

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

Математическое моделирование в биофизике



Москва ♦ Ижевск

2003

УДК 577.3
ББК 57.04
Р 69

Интернет-магазин
MATHESS

<http://shop.rcd.ru>

- физика
- математика
- биология
- нефтегазовые технологии

Романовский Ю. М., Степанова Н. В., Чернавский Д. С.

Математическое моделирование в биофизике. — Москва-Ижевск: Институт компьютерных исследований, 2003, 402 стр.

В книге изложены основные принципы построения математических моделей биологических процессов и методы их исследования.

Рассмотрены как точечные модели, описывающие поведение пространственно однородных процессов, так и модели, описывающие образование пространственных структур, распространение волн в активной среде и синхронизацию нелинейных осцилляторов.

Обсуждаются следующие вопросы: возникновение жизни и эволюция видов; дифференциация ткани и морфогенез; культивирование микроорганизмов и инженерная микробиология; динамика иммунной реакции; термодинамика открытых систем и ее роль в описании биологических процессов.

ISBN 5-93972-???-?

© Институт компьютерных исследований, 2003

<http://rcd.ru>
<http://ics.org.ru>

Оглавление

Предисловие	7
Введение	9

ЧАСТЬ I. ОСНОВЫ БИОЛОГИЧЕСКОЙ КИНЕТИКИ 17

ГЛАВА 1. Принципы построения кинетических моделей	19
§ 1. Живая клетка	19
§ 2. Особенности биологической кинетики	25
§ 3. Элементы качественной теории динамических систем второго порядка	27
§ 4. Методы упрощения систем кинетических уравнений	33
§ 5. Проблема автокатализа	38
§ 6. Принцип простоты и его биологическое значение	42
ГЛАВА 2. Избранные вопросы ферментативной кинетики	45
§ 1. Простейшие ферментативные процессы	45
§ 2. Определяющее звено в системе ферментативных реакций	51

ЧАСТЬ II. МОДЕЛИ ЭВОЛЮЦИИ И РАЗВИТИЯ В БИОЛОГИИ 59

ГЛАВА 3. Проблема возникновения жизни	61
§ 1. Условия эволюционной непрерывности	61
§ 2. Образование первичного белково-нуклеотидного комплекса	64
§ 3. Первичный механизм трансляции	66
§ 4. Первичный жизненный цикл	70
§ 5. Проблема обратного вырождения	76

ГЛАВА 4. Возникновение единого кода	79
§ 1. Различные механизмы отбора	79
§ 2. Отбор наилучших вариантов	80
§ 3. Отбор одного из двух равноправных	82
§ 4. Отбор одного из многих равноправных	88
§ 5. Возникновение биологической информации	90
§ 6. Предпосылки дивергентной эволюции	93
§ 7. Модель дивергентной эволюции	97
§ 8. Возникновение видов	105

ГЛАВА 5. Модели клеточного переключения	112
§ 1. Основные свойства процесса	112
§ 2. Генетический триггер	117
§ 3. Переключение триггерной системы	128
§ 4. Сопоставление модели с процессом дифференциации	131

ЧАСТЬ III. МОДЕЛИ РОСТА КЛЕТОЧНЫХ ПОПУЛЯЦИЙ 137

ГЛАВА 6. Микробиологическая кинетика	139
§ 1. Построение моделей	139
§ 2. Проточные культуры микроорганизмов	143
§ 3. Непроточная культура	152

ГЛАВА 7. Некоторые проблемы инженерной микробиологии	162
§ 1. Увеличение производительности установок	162
§ 2. Оптимизация производительности при наличии ограничений	168
§ 3. Управление переходными процессами	174

ГЛАВА 8. Колебания в популяциях микроорганизмов	179
§ 1. Автоколебания в системе взаимодействующих видов	180
§ 2. Биологическая инерционность	183
§ 3. Двухвозрастная культура	189
§ 4. Культура с непрерывным возрастным распределением	197
§ 5. Синхронизация культуры микроорганизмов	201

ГЛАВА 9. Динамика иммунной реакции	206
§ 1. Иммуно-компетентные клетки в организме	206
§ 2. Математическая формулировка задачи	209
§ 3. Ответ организма на введение чужеродного белка	213
§ 4. Периодические болезни	216
§ 5. Модель границы жизни и смерти	219

ЧАСТЬ IV. РАСПРЕДЕЛЕННЫЕ КИНЕТИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ 225

ГЛАВА 10. Однородные системы второго порядка	227
§ 1. Кинетические уравнения распределенных систем	228
§ 2. История вопроса	230
§ 3. Устойчивость стационарных решений	236
§ 4. Автоколебательные режимы в системах с малой нелинейностью	242
§ 5. Жесткое возбуждение	245
§ 6. Диссипативные структуры	254
§ 7. Диссипативные структуры в системе связанных триггеров	259

ГЛАВА 11. Синхронизация автоколебаний в пространстве	266
§ 1. Неоднородные распределенные автоколебательные системы	266
§ 2. Полоса синхронизации	270
§ 3. Приложения в химии и биологии	277
§ 4. Процессы установления синхронных режимов	280

ГЛАВА 12. Взаимная синхронизация релаксационных систем	284
§ 1. пилообразные колебания кинетических переменных	284
§ 2. Прямоугольный предельный цикл	286
§ 3. Модель распределенной релаксационной системы	289
§ 4. Полоса синхронизации цепочки релаксаторов	294

ГЛАВА 13. Автоколебательная система как элемент возбудимой среды	298
§ 1. Математическая модель	298
§ 2. Почтигармонический режим колебаний	301
§ 3. Треугольный предельный цикл	304
§ 4. Взаимная синхронизация двух связанных систем	312
§ 5. Ведущие центры в распределенной системе	317

ГЛАВА 14. Автоколебательные системы, связанные через общую среду	321
§ 1. Биологические предпосылки	321
§ 2. Случай с полным перемешиванием	324
§ 3. Среда с диффузией	332

ЧАСТЬ V. СТАТИСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ БИОЛОГИЧЕСКОЙ КИНЕТИКИ 339

ГЛАВА 15. Флюктуации в кинетических системах	341
§ 1. Статистическая модель ферментативной реакции	342
§ 2. Среднее время жизни системы «хищник – жертва»	349
§ 3. Шумы и синхронизация	353
ГЛАВА 16. Термодинамика и биология	360
§ 1. Основные задачи	360
§ 2. Термодинамика открытых систем	363
§ 3. Механика и статистика	370
§ 4. Принцип разделения продуктов	378
Литература	385

Предисловие

Предлагаемая монография является попыткой обобщить опыт решения ряда задач теоретической биофизики, в которых использовался метод математического моделирования. Авторы книги — физики различных специальностей, совместно работающие в указанном направлении более десяти лет. Большая часть проблем рассматривалась в специальных курсах, которые вели авторы на физическом факультете МГУ им. М. В. Ломоносова, и на семинарах в МГУ и в Физическом институте АН СССР им. П. Н. Лебедева.

Первоначальные варианты глав 1 и 2 написаны совместно всеми авторами, глав 3–5 и 16 — Чернавским, глав 6–9 — Степановой, глав 10–15 — Романовским; §§ 6 и 7 главы 10 написаны совместно Романовским и Чернавским. В дальнейшем весь материал совместно обсуждался и редактировался.

Книга рассчитана прежде всего на биофизиков и других специалистов, интересующихся проблемами теоретической биологии, а также на студентов и аспирантов соответствующих профилей. Для понимания материала первых четырех частей книги, в основном, достаточно знания высшей математики в объеме двух курсов университета и, прежде всего, умения владеть основными методами качественной теории дифференциальных уравнений. В пятой части требуются начальные знания по теории вероятностей и теории случайных процессов. В ряде глав также используются дифференциальные уравнения в частных производных (по большей части для описания колебательных процессов). Авторы старались каждый раз, когда это казалось необходимым, давать соответствующие математические определения, выкладки и доказательства.

В 1971 г. в издательстве «Просвещение» вышла наша небольшая книжка «Что такое математическая биофизика». Ее можно рекомендовать читателям в качестве первого чтения по кругу вопросов, рассматриваемых в настоящей монографии.

В процессе работы над книгой авторы пользовались помощью и советами целого ряда товарищей и сотрудников. Поэтому мы считаем своим приятным долгом выразить глубокую благодарность Л. А. Блюменфельду, М. С. Поляковой, А. Б. Рубину, И. К. Костину, В. В. Алексееву, В. И. Шмаль-

гаузену, А. В. Перепелицыну, Н. М. Чернавской, Ю. И. Хургину, А. М. Жаботинскому и И. И. Глаголевой.

Авторы

Введение

Математическое моделирование в биологии развивается весьма бурно. По существу, оно составляет одну из основных частей теоретической биофизики.

Некоторое время тому назад любую биологическую работу называли теоретической, если в ней не содержался новый эксперимент. Теперь любая теоретическая (обобщающая) мысль, как правило, оформляется в виде математической модели. Это не случайно — повысились требования к точности и четкости высказываемых соображений. Можно сказать, что биофизика переживает сейчас момент, который пережила в свое время физика при появлении теоретической физики.

Здесь уместно пояснить, что мы понимаем под теоретической биофизикой. Для этого нужно ответить на вопросы: что является предметом теоретической биофизики, каковы ее методы и в чем ее специфика, т. е. отличие от других дисциплин. Перед этим следует сказать несколько слов, поясняющих смысл термина «теоретическая».

Принято думать, что любая теоретическая дисциплина (как, например, теоретическая физика или теоретическая химия) опирается на математический аппарат; это действительно так, и теоретическая биофизика не является в этом смысле исключением. Считается также, что математический аппарат нужен для проведения расчетов и получения точных количественных предсказаний.

В этом смысле теоретическая биофизика отличается от своих «сородичей» — теоретических физики и химии. Точнее, и в теоретической биофизике имеется ряд вопросов, в которых ставится задача получить достаточно точный, количественный результат. Таковы, например, модели непрерывного культивирования микроорганизмов, которым посвящены главы 6–8; это направление развилось в связи с потребностями инженерной микробиологии, чем и определяются требования к точности результата. Однако, наряду с этим, во многих других задачах теоретической биофизики результат (расчета или исследования) носит качественный характер. Часто, например, в качестве результата фигурирует утверждение о возможности или невозможности того или иного явления. Результатом является также утверждение о

том, что при увеличении такого-то фактора рано или поздно возникнет такое-то явление (без указания точной даты; ее удастся оценить лишь по порядку величины). Такой качественный ответ представляет, тем не менее, большую ценность в вопросах, имеющих принципиальное значение, таких как проблема возникновения жизни, вопрос о развитии организма и т. п.

Возникает вопрос: нужна ли математика и вообще теория для качественных предсказаний. Человек, вооруженный опытом, интеллектом и интуицией, может делать качественное предсказание и без математики. Более того, в биологии за время ее существования накопилось множество качественных утверждений и положений, полученных без высшей математики. Таковы, например, положения о естественном отборе и борьбе за существование Дарвина, основные положения формальной генетики, положение о волнах жизни Четверикова. Они позволяли систематизировать и упорядочивать экспериментальный материал, не прибегая к математическому аппарату. Применение математики при этом вовсе не исключалось. Более того, те же положения, сформулированные на языке современной математики, принимают более четкую и содержательную форму; возникают новые аспекты, ранее ускользавшие из внимания.

Сейчас ситуация существенно изменилась. Во-первых, биология, химия и физика переплетаются столь тесно, что любое биологическое утверждение (как новое, так и уже известное) нуждается в сопоставлении с законами физики и химии. Для этого использование математического аппарата необходимо.

Во-вторых, количество новой экспериментальной информации таково, что систематизировать его без качественной теории и без математического аппарата невозможно. Таким образом, математика выступает здесь не как метод количественного расчета, а как метод качественного мышления. Отметим, что аналогичная тенденция в применении математического аппарата наблюдается сейчас и в некоторых разделах физики (например, в астрофизике).

Теперь можно сказать, что является предметом теоретической биофизики. В ней рассматриваются и исследуются те же явления, что и в биологии вообще; основная цель ее та же: выяснить, как устроены и как действуют живые системы. При этом главное внимание обращается на связь между биологическими явлениями и аналогичными процессами в физике — механике, термодинамике, теории колебаний, теории регулирования.

Методы теоретической биофизики частично заимствованы из других дисциплин. Это естественно, поскольку любое новое направление возникает на базе прежних. Можно указать три источника теоретической биофизики.

Во-первых, это — химическая кинетика. Математическое исследование кинетики химических реакций возникло сравнительно давно. Были сформулированы основные приемы и продемонстрирована плодотворность такого подхода. Сейчас те же методы широко используются в экономике, социологии, кибернетике. Использование их и в биофизике вполне естественно, поскольку в биологии кинетика процессов играет определяющую роль. В связи с этим в первой части излагаются основные положения биологической кинетики.

Вторым источником теоретической биофизики является теория регулирования. Недаром полным названием знаменитой книги Н. Винера является: «Кибернетика, или управление и связь в животном и машине». Наиболее распространенными методами исследования сложных живых организмов, и прежде всего их нервной системы, являются методы теории дискретных автоматов. Этой области моделирования в биофизике посвящено большое число статей и монографий¹.

В нашей книге рассматриваются в основном процессы регулирования на молекулярном уровне или на уровне живой клетки. Важной особенностью таких управляющих систем является то, что сам регулирующий аппарат не отделен функционально от объекта регулирования, а составляет с ним единое целое. Хотя регулирование здесь производится непрерывно во времени, а соответствующие математические модели представляют собой системы дифференциальных уравнений, живую клетку, как мы увидим далее, можно рассматривать как триггер, имеющий дискретный набор устойчивых состояний. Такой простейший триггер может служить элементом более сложного дискретного автомата. Тем самым устанавливается связь между двумя подходами в моделировании живых систем, а именно — между непрерывным и дискретным моделированием.

Третья составная часть теоретической биофизики — качественная теория дифференциальных уравнений. Эта теория служит математической основой как химической кинетики, так и теории регулирования. Словом «качественная» подчеркивается, что главное внимание в этой теории обращается на качественную, а не на количественную сторону результата. Эта теория как нельзя более адекватна задачам теоретической биофизики. Многие термины и понятия, возникшие в биологии, легко и однозначно «переводятся» на математический язык качественной теории. В связи с этим § 3 главы 1 посвящен краткому изложению основных положений качественной теории дифференциальных уравнений.

¹ Можно, например, указать на недавно вышедшую книгу С. В. Фомина и М. Б. Беркинблита «Математические проблемы в биологии», изд. «Наука», 1973.

Наряду с изложенными методами и на их основе в теоретической биофизике возникли уже свои приемы и принципы, отражающие специфику биологического объекта.

Таков, например, принцип простоты, согласно которому биологическая система (и, следовательно, описывающая ее математическая модель) должна быть сконструирована максимально просто (при условии выполнения заданной функции). Другой пример — принцип разделения продуктов системы во времени или в пространстве. Связь этих положений с основными принципами механики и термодинамики обсуждается в гл. 16. К общим принципам следует отнести утверждение о необходимости взаимной синхронизации различных автоколебательных процессов в живых объектах.

Наличие этих принципов означает, что теоретическая биофизика уже сформировалась в самостоятельное направление.

Уместно остановиться на истории теоретической биофизики. Бурное развитие ее началось лишь недавно — с середины шестидесятых годов. До этого можно отметить лишь деятельность отдельных ученых. Эти работы имели очень большое значение для последующего и являли пример глубины мысли и прозорливости, тем не менее они не составляли направления. Вопросы математического моделирования и вопросы связи с физикой (в частности с термодинамикой) рассматривались отдельно.

Первые серьезные исследования, посвященные математическим моделям биологических процессов, принадлежат Лотке (1910–1920 гг.). Его модели и сейчас не утратили значения, несмотря на незрелость математического аппарата. Затем Вольтерра предложил модель сосуществования видов (1928 г.) и Ван-дер-Поль — модель сердца. Тьюринг в 1952 г. предложил автоколебательную модель гипотетической реакции и исследовал ее поведение в пространстве. Очень большой вклад внес Рашевский, исследовавший множество моделей и сформулировавший принцип оптимальности конструкции. Начиная с сороковых годов математические модели заняли прочное место в микробиологии: работы Моно (1942 г.), Новика и Сцилларда (1950 г.) позволили описать закономерности роста популяций одноклеточных организмов в терминах химической кинетики.

Наконец, в шестидесятых годах была обоснована роль регуляции в клетке и выяснены ее основные механизмы; с этого момента темп развития всего направления резко ускорился. Параллельно с этим (и независимо от этого) делались попытки связать биологические явления с физическими (т. е. с механикой, теорией поля и термодинамикой). История таких попыток уходит в глубокую древность. В целом они были одновременно плодотворны и неудачны; оказывалось, что соответствующая область физики развита еще недостаточно для описания биологического явления. Примером может

служить попытка Пуазейля описать течение крови по упругим сосудам. Напомним, что тогда еще не была решена задача о движении жидкости по трубам с жесткими стенками. В результате гидродинамика обогатилась новым разделом — «пуазейлевым течением»; выяснилось также, что движение крови им не описывается, поскольку стенки сосудов подвижны.

Сравнительно недавно была сделана попытка описать процесс деления клетки как ее простое разбухание, влекущее за собой нарушение механического равновесия. А. Г. Гурвич пытался применить аппарат теории поля к процессам морфогенеза. Много работ было посвящено применению линейной термодинамики открытых систем к биологии. Эти работы также оказали влияние на развитие теоретической биологии, но в целом были неудачны.

Особое место занимает монография Э. Бауэра «Теоретическая биология». Она была посвящена не какому-либо отдельному вопросу, а обсуждению общего положения и связи биологии с точными науками. Там были сформулированы наиболее важные вопросы и намечены возможные пути их решения. Несмотря на то, что практически не использовался математический аппарат точных наук (что часто препятствовало точной формулировке), книга оказала большое влияние на дальнейшее развитие теоретической биофизики.

