization and signal transmission in protoplasmic strands of physarum.— Planta, 1980, v. 150, p. 180 and 1981; v. 151, p. 574—583, 584—594.
19. *Полак Л. С, Михайлов А. С.* Самоорганизация в неравновесных физикохимических системах.— М.: Наука, 1983.
20. *Зыков В. С.* Моделирование волновых процессов в возбудимых средах.—• М.: Наука, 1984.
21. *Зельдович Я• Б., Маломед Б.* Л. Сложные волновые режимы в распределенных динамических системах. (Обзор) — Радиофизика, 1982, т. 25, № 6, с. 591—618.

К главе 9

1. *Белоусов Б. П.* Периодически действующая реакция и ее механизм. — В кн. 1111], с. 176.
2. *Winjree A. T.* The geometry oi biological time.— N— Y, Heidenberg, Berlin: Springer Verlag, 1980.
3. *Колмогоров А Н., Петровский И. Г., Пискунов Н.* С Исследование уравнения диффузии, соединенного с возрастанием количества вещества, и его применение к одной биологической проблеме.— Бюллетень МГУ. Сер. А, 1937, т. 1, вып. 6.—То же: —В кн. Вопросы кибернетики, вып. 12, М.: 1975, с. 3.
4. *Данилов 10. А.* Групповой анализ системы Тьюринга и ее аналогов.— Препринт ИАЭ—3287/1, М., 1980.
5. *Яхно В. Г.* Автоволновые процессы в одномерны* релаксационных системах. В кн. [П1], с. 46.
6. *Франк Каменецкий Д. А.* Диффузия и теплопередача в химической кинетике.— М.: Наука, 1967.
7. *Сбитнее В. И.* Перенос спайков в статистических нейронных ансамблях.— Препринт Л° 176 ЛИЯФ АН СССР, 1975.
8. *Кудряшов А. В., Яхно В. Г.* Распространение областей повышенной импульсной активности в нейронной сети.—Динамика биологических систем.— Вып. 2, Горький, 1978, с. 45.
9. *Скотт А.* Электрофизика нервного импульса.— В кн. [П53], с. 285.
10. *Хохлов Р. В.* К теории ударных радиоволн в нелинейных линиях.— Радиотехника и электр., 1961, т. 6, с. 917.
11. *Кринский В. П., Яхно В. Г.* Спиральные волны возбуждения в сердечной мышце.— В кн. Нелинейные волны. Стохастичность и турбулентность. Горький, ИПФ АН СССР, 1980, с. 200.
12. *Гренадер А. К* Автоволновые процессы и источники сердечных аритмий,— В кн. [П1], с. 220.
13. *Яхно В. Г.* Нестационарные процессы в одномерной возбудимой среде. IV. Особенности распространения импульсов в среде с немонотонной зависимостью *a^a(V)*.— Биофизика, 1978, т. 23, вып. 5, с. 887.
14. *Саксон М. Е., Кукушкин Н. П.* Избирательное активирование быстрого и медленного члектрогенеза сердечных мембран в уязвимый период сердечного цикла.— Биофизика, 1978, т. 23, вып. 1, с. 127.
15. *Яхно В. Г.* Распространение импульсов через гладкую неоднородность возбудимой среды.— Биофизика, 1978, т. 23, вып. 4, с. 654.
16. *ЕЬейпц №'., Schimansky Geier L.* Nonequlibrium phase transitions and nucleation in reacting systems — Proc. on thermodynamic— Merseburg(GDR), 1980, p. 95.
17. *Wiener N., Rosenbluelh A.* The mathematical formulation of conduction of impulses in a network of connected exitable elements, specifically in cardial muscle.— Arch. Inst. Cardiologia de Mexico, 1946, v. 16, N 3—4. (Русский перевод в кн. Кибернетический сб. № 3, М.: ИЛ, 1961.)
18. *Гельфанд И. М., Цетлин /VI. Л. О* континуальных моделях управляющих систем.—ДАН СССР, I960, т. 131, с. 1242.
19. *Rosen R.* On the dynamical realization of automata.—J. Theor. Bio1., 1975, v. 54, p. 109.