Причина неудач прежних попыток выяснилась сравнительно недавно. Оказалось, что при применении к биологии необходим детальный критический анализ многих из положений физики (механики, термодинамики), блестяще оправдавших себя в своей области. Дело здесь вовсе не в том, что физические законы нарушаются в биологии; они, разумеется, остаются в силе. Дело в том, что эти законы в биологии действуют в специфических условиях, редко встречающихся в неживой природе. В результате этого течение многих физических процессов оказывается неустойчивым. Эти неустойчивости в биологии играют весьма важную роль. В физике неустойчивость чаще рассматривается как паразитное, нежелательное явление. В живых системах оно используется целесообразно; более того, сейчас можно сказать, что неустойчивость — одна из самых важных движущих сил эволюции (см. гл. 3–5).

Продолжая историю в будущее, уместно задать вопрос: какое место может занять теоретическая биофизика, станет ли она одним из разделов теоретической физики или останется особым, не связанным с ней, направлением? Ответ на вопрос еще не ясен, он зависит от того, удастся ли найти и четко сформулировать достаточно общие, конструктивные и учитывающие биологическую специфику положения. В случае успеха возникнет тот симбиоз наук, которому И. Е. Тамм предсказывал блестящее будущее.

Остановимся кратко на структуре книги. Она делится на части, в каждой из которых материал идейно объединен вокруг определенной проблемы.

Так, в первой части (главы 1 и 2), посвященной общим методам рассмотрения кинетических систем, основной акцент делается на упрощении таких систем. Математически это означает указание путей снижения числа существенных переменных в моделях. Рассматривается проблема узких мест в цепях последовательных и параллельных превращений. Определяются способы выделения лимитирующих факторов в таких процессах и указываются способы редукции систем с помощью метода стационарных концентраций, известного также как теорема А. Н. Тихонова. Теорема Тихонова успешно применяется, если в кинетических системах удастся выделить малые параметры, стоящие перед производными, имеющими смысл суммарных скоростей отдельных процессов. Оказывается, что возникновение таких параметров различной степени малости необходимо следует из существующей в живых объектах иерархии в характерных временах, которая, в свою очередь, определяется иерархической структурой организации всего живого.

Во второй части в главах 3 и 4 рассмотрены математические модели происхождения жизни, начиная с этапа первичного бульона и кончая образованием различных видов на основе единого кода. Близко к этому, как в идейном плане, так и с точки зрения математического моделирования, примыкает проблема описания дифференцировки тканей. Она рассмотрена в главе 5.

Общим для всех глав второй части является широкое использование моделей триггерных систем.

Третья часть посвящена довольно узкому, но весьма актуальному кругу задач, связанных с проблемой роста и развития клеточных популяций. Главы 6 и 7 можно рассматривать как изложение начал инженерной микробиологии. Особое внимание обращено на роль различных факторов, тормозящих рост: рассмотрены случаи субстратного подавления, угнетения продуктами метаболизма, а также торможения роста взаимным влиянием клеток друг на друга (эффект тесноты). Технологическая сторона дела рассматривается лишь на отдельных примерах, иллюстрирующих постановку инженерных задач. Отдельная глава (восьмая) посвящена моделям колебательных процессов, которые происходят в сообществе одноклеточных организмов, обитающих в проточных условиях. Здесь же рассматривается проблема возрастной синхронизации клеточной популяции с помощью малых периодических воздействий. В главе 9 строится модель иммунной реакции. Эта глава является естественным продолжением предыдущих, поскольку, с точки зрения математического моделирования, нет принципиальной разни-

цы в подходе к клеточным популяциям, развивающимся в ферментере или в живом организме.

Таким образом, в первых трех частях рассматриваются модели процессов на разных уровнях биологической организации: от реакций между молекулами до взаимодействия клеток, входящих в состав сложного организма. Во всех этих случаях, однако, предполагается, что распределение взаимодействующих объектов в рассматриваемой области пространства однородно, т. е. модели содержат производные по времени, но не содержат производных по пространству. Другими словами, модели представляют собой системы обыкновенных дифференциальных уравнений (обычно не очень высокого порядка). Такая ситуация имеет место, если концентрации реагирующих веществ (или объектов) в рассматриваемом объеме достаточно быстро выравниваются за счет диффузии или перемешивания. Такие модели называют точечными, так как система уравнений может быть отнесена к любой из точек пространства.

Предположение о полном перемешивании справедливо отнюдь не всегда; оно нарушается, когда характерное время процесса в точечной модели сравнимо со временем переноса на расстояния порядка размеров рассматриваемого объема. В последнем случае необходим учет пространственных эффектов, тогда, кроме производных по времени, появятся производные по пространству, и модель сведется к системе уравнений в частных производных.

Такие модели носят название *распределенных*. Рассмотрению одного класса распределенных систем посвящена четвертая часть книги. А именно, речь идет о моделях, аналогичных уравнениям диффузии в нелинейной активной среде. В биологии процессы такого типа играют весьма важную роль; к ним относятся: распространение волн возбуждения по нервным волокнам, распространение волн от ведущих центров в автоколебательных реакциях, процессы дифференциации тканей, морфогенез и многие другие.

Поскольку исследование распределенных систем связано с большими математическими трудностями, надежный результат удастся получить только в тех случаях, когда хорошо известно поведение соответствующей точечной модели. Часто используется следующий метод. Сначала исследуется точечная модель, затем определяются размеры области, в которой систему можно считать однородной (так называемый «кластер»), и далее исследуется взаимодействие между различными кластерами. В широком и весьма важном круге проблем, когда точечная модель — автоколебательная, пространственная задача сводится к синхронизации кластеров.

Именно синхронизации в распределенных моделях как квазигармонических, так и релаксационных автоколебательных реакций уделяется основ-

ное внимание в главах 11–14. Оказывается, что, чем больше форма автоколебаний отличается от гармонической, тем легче осуществляется синхронизация процессов в отдельных объемах (клетках), связанных диффузией либо непосредственно друг с другом, либо через общую среду. Синхронизация жизненных циклов или других метаболических ритмов клеток может привести к различным важным качественным последствиям, например, таким как интенсификация роста опухолей. В главе 13 строится модель биохимической автоколебательной системы с треугольным предельным циклом, которая может служить элементом возбудимой активной среды.

Особое место в части IV занимают §§ 6–7 главы 10, посвященные диссипативным структурам — устойчивым и не зависящим от времени пространственным распределениям концентраций в активных средах. Диссипативные структуры служат основой для моделирования процессов дифференцировки живых тканей.

Последняя, пятая часть посвящена статистическому подходу к кинетическим моделям теоретической биологии. В главе 15 выясняются границы применимости детерминированных моделей, строятся отдельные примеры вероятностных моделей как в биохимии, так и в экологии. Показывается, что флуктуации, которые всегда возникают в кинетических системах, особенно заметны на уровне ферментативных реакций внутри клеток, где количество молекул отдельных ферментов может быть порядка нескольких десятков. На примере классической системы Вольтерра — модели взаимодействия типа «хищник–жертва» — ставится задача о времени существования системы, находящейся под действием флуктуаций. Наконец, рассматривается проблема нарушения синхронных режимов под действием шумов в связанных автоколебательных системах и выясняются возможные размеры синхронного кластера.

Шестнадцатая глава книги посвящена принципиальным вопросам теоретической биологии, о которых шла речь выше. Ее название — «Термодинамика и биология» — отражает содержание не полностью. На самом деле речь идет об описании биологических явлений с точки зрения основных принципов физики.

Часть I

ОСНОВЫ БИОЛОГИЧЕСКОЙ КИНЕТИКИ

ГЛАВА 1

Принципы построения кинетических моделей

§ 1. Живая клетка

Для описания кинетики химических превращений уже достаточно давно используются динамические модели — системы дифференциальных уравнений. Это направление называется *химической кинетикой* и является предметом учебников (см., например, [1]). *Биологическая кинетика* — более молодая наука, еще до конца не оформившаяся. Она должна включать в себя описание динамики процессов в живом организме, начиная с биохимических превращений внутри отдельной клетки и кончая взаимодействиями популяций сложных организмов. Перед обсуждением специфики биологической кинетики целесообразно изложить основные сведения о строении клетки и процессах, происходящих в ней. Это мы сделаем весьма кратко и схематично; более полное изложение можно найти во множестве монографий, книг и учебников (см., например, [2]).

Формы разных клеток весьма разнообразны, размеры их также варьируют в широких пределах. Размеры бактериальных клеток порядка микрона и, соответственно, объем порядка 10^{-12}см^3 . Объем клеток простейших организмов в 100–1000 раз больше.

От внешней среды клетка защищена клеточной мембраной. Внутреннее пространство клетки наполнено плазмой, в которой расположены субклеточные образования — *органеллы*. Главные из них — ядро, в котором находится генетический аппарат, митохондрии, обеспечивающие клетку энергией, и рибосомы, на которых синтезируются молекулы белка. В клетках зеленых растений, кроме перечисленных, присутствуют хлоропласты, которые трансформируют энергию света в химическую форму энергии. Органеллы отделены от плазмы специальными мембранами, в общих чертах сходными с клеточной мембраной. Согласно современным представлениям мембраны играют очень важную роль в жизнедеятельности клетки. Как правило, в каждой клетке имеется одно ядро. Число других органелл — рибосом,

митохондрий и хлоропластов — в разных клетках различно и, кроме того, может изменяться в зависимости от условий. В клетках *E. coli*, например, в стадии логарифмического роста число активных рибосом порядка тысячи, а митохондрий — порядка сотни.

Вещества, участвующие в метаболизме клетки, можно условно разделить на следующие группы: нуклеиновые кислоты, белки, липиды, полисахариды и низкомолекулярные соединения. Нуклеиновые кислоты — дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) и рибонуклеиновая кислота (РНК) — представляют собой линейные полимеры, состоящие из фосфорибонуклеотидов, соединенных друг с другом эфирными связями. В природе используется только четыре нуклеотида: в цепочки ДНК входят аденин, гуанин, тимин и цитозин, а в РНК вместо гуанина входит близкий к нему по форме урацил. Молекулы ДНК состоят из двух линейных цепей, связанных друг с другом водородными связями и закрученных в спираль. Последовательность нуклеотидов в одной цепи полностью определяет последовательность в другой, поскольку благодаря, стерическому соответствию, прочные водородные связи образуются в парах: аденин–тимин и гуанин–цитозин. Такое соответствие называется *комплементарным*. Основное назначение нуклеиновых кислот — хранение и передача информации, которая записана в них в виде последовательности нуклеотидов.

Белки представляют собой линейные полимеры, состоящие из аминокислот, связанных так называемыми *пептидными связями*. В природе используется двадцать различных аминокислот; в каждой молекуле белка обычно содержится 100–200 аминокислотных остатков. В водной среде белковая молекула сворачивается в более или менее компактную глобулу, которая называется *третичной структурой*. Часто белковые макромолекулы связываются друг с другом ван-дер-ваальсовыми и гидрофобными силами, образуя димеры, тримеры и т. д. Такие образования называют *четвертичной структурой*¹. Первичная последовательность аминокислот в белке предопределяет свойства макромолекулы — ее третичную и четвертичную структуры — и в конечном счете — каталитические свойства, о которых речь пойдет ниже.

¹В этой классификации не разъяснено, что такое вторичная структура. Дело в том, что вся терминология несколько устарела, хотя и продолжает использоваться. Считалось, что первичная последовательность сворачивается в спираль, спиральную структуру назвали вторичной. Затем предполагалось, что спираль скручивается в клубки — глобулу, поэтому глобулярной структуре было присвоено название третичной. В дальнейшем выяснилось, что спиральная структура характерна лишь для немногих белков и в большинстве случаев спиральные участки встречаются сравнительно редко. Таким образом, спиральную структуру нельзя считать типичной для белков. В связи с этим термин «вторичная структура» потерял четкий смысл.

Липиды представляют собой эфиры жирных кислот; часто они содержат фосфорную группу (фосфолипиды); липиды являются одной из главных компонент мембран.

Полисахариды — полимеры, состоящие из низкомолекулярных углеводов (сахаров), соединенных эфирными связями. Они входят в состав клеточных оболочек, способствуя их большей прочности. К низкомолекулярным соединениям относят довольно широкий класс веществ (сахара, органические кислоты, амины, аминокислоты и т. п.). Функции их также различны: они служат строительным материалом синтеза полимеров, источником энергии, выполняют роль переносчиков в мембранах, а также выполняют регуляторную роль, взаимодействуя с белками и изменяя их каталитические свойства. Объединяет их то, что, обладая существенно более низким молекулярным весом, чем полимеры, они способны более быстро перемещаться внутри клетки.

Перечисленные вещества распределены в клетке отнюдь не равномерно. Одни из них сконцентрированы в ядре, другие — в митохондриях, третьи — в плазме.

Как по структуре, так и по химическому составу клетки не находятся в состоянии термодинамического равновесия (подробнее это обсуждено в гл. 16). Для поддержания неравновесного состояния необходим постоянный приток вещества и энергии, а также отток отходов. В условиях когда эти потоки отсутствуют, клетка либо переходит в состояние анабиоза, сильно отличающегося от нормального, либо умирает (т. е. тоже переходит в другое состояние).

Все процессы в клетке условно делят на *катаболические* и *анаболические*. К первым относят процессы поглощения пищи и разложения ее на простейшие низкомолекулярные соединения (типа сахаров, аминокислот и т. п.). Ко вторым относят процессы синтеза из этих элементарных соединений необходимых для клетки макромолекул и мембран. Все химические процессы в клетке протекают с участием биологических катализаторов — ферментов. Ферменты представляют собой макромолекулы; часто они в качестве необходимого включения содержат сравнительно небольшие молекулы небелковой природы — *коферменты*.

Механизм действия ферментов в общих чертах сводится к следующему¹. Молекула исходного вещества (именуемая в биохимии субстратом) сорбируется на специальном участке (активном центре) макромолекулы фермента и образует с ней сравнительно прочный фермент-субстратный ком-

¹Вопрос о механизме действия ферментов — один из центральных в биофизике. Здесь мы можем его изложить лишь весьма поверхностно. Более детальное изложение можно найти в книгах [3, 4], а также в популярных брошюрах (см., например, [5]).

плекс. После этого происходят химические превращения субстрата: определенные связи разрываются, другие образуются, одни группы заменяются другими и т. д. Затем преобразованная молекула, именуемая продуктом, десорбируется с фермента и последний возвращается в исходное состояние. Для выполнения определенной реакции (или реакции определенного типа) требуется свой фермент, т. е. ферменты узко специфичны.

Ускорение реакции определяется активностью фермента или числом его оборотов, иначе говоря, числом молекул продукта, синтезируемых в единицу времени одной молекулой фермента при условии полного обеспечения субстратом. Активность фермента в зависимости от условий может меняться. Вещества, влияющие на активность, называются *эффекторами*. Среди эффекторов есть *ингибиторы*, уменьшающие активность, и *активаторы*, увеличивающие ее.

Ингибиторы — это, как правило, низкомолекулярные вещества; по механизму действия их делят на *конкурентные* и *неконкурентные*. К первым относятся вещества, молекулы которых похожи на молекулы субстрата; они способны сорбироваться на активном центре, но не способны к дальнейшим превращениям. Благодаря этому они блокируют активный центр и мешают молекулам субстрата образовывать комплекс. Иногда такие ингибиторы называют *изостерическими*. Ко вторым — неконкурентным ингибиторам — относят вещества, которые сорбируются не на активном центре молекулы фермента, а на других участках. Их молекулы не похожи на молекулы субстрата (в связи с этим такие ингибиторы называют также *аллостерическими*); они не мешают образованию фермент-субстратного комплекса, но препятствуют дальнейшим превращениям.

Некоторое количество ингибиторов, как правило, всегда присутствует в клетке, в связи с этим ферменты работают не на полную мощность.

Механизм действия активаторов менее ясен; скорее всего, они, взаимодействуя с ингибиторами, снимают торможение и тем увеличивают активность. Часто активность сильно повышается при образовании комплекса из нескольких одинаковых (или сходных) молекул фермента. В этом случае говорят, что фермент обладает четвертичной структурой.

Свойства фермента — его активность, специфичность, способность образовывать комплекс и взаимодействовать с ингибиторами — определяются его первичной структурой, т. е. последовательностью аминокислот в белковой цепи. Информация о первичной последовательности содержится в соответствующих участках ДНК и реализуется в процессе синтеза белка. Синтез происходит следующим образом (см. рис. 1.1). На некотором участке ДНК (структурном гене) образуется комплементарная молекула РНК, именуемая *информационной* (или *m-РНК*). Этот процесс носит название

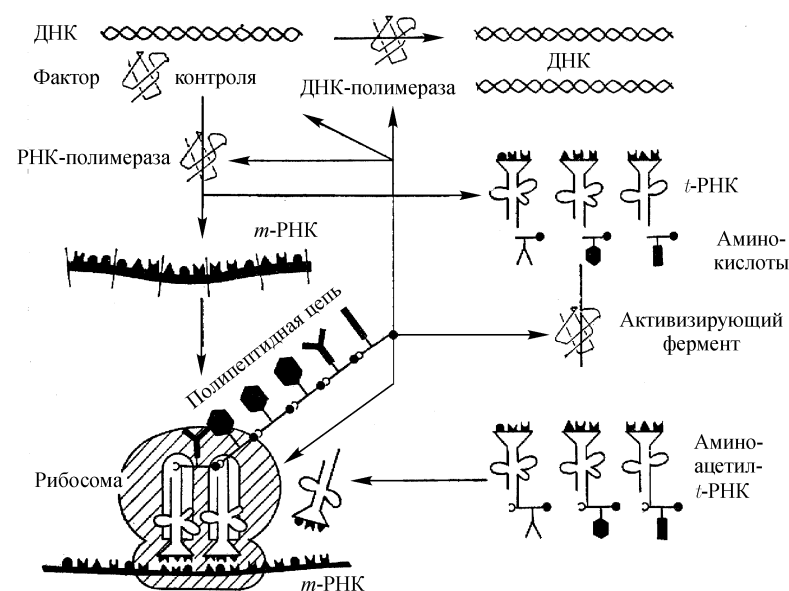


Рис. 1.1. Схема механизма трансляции в современной биосфере [21]

транскрипции. Далее, молекулы *m-РНК* прикрепляются к рибосоме, на которой с участием молекул транспортной РНК (*t-РНК*) происходит синтез белковой цепи. Последовательность аминокислот в ней определяется последовательностью нуклеотидов в *m-РНК* в соответствии с троичным кодом: три нуклеотида кодируют одну аминокислоту. Этот процесс носит название *трансляции*. Все процессы протекают с участием ферментов: транскрипцию осуществляют РНК-полимеразы, трансляцию — активизирующие ферменты и рибосомы. Последние можно рассматривать как ферменты большого размера (подробнее работа рибосом описана в [6]).

Регуляция синтеза белка осуществляется в процессе транскрипции: образование молекулы *m-РНК* на структурном гене происходит, только если предшествующий участок, называемый *геном-оператором* (или *опероном*), не заблокирован репрессором. Механизм репрессии в общих чертах напоминает механизм конкурентного ингибирования. Несколько подробнее мы рассмотрим эти процессы ниже.

В жизнедеятельности клетки участвует около тысячи различных ферментов, катализирующих столько же реакций. Представление о числе и

характере этих реакций дает схема так называемых *метаболических путей* (metabolic pathways) (см., например, [7]). Все реакции организованы во времени и пространстве, так что весь процесс от образования клетки до ее деления протекает удивительно слаженно. Кроме того, в зависимости от внешних условий (температуры, состава питательной среды и т. п.), относительная интенсивность процессов изменяется — клетка приспосабливается к этим условиям.

Управление процессами, организация их и приспособление к условиям — одна из главных задач клетки. Пространственная организация осуществляется за счет обособленности органелл и образования мембран. Многие ферментативные процессы протекают на мембранах, соответствующие ферменты встроены в мембраны. Организация процессов во времени и приспособление к внешним условиям осуществляются за счет двух типов регуляции. Условно их можно назвать грубым и тонким. Первый — регуляция содержания ферментов. Концентрация фермента определяется скоростями его синтеза и распада. О регуляции синтеза белков и *m*-РНК уже упоминалось выше; распад этих молекул осуществляется гидролитическими ферментами: протеазами и РНК-азами. Таким образом, регуляция скорости распада также сводится к уменьшению или увеличению содержания и активности ферментов. Изменение содержания ферментов происходит, когда возникает необходимость качественно изменить характер процесса — переключить на другой режим. Например, это имеет место при изменении питательной среды или при переходе к другой фазе развития¹.

Второй, «тонкий» способ регуляции связан с действием ингибиторов и активаторов на ферменты. При этом число и состав ферментов не меняются, но изменяется их активность. Весьма важную роль здесь играет объединение ферментов в так называемые *ферментативные системы*. Ферменты одной системы объединяет не только то, что они действуют последовательно, преобразуя начальный субстрат в конечный продукт, но и то, что, как правило, синтез их происходит одновременно и управляется одним опероном. В результате этого отношение их концентраций всегда одинаково (подробнее о ферментативных системах см., например, [1]). Регуляция активности всей системы также унифицирована; имеется один фермент, играющий регуляторную роль и определяющий скорость образования продукта для всей системы. Такая организация контроля сильно упрощает управление, она полностью соответствует принципу простоты, который мы обсудим ниже.

Приведенный обзор, разумеется, весьма краток и не полон. Некоторые из процессов, модели которых будут рассматриваться, мы обсудим ниже несколько подробнее.

¹О фазах развития клетки, или «жизненном цикле», см. § 3 главы 8.

§ 2. Особенности биологической кинетики

В этом параграфе мы обсудим, в чем общность и в чем разница моделей химических и биологических процессов.

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

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

Величины $F_i(x_1, x_2, \dots, x_n, t)$ — нелинейные функции динамических переменных x_i и времени t . 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 и их зависимость от динамических переменных x_i и времени t . Если процесс рассматривают при постоянных внешних условиях, то функции F_i явно от времени не зависят, система уравнений автономна и имеет вид

$$\frac{dx_i}{dt} = F_i(x_1, x_2, \dots, x_n) \quad (i = 1, 2, \dots, n). \quad (1.2)$$

Модели типа (1.2) 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 . Разность между притоком и оттоком пропорциональна вторым пространственным производным; динамические модели в этом случае состоят из систем уравнений в частных производных

$$\frac{dx_i}{dt} = F_i(x_1, x_2, \dots, x_n) + D_i(x_1, x_2, \dots, x_n)\Delta x_i \quad (i = 1, 2, \dots, n). \quad (1.3)$$

Здесь Δx_i — лапласиан — сумма вторых производных по всем пространственным координатам. В частности, когда процесс происходит в узком и длинном одномерном реакторе, $\Delta x_i = \partial^2 x_i / \partial r^2$, где r — координата, отсчитываемая вдоль реактора. Коэффициенты D_i — аналоги коэффициентов диффузии — в общем случае тоже могут зависеть от динамических переменных x_i . Отметим, что исследование моделей распределенных систем (1.3) всегда начинается с изучения соответствующих точечных систем, которые формально получаются при $D_i = 0$.

б) Если целью моделирования является изучение поведения системы в переменных (например, периодических) внешних условиях, 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.

Перечислим теперь существенные, на наш взгляд, различия химических и биологических моделей.

1. В химии в качестве динамических переменных, как правило, выступают концентрации реагирующих веществ. В биологии, в зависимости от задачи, используются различные динамические переменные: в биохимии — это концентрации, в микробиологии — число микроорганизмов или их суммарная биомасса, в экологии — численность вида и т. п. Отметим, что, так же, как и в химии, во всех перечисленных случаях смысл имеют только положительные значения переменных.

2. Химический процесс обычно разбивается на элементарные стадии, скорости которых зависят от динамических переменных достаточно просто, т. е. нелинейные функции $F_i(x_1, x_2, \dots, x_n)$ 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 [см., например, формулу (2.12)], и в большинстве моделей биохимических процессов правые части системы (1.2) представляют собой комбинации дробных функций.

3. В химии, строго говоря, имеют дело с кинетическими системами, в которых рассматриваются лишь элементарные акты взаимодействия, исключаяющие 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 большую 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 числа Авогадро $\approx 6 \cdot 10^{23}$. Это связано с масштабами процесса и размерами сферы реак-

ции. 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, *m*-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 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 двух уравнений.

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

§ 3. Элементы качественной теории динамических систем второго порядка

Мы рассмотрим здесь вкратце математические методы исследования систем обыкновенных дифференциальных уравнений типа (1.2), к которым сводятся точечные задачи биологической кинетики. 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, если при этом теория дает возможность предсказывать изменение характера поведения системы при изменении параметров. Качественная теория дифференциальных уравнений, основные определения и некоторые методы которой мы здесь вкратце изложим, как раз и позволяет, не решая самих уравнений, определять характер поведения системы¹.

Наиболее простая система, обладающая, однако, достаточно общими свойствами, — это динамическая система второго порядка. Именно поэтому в нашей книге всегда, когда это возможно, мы будем стараться сводить исследуемую систему более высокого порядка к двум уравнениям, так как основные свойства (устойчивость, автоколебательность и т. д.) при этом будут сохраняться.

Итак, рассмотрим динамическую систему второго порядка

$$\frac{dx}{dt} = P(x, y), \quad \frac{dy}{dt} = Q(x, y), \quad (1.4)$$

где P и Q — непрерывные функции своих переменных. Для качественного исследования оказывается удобным рассматривать x и y как координаты изображающей точки на фазовой плоскости. Решению уравнений (1.4)

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

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

$$\frac{dy}{dx} = \frac{Q(x, y)}{P(x, y)}, \quad (1.5)$$

полученного из (1.4) 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 (1.5). Исключение составляют лишь особые точки, в которых одновременно

$$P(x, y) = 0, \quad Q(x, y) = 0. \quad (1.6)$$

¹Для более подробного изучения качественной теории мы отошлем читателя к специальной литературе [8].

Угол наклона в этих точках не определен ($dy/dx = 0/0$), поэтому здесь может пересекаться несколько (и даже бесконечно много) интегральных кривых. Особые точки уравнения (1.5) соответствуют положениям равновесия системы (1.4) или, иначе говоря, стационарным состояниям. Решения (1.6)

$$x = \bar{x} = \text{const}, \quad y = \bar{y} = \text{const}$$

называются *стационарными значениями*.

Если уравнение (1.5) 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 уравнения $dy/dx = \text{const}$. Особый интерес представляют главные изоклины — горизонтальных и вертикальных касательных. Для изоклины горизонталей имеем

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

для изоклины вертикалей —

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

Отметим, что на пересечении главных изоклин располагаются особые точки.

В принципе, построив много изоклин, можно с большой точностью воспроизвести фазовый портрет, однако качественную оценку 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 движения вблизи положения равновесия. Разложив правые части системы (1.4) по степеням ξ и η — малых отклонений от стационарных значений $\bar{x}$ и $\bar{y}$ ($\xi = x - \bar{x}$, $\eta = y - \bar{y}$), получим линеаризованную систему

$$\begin{aligned} \frac{d\xi}{dt} &= \left. \frac{\partial P}{\partial x} \right|_{\bar{x}, \bar{y}} \xi + \left. \frac{\partial P}{\partial y} \right|_{\bar{x}, \bar{y}} \eta = a_{11}\xi + a_{12}\eta, \\ \frac{d\eta}{dt} &= \left. \frac{\partial Q}{\partial x} \right|_{\bar{x}, \bar{y}} \xi + \left. \frac{\partial Q}{\partial y} \right|_{\bar{x}, \bar{y}} \eta = a_{21}\xi + a_{22}\eta, \end{aligned} \quad (1.7)$$

где отброшены все члены, начиная с квадратичных по ξ и η .

Линейная система (1.7) имеет нетривиальное решение

$$\xi = \xi_0 e^{pt}, \quad \eta = \eta_0 e^{pt},$$

если p является корнем характеристического уравнения

$$\begin{vmatrix} a_{11} - p & a_{12} \\ a_{21} & a_{22} - p \end{vmatrix} = 0. \quad (1.8)$$

Значения p_1 и p_2 , полученные из решения уравнения (1.8), определяют характер движения вблизи особых точек исходной нелинейной системы (1.4), 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 и соответствующие типы особых точек.

1. Дискриминант характеристического уравнения

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

Оба корня p действительны. При этом могут быть следующие возможности.

а) $p_1 < 0, p_2 < 0$. Решение (1.7) 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, остальные фазовые траектории уходят в бесконечность, минуя особую точку. При этом фазовая плоскость делится сепаратрисами на отдельные участки с одинаковым поведением фазовых траекторий.

г) В случае когда один из корней $p_{1,2}$ равен нулю, для линейной системы (1.7) имеется на фазовой плоскости целая прямая равновесных состояний, в которую упираются остальные интегральные прямые, направление движения по которым определяется знаком отличного от нуля корня p . Исследование более высокого приближения показывает, что в нелинейной системе в этом случае могут существовать более сложные особые точки, такие, например, как седло-узел.

2. Дискриминант характеристического уравнения $D > 0$. Корни комплексно-сопряженные, обозначим их $p_{1,2} = -\delta \pm j\omega$. Снова возможны несколько случаев.

а) $\delta > 0$. В системе будут происходить затухающие колебания. На фазовой плоскости это соответствует семейству спиралей, накручивающихся на особую точку. Это устойчивый фокус.

б) $\delta < 0$ — неустойчивый фокус, соответствующий нарастающим по амплитуде колебаниям.

в) $\delta = 0$. В системе происходят незатухающие колебания; особая точка носит название центра. Фазовые траектории в этом случае — вложенные друг в друга эллипсы.

Значение параметра $\delta = 0$ является критическим, так как при переходе от положительных δ к отрицательным фазовый портрет качественно меняется (от устойчивого фокуса к неустойчивому). Это значение параметра называется бифуркационным. Сама же система при $\delta = 0$ [так же, как и в случае (1г) при обращении p в нуль] является, по определению Андронова, «негрубой» [8].

Остановимся особо на этом обстоятельстве. Математические модели только тогда хорошо описывают поведение реального физического объекта, когда они «устойчивы» по отношению к малым изменениям вида дифференциальных уравнений, отражающим малые изменения параметров системы. Именно такие системы в [8] были названы грубыми. В дальнейшем изложении при составлении моделей реальных биологических процессов мы всегда будем убеждаться в «грубости» этих моделей.

Перейдем теперь от исследования движений вблизи отдельной особой точки к построению траекторий системы на всей фазовой плоскости или в некоторой ее области, ограниченной условиями задачи (например, в положительном квадранте). При этом мы не будем рассматривать все возможные виды фазовых траекторий, а ограничимся теми, которые будут особенно часто встречаться в наших моделях и, конечно, удовлетворяют условию грубости.

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 автоколебания. На фазовой плоскости этим движениям соответствуют замкнутые траектории, охватывающие особую точку и называемые *предельными циклами*. Форма предельного цикла может меняться от эллиптической при гармонических колебаниях до почти прямоугольной или треугольной при релаксационных. Предельных циклов, окружающих данную точку, может быть несколько, причем устойчивые циклы (к которым изнутри и снаружи стремятся фазовые траектории) чередуются с неустойчивыми.

Итак, в грубой динамической системе могут существовать «стоки» и «источники» фазовых траекторий только в виде особых точек (типа узел или фокус) и предельных циклов. Существенную роль в построении фазовых портретов играют упоминавшиеся выше сепаратрисы седла. 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 определены 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. Системы, которые мы будем изучать в нашей книге, как правило, будут обладать довольно простой структурой фазового портрета. В том случае когда система обладает в положительном квадранте одной особой точкой, недостаточно исследовать только характер ее устойчивости, а обязательно 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. Если бесконечно удаленная точка устойчива, то это означает, что модель является явно некорректной и требует дальнейшего усовершенствования.

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. 4.2 (стр. 87). Устойчивыми узлами являются несимметричные точки 2 и 3, симметричная точка 1 — седло. Сепаратриса седла OO' делит фазовую плоскость на зоны притяжения точек 2 и 3. Важная особенность таких систем состоит в том, что они остаются сколь угодно долго в одном из устойчивых состояний, пока большое внешнее воздействие не «перебросит» изображаемую точку через сепаратрису (это будет в случае непосредственного воздействия на кинетические переменные).

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 времени 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. д.

§ 4. Методы упрощения систем кинетических уравнений

Упрощение математической модели заключается в уменьшении числа уравнений и вместе с этим числа параметров, определяющих поведение системы.

Как уже упоминалось, 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 состоят 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 (1.2) в виде

$$\varepsilon^2 \frac{dx_i}{dt} = F_i(x_1, \dots, x_n), \quad i = 1, \dots, l; \quad (1.9a)$$

$$\varepsilon \frac{dx_j}{dt} = F_j(x_1, \dots, x_n), \quad j = l+1, \dots, l+m; \quad (1.9б)$$

$$\frac{dx_k}{dt} = F_k(x_1, \dots, x_n), \quad k = l+m+1, \dots, n, \quad (1.9в)$$

т. е. расположить ее по степеням малого параметра ε при производной¹. Легко заметить, что коэффициенты ε и ε^2 фактически определяют скорости изменения концентраций x . В самом деле, систему (1.9) 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 $T_1 = \varepsilon^2$, $T_2 = \varepsilon$, $T_3 = 1$. 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 (1.9). Если же нас интересуют явления, происходящие в системе на средних временах $T_2 \sim \varepsilon$, то уравнения (1.9a) с постоянной времени ε^2 будут описывать очень быстрые процессы, а уравнения (1.9в), наоборот, — очень медленные,

¹Если в исходной системе можно выделить уравнения с множителями ε^{n_1} , ε^{n_2} и т. д. и при этом $n_1 > n_2 > \dots > 2$, то процесс редукции надо выполнять последовательно.

по сравнению с временем T_2 , 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 (1.9) снижается на $n - (l + m)$.

Оставшуюся систему $l + m$ уравнений можно редуцировать дальше. Поскольку T_1 — времена установления переменных x_i — много меньше характерного времени T_2 системы (1.9б), то эти переменные успеют достигнуть своих стационарных значений раньше, чем переменные x_j успеют заметно измениться [для этого, конечно, обязательно, чтобы система (1.9а), описывающая быстрые процессы, имела устойчивое стационарное состояние]. Заменяя теперь в уравнениях (1.9б) 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 Л. С. Понтрягина [9], А. Н. Тихонова и его учеников [10, 11]. Мы приведем здесь лишь формулировку известной теоремы Тихонова и обсудим ряд следствий из нее.

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

$$\varepsilon \frac{dx_p}{dt} = F_p(x_1, \dots, x_r, x_{r+1}, \dots, x_N), \quad p = 1, 2, \dots, r; \quad (1.10a)$$

$$\frac{dx_q}{dt} = F_q(x_1, \dots, x_r, x_{r+1}, \dots, x_N), \quad q = r + 1, \dots, N. \quad (1.10б)$$

Назовем систему (1.10а) присоединенной, (1.10б) — вырожденной.