20. *Романовский JO. М., Пентегова Л. И.* О распространении возмущений в активных средах, обладающих автоколебательными свойствами.— Биофизи ка, 1978, т. 23, вып. 1, с. 114.
21. *Lindenmaer A.* Developmental systems withaut cellular interactions, ther languages and grammars.— J. Theor. Biol., 1971, v. 30, p. 445.
22. *Шаман В. В., Куличков В. А*• Сравнение порогового и кинетического методов описания регуляции в молекулярно генетических системах управления.— В кн. Вопросы теории молекулярно генетических систем.—Новосибирск, 1977.
23. *Sperb R. P.* On mathematical model describing the aggregation of amobae.— Bull. Math. Biol., 1979, v. 41, N 4, p. 555.
24. *flxno В. Г.* Об одной модели ведущего центра.— Биофизика, 1975, т. 20, вып. 4, с. 669.
25. *Васильев В. А., Полякова М. С.* Некоторые математические модели ведущих центров.— Вестник МГУ, Сер. 111, 1975, т. 16, № 1, с. 99.
26. *Васильев В. А., Заикин А. Н.* Волновые режимы в реакции окисления бром малоповой кислоты, катализируемой комплексными ионами железа.— Ки нетика и катализ, 1976, т. 17, с. 903.
27. *Zaikin A.* A'., *Kawszynski A. L.* Spatial effects in active chemical systems. I. Model of leading center.— J. Non Equil. Termodyn., 1977, v. 2, p. 39.
28. *Васильев В. А., Романовский Ю. М.* Связанные автоколебательные системы как модели ведущего центра.— В кн.: Теоретическая и экспериментальная биофизика, вып. 5, Калининград, с. 52.
29. *Васильев В. А., Романовский Ю. М.* О роли диффузии в системах с автокатали зом.— В кн. Теоретическая и экспериментальная биофизика, вып. 6, Кали нинград, 1976, с. 73.
30. *Кузнецов 10. А., Панфилов А. В.* Стохастические волны в системе Фитц — Хью — Нагумо.—Препринт НИВЦ — ИБФ АН СССР, Пущино, 1981.

К главе 10

1. *Малафеев В. М., Полякова М. С, Романовский Ю. М.* О процессе синхрони зации в цепочке автогенераторов, связанных через проводимость.— Изв. вузов, Радиофизика, 1970, т. 13, № 6, с. 936.
2. *Полякова М. С.* О взаимной синхронизации двух автогенераторов, связан ных через проводимость.— Вестник МГУ, сер. физ. и астр., 1971, № 3, с. 340.
3. *Романовский 10. М., Пентегова Л. И.* О распространении возмущений в ак тивных средах, обладающих автоколебательными свойствами.— Биофизика, 1978, т. 23, вып. 1, с. 114.
4. *Вавилин В. А., Жаботинский А. М., Дгужинский Л. С.* Исследование зави симости поведения колебательной химической реакции от концентрации исходных реагентов.— В кн. Колебательные процессы в биологических и химических системах.— М.: Наука, 1967, с. 181.
5. *Сельков Е. Е.* О возможности возникновения автоколебаний в ферментативных реакциях с субстратным и продуктным угнетением.— В кн. Колебательные процессы в биологических и химических системах.— М.: Наука, 1967, с. 93.
6. *Костин И. К., Романовский Ю. М.* Взаимная синхронизация релаксационных генератором в присутствии шумов. Изп. вузов Радиофизика, 1975, т. 18, ЛЬ 1, с. 34.
7. *Линда П. С.* Автоколебания и системах с конечным числом степеней сво боды.— М.: Наука, 1980.
8. *БлехманИ.И.* Синхронизация в природе п технике.— М.: Наука, 1981.
9. *Dannon M. Bracket Pli.* Cliemotaxis and differentiation during the agreegation in dietyostelium discodium amoebae.— In: Taxis and Behavior (Receptors and Recognition).— 1978, Ser. B, v. 5, p. 103.
10. *Теплое В. А., Бейлшш С. П., Евдокимов М. В., Приезжее А. В., Романов ский 10. М.* Автоволновые механизмы внутриклеточной подвижности.— В кн. [П1], с. 190.
11. *Achenbach U., Wohlfartk Bottermann K E.* Synchronization and signal trans mission in protoplasmic strands of physarum.— Planta, 1980, v. 150, p. 180 and 1981, v. 151, p. 574—583, 584—594.
12. *Винер П.* Новые главы кибернетики,—М.: Сов. радио, 1963.