Теорема. *Решение полной системы (1.10) стремится к решению вырожденной при $\varepsilon \rightarrow 0$, если выполняются следующие условия:*

а) решение $\bar{x}_1 = \varphi_1(x_1, \dots, x_N), \dots, \bar{x}_r = \varphi_r(x_1, \dots, x_N)$ — изолированный корень алгебраической системы

$$F_p(x_1, \dots, x_r, x_{r+1}, \dots, x_N) = 0, \quad p = 1, \dots, r \quad (1.11)$$

(в его ε -окрестности нет других корней);

б) решение $\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_r$ — устойчивая изолированная особая точка присоединенной системы (1.10а) при всех значениях $x_{r+1}, \dots, x_N$;

в) начальные условия $x_1^0, x_2^0, \dots, x_r^0$ 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 релаксационных автоколебательных процессов. Этот случай мы рассмотрим в гл. 12. Здесь же мы сделаем одно замечание, связанное с тем, что число начальных условий вырожденной системы меньше, чем полной: все начальные значения быстрых переменных оказываются «лишними» и никак не фигурируют в вырожденной системе. Теорема утверждает, что если выполнено условие (в), то результат не зависит от начальных условий для переменных присоединенной системы. Проследим на примере, как именно система теряет память о лишних начальных условиях.

Пусть имеем систему двух уравнений

$$\frac{dx}{dt} = P(x, y), \quad \varepsilon \frac{dy}{dt} = Q(x, y). \quad (1.12)$$

Здесь $P(x, y)$ и $Q(x, y)$ — нелинейные функции, ε — малый параметр.

Исследуем сначала поведение системы (1.12) на фазовой плоскости. Уравнение для фазовых траекторий будет

$$\frac{dy}{dx} = \frac{Q(x, y)}{\varepsilon P(x, y)}. \quad (1.13)$$

Проведем главные изоклины системы: изоклину вертикалей, уравнение которой $P(x, y) = 0$, и изоклину горизонталей — $Q(x, y) = 0$. Предположим, что эти кривые имеют в положительном квадранте одну точку пересечения $(\bar{x}, \bar{y})$ и эта точка устойчива (рис. 1.2). Траектории системы в любой точке плоскости, за исключением окрестности линии $Q(x, y) = 0$, имеют наклон $dy/dx \sim \varepsilon^{-1}$, т. е. расположены почти вертикально. На рисунке линии со стрелками схематически изображают ход интегральных кривых.

Рассмотрим движение в точку $(\bar{x}, \bar{y})$ из разных начальных точек (1, 2 и 3 на рис. 1.2). Скорость движения по вертикальному участку порядка ε^{-1} . При приближении к линии $Q = 0$ скорость движения уменьшается и вдоль

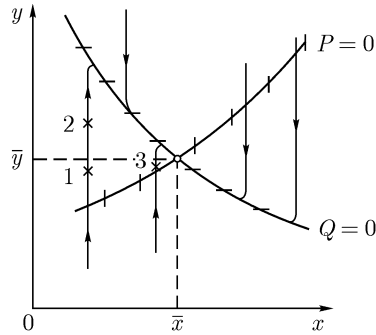


Рис. 1.2. Фазовый портрет системы (1.12)

этой изоклины точка движется со скоростью порядка единицы. Поэтому время движения из точек 1 и 2, отличающихся только начальными значениями y^0 , будет практически одно и то же и траектории будут отличаться лишь в течение времени $\sim \varepsilon$. Если же рассмотреть движение из точки 3, в которой задано другое начальное значение x^0 , то траектория будет сильно отличаться от первых двух и время движения по ней будет существенно меньше. Отсюда следует, что для описания поведения системы в течение времени $t \gg \varepsilon$ существенны лишь начальные значения x^0 и не существенны начальные значения y^0 .

Применим теперь к системе (1.12) теорему Тихонова и сопоставим результаты с проведенным качественным исследованием. Будем считать, что $P(x, y)$ и $Q(x, y)$ таковы, что условия (а)–(г) выполнены. Присоединенной системой будет в нашем случае второе уравнение (1.12). Его стационарное состояние определяется уравнением $Q(x, y) = 0$, корень которого

$$y = \tilde{y}(x). \quad (1.14)$$

Эта функция, как мы уже знаем, представляет собой изоклину горизонталей. Подставляя (1.14) в первое из уравнений системы (1.12), получаем вырожденную систему, сводящуюся к уравнению

$$\frac{dx}{dt} = P(x, \tilde{y}(x)). \quad (1.15)$$

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 вообще 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:

$$\frac{dx}{dt} = y, \quad \frac{dy}{dt} = -x + \delta(1 - z)y, \quad \varepsilon \frac{dz}{dt} = -z + x^2. \quad (1.16)$$

При $\varepsilon = 0$ из (1.16) получается классическая система уравнений Ван-дер-Поля, которая описывает автоколебания переменной $x(t)$ [или $y(t)$] [12, 13] и неоднократно будет нами использоваться в дальнейшем изложении. На плоскости переменных x, y система Ван-дер-Поля имеет фазовый портрет, схематически изображенный на рис. 1.3. Особая точка O — неустойчивый фокус; жирная замкнутая кривая — устойчивый предельный цикл, на который извне и изнутри навиваются по спиралям траектории движения изображающей точки.

Пусть теперь $\varepsilon \neq 0$, но $\varepsilon \ll 1$ и $\varepsilon \ll \delta$. Это значит, что время установления переменной z в системе (1.16) много меньше всех прочих характерных времен системы. В трехмерном пространстве присоединенное уравнение будет

$$\frac{dz}{dt} = -z + x^2, \quad (1.17)$$

стационарное решение которого — парабола $z = x^2$. В трехмерном пространстве предельный цикл системы (1.16) будет расположен на параболической поверхности $z = x^2$. Проекция пространственного предельного цикла на плоскость xy будет приблизительно совпадать с предельным циклом системы при $\varepsilon = 0$ (рис. 1.4).

Пусть изображающая точка оказывается сбивой с трехмерного предельного цикла. Так как присоединенное уравнение (1.17) имеет устойчивое решение при всех действительных x , то точка снова попадает на поверхность $z = x^2$. Это произойдет практически мгновенно из-за малости ε , после чего точка снова будет двигаться по пространственным спиралям, расположенным на этой поверхности, приближаясь к предельному циклу.

В последнем примере теорема Тихонова практически позволяет вместо исследования движения изображающей точки в пространстве провести его в плоскости xy .

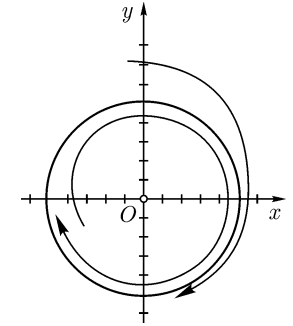


Рис. 1.3. Фазовый портрет системы Ван-дер-Поля на плоскости xy

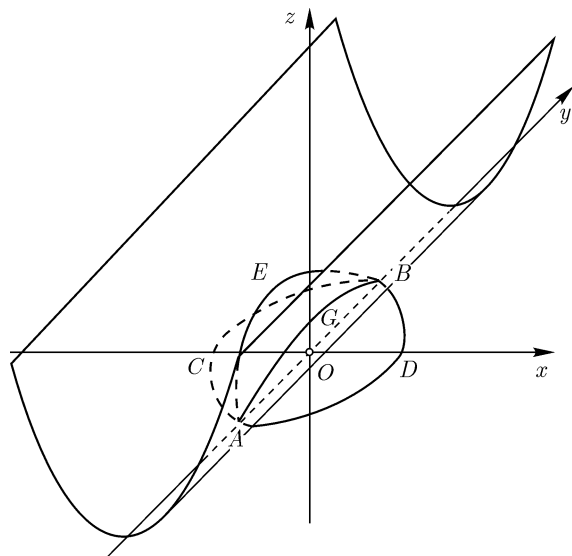


Рис. 1.4. Пространственный предельный цикл — кривая $AEBG$ на поверхности $z = x^2$. Кривая $ACBD$ — проекция $AEBG$ — предельный цикл в плоскости xy

§ 5. Проблема автокатализа

Итак, теорема Тихонова (или метод стационарных концентраций) позволяет уменьшить число уравнений кинетической модели, если в системе можно выделить уравнения с малым параметром при производной. Очевидно, что обратная задача — поставить в соответствие вырожденной системе полную — неоднозначна. Однако иногда может быть необходимо дополнить модель «быстрыми» переменными так, чтобы полученная полная система удовлетворяла определенным требованиям. Например, хорошо известно, что «биологические» модели, как правило, содержат члены, описывающие авторепродукцию. С другой стороны, чисто «химические» кинетические системы не допускают наличия автокаталитических членов. Поэтому представляет интерес вопрос: можно ли любой наперед заданной вырожденной системе сопоставить полную систему «химического» типа? По существу, здесь идет речь о сводимости биологических моделей к химическим. Эта проблема подробно обсуждается в работах М. Д. Корзухина и

А. М. Жаботинского [14–16]. Мы здесь приведем формулировку общей теоремы, доказанной Корзухиным, и рассмотрим один частный пример.

Прежде всего надо точно определить, что мы называем химической системой. Система кинетических уравнений, учитывающих взаимодействия не выше второго порядка,

$$\frac{dx_i}{dt} = \sum_{k=1}^n \beta_i^k x_k + \sum_{k,l=1}^n \gamma_i^{kl} x_l x_k \quad (i = 1, 2, \dots, n), \quad (1.18)$$

будет называться закрытой химической, если:

- а) все величины x_i имеют смысл концентраций и, следовательно, положительны;
- б) в системе нет автокаталитических членов, т. е. все коэффициенты $\beta_i^i \leq 0$, $\gamma_i^{il} \leq 0$, $\gamma_i^{ii} \leq 0$;
- в) выполняется равенство

$$\sum_{i=1}^n \rho_i x_i = \text{const}, \quad (1.19)$$

где коэффициенты ρ_i имеют смысл молекулярных весов веществ x_i . Выражение (1.19) является известным законом сохранения масс, в открытых системах это условие не выполняется. В таких случаях формально всегда можно доопределить систему до «закрытой», введя в рассмотрение резервуар соответствующих молекул.

Теорема.¹ *Всегда можно построить химическую систему кинетических уравнений, поведение которой сколь угодно точно совпадает с поведением заданной системы:*

$$\frac{dx_j}{dt} = \Psi_j(x_1, x_2, \dots, x_n), \quad (1.20)$$

где $\Psi_j(x_i)$ — любые полиномы с целыми неотрицательными степенями ($j, i = 1, 2, \dots, n$).

Мы не будем приводить доказательство теоремы ввиду его громоздкости (один из важных примеров рассмотрим ниже). Справедливость утверждения не вызывает сомнения. Действительно, в противном случае мы должны были бы утверждать, что в биологии действуют особые законы,

¹Ее доказательство принадлежит М. Д. Корзухину, см. [14–16, 22].

не сводимые к законам физической химии. В связи с этим, несмотря на отсутствие строгого доказательства, можно, по-видимому, утверждать, что теорема справедлива и в более широком классе функций Ψ_j , в частности — в случае дробно-целых функций, фигурирующих в ферментативной кинетике.

В качестве примера рассмотрим автокаталитическую реакцию, описывающую экспоненциальное размножение:

$$\frac{dx}{dt} = x. \quad (1.21)$$

Уравнение (1.21) — не химическое. Сопоставим ему систему более высокого порядка так, чтобы она, во-первых, удовлетворяла всем требованиям, предъявляемым к химическим системам, и, во-вторых, чтобы одно из ее решений достаточно хорошо совпадало бы с решением (1.21).

Например, «размножение» молекул X можно представить с помощью двух биомолекулярных реакций, включающих некоторые исходные вещества A и B , промежуточные вещества X_1 и X_2 и конечный продукт C . Изобразим эти реакции символически так, как это принято в химии¹:



Система кинетических уравнений, соответствующая этим реакциям, имеет вид:

$$\begin{aligned} \frac{dA}{dt} &= -k_1AX_1, & \frac{dB}{dt} &= -k_2BX_2, & \frac{dC}{dt} &= k_2BX_2, \\ \frac{dX_1}{dt} &= -k_1AX_1 + k_2BX_2, & \frac{dX_2}{dt} &= 2k_1AX_1 - k_2BX_2. \end{aligned} \quad (1.22)$$

Легко проверить, что система (1.22) является замкнутой химической системой. Закон сохранения масс получится автоматически при сложении всех левых и правых частей уравнений:

$$\frac{d}{dt}(A + B + C + X_1 + X_2) = 0.$$

¹Здесь, как и в дальнейшем, мы будем сами вещества и их концентрации обозначать одинаковыми символами (большими латинскими буквами). Маленькими буквами над стрелками обозначены константы скоростей соответствующих реакций.

Пусть запасы (или начальные концентрации) резервуарных переменных A и B очень велики¹, так что они практически не расходуются: $A = \text{const}$ и $B = \text{const}$, причем A и B выбраны так, что отношение

$$k_1A/k_2B = \varepsilon \quad (1.23)$$

— малый параметр. Введем новое время $t' = k_1At$. Тогда уравнения для X_1 и X_2 системы (1.22) примут вид:

$$\frac{dX_1}{dt'} = -X_1 + \frac{1}{\varepsilon}X_2, \quad \frac{dX_2}{dt'} = 2X_1 - \frac{1}{\varepsilon}X_2.$$

Полагая, далее, $Y = X_2/2$, получим:

$$\frac{dX_1}{dt'} = -X_1 + \frac{2}{\varepsilon}Y, \quad \frac{dY}{dt'} = X_1 - \frac{1}{\varepsilon}Y. \quad (1.24)$$

Покажем теперь, что при $\varepsilon \rightarrow 0$ решение $X_1(t')$ системы (1.24) совпадает с решением $x(t)$ уравнения (1.21). Для этого приведем систему (1.24) к виду (1.10), умножив оба уравнения на ε . Получим:

$$\varepsilon = \frac{dX_1}{dt'} = -\varepsilon X_1 + 2Y, \quad \varepsilon \frac{dY}{dt'} = \varepsilon X_1 - Y.$$

Введем новую переменную $X_3 = \varepsilon X_1$. Тогда имеем:

$$\frac{dX_3}{dt'} = -X_3 + 2Y, \quad \varepsilon \frac{dY}{dt'} = X_3 - Y. \quad (1.25)$$

Присоединенное уравнение этой системы

$$\frac{dY}{dt'} = X_3 - Y$$

имеет устойчивую особую точку $Y = X_3$. В самом деле,

$$Y(t) = X_3 + c \exp(-t/\varepsilon),$$

т. е. Y быстро стремится к X_3 при любых значениях c . (Напомним, что в присоединенной системе X_3 — уже не функция времени, а параметр.)

¹Именно поэтому переменные A и B названы резервуарными. Интересно отметить, что при условии $A = \text{const}$ и $B = \text{const}$ система (1.22) формально уже будет описывать не биомолекулярные взаимодействия, а реакции первого порядка.

Таким образом, соблюдаются все условия теоремы Тихонова и вместо системы (1.25) при $\varepsilon \rightarrow 0$ можно записать систему

$$\frac{dX_3}{dt'} = -X_3 + 2Y, \quad Y = X_3 \quad (1.26)$$

или, переходя снова к переменной X_1 , получить исходное автокаталитическое уравнение:

$$dX_1/dt' = X_1.$$

Итак, чтобы поддерживался автокаталитический процесс, должны существовать «неисчерпаемые» источники строительных материалов для веществ X_1 , X_2 . На самом деле, система (1.24) моделирует автокаталитическую систему (1.22) лишь на временах $t < 1/\varepsilon$. Ясно, что за очень большие промежутки времени даже огромные запасы веществ A и B должны израсходоваться. Отметим также, что побочным продуктом автокатализа является вещество C .

Мы обсудили эту задачу столь подробно, поскольку автокатализ лежит в основе автоколебательных, триггерных и многих других моделей, играющих важную роль в биологии.

§ 6. Принцип простоты и его биологическое значение

Методы упрощения кинетических систем, которые обсуждались в § 4, можно использовать, только если разница характерных скоростей или времен отдельных стадий процесса T_1 , T_2 и т. д. достаточна велика; это значит, что неравенства $T_1 \gg T_2 \gg T_3 \gg \dots$ выполняются с большим запасом. Эти неравенства далее мы будем называть *временной иерархией*. То, что временная иерархия свойственна биологическим объектам, представляется нам не случайным. Дело в том, что системы с временной иерархией обладают рядом преимуществ.

а) Временная иерархия позволяет упростить математическую модель и уменьшить число независимых переменных. Это возможно потому, что и в реальном объекте (а не только в модели) число независимых переменных меньше числа промежуточных стадий. Уменьшение числа независимых переменных облегчает задачу управления системой и контроля над ней.

б) При редукции математической модели уменьшается и число независимых параметров. При этом каждый из оставшихся параметров становится комбинированным, т. е. представляет собой комбинацию нескольких параметров исходной полной системы. Обсудим, к каким эффектам приводит

это обстоятельство. Для этого сравним две системы: одну без временной иерархии и другую, обладающую ею и, следовательно, имеющую меньшее число независимых параметров. В первом случае изменение любого параметра полной системы может привести к существенным и различным изменениям во всей кинетике процесса. Во втором случае изменение сразу нескольких параметров исходной системы может привести к одному и тому же изменению в укороченной системе. Ясно, что такие свойства выгодны биологическому объекту: они повышают адаптивность и уменьшают число главных регулирующих параметров.

Оба упомянутых обстоятельства (а) и (б) сводятся к тому, что уменьшается информация, необходимая и достаточная для эффективного управления процессом. Для биологических систем задача управления процессом — одна из важнейших, и поэтому упрощение управления без потерь его эффективности представляется биологически выгодным.

Таким образом, временная иерархия, являющаяся основой упрощения системы, выгодна как самим биологическим объектам, так и людям, изучающим эти объекты. Цели природы, создающей биологические объекты, и наша цель — изучение их — в данном случае совпадают. В результате длительной эволюции отобраны и выжили наиболее простые и надежные в управлении биологические объекты и процессы (при условии, разумеется, что они выполняют свои функции). Это положение можно назвать принципом простоты.

Подчеркнем, что это относится только к биологическим объектам, поскольку основывается на целесообразности их устройства, возникшего в результате эволюции и отбора. В неживой природе, в частности в химических реакциях в неорганическом мире, это свойство, вообще говоря, не обязательно имеет место.

Возникает ситуация, которая, на первый взгляд, может показаться парадоксальной: биологические системы устроены более просто, чем неббиологические. Это не значит, что они содержат меньше элементарных промежуточных стадий; это значит, что они всегда могут быть сведены к достаточно простой системе, содержащей меньшее число уравнений, переменных и параметров, чем неббиологические системы.

В последнее время принцип простоты в той или иной форме используется в различных разделах биофизики. В проблеме моделирования нервных сетей известен принцип «минимального действия»¹, который сформулировал М. Л. Цетлин [17]. Суть его сводится к тому, что каждая клетка испытывает минимальное влияние со стороны соседних клеток. Близко к этому

¹К принципу механики того же названия он не имеет прямого отношения.

примыкает принцип оптимальности конструкции биологических систем, выдвинутый Рашевским [18].

В биологической кинетике [19,20] принцип простоты означает, что модель процесса должна содержать минимальное число уравнений. Вместе с тем, число уравнений должно быть достаточным для описания главной функции процесса. Большинство успешных моделей содержит два или три уравнения. Ниже мы будем рассматривать модели, в которых упрощение уже проведено или проводится в процессе исследования и число уравнений сведено до минимально необходимого. Отметим, что имеется очень большое число работ, в которых отсутствует предварительный анализ исходной системы и ее упрощение. Полная система решается сразу на аналоговой (или цифровой) вычислительной машине, и коэффициенты ее подбираются так, чтобы решение описывало поведение моделируемого объекта. При таком подходе из-за обилия коэффициентов и уравнений не удается исследовать все возможные режимы поведения системы и границы между ними (т. е. провести бифуркационный анализ). В таких моделях, как правило, имеет место явление переполнения информацией, которое не позволяет ни предсказать свойства моделируемого объекта, ни описать их достаточно полно.

Возникает ситуация, опять же на первый взгляд парадоксальная. Казалось бы, исследование упрощенной (и поэтому приближенной) модели не может дать больше, чем исследование полной модели; точный результат всегда полнее и «лучше» приближенного. В данном случае наоборот — приближенное решение оказывается полнее «точного». Дело в том, что по указанным выше причинам «точное» решение удастся получить лишь в отдельных частных случаях (при определенных наборах коэффициентов), которые не дают представления о поведении системы в достаточно широкой области параметров. В то же время упрощенная система, как правило, допускает исследование в широкой области параметров.

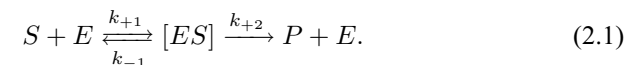
ГЛАВА 2

Избранные вопросы ферментативной кинетики

§ 1. Простейшие ферментативные процессы

В качестве примера использования временной иерархии и теоремы Тихонова мы рассмотрим простейшие ферментативные реакции. Мы покажем, каким образом возникают характерные в биохимической кинетике дробные функции, о которых шла речь выше, и продемонстрируем процедуру выделения малого параметра, играющую важную роль в моделировании. Мы покажем также, что первым шагом в исследовании конкретной динамической системы является приведение ее к безразмерному виду так, чтобы все переменные в заданном интервале их изменения были одного порядка. Только после «обезразмеривания» можно выделить и сравнить между собой характерные времена в различных уравнениях системы. Дело в том, что в реальных химических реакциях концентрации разных веществ могут отличаться очень сильно, поэтому, как мы увидим ниже, величины размерных констант скоростей еще не определяют быстроту изменения переменных. На примере простейшей ферментативной реакции это будет видно особенно ясно.

Реакция переработки субстрата S в продукт P с помощью фермента E предполагается состоящей из двух стадий: обратимого образования фермент-субстратного комплекса $[ES]$ и распада этого комплекса с образованием продукта P и возвратом фермента E обратно в сферу реакции. Схема этой реакции:



Обычно обратная реакция $P + E \xrightarrow{k_{-2}} [ES]$ имеет очень малую скорость, поэтому мы ее не учитываем.

Примем, что имеется приток субстрата S интенсивности ν . Тогда можно записать систему кинетических уравнений, соответствующих схеме (2.1):

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= -k_{+1}SE + k_{-1}[ES] + \nu, \\ \frac{dE}{dt} &= -k_{+1}SE + k_{-1}[ES] + k_{+2}[ES], \\ \frac{d[ES]}{dt} &= k_{+1}SE - k_{-1}[ES] - k_{+2}[ES], \\ \frac{dP}{dt} &= k_{+2}[ES].\end{aligned}\quad (2.2)$$

Примем, что концентрации веществ выражены в молях на литр, параметры k_{-1} и k_{+2} имеют размерность сек^{-1} , $k_{+1} - \text{сек}^{-1}(\text{моль/л})^{-1}$, $\nu - (\text{моль/л})\text{сек}^{-1}$.

Система (2.2) допускает тривиальное упрощение: складывая второе и третье уравнения, видим, что $d(E + [ES])/dt = 0$; отсюда следует, что

$$E + [ES] = \text{const} = E_0, \quad (2.3)$$

где E_0 — начальная концентрация фермента. Равенство (2.3) представляет собой условие сохранения в процессе реакции общего числа молекул фермента — свободных и связанных в комплексе. Таким образом, одно из уравнений системы (2.2), например второе, можно заменить алгебраическим равенством (2.3). Первое и третье уравнения тогда примут вид:

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= -k_{+1}S(E_0 - [ES]) + k_{-1}[ES] + \nu, \\ \frac{d[ES]}{dt} &= k_{+1}E_0S - [ES](k_{-1} + k_{+2} + k_{+1}S).\end{aligned}\quad (2.4)$$

Система (2.4) является замкнутой и не содержит переменной P . Это значит, что четвертое уравнение в (2.2) описывает так называемый *ведомый процесс*, скорость которого целиком определяется решением (2.4).

Приведем систему (2.4) к безразмерному виду. Это можно сделать несколькими способами. Например, в качестве характерных масштабов можно выбрать стационарные концентрации субстрата и фермент-субстратного комплекса. Приравнявая нулю правые части (2.4), находим стационарные концентрации (отметим их черточками сверху):

$$\bar{S} = K_m \nu / (k_{+2}E_0 - \nu), \quad \bar{[ES]} = \nu / k_{+2}, \quad (2.5)$$

где

$$K_m = (k_{-1} + k_{+2})/k_{+1}.$$

Отметим, что условие $\bar{S} > 0$ накладывает ограничение на константы: $k_2 E_0 > \nu$.

Введем переменные:

$$x = [ES]/\bar{[ES]}, \quad y = S/\bar{S}.$$

Если процесс протекает вблизи стационарного состояния, переменные x и y заведомо порядка единицы. Запишем уравнения (2.4) в новых переменных:

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= \frac{1}{T_x} [ay - x(a - 1 + y)], \\ \frac{dy}{dt} &= \frac{1}{T_y} [-y(a - x) + bx + (a - b - 1)].\end{aligned}\quad (2.6)$$

Здесь введены параметры

$$\begin{aligned}a &= E_0/\bar{[ES]} = E_0 k_{+2}/\nu, \quad b = k_{-1}(a - 1)/(k_{-1} + k_{+2}), \\ T_x &= (k_{+1}\bar{S})^{-1}, \quad T_y = (k_{+1}\bar{[ES]})^{-1}.\end{aligned}$$

Оценим порядки величин, входящих в (2.6). Концентрации субстратов обычно бывают одного порядка с константой K_m : $\bar{S} \approx K_m \approx 10^{-2}$ моль/л; концентрации ферментов на много порядков ниже: $\bar{[ES]} \approx E_0 \approx 10^{-6}$ моль/л. Поэтому параметры a и b будут порядка единицы¹, времена же T_x и T_y существенно различны, и отношение T_x/T_y может служить в качестве малого параметра:

$$\varepsilon = T_x/T_y = \bar{[ES]}/\bar{S} \approx 10^{-4}. \quad (2.7)$$

Введем безразмерное время $t' = t/T_y$. Тогда уравнения (2.4) приобретут канонический вид:

$$\begin{aligned}\varepsilon \frac{dx}{dt'} &= ay - x(a - 1 + y), \\ \frac{dy}{dt'} &= -y(a - x) + bx + (a - b - 1).\end{aligned}\quad (2.8)$$

¹ Отметим, что параметр a больше единицы во всей области, где существует стационарный режим (т. е. $\bar{S} > 0$).

В терминах теоремы Тихонова первое уравнение системы (2.8) можно рассматривать как присоединенное, а второе — как вырожденное. В соответствии со стандартной процедурой исследуем прежде всего устойчивость стационарного состояния присоединенного уравнения. Рассматривая y как параметр, найдем стационарное значение $\bar{x} = ay/(a - 1 + y)$. Введем новую переменную $\xi = x - \bar{x}$ и, ограничиваясь малыми отклонениями от стационарного значения, запишем линеаризованное уравнение

$$\varepsilon = \frac{d\xi}{dt'} = -(a - 1 + y)\xi. \quad (2.9)$$

Решение его

$$\xi = \xi_0 \exp\{-(a - 1 + y)t'/\varepsilon\},$$

т. е. отклонение от стационарного значения стремится к нулю при всех положительных значениях y (как уже упоминалось, $a > 1$); следовательно, точка $\bar{x}$ устойчива. Таким образом, условия применимости теоремы выполнены, и первое, «быстрое», дифференциальное уравнение в (2.8) мы имеем право заменить алгебраическим соотношением

$$x = ay/(a - 1 + y) \quad (2.10)$$

или, возвращаясь к размерным переменным,

$$[ES] = E_0 S/(K_m + S). \quad (2.11)$$

Это хорошо известное выражение носит название формулы Михаэлиса–Ментен. Величина K_m имеет размерность концентрации и называется *константой Михаэлиса*.

Запишем теперь второе, «медленное» уравнение системы (2.8) в размерных переменных:

$$\frac{dS}{dt} = -\frac{k_{+2}E_0S}{K_m + S} + \nu. \quad (2.12)$$

Это уравнение характерно тем, что содержит неполиномиальную нелинейность в правой части.

Рассмотрим теперь случай, когда скорость притока субстрата $\nu = 0$ и, следовательно, не существует конечного стационарного значения для S . Оказывается, тем не менее, что и в этом случае соотношение (2.11) будет справедливо. Примем теперь в качестве характерных масштабов для концентраций величину E_0 и константу Михаэлиса K_m . Обозначив

$$x = [ES]/E_0, \quad y' = S/K_m, \quad t' = tE_0k_{+1},$$

получим из (2.4) при $\nu = 0$:

$$\begin{aligned} \varepsilon \frac{dx}{dt'} &= y' - x(1 - y'), \\ \frac{dy'}{dt'} &= -y'(1 - x) + \frac{k_{-1}}{k_{+1}K_m}x, \end{aligned} \quad (2.13)$$

где $\varepsilon = E_0/K_m \ll 1$.

Условия применимости теоремы Тихонова будут выполнены в области переменных, где $x \sim y \sim 1$. Правда, в эту область в данном случае не попадает стационарная точка (поскольку при $\nu = 0$ имеем $\bar{y} = 0$, $\bar{x} = 0$). Это, однако, не существенно, поскольку по условиям применимости теоремы требуется только существование устойчивого стационарного состояния присоединенной системы, в которой y фигурирует как параметр. Используя теорему и возвращаясь к размерным переменным, снова получаем закон Михаэлиса (2.11).

Мы специально остановились столь подробно на выводе уравнения (2.11) не только потому, что это один из важнейших законов биохимии. На этом примере видна также роль перехода к безразмерным величинам. Подчеркнем, что в данном случае малый параметр ε возникает не за счет разной скорости реакции [в системе (2.4) как в первом, так и во втором уравнениях параметры k_{-1} и k_{+1} , имеющие смысл скорости, вообще говоря, могут быть одного порядка], а за счет различия стационарных концентраций.

Возвращаясь к исходной системе (2.2), можем написать выражение для скорости вводимого процесса — образования продукта:

$$\frac{dP}{dt} = k_{+2}[ES] = \frac{k_{+2}E_0S}{K_m + S}. \quad (2.14)$$

При $S \ll K_m$ скорость образования продукта линейно зависит от S ; при увеличении концентрации субстрата эта скорость не увеличивается бесконечно, а стремится к максимальному значению, равному

$$\left(\frac{dP}{dt}\right)_{\max} = k_{+2}E_0. \quad (2.15)$$

При этом $[ES] \rightarrow E_0$, т. е. все молекулы фермента насыщены субстратом. Коэффициент k_{+2} показывает, сколько молекул субстрата может переработать одна молекула фермента в единицу времени; его называют числом

оборотов фермента. При $S = K_m$ скорость образования продукта равна половине максимальной и фермент загружен наполовину.

В живой клетке реальные концентрации веществ и константы Михаэлиса соответствующих ферментативных реакций, как правило, одного порядка. Это, по-видимому, не случайно; как увидим ниже, эффект насыщения ферментативных реакций играет важную роль в регуляции.

Не приводя подробных выкладок, запишем выражение для скорости ферментативной реакции в присутствии конкурентного ингибитора (взаимодействующего только со свободным ферментом). Оно получается также с помощью теоремы Тихонова и имеет вид:

$$\frac{dP}{dt} = \frac{k_{+2}E_0S}{K_m + S + I/K_i}. \quad (2.16)$$

Величина K_i — ингибиторная константа, она учитывает сродство ингибитора I к ферменту E .

В присутствии неконкурентного (аллостерического) ингибитора, одинаково сильно взаимодействующего как со свободным ферментом, так и с комплексом, скорость реакции равна

$$\frac{dP}{dt} = \frac{k_{+2}E_0S}{(K_m + S)(1 + I/K_i)}. \quad (2.17)$$

В общем случае выражение для скорости достаточно громоздко, и мы его приводить не будем. Подробный вывод его [равно как и формул (2.16) и (2.17)] можно найти, например, в монографии Яковлева [1].

Выражения (2.14), (2.16) и (2.17) представляют собой дробно-линейные функции. Это связано с тем, что в рассмотренных простейших случаях предполагалось, что с ферментом взаимодействует только одна молекула субстрата (или ингибитора). Нередки случаи, в которых фермент способен взаимодействовать сразу с несколькими молекулами, причем реакция протекает достаточно быстро только при многократном одновременном взаимодействии (так называемый *кооперативный эффект*, рассмотренный, например, в [2]). В этих случаях скорость реакции также выражается в виде дроби, однако как в числителе, так и в знаменателе появляются квадратичные (и более высокого порядка) члены. Причина появления дроби — та же, что и в рассмотренном случае: при $S \rightarrow \infty$ должно наступать насыщение фермента.

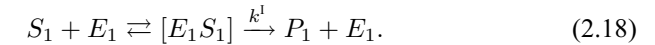
Наконец, важную роль играет случай, в котором избыток субстрата оказывает на фермент угнетающее действие, действует как ингибитор. В этом

случае скорость реакции представляется в виде дроби, порядок знаменателя которой старше числителя.

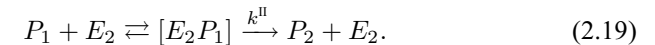
§ 2. Определяющее звено в системе ферментативных реакций

В живой клетке обычно ферментативные реакции существуют не изолированно, а образуют разветвленные цепи. Процесс переработки начального субстрата в конечный продукт протекает обычно в несколько стадий и катализируется целой ферментативной системой. Замечательной особенностью таких систем является «принцип узкого места», который утверждает, что все реакции одной цепи регулируются в каждый данный момент в одном, определяющем звене. Остальные звенья никак не влияют на скорость выхода конечного продукта. Мы уже упоминали, что этот принцип — всё или ничего — имеет очень важное значение для систем управления в биологии. Следуя [3], мы покажем, как он осуществляется в цепочке ферментативных реакций.

Рассмотрим сначала неразветвленную цепь из двух ферментативных реакций. Пусть в первой реакции субстрат S_1 переходит в продукт P_1 , причем реакция катализируется ферментом E_1 и тормозится неконкурентно ингибитором I_1 :



Пусть продукт P_1 является субстратом для следующей ферментативной реакции (катализируемой ферментом E_2 и тормозящейся ингибитором I_2):



Ради упрощения записи мы не приводим схем реакций для ингибиторов, а также не указываем констант скоростей у всех стрелок в схемах (2.18) и (2.19). Мы также не будем приводить громоздкую систему уравнений, описывающую кинетику рассматриваемого процесса, а воспользуемся результатами предыдущего параграфа.

Согласно формуле (2.14) скорость прироста продукта за счет первой реакции будет равна

$$\left(\frac{dP_1}{dt}\right)_1 = \frac{k^I E_{01} S_1}{(K^I + S_1)(1 + I_1/K_i^I)}, \quad (2.20)$$

где E_{01} — суммарная концентрация фермента E_1 , K_i^I и K^I — константы ингибирования и Михаэлиса для первой реакции. Скорость убыли продукта P_1

за счет второй реакции будет равна

$$\left(\frac{dP_1}{dt}\right)_{\text{II}} = -\frac{k^{\text{II}} E_{02} P_1}{(K^{\text{II}} + P_1)(1 + I_2/K_i^{\text{II}})}. \quad (2.21)$$

Здесь E_{02} , K_i^{II} , K^{II} — соответствующие константы второй реакции.