13. *Кусень СИ,, Санагурский Д. //., Муращик И. Г., ГопдаЕ.А.* Изменение трансмембранного потенциала у развивающихся зародышей вьюна иод влия нием инсулина, ингибирование транскрипции и трансляции.— Биофизика, 1980, т. 25, вып. 4, с. 685.
14. *Яхно В. Г., Гольцова Ю. К , Жислин Г. М.* Нестационарные процессы в одномерной возбудимой среде. 111. Сложные режимы в автоколебательной возбудимой среде.— Биофизика, 1976, т. 21, вып. 6, с. 1067.
15. *Tomita K , Kai T.* Chaotic response of a limit cycle.— J. of Stat. Physics, 1979, v. 21, p. 65.
16. *Tomita K* Chaotic response of nonlinear oscillators. Phys. Report, 1982, v. 86, p. 113—167.
17. *Маркман Г. С.* Синхронизация колебаний и возникновение сложных режимов в модели взаимодействующих популяций.— В кн.: Динамика биологических популяций. Горький: Йзд. ГГУ, 1982, с. 48—52.
18 *Сбитнее В. И.* Стохастичность в системе двух связанных вибраторов.— В кн.: Нелинейные волны,— Горький: ИПФ АН СССР, 1980, с. 46.
19. *Борисюк Р. М., Хибник А. И.* Численные эксперименты с цепочкой сильно взаимодействующих релаксационных осцилляторов.— Препринт НИВЦ АН СССР, Пущино, 1976.
20. *Костин И. К , Романовский Ю. М.* Фазовые флуктуации в пространственных сетях автогенераторов.— Вестник ЛАГУ. Сер. физ. и астр., 1973, т. 14, с. 337.
21. *Костин И. К , Романовский Ю. М.* Флюктуации в системах многих связан ных генераторов.— Вестник МГУ. Сер. физ. и астр., 1972, т. 13, с. 698.
22. *Костин И. К , Романовский Ю. М.* Примеры асимптотического решения зада чи определения среднего времени первого достижения границы многомерным марковским процессом.— Изв. вузов Радиофизика, 1973, т. 16, с. 36.
23. *Polezhaev A., Volkov E. I.* On the possible mechanism of cell cycle synchroniza tion,—Biol. Cybern., 1981, v. 41, p. 81.
24. *Митюшин В. М., Литинская Л. Л'., Каминир Л. Б* О синхронном изменении клеточных ядер.— В кн. Колебательные процессы в биологических и хими ческих системах. — М.: Наука, 1967, с. 325.
25. *Васильев В. А., Литинская Л. Л., Романовский Ю. М., ЭйдусЛ.Х., Ба бенко Н. И.* Анализ условий возникновения колебаний в гетерогенных био логических системах с неспецифическим ингибированием активного транспор та.— Studia Bioph., 1977, v. 62, p. 93.
26. *Романовский Ю. М.* О взаимной синхронизации многих автоколебательных систем, связанных через общую среду.— Изв. вузов. Радиофизика, 1972, т. 15, с. 718.
27. *Гантмахер Ф. Р.* Теория матриц.—М.: Наука, 1966.
28. *Vasitieu J. /И., Gelfand I. /И., Guelstein V. /., Malenkov A. G.* Internation ships of contacting cells in the cell complexes of mouse ascites hepatoma.— Inter. J. Cancer., 1966, v. 1, p. 451.
29. *Романовский Ю. М., Черняева Е. Б., Колинько В. Г., Хоре Н. П.* Математи ческие модели подвижности протоплазмы.— [П1|, с. 202.
30. *Романовский Ю. М., Хоре Н. П.* Модель механических автоколебаний в плаз модии миксомицета.— Биофизика, **1** 82, т. 27, вып. 4, с. 707—710.

К главе 11

1. *Turing A. M.* The chemical basis of the morphogenesis.— Proc. Roy. Soc. B, 1952, v. 237, p. 37—71.
2. *Meinliardt # ., Gierer A.* Generation and regeneration of sequences of structures during morphogenesis.— J. Theor. Biol., 1980, v. 85, p. 429—450.
3. *Gierer A* The generation of biological pattern and form; some physical matema tical and logical aspects.— Progress biophysical molecular biology, 1981, v. 37, N 1, p. 1—47.
4. *Кернер Б. С, Осипов В. В.* Нелинейная теория стационарных стратвдпеси пативных системах.—ЖЭТФ, 1978, т. 74, с. 1675.
5. *Child C. M.* Patterns and problems'of development.—Chicago: Chicago Univ. Press, 1941.