Заметим теперь, что для того, чтобы система реакций могла «работать» в стационарном режиме, необходимо учесть либо возможность обратной реакции $P_1 + E_1 \rightarrow [E_1 S_1]$, либо возможность ухода продукта P_1 из сферы реакции. Действительно, если последовательные реакции протекают стационарно, то должно иметь место равенство $(dP_1/dt)_I = -(dP_1/dt)_{\text{II}}$. Однако если, например, скорость первой реакции больше скорости второй реакции, то стационарные условия не выполняются. При этом продукт P_1 будет неограниченно накапливаться в среде. Именно в связи с этим допустим, что продукт P_1 имеет слабый отток. В этом случае в уравнении для P_1 необходимо учесть член типа

$$\left(\frac{dP_1}{dt}\right)_{\text{отток}} = -\gamma P_1. \quad (2.22)$$

Отметим заранее, что эффект определяющего звена (т. е. полная независимость скорости образования конечного продукта P_2 от скорости реакции, не находящейся в минимуме) имеет место при условии, что коэффициент γ мал по сравнению с числами оборотов ферментов E_1 и E_2 :

$$\gamma \ll k^I, \quad \gamma \ll k^{\text{II}}.$$

Выпишем теперь уравнение баланса продукта P_1 в стационарных условиях. Суммарная скорость dP_1/dt при этом равна нулю, т. е.

$$Q_1 - \gamma P_1 - \frac{P_1 Q_2}{K^{\text{II}} + P_1} = 0, \quad (2.23)$$

где величины Q_1 и Q_2 равны, соответственно,

$$Q_1 = \left(\frac{dP_1}{dt}\right)_I, \quad Q_2 = \frac{k^{\text{II}} E_{02}}{1 + I_2/K_i^{\text{II}}}. \quad (2.24)$$

Здесь Q_2 имеет смысл максимальной скорости второй реакции. Заметим, что Q_1 [формула (2.20)] не зависит от параметров второй реакции, а Q_2 —

от параметров первой реакции. Разрешая квадратное уравнение (2.23) относительно концентрации P_1 , получим:

$$P_1 = \frac{1}{2\gamma} \left[Q_1 - Q_2 - \gamma K^{\text{II}} + \sqrt{(Q_1 - Q_2 - \gamma K^{\text{II}})^2 + 4\gamma K^{\text{II}} Q_1} \right]. \quad (2.25)$$

Скорость образования конечного продукта P_2 есть

$$\frac{dP_2}{dt} = \frac{P_1 Q_2}{K^{\text{II}} + P_1} = Q_1 - \gamma P_1. \quad (2.26)$$

Подставляя сюда выражение для P_1 по формуле (2.25), получим:

$$\frac{dP_2}{dt} = Q_1 - \frac{1}{2} \left\{ Q_1 - Q_2 - \gamma K^{\text{II}} + \sqrt{(Q_1 - Q_2 - \gamma K^{\text{II}})^2 + 4\gamma K^{\text{II}} Q_1} \right\}. \quad (2.27)$$

Исследуем это выражение. Прежде всего выберем скорость оттока γ так, чтобы выполнялось сильное неравенство

$$\gamma K^{\text{II}} / |Q_1 - Q_2| = \varepsilon \ll 1$$

(малая величина γ находится в нашем распоряжении). Тогда, пренебрегая в (2.27) членами порядка ε и извлекая корень, получим:

$$\frac{dP_2}{dt} \approx \frac{1}{2} (Q_1 + Q_2 - |Q_1 - Q_2|). \quad (2.28)$$

Отсюда следует сразу «принцип минимума». Если $Q_2 < Q_1$ (максимальная скорость второй реакции меньше скорости образования промежуточного продукта P_1), мы имеем $|Q_1 - Q_2| = Q_1 - Q_2$ и

$$dP_2/dt = Q_2, \quad (2.29)$$

т. е. скорость прироста конечного продукта не зависит от параметров первой реакции и целиком определяется параметрами второй реакции. Отметим, что эта ситуация практически имеет место, если даже величины Q_1 и Q_2 одного порядка (например, различаются между собой на 10%) при условии, что ε имеет порядок $10^{-2} - 10^{-3}$.

Для пояснения физического смысла результата заметим, что стационарная концентрация промежуточного продукта P_1 в этом случае очень велика. Действительно, согласно (2.25), имеем:

$$P_1 \approx (Q_1 - Q_2)/2\gamma = K^{\text{II}}/\varepsilon.$$

Другими словами, промежуточный продукт накапливается в таком количестве, что скорость образования P_2 нечувствительна к концентрации P_1 .

Рассмотрим теперь такой случай, когда $Q_2 > Q_1$ и в минимуме находится первая реакция. Тогда в (2.29) $|Q_1 - Q_2| = Q_2 - Q_1$ и скорость образования P_2 будет

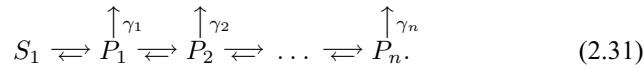
$$dP_2/dt \approx Q_1. \quad (2.30)$$

Итак, скорость образования продукта целиком определяется параметрами первой реакции и совершенно не зависит от параметров второй реакции. Концентрацию промежуточного продукта P_1 можно определить в этом случае из (2.25), если разложить корень по степеням малого параметра $4\gamma K^{\text{II}}Q_1/(Q_2 - Q_1)^2$ и ограничиться членами первого порядка малости:

$$P_1 \approx K^{\text{II}}Q_1/(Q_2 - Q_1).$$

Пока разность скоростей имеет тот же порядок, что и сами скорости, $P_2 \approx K^{\text{II}}$, т. е. промежуточный продукт не накапливается и все, что образовалось в первой реакции, без задержки переходит в конечный продукт.

Приведенные соображения нетрудно распространить на цепь реакций из большого числа звеньев. Рассмотрим, например, неразветвленную цепь последовательных реакций



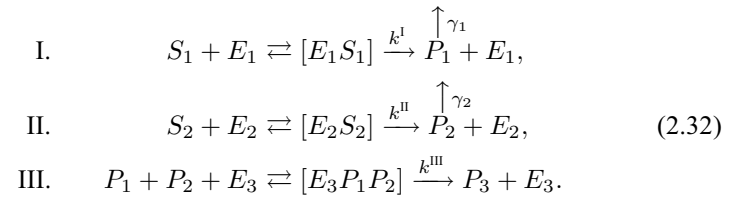
В схеме (2.31) для краткости опущены вещества, участвующие в цепочке превращений, кроме начального субстрата S_1 и продуктов P_j . Малые нижние стрелки символически означают, что скорости обратных реакций или оттоки продуктов γ_j из сферы реакции очень малы. Пусть наименьшей скоростью обладает некоторая реакция с номером i . Предположим, что в этом звене существует слабый отток, так что γ_{i-1} очень мало. Тогда продукт предыдущей реакции P_{i-1} будет накапливаться, концентрация его будет велика в меру величины $(Q_{i-1} - Q_i)/\gamma_{i-1}$ и скорость образования продукта P_i не будет зависеть от параметров предшествующих реакций, так как их продукт будет в избытке (отметим, что в случае слабых оттоков накапливаться будет только продукт P_{i-1} ; в случае же слабой обратимости будут накапливаться все продукты предшествующих реакций).

Проводя рассуждения дальше, можно заключить, что если скорости $Q_j > Q_i$ при $j > i$, то весь продукт P_i , образующийся в i -м звене процесса, перерабатывается без задержки в последующих звеньях цепи. Скорость протекания суммарного процесса будет зависеть лишь от скорости переработки продукта в определяющем звене или в узком месте цепи.

Нужно лишь помнить, что речь идет о скорости установившегося процесса. Конечно, при исследовании процесса установления должны играть роль не только параметры определяющего звена, но и параметры всех ступеней процесса. Такие задачи возникают, например, при решении вопроса о том, когда появится некоторое определенное количество выходного продукта P_n , если в момент $t = 0$ на входе цепи задается некоторая начальная концентрация субстрата S_0 .

Для пояснения теории определяющего звена полезно рассмотреть некоторую аналогию из области работы транспорта. Пусть между пунктами A и B курсируют автобусы одного типа, а между B и C — автобусы другого типа. Пусть, далее, пассажиры могут задерживаться на промежуточной станции B . Ясно, что максимальное число пассажиров, которое может быть перевезено на втором участке пути из B в C за один час, есть произведение $N_{\text{max}} = M_2 n_2 s_2$, где M_2 — максимальное число пассажиров, вмещающихся в автобус, n_2 — число автобусов, а s_2 — число ездов автобуса за один час. Если число пассажиров, приезжающих на промежуточную станцию за один час, больше, чем N_{max} , то поток пассажиров через конечную станцию C зависит лишь от величин M_2 , n_2 и s_2 и никак не зависит от соответствующих чисел M_1 , n_1 и s_1 . При этом важно, что на промежуточной станции всегда должен быть «запас» пассажиров, готовых двинуться в путь. Справедливо также и обратное утверждение. Наша «транспортная» модель может быть усовершенствована так, чтобы N_{max} могло (например, по воле начальства) изменяться — часть автобусов может быть поставлена в гараж. Это и есть ингибирование, или угнетение.

Вернемся снова к ферментативной кинетике и рассмотрим теперь разветвленную цепь реакций.



Здесь принято, что продукты P_1 и P_2 , синтезируемые из субстратов S_1 и S_2 , в дальнейшем взаимодействуют с образованием конечного продукта P_3 . Последнее означает, по существу, что в процессе обмена веществ промежуточные продукты (даже синтезируемые независимо) должны находиться в определенном отношении. При этом необходимо учесть также оттоки промежуточных продуктов из сферы реакций. Примем, как и вы-

ше, величины γ_1 и γ_2 очень малы. (Вместо оттоков, как и прежде, можно принять слабую обратимость.) Примем также, что реакции I и II тормозятся ингибиторами I_1 и I_2 соответственно.

Если наиболее медленной является реакция III или, точнее, конкуренция происходит между одной из параллельных реакций и последней реакцией, то задача, по сути дела, сведется к рассмотрению неразветвленной цепи, о которой говорилось выше. Поэтому специального рассмотрения заслуживает лишь тот случай, когда наиболее медленной является реакция I или II.

Мы не будем проводить здесь громоздких выкладок, а укажем лишь на результат, полученный в работе [3]. Скорость образования продукта определяется снова наиболее медленным звеном. А именно,

$$\frac{dP_3}{dt} \approx \begin{cases} Q'_1 & \text{при } Q'_1 < Q'_2, \\ Q'_2 & \text{при } Q'_1 > Q'_2, \end{cases} \quad (2.33)$$

где

$$Q'_1 = \frac{k^I E_{01} S_1}{(K^I + S_1)(1 + I_1/K_i^I)}, \quad Q'_2 = \frac{k^{II} E_{02} S_2}{(K^{II} + S_2)(1 + I_2/K_i^{II})}.$$

Транспортную аналогию легко применить и для случая цепи параллельных реакций. В самом деле, представим себе, что на промежуточной станции скапливаются пассажиры с первой и второй параллельных дорог. Число первых P_1 , а число вторых P_2 . По условию дальнейшей перевозки, согласно формуле (2.32), в автобусы, следующие дальше до конечного пункта, число которых E_{03} , пассажиры P_1 и P_2 могут загружаться лишь парами. Если скорость прибытия на промежуточную станцию пассажиров P_1 хоть немного выше, чем скорость пассажиров P_2 , то на промежуточной станции всегда P_1 будут в избытке, а P_2 нарасхват. По этой причине скорость окончательных перевозок будет определяться скоростью на второй дороге.

В заключение этого параграфа уместно сделать ряд замечаний.

1. В ферментативной системе узкое место, как было показано, является определяющим, даже если скорости в соседних участках сравнимы. Причина этого — в насыщенности ферментативных процессов.

2. Имеет место альтернативное действие ингибиторов: регулировать процесс можно либо одним эффектором (действующим на первое звено), либо другим (действующим на второе), но не обоими сразу. Из-за этого сильно снижается число управляющих факторов, действующих одновременно.

3. В переходных режимах эффект узкого места может быть выражен не столь четко. Однако в процессах, времена которых много больше характерных времен ферментативных реакций, последние можно рассматривать как протекающие стационарно. К таким сравнительно длительным процессам относятся: жизненный цикл клетки и его отдельные стадии, процессы в непрерывном культиваторе и т. п.

4. Известный принцип Либиха, согласно которому скорость развития организма определяется лимитирующим фактором, также можно рассматривать как проявление эффекта узкого места. Отметим, что принцип Либиха получил новую интерпретацию в работах И. А. Полетаева [4].

Интересно сравнить характерные времена основных процессов синтеза в клетке, чтобы понять, как обеспечивается временная иерархия. Оценки дают времена удвоения концентраций для молекул m -РНК $\sim 10^2$ сек, для молекул белка $\sim 10^3$ сек и для рибосом $\sim 10^4$ сек, т. е. они отличаются не больше чем на 1–2 порядка. Вместе с тем, каждое из характерных времен в зависимости от условий может варьировать на несколько порядков. Это означает, что временная иерархия в упомянутых процессах заранее не предопределена. Клетка, используя регуляторные механизмы, имеет возможность сама расположить процессы во времени и выбрать наиболее выгодную в данной ситуации временную иерархию.

Часть II

**МОДЕЛИ ЭВОЛЮЦИИ И
РАЗВИТИЯ В БИОЛОГИИ**

ГЛАВА 3

Проблема возникновения жизни

§ 1. Условия эволюционной непрерывности

В настоящей главе мы обсудим основные современные гипотезы и сформулируем простейшие математические модели, описывающие ранние стадии эволюции.

Химический аспект проблемы, а именно вопрос о том, как образовались необходимые для возникновения жизни элементы — аминокислоты, нуклеотиды и их случайно синтезированные полимеры, — рассмотрен во множестве известных работ и монографий (см., например, [1,2]). Теоретические вопросы, касающиеся происхождения первых авторепродуцирующих объектов, были впервые четко поставлены Кастлером [3]. Суть их сводится к следующему.

Первый вопрос: как возникли комплексы белка и полинуклеотидов? Трудность здесь заключается в том, что предположить случайное возникновение всего современного аппарата трансляции практически невозможно. С другой стороны, без аппарата трансляции полинуклеотид не может управлять синтезом белков. Необходимо, следовательно, выяснить главные принципы, на основе которых возник первичный аппарат трансляции.

Второй вопрос: как образовался единый для всего живущего ныне генетический код, т. е. соответствие между последовательностями нуклеотидов в ДНК и аминокислот в белках? Существующий код таков, что три нуклеотида (далее именуемые кодоном) кодируют одну аминокислоту.

Например, последовательность из трех нуклеотидов — урацилов (сокращенно она обозначается UUU) кодирует аминокислоту фенилаланин; последовательность урацил–цитозин–аденин (UCA) кодирует аминокислоту серин. Код вырожден, т. е. несколько различных троек нуклеотидов может кодировать одну и ту же аминокислоту. Например, последовательности UCU и UCC также кодируют серин. Более полные сведения о существующем коде можно найти во множестве монографий; обычно они представляются в виде таблицы (см., например, [4]).

Нам важно подчеркнуть, что существующий код не связан с физико-химическими свойствами аминокислот и кодонов; аппарат трансляции работал бы столь же успешно почти при любой перестановке аминокислот. Следовательно, число допустимых и равноправных кодов очень велико — порядка 20^1 , тем не менее реализовался только один.

Кастлеру же принадлежит и первая попытка ответа на эти вопросы. Он предполагает, что начальный код произошел случайно, а другие возможные комбинации просто не успели возникнуть. В обширной работе Эйгена [4] возникновение единого кода объясняется с точки зрения теории отбора: даже если возникло несколько возможных кодов, то из них отобраны наилучшие. В статье [6] идея отбора была развита далее и рассмотрена модель отбора одного-единственного кода из равноправных. В нашем изложении мы будем далее следовать этой работе.

Сделаем прежде всего небольшое отступление. При обсуждении теоретических аспектов проблемы происхождения жизни по необходимости строятся гипотезы. Однако, если число гипотез очень велико или они крайне маловероятны, теоретические схемы теряют смысл. Поэтому, с нашей точки зрения, предлагаемые гипотезы и математические модели должны удовлетворять некоторым условиям.

I. Первое условие можно назвать условием правдоподобности: гипотеза должна не только не противоречить физико-химическим представлениям, но и не быть слишком маловероятной. Поясним последнее подробнее.

Процесс «возникновения жизни» не мог длиться бесконечно долго, а именно, более чем 10^9 лет ($\sim 3 \cdot 10^{16}$ сек). Поэтому процессы, длительность которых имеет тот же или больший порядок, должны быть признаны маловероятными. При этом следует, во-первых, учесть, что первичные химические реакции должны были протекать значительно медленнее современных ввиду отсутствия на тех этапах ферментов (ускорение ферментативных реакций по сравнению с неферментативными примерно в $10^6 - 10^{10}$ раз). Во-вторых, маловероятность того или иного процесса (а следовательно, и его медленность) может быть связана с большим количеством возможных перестановок при конструировании первичного полимера из мономеров (комбинаторный эффект).

Если, например, делается гипотеза о случайном образовании полипептида, в котором в определенном положении оказалось n аминокислот из 20 возможных, то вероятность такого события $W = 20^{-n}$. Оценим эту величину. Для обеспечения специфической активности, например, необходимо, чтобы число зафиксированных аминокислот было порядка 25. Тогда вероятность $W \approx 20^{-25} \approx 10^{-33}$. Если даже предположить число актов случайного синтеза во всем первичном океане $\sim 10^{10}$ в секунду, то для

реализации такой гипотезы необходимо время порядка $\sim 10^{23}$ сек, что заведомо много. Вероятность случайного образования полинуклеотида, состоящего, например, из 100 элементов в определенной последовательности, $W = 4^{-100} \approx 10^{-60}$, представляет собой уже абсурдно малую величину.

Эти оценки показывают, что роль комбинаторного фактора (степени n) гораздо существеннее всех остальных, что оставляет некоторый простор для спекуляций, поскольку оценить величину n очень трудно. Например, в работе Куна [5] допускается, что для обеспечения репликазной активности достаточно пяти зафиксированных аминокислот, что представляется нам крайне маловероятным. Дабы не становиться на путь спекуляций при построении теории возникновения жизни, мы будем избегать гипотез о случайном образовании белков с заданной специфической активностью или о случайном синтезе полинуклеотидов с заданной последовательностью.

II. Второе условие, которому должна удовлетворять любая гипотеза в теории эволюции, можно назвать *принципом преемственности*. Так, например, гипотеза о возникновении современных механизмов трансляции, транскрипции и т. п. в целом и сразу (в результате случая) нам представляется неправдоподобной. Более правдоподобной кажется гипотеза о том, что развитие проходило через несколько стадий, сменявших друг друга. При этом каждая стадия возникла на фоне предыдущей и сама являлась базой для последующей. Важно, что соседствующие «механизмы» должны при этом некоторое время сосуществовать.

Отметим, что оба условия обсуждались уже в литературе. Например, Ленинджер (см. [2]) называет их условиями эволюционной непрерывности.

Перейдем теперь к подробной формулировке проблем, стоящих перед теорией эволюции. В процессе возникновения жизни можно выделить четыре основные стадии.

1. Образование первичного «бульона».
2. Образование белково-нуклеотидных комплексов, способных к авторепродукции.
3. Образование единого кода в результате отбора (возникновение биологической информации).
4. Образование различных видов на основе единого кода.

Отметим, что первое состояние — первичный «бульон» — еще никак нельзя считать живой материей. В то же время ясно, что на последнем этапе мы имеем дело с живыми объектами. На какой именно из промежуточных стадий «неживое» переходит в «живое» — уместно обсудить позже, после выяснения конкретных механизмов, управляющих каждой из стадий.

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 первичный бульон представлял собой 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 ритмом, но и с другими автоколебательными процессами в неживой природе (ниже мы увидим, что периодическая смена условий — весьма важный фактор в проблеме возникновения жизни). Неравновесность поддерживалась за счет солнечного излучения, извержения вулканов и т. п.

В первичном бульоне уже имелись образованные химическим путем все основные элементы, составляющие современную биосферу: 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 [8]) и полинуклеотиды. Последние, по-видимому, имели либо биспиральную структуру, либо были свернуты (подобно современным РНК) так, чтобы водородные связи были по возможности насыщены.

Как полимеры, так и свободные нуклеотиды и аминокислоты были распределены весьма неравномерно. Благодаря присутствию полимеров возникли локальные каплеподобные образования — коацерваты (в терминологии Опарина [7]) или сходные с ними микросферы (см. [8]). Размеры таких капелек невелики ($10^{-8} - 10^{-6} \text{ см}^3$), но концентрации интересующих нас веществ в них могли быть весьма высокими. Общее количество предбиологических веществ (нуклеотидов и аминокислот) во всем первичном океане оценить трудно. По порядку величины можно принять (см. [5]), что оно составляло $\sim 10^7 \text{ г}$ или $\sim 10^{30}$ молей углерода.

Таким образом, в первичном бульоне уже присутствовали полинуклеотиды, потенциально способные к комплементарной авторепродукции, нуклеотиды, аминокислоты и случайно синтезированные полипептиды. Эту ситуацию мы примем в качестве исходной для дальнейших построений.

§ 2. Образование первичного белково-нуклеотидного комплекса

Биспирали ДНК, присутствующие в первичном бульоне, в принципе, способны к комплементарной авторепродукции. Однако этот процесс без участия белков идет крайне медленно. С другой стороны, белки, способные катализировать авторепродукцию ДНК (репликазы), не способны воспроиз-

водить самих себя. Следовательно, первый шаг состоит в том, чтобы предложить простейший гипотетический механизм образования авторепродуцирующего белково-нуклеотидного комплекса, согласующийся с физико-химическими представлениями и не опирающийся на аппарат кодирования, поскольку таковой в рассматриваемый момент эволюции отсутствует.

В работе Эйгена [4] в этой связи была предложена модель гиперциклов (рис. 3.1). Согласно этой модели в первичном бульоне случайно образуется ряд белков (обозначенных на рисунке символами P_i), каждый из которых катализирует синтез последующего белка. Предполагается далее, что ряд полинуклеотидов (обозначенных на рисунке I_i) способен «кодировать» синтез белков P_i и, с другой стороны, белки способны ускорить авторепродукцию полинуклеотидов (служить репликазами). С нашей точки зрения, в этих гипотезах нарушается условие правдоподобности, поскольку предполагается наличие специфических функций у случайно синтезированных полипептидов. Условие преемственности также нарушено, поскольку предполагается наличие механизма «кодирования», в то время как возникновение его является целью рассмотрения. Отметим попутно, что в работе Куна [5] тоже предполагается случайное образование специфически активного белка. Возникает вопрос: можно ли предложить схему авторепродукции, не нарушая принципа эволюционной непрерывности? Нам кажется, что это можно сделать, если допустить возможность синтеза белка на молекуле полинуклеотида как на гетерогенном катализаторе. Тогда самым способом синтеза уже предопределяется форма белковой молекулы, а форма предопределяет ее функции. Рассмотрим одну из возможных реализаций такой схемы.

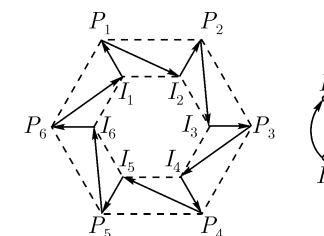


Рис. 3.1. Схема гиперциклов. а) Шестицильный гиперцикл по Эйгену [4]. б) Простейший цикл, содержащий один полинуклеотид I и один сорт белка P

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 биспиралей имеет стандартную форму и не зависит от последовательности нуклеотидов. Третичная же структура белков, напротив, очень сильно связана с первичной последовательностью

аминокислот. Поэтому синтезирующиеся на биспиралях белки-чехлы, имея вполне определенную форму, будут близки по аминокислотному составу.

Итак, уже на первом этапе эволюции при образовании белков-чехлов из возможных аминокислотных последовательностей отбирается сравнительно узкий класс таких, третичная структура которых более или менее комплементарна к биспирали полинуклеотида.

На этом этапе белки-чехлы могут выполнять различные функции. Во-первых, они играют защитную роль, предохраняя биспираль ДНК от гидролитического действия активных веществ. При этом сами белки могут гидролизаться, что, однако, не опасно, поскольку, если молекула ДНК сохранилась, белок-чехол может тут же ресинтезироваться. Во-вторых, и это для нас главное, по крайней мере некоторые из белков-чехлов 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 ДНК¹.

Важную роль при этом может играть периодическое изменение внешних условий (например, температуры). Конформация белка-чехла в этом случае также будет меняться периодически. Изменение конформации в сторону уменьшения комплементарности сопровождается механическими напряжениями комплекса, способствующими 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) «репликационной активностью». Однако для дальнейшей эволюции достаточно, чтобы хотя бы часть из них обладала положительной репликационной активностью. Подчеркнем еще раз, что эта функция белка образовалась не случайно, а вполне закономерно следует из способа его синтеза.

§ 3. Первичный механизм трансляции

Следующий шаг, который необходимо сделать, — представить первичный физический механизм закрепления свойств в потомстве.

Комплексы ДНК с белком, рассмотренные выше, уже способны к авторепродукции. Однако на этом этапе еще нет необходимых и достаточных

¹Такой простой, на первый взгляд, механизм вполне согласуется с современными представлениями о ферментативном катализе (см. § 1 гл. 1).

условий для отбора. Дело заключается к следующему. Пусть на некоторой биспирали ДНК синтезировалась белковая оболочка с хорошими репликационными свойствами. Такая биспираль будет быстро реплицироваться. Однако гипотетический механизм синтеза белковой оболочки не гарантирует того, что на дочерних биспиралях будет образовываться белковая оболочка со столь же хорошими репликационными свойствами. Напротив, не исключена возможность того, что на дочерней биспирали синтезируется оболочка, затрудняющая репликацию (ингибитор). Другими словами, на данном этапе еще не осуществляется закрепление «положительных» признаков в потомстве. В настоящее время это обеспечивается аппаратом трансляции.

В соответствии с принципом преемственности мы обязаны рассмотреть возможный физический механизм, который, с одной стороны, мог возникнуть лишь на базе предыдущего и, с другой стороны, служить основой для последующих стадий развития. Этими свойствами обладают первичные адаптеры.

Как уже упоминалось, между биспиралью ДНК и белковым чехлом, имеющим репликационные свойства, комплементарность должна быть не слишком полной. Это значит, что внутри комплекса должны быть пустоты. Основная физическая гипотеза состоит в следующем: мы допускаем существование молекулярных комплексов, способных заполнять пустоты и принимать форму, полностью комплементарную к участку ДНК с одной стороны и к соответствующему участку белка с другой.

Вещества, способные к этому, должны обладать следующими свойствами. а) Они должны состоять из сравнительно низкомолекулярных соединений. Это необходимо, поскольку размеры пустот — порядка размеров ширины бороздки биспирали, т. е. около $10 \text{ \AA}$. б) Они должны обладать полиморфизмом, способностью принимать любую заданную форму. в) Приняв заданную форму (образовав слепок), они должны в случае десорбции с места образования в течение некоторого времени сохранять эту форму. В химии известны подобные вещества, например кристаллогидраты полифосфатов двух- и трехвалентных катионов и т. п. Таким образом, с физико-химической точки зрения, процесс образования «слепков» вполне допустим.

Слепок, будучи комплементарным к биспирали ДНК, уже несет информацию о ее тонкой структуре и, следовательно, о последовательности нуклеотидов. С другой стороны, он комплементарен к аминокислотному остатку (или, возможно, к их блоку), расположенному непосредственно над данным кодоном биспирали. Схематически это изображено на рис. 3.2. В результате конформационных изменений белково-нуклеотидного комплекса (например, при репликации) слепок может десорбироваться и некоторое

Рис. 3.2. Схематическое изображение кислот, 1 — блок аминокислот, 2 — адаптер, 3 — кодон



время находиться в растворе (в бульоне). Благодаря комплементарности к аминокислотам, он уже в растворе объединяется с ними; с другой стороны, благодаря комплементарности к участку ДНК, такой слепок будет адсорбироваться на соответствующих местах дочерней биспирали и поставлять на них именно те аминокислоты, которые были на этом же месте в материнской биспирали. Этим обеспечивается передача признаков при репликации. Количество таких слепков должно быть пропорционально числу соответствующих комплексов биспираль–белок, на которых происходит синтез слепков по принципам гетерогенного катализа. Подчеркнем, что в рассматриваемой модели адаптеры-слепки заданной формы образуются не случайно и, следовательно, вопрос о вероятности их образования не возникает (вероятность того, что слепок примет нужную форму, также равна единице).

Процесс синтеза и адсорбции слепков можно рассматривать как первичный механизм трансляции. Важно, что в его основе лежат обычные физико-химические процессы, часто встречающиеся в неживой природе, и этот механизм возникает без участия ферментов. На этом заканчивается построение первичных объектов, т. е. комплексов биспираль–белок с окружающими их адаптерами-слепками, способных к достаточно 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 (см. следующую главу). Первичные адаптеры обеспечивают необходимые и достаточные условия для того, чтобы начал действовать отбор.

Первичный механизм трансляции еще очень далек от современного. Во-первых, слепки — сравнительно небольшие молекулы по сравнению с *t*-РНК и аминокислотами. Во-вторых, отсутствует промежуточная стадия транскрипции (синтеза реплики РНК на участке ДНК). В-третьих,

на основании геометрических соображений следует полагать, что слепок, соответствующий тройке нуклеотидов, кодирует не одну аминокислоту, а блок из нескольких аминокислот¹.

Интересно провести аналогию между эволюцией трансляции и эволюцией языка, в частности, письменности.

В современных языках нет прямой связи между записью информации о предмете (словом) и самим предметом. Для прочтения слова необходимо иметь в памяти способ перевода. Такой способ записи и чтения информации можно назвать условным или абстрактным. Его можно уподобить современному механизму трансляции биологической информации, при котором также нет никакого прямого сходства между участком ДНК и кодируемым им белком.

Современный алфавит возник не сразу, а развился из более примитивного иероглифического способа записи, основанного на непосредственном сходстве символа с изображаемым предметом. Например, в древнем алфавите символ «алэф» (𐤀), обозначавший «бык», был просто изображением предмета (разумеется, не полным; в нем отражались не все свойства быка, а лишь бросающиеся в глаза рога). Для того чтобы «прочитать» такую информацию, специальных механизмов в памяти не требовалось; человек, даже не знакомый с языком, мог догадаться, что символ «алэф» означает «бык». В последующей эволюции языка символ «алэф» уже утратил первоначальное значение: произошедшие из него греческая буква альфа (α) и латинское *a* уже ничего общего с быком не имеют и сами по себе ничего не означают. Ясно, однако, что современная письменность не могла развиваться, минуя иероглифическую стадию.

Рассмотренный выше первичный механизм трансляции можно уподобить иероглифическому, поскольку основой его служит непосредственное геометрическое соответствие между формами биспирали ДНК и ее белка-чехла.

Несколько иная гипотеза о возникновении первичных адаптеров предлагается в работах [5, 9]. А именно, предполагается, что первичным объектом был не комплекс ДНК с белком и даже не биспираль ДНК, а набор адаптеров — молекул, похожих на транспортные РНК, имеющих вторичную структуру в форме «трефы» или клеверного листа², компактную третичную структуру, свободный антикодон с одной стороны и место, комплементарное к одной из аминокислот, с другой. Такая форма молекул РНК более устой-

¹ Подобная возможность обсуждалась ранее Оргелем [10].

² Эта структура, характерная для современных транспортных РНК, отличается тем, что большинство водородных связей между нуклеотидами насыщено благодаря образованию антипараллельных участков с взаимной комплементарностью.

чива к гидролизу, поэтому появление их в первичном бульоне не представляется неправдоподобным. Предполагается, что такие молекулы способны к комплементарной авторепродукции даже без участия ферментов. Предполагается даже наличие молекул РНК с достаточно длинными открытыми концевыми цепями; на них нанизываются молекулы *t*-РНК, прикрепляясь антикодонами к комплементарным участкам цепи. Это предположение также не является неправдоподобным, поскольку последовательность нуклеотидов в цепи может быть любой и, соответственно, расположение *t*-РНК на цепи — произвольным. Роль открытой цепи может играть и одонитевая молекула ДНК, и, в принципе, биспираль ДНК с расплетенным участком.

Наличие в *t*-РНК комплементарных к аминокислотам участков допускает образование полипептида. Расположение аминокислот в нем определяется расположением молекул *t*-РНК в цепи, т. е., вообще говоря, произвольно.

Далее считается, что один из синтезируемых таким образом белков будет обладать специфической активностью, а именно, будет ускорять авторепродукцию как каждой из *t*-РНК, так и направляющей цепи. При этом условие эволюционной непрерывности нарушается, и предположение представляется нам неправдоподобным, ибо способ синтеза не связан с последующей функцией белка. Можно, однако, модернизировать гипотезу, используя идею о задании формы белка способом синтеза. Для этого достаточно допустить, что первичные адаптеры окружались белковой «шубой», имеющей форму, способствующую их репродукции. При соединении адаптеров в линейные последовательности их «шубы» сливались и образовывали единый чехол, имеющий форму, способствующую репродукции комплекса в целом. Такой механизм можно рассматривать как другую реализацию гипотезы о задании формы способом синтеза.

§ 4. Первичный жизненный цикл

При образовании белково-нуклеотидного комплекса и его редупликации важную роль играет чередование процессов во времени. Для пояснения сравним два варианта. В первом синтез новой биспирали не начинается, пока не закончен синтез предшествующей. Во втором варианте синтез новых биспиралей начинается до окончания построения предыдущих; одновременно идет несколько синтезов. Рис. 3.3 поясняет эту картину. В современной биосфере реализуется первый вариант; он, собственно, и означает, что существует жизненный цикл. Можно думать, что он более «выгоден» с точки зрения эффективности, надежности и безошибочности комплементарной

репродукции. Действительно, несколько одновременно идущих синтезов создают условия для запутывания, синтеза неполных реплик (олигомеров) и вообще повышают долю «ошибок» при репликации.

Чередование процессов может быть связано с периодическими изменениями внешних условий. В работе [5] показано, что этот фактор мог ускорить начальные этапы эволюции. В развитие этой идеи мы рассмотрим другую возможность — чередование процессов при постоянных внешних условиях. По существу, речь идет о возможности возникновения автоколебательного режима редупликации. При этом временные характеристики (период колебаний) не задаются извне, а определяются свойствами самой системы.

Для формулировки математической модели процесса редупликации рассмотрим сначала авторепродукцию бесконечно длинного полимера¹.

На рис. 3.4 схематически изображен процесс синтеза. Точка *O* — место расщепления материнской биспирали 1, в процессе редупликации эта точка движется вправо; *P* — белковая оболочка, принимающая участие в образовании дочерних полимеров 2, на которых идет синтез комплементарных полимеров.