6. *Вольперт Л.* Проблема трехцветного флага — к вопросу о развитии и регуляции пространственных структур.— В сб. На пути к теоретической биологии. / Под ред. Астаурова Б. Л.—М.: Мир, 1970, с. 120—128.
7. *Niewkoop P. D.* Origin and establishment of embrionic polar axis im amphibian development.— Current Topics in developmental Biology, 1977, v. 11, p. 115—132.
8. *Уоддингтон С.* Морфогенез и генетика.—М : Мир, 1966.
9. *Дриш Г.* Витализм, его история, и система.— М.: Наука, 1915.
10. *Черданцева Е. М., Остроумова Т. В.* О возникновении регионального синтеза белка у гидр.— Онтогенез, 1975, т. 6, с. 397—401.
11. *Белоусов А. В., Чернавский Д. С.* Неустойчивость и устойчивость в биологическом морфогенезе.— Онтогенез, 1977, т. 8, с. 99—114.
12. *Мартынов Л. А.* О числе мутовок и лучей зонтика ацетабулярии.— Онтогенез, 1976, т. 7, с. 178—188.
13. *Гурвич А. Г.* Избранные труды,—М.: Медицина, 1977.
14. *Chernavskii D. S., Ruijgrok Th.* №. Dissipative structures in morphogenetic models of the turing type.— J. Theor. Biol., 1978, v. 73, p. 585—607.
15. *Васильев В. А.* Автоволновые режимы в трехкомпонентных распределенных системах.— Канд. диссертация, М.: МГУ, 1977.
16. *Кернер Б. С Осипов В. В.* Стохастические неоднородные структуры в неравновесных системах. ЖЭТФ, 1980, т. 79, № 6 (12), с. 2218—2238.
17. *Chernai'skii D. S., Ruijgrok Th. W.* On the formation of unique dissipative structure.—Biosystems, 1982, v. 15, p. 75—81.
18. *Polezhaev A. A., Chernavskii D. S.* On the reduction of the dissipative structures models to the basic form. —Preprint P. N. Lebedev Physical Institute, 1983.
19. *Васильев В. А., Романовский Ю. М.* О роли диффузии в системах с автокатализом.— В сб.: Теоретическая и экспериментальная биофизика, вып 6.— Калининград, 1976, с. 73.
20. *Keener I. P.* Activators and inhibitors in pattern formation. — Stadies and Applied Mathematics, 1978, v. 59, p. 1 23.
21. *Полежаев А А.* Об условиях существования контрастных диссипативных структур пичконого типа.— Биофизика, 1983.
22. *Бичаури А. А., Разжевайкин В. М., Свирежев Ю. М.* Нелинейные волны и диссипативные структуры в экологии. Веб.: Исследования по теории диссипативных структур. / Под ред. Свирежева К). М.— М.: Наука, 1982.
23. *Белинцев Б. Н.* Диссипативные структуры и проблема биологического формообразования.—УФН, 1983, с. т. 141,' вып. 1, с. 55—101.
24. *Флюгге З.* Задачи по квантовой механике.— М.: Мир, 1974.
25. *Полежаев А. А. Об* устойчивости дпеепиативных структур пичкового типа.— Биофизика, 1983, т.
26. *Belintsev B. /И., Livshits M. A., Volkenstein M. V.* Selforganisation as a result of effective nonlerality.—Physics Letters, 1981, v. 82, A, p. 375—377.
27. *Belintsev B. M., Livshits M. A., Volkenstein M. V.*, Pattern formation in system with nonlocal interaction.—Z. fur Phys. B, 1981, v. 44, p. 345—351.
28. *Анисимов С. И., Гольберг С. М., Маломгд Б. А., Трибгльский М. И.* Двумерные слабонеодчородчые структуры в лазерных волнах.—ДАН СССР, 1982,_ т. 262, с. 11—17.
29. *Schmidt T., Grü'mmelUchuijen G.* P., *Schaller H. C.* Morphogenetic substances in Hydra.— Developmental and cellular biology of cell coelentarates.— /Ed. by P. Tardent and R. Tardent. Elsevier.: Amster. N. Y.Oxf., 1980, p. 395—400.
30. *Schaller H. C, Bodenmuller M.* Morphogene Substancion aus Hydra.— Naturwissenschaften. 1981, v. 68, № 5, p. 252—256.
31. *Соляник Г. И., Чернавский Д. С.* Математические модели морфогенеза.— Препринт ФИАН, 1980, № 8.
32 *Григоров Л. Н., Полякова М.* С, *Чернавский* Д. *С.* Модельное исследование триггерных схем и процесса дифференциации.—Молек. биология, 1967, т. 1, № 3, с. 410—418.
33. *Белинцев Б. N.* Динамические коллективные свойства развивающихся клеточных систем.—Канд. диссертация,— М.: ,МФТИ, 1979.

34. *Еленин Г. Г., Крылов В. В., Полежаев А. А., Чернавский Д. С.* Особенности формирования контрастных диссипативных структур.— ЦАН СССР, 1983, т. 271, с. 84—88.
35. *Васильев В. А., Романовский Ю. М., Чернавский Д. С.* Элементы теории диссипативных структур: связь с проблемами структурообразования.— [П34], с. 82 101.
36. *Самарский А. А., Курдюмов С. П.* Нелинейные процессы в плотной плазме и их роль в проблеме лазерного управляемого термоядерного синтеза —В кн.: Газовая и волновая динамика, вып. 3.— М.: Изд. МГУ, 1979, с. 18.
37. *Курдюмов С. П.* Собственные функции горения нелинейной среды и конструк тивные законы построения ее организации.— В кн.: Современные проблемы вычислительной математики и математической физики.— М.: Наука, 1982.
38. *Самарский А. А., Еленин Г. Г., Д.иштриенко Н. В., Курдюмов С. П., Михайлов А. П.* Горение нелинейной среды в виде сложных структур.— ДАН СССР, 1977, т. 237, № 6, с. 1330.
39. *Калафати 10. Д., Сербииов И. А., Рябова Л. А.* Об иерархии малых пара метров в теории диссипативных структур — ДАН СССР, 1982, т. 263, с. 862—864.
40. *Асташкына Е. В., Романовский /О. М.* Флуктуации в процессе еамс ор ганизации. В кн.: Математические модели в экологии. —Горький: Изд во ГГУ, 1980, с. 74—82.

К главе 12

1. *Крылов Н. С.* Работы по обоснованию статистической физики.— М.: Изд. АН СССР, 1950.
2. *Синай Я Г.* К обоснованию эргодической гипотезы для одной динамической системы статистической механики.— ДАН СССР, 1963, т. 153, № 6, с. 1261.
3. *Аносов Д. В., Синай Я Г.* Некоторые гладкие эргодические системы.— УМН, 1967, т. 22, № 5, с. 107.
4. *Chirikov B. V., Israilev F. M., Shepelyansky D. L.* Dynamical stochasticity in classical and quantum mechanics.—Soviet Sci. Rev., «C», 1981, v. 2, p. 209.
5. *Чернаеская О. Д., Чернавский Д. С.* Проблема возрастания энтропии и устойчивость движения в квантовой механике.— В кн. [П561, с. 28.
6. *Поплавский Р. П.,* Термодинамика информационных процессов.— М.: Havica, 1981.
7. *Стратанович Р. Л.* Теория информации.— М.: Сов. радио, 1975.
8. *Волькенштейн М. В., Чернавский Д. С.* Физические аспекты применения теории информации в биологии.— Изв. АН СССР, сер. биол. 1979, т. 32, № 4, с. 531.
9. *Layzer D.* The arrow of time.— Sci. Amer., 1975, v. 233, № 6, p. 56.
10. *Бонгард М. М.* Проблема узнавания.— М.: Наука, 1967.
11. *ХаркевичА. А.* Теория информации. Опознавание образов.— М.: Наука,1973.
12. *Цирингер М.* Алфавит.— М.: Мир, 1962.
13. *Csanyi V.* General theory of evolution.— Acta biol. Acad. Sci. Hung., 1980, v. 31, № 4, p. 409.
14. *Чернавский Д. С.* Физические модели биологического катализа.— М.: Знание, 1972.
15. *Ptitsyn O. B., Tribelskii A. A.* Similariti of protein topologies: evolution diver gence, functional convergence or purples of folding — Quart. Rev. Biopolimers, 1981.
16. *Kimura M.* Evolutionary rate of the molecular level. Nature, 1968, v. 127, № 5129, p. 624.
17. *Kimura M., Ohta T.* Protein polymorphism as a phase of molecular evolution.— Nature, 1971, v. 229, № 5285, p. 467.
18. *Шапот В. С,* Биохимические аспекты опухолевого роста.— М.: Медицина, 1975.