Удобно рассматривать процесс в системе координат, движущейся вправо равномерно со скоростью, равной средней скорости репродукции. Субстрат реакции — свободные нуклеотиды — вдали от места расщепления имеет постоянную концентрацию X_0 , вблизи (внутри небольшого объема около точки *O*) его концентрация $X \leq X_0$. В движущейся системе приток свежего субстрата в сферу реакции постоянен и равен $bX_0 = \nu$; отток непрореагировавшего субстрата из рассматриваемого объема равен, соответственно, $-bX$. Обозначим далее через Y число (концентрацию) нуклеотидов, присоединившихся внутри нашего объема к дочерним биспиралям. Скорость присоединения (перехода X в Y) будет пропорциональна концентрации субстрата X ; кроме того, мы предполагаем, что она зависит от состояния белковой оболочки. А именно, будем считать, что белок-чехол обеспечивает кооперативный эффект:

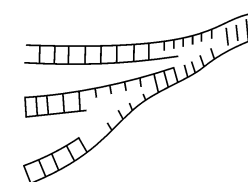


Рис. 3.3. Схематическое изображение нескольких одновременных репликаций

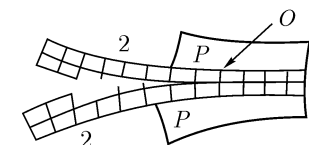


Рис. 3.4. Схематическое изображение редупликации белково-нуклеотидного комплекса

¹ При этом, однако, мы не будем обсуждать вопросов о вращении биспирали и о движении по ней столь же длинного чехла. Для модели эти вопросы не существенны, а реально в рассматриваемый момент биспирали, как увидим ниже, не очень длинные.

скорость присоединения новых нуклеотидов растет с увеличением числа уже присоединившихся. Для простоты примем, что эта скорость пропорциональна Y , тогда прирост Y (а следовательно, и убыль X) можно описать членом aXY . Отток Y из сферы реакции (на дочерних полимерах) будет постоянным, если все нуклеотиды насыщены, и пропорционален Y , когда последний мал, т. е. описывается функцией $cY(K + Y)$.

Итак, модель реакции редупликации можно записать в виде:

$$\begin{aligned}\frac{dX}{dt} &= \nu - aXY - bX, \\ \frac{dY}{dt} &= aXY - \frac{cY}{K + Y}.\end{aligned}\quad (3.1)$$

Найдем прежде всего особые точки системы (3.1). Одна из них — тривиальная — соответствует случаю отсутствия синтеза:

$$\bar{Y}_1 = 0, \quad \bar{X}_1 = \nu/b = X_0. \quad (3.2)$$

Координаты второй точки:

$$\bar{X}_2 = \frac{c - \nu}{aK - b}, \quad \bar{Y}_2 = \frac{\nu Ka - cb}{a(c - \nu)}. \quad (3.3)$$

Из выражения (3.3) следует, что $\bar{Y}$ положительно, если

$$cb > \nu Ka, \quad \nu > c \quad (3.4a)$$

или

$$cb < \nu Ka, \quad \nu < c \quad (3.4b)$$

(при этом в обоих случаях $\bar{X}$ заведомо больше нуля).

Если произвести линеаризацию системы (3.1) вблизи тривиальной особой точки (3.2),¹ мы получим характеристическое уравнение

$$(p + b)\left(p + \frac{c}{K} - \frac{a\nu}{b}\right) = 0.$$

Отсюда видно, что в случае $\frac{c}{K} > \frac{a\nu}{b}$ оба корня $p_{1,2}$ отрицательны и особая точка — устойчивый узел, а в противоположном случае корни имеют разные

¹Процедура линеаризации и определения характера устойчивости особых точек была описана в § 3 главы 1.

знаки и особая точка (3.2) — седло, т. е. неустойчива. Итак, если коэффициент a (интенсивность синтеза) или $\nu/b = X_0$ — максимальная концентрация субстрата в окружающей среде — будут малы, то синтез не начнется. Отток субстрата Y будет превышать его поступление и система будет устойчиво оставаться в состоянии $\bar{Y} = 0$. Очевидно, что этот случай нам не подходит, а следовательно, мы должны предположить, что на коэффициенты модели наложено ограничение:

$$\frac{a\nu}{b} > \frac{c}{K},$$

что совпадает с первым условием (3.4б). Будем считать далее второе условие (3.4б) также выполненным, а значит, ограничимся ситуацией, когда в положительном квадранте существует особая точка (3.3), а точка (3.2) неустойчива. Это соответствует реальному случаю устойчивого синтеза дочерних полимеров. Нарушение второго условия (3.4б) приводит к расходящимся режимам, так как ни при каких конечных значениях Y равновесие в системе не может осуществиться.

Для дальнейшего исследования введем безразмерные переменные

$$x = X/\bar{X}_2, \quad y = Y/\bar{Y}_2, \quad t' = ta(c - \nu)/(Ka - b)$$

и перепишем систему (3.1) в виде

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt'} &= \alpha[1 - (1 - m)xy - mx], \\ \frac{dy}{dt'} &= xy - \frac{(q + 1)y}{q + y}.\end{aligned}\quad (3.5)$$

Здесь введены обозначения

$$q = \frac{Ka(c - \nu)}{Kav - cb}, \quad m = \frac{b(c - \nu)}{\nu(Ka - b)}, \quad \alpha = \frac{\nu(Ka - b)^2}{a(c - \nu)}.$$

Система (3.5) при $m = 0$ подробно исследуется в главе 13. Здесь мы приведем лишь результаты, необходимые для дальнейшего обсуждения.

Для построения фазового портрета системы найдем, прежде всего, ее главные изоклины. Уравнения изоклин горизонтальных касательных ($dy/dt' = 0$)

$$x_r = (q + 1)/(q + y) \quad \text{и} \quad y = 0;$$

изоклины вертикальных касательных:

$$x_b = 1/[(1 - m)y + m].$$

Гиперболы x_r и x_b пересекаются в особой точке $\bar{x} = \bar{y} = 1$. Линеаризуя систему (3.5) вблизи этой точки, получим характеристическое уравнение

$$p^2 + p[\alpha - 1/(q+1)] + \alpha[1 - m - 1/(q+1)] = 0. \quad (3.6)$$

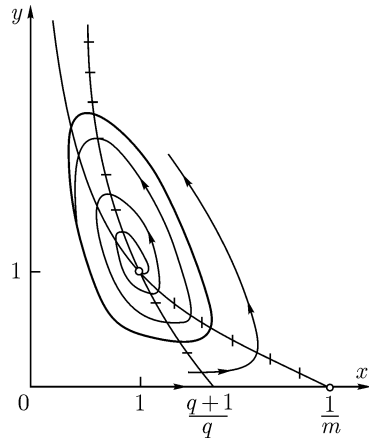
Анализ уравнения (3.6) показывает, что исследуемая особая точка может быть в зависимости от знака дискриминанта узлом или фокусом, а устойчивость ее определяется знаком выражения $\alpha - 1/(q+1)$. На рис. 3.5 приведен фазовый портрет системы в том случае, когда

$$[\alpha + 1/(q+1)]^2 < 4\alpha(m-1)$$

и

$$\alpha < 1/(q+1)$$

(особая точка — неустойчивый фокус). Подробное исследование, проведенное в гл. 13, показывает, что в этом случае система обладает устойчивым предельным циклом. На рис. 3.5 показаны главные изоклины (они отмечены соответствующими штрихами) и фазовые траектории системы; предельный цикл проведен более жирной линией.



При $\alpha(1-m) \ll 1$ форма предельного цикла становится близка к прямоугольному треугольнику (см., например, рис. 13.3) с катетами, параллельными осям Ox и Oy . Из уравнений (3.5) видно, что скорость движения по катетам (когда либо x , либо y близки к нулю) значительно меньше, чем по гипотенузе. В этом случае в системе происходят релаксационные колебания, форма которых показана на рис. 13.5.

Рис. 3.5. Фазовый портрет первичного жизненного цикла [системы (3.1)]

Мы не случайно из различных возможных в системе (3.5) режимов останавливаемся на периодическом, так как именно в случае автоколебаний репродукция является циклическим процессом: фаза синтеза полинуклеотидов Y сменяется фазой накопления свободных нуклеотидов X в сфере реакции. Этот режим является, по-видимому, наиболее выгодным с точки зрения эффективности разделения продуктов. Комплементарный синтез определенных последовательностей можно сравнить с работой разделительной

машины. Конечный продукт синтеза обладает меньшей энтропией, чем исходная смесь нуклеотидов. Этот дефицит энтропии с избытком покрывается за счет выделения тепла (ибо в целом процесс репродукции экзотермичен). Тепло можно рассматривать как другой богатый энтропией продукт — или, на языке теории разделения, — отвал.

Для эффективной работы любой разделительной машины необходимо, чтобы продукт и отвал были разделены в пространстве или во времени; смешение их обычно приводит к порче продукта. В нашем случае дело обстоит так же: выделяющееся тепло повышает температуру и увеличивает вероятность появления ошибок. Особенно опасно влияние температуры на еще не покрытый белком полинуклеотид: в это время «ошибка» необратимо фиксируется в биспирали.

В нашей модели в качестве критерия разделения продукта и отвала можно использовать произведение скорости тепловыделения на скорость образования готового продукта. Первая пропорциональна скорости синтеза, т. е. члену aXY , вторая описывается членом $cY(K+Y)$. Фактор смешения (обозначим его σ) в стационарном режиме и при малых b равен:

$$\bar{\sigma} = a\bar{X}\bar{Y}c\bar{Y}/(K + \bar{Y}) = \nu^2. \quad (3.7)$$

В автоколебательном режиме фактор σ периодически изменяется. Поэтому величину (3.7) следует сопоставить со средним по периоду значением $\tilde{\sigma}$ в автоколебательном режиме:

$$\tilde{\sigma} = \frac{ac}{T} \int_0^T \frac{Y^2 X}{K + Y} dt = \frac{\nu c}{T'} \int_0^{T'} \frac{y^2 x}{q + y} dt'. \quad (3.8)$$

Последнее заметно меньше $\bar{\sigma} = \nu^2$, и связано это с тем, что в рассматриваемой модели X и Y колеблются в противофазе. Особенно сильно это выражено в случае, если колебания имеют релаксационный характер. Например, при значениях параметров $\nu = 1$, $c = 1$, $\alpha = 1/20$, $q = 18$ среднее за период значение $\tilde{\sigma} = 0,01$, т. е. в 100 раз меньше фактора смешения $\bar{\sigma}$, вычисленного для стационарной точки: $\bar{\sigma} = \nu^2 = 1$.

Обсудим теперь проблему первичного жизненного цикла. В нашей модели репликация бесконечного биополимера в случае релаксационных автоколебаний величина Y периодически падает практически до нуля. В это время синтез дочерних полимеров не идет; он начнется только после того, как концентрация свободных нуклеотидов в сфере реакции X достигнет значительной величины. По существу, это является простейшей моделью

первичного жизненного цикла. Если теперь мысленно представить себе биспираль разрезанной на куски, длина которых кратна пространственному периоду колебаний, то процесс будет протекать практически так же. Это позволяет перейти к обсуждению более реалистической картины, а именно предположить, что в первичном бульоне плавают биспирали конечной длины. Однако эту ситуацию мы уже не можем рассматривать в рамках точечной модели, поскольку весьма существенную роль здесь играет взаимосвязь процессов, приводящая к пространственной синхронизации. Эти вопросы будут рассмотрены нами в главе 14.

§ 5. Проблема обратного вырождения

В рассмотренной выше модели обратное вырождение означает наличие таких адаптеров-слепок, которые, с одной стороны, комплементарны к одинаковым кодонам, а с другой стороны — к разным блокам аминокислот (рис. 3.6). Присутствие их ведет к ошибкам при синтезе белка, что сильно уменьшает скорость авторепродукции. В связи с этим можно полагать, что к дальнейшей эволюции были способны только те объекты, в которых подобного обратного вырождения не было. (Далее ради краткости мы будем называть обратное вырождение адаптера накладками.) Это условие заведомо выполнено, если последовательность нуклеотидов в ДНК не содержит повторяющихся кодонов. Максимальное число кодонов в такой биспирали равно 64, а число нуклеотидов $n_{\max} = 64 \cdot 3 = 192$.

Относительная доля последовательностей без накладок при максимальном числе кодонов весьма мала:

$$\rho = 64/64^{64} \approx \exp(-64). \quad (3.9)$$

Если последовательность содержит меньшее число нуклеотидов, $n < n_{\max}$, то число последовательностей без накладок равно числу размещений из $n_{\max}$ по n :

$$A_{n_{\max}}^n = (n_{\max}!)/(n_{\max} - n)! \quad (3.10)$$

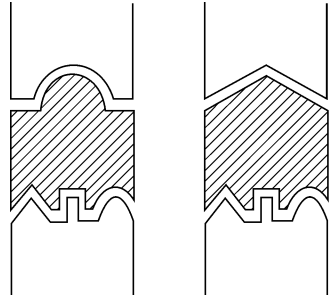


Рис. 3.6. Схематическое изображение обратного вырождения адаптеров (накладок)

Отношение этого числа к числу возможных последовательностей (равному $n_{\max}^n = 4^{3n}$) составляет:

$$\rho_{n_{\max}}^n = n_{\max}! / n_{\max}^n (n_{\max} - n)! \quad (3.11)$$

Это отношение представляет собой вероятность того, что синтезированная наугад последовательность из n кодонов окажется без накладок. При $n \ll n_{\max}$ она весьма близка к единице, но при увеличении n быстро падает, достигая при $n \sim n_{\max}$ указанного выше значения: $\rho_{n_{\max}} \approx \exp(-n_{\max})$. При $n = n_{\max}/2$ возможность синтезировать последовательность без накладок составляет примерно половину. Это значение $\bar{n} = n_{\max}/2$ можно принять в качестве оценки верхней границы длины первичного полинуклеотида. В случае троичного кода $\bar{n} = 32$ (т.е. число нуклеотидов равно 96), и такая последовательность может кодировать 32 различных аминокислоты (или 32 различных блока из них), что заведомо достаточно.

В приведенных оценках не учтена возможность того, что в какой-либо из последовательностей, содержащей одинаковые кодоны, последние расположены как раз в тех местах, которым соответствуют одинаковые аминокислоты белка. В этом случае ошибка не возникает, и последовательность будет жизнеспособной. Однако вероятность такой случайности мала, и основной вывод — наличие верхней границы — при учете такой возможности не меняется.

Мы здесь привели лишь верхнюю границу длины первичной биспирали; не исключена возможность, что в действительности она была меньше. Более того, есть основания полагать (см. ниже), что исходная последовательность содержала около 15 кодонов и, следовательно, могла кодировать 15 различных аминокислот. Это также не противоречит существующим представлениям об эволюции, число «жизненных» аминокислот на начальных этапах могло быть меньше современного (см., например, [4]).

Другое важное следствие относится к вопросу о взаимодействии объектов с различными последовательностями нуклеотидов. В общем случае наборы адаптеров таких объектов различны. Под встречей или взаимодействием объектов мы будем понимать их достаточно тесный контакт, при котором наборы адаптеров перемешиваются. При смешении наборов возникает хотя бы одна пара адаптеров типа изображенной на рис. 3.6, т.е. образуется накладка. В результате нарушится синтез белка во встретившихся объектах и они оба погибнут. Этого, разумеется, не происходит при взаимодействии тождественных объектов (например, произошедших от общего предка) или объектов с различными последовательностями нуклеотидов и аминокислот в белковой оболочке, но случайно подобранными так,

что накладка отсутствует. Последнее означает, что встречаются объекты с разными свойствами, но с одинаковыми кодами¹. Таким образом, взаимодействие объектов с различными наборами адаптеров (т. е. с различными кодами) является антагонистическим. Это очень важно для последующей стадии, для процессов отбора.

В заключение этого параграфа следует сделать еще одно весьма важное для дальнейшего замечание. Ограниченность длины последовательности ДНК в первичных объектах и антагонистичность их взаимодействия означают, что в результате отбора остается очень небольшое число различных типов объектов. Забегая вперед, можно сказать (в рамках несколько идеализированной модели), что выживает лишь один тип. В то же время в современной биосфере встречаются значительно более длинные последовательности ДНК, и число различных (по функциям) белков порядка десятков тысяч. Таким образом, рассмотренные выше механизмы создают условия для конвергентной эволюции, но затрудняют их для дивергентной стадии².

¹Вероятность случайного образования объектов с разными свойствами, но одинаковым кодом весьма мала. Ее можно оценить следующим образом: пусть число кодонов в цепи и, соответственно, число блоков аминокислот в оболочке $n \approx 30$. Число комбинаций, не нарушающих кода, равно $n!$. Число возможных комбинаций (с нарушением кода) $(n!)^2$. Вероятность случайного возникновения различных последовательностей с одинаковым кодом равна $(n!)^{-1} \approx (30!)^{-1}$, т. е. очень мала. Далее мы этой возможностью будем пренебрегать, что, впрочем, для дальнейших построений не существенно.

²Такая ситуация характерна и для биохимических процессов (в частности ферментативного катализа) в современных условиях: соседствующие по времени стадии, как правило, альтернативны, т. е. требуют для своего прохождения изменения условий на противоположные.

ГЛАВА 4

Возникновение единого кода

§ 1. Различные механизмы отбора

В предыдущей главе мы рассмотрели начальный этап эволюции — образование первичного белково-нуклеотидного комплекса. Подобные объекты могут иметь различные последовательности нуклеотидов, различные белковые оболочки и, соответственно, различные слепки-адаптеры. При этом биспирали с различной последовательностью нуклеотидов могут иметь одинаковые белковые оболочки и, наоборот, различные белковые оболочки могут находиться на биспиралях с одинаковыми последовательностями. Число возможных различных последовательностей велико. Число различных белков сравнительно невелико (см. выше), но все же существенно больше единицы. Таким образом, на этой стадии мы не имеем еще одно-однозначного соответствия между последовательностями аминокислот и нуклеотидов, т. е. еще нет единого кода.

Можно представить себе три разных механизма образования единого кода.

1. Один объект возникает раньше других и развивается столь быстро, что другие не успевают за это время возникнуть. Такое предположение выдвигалось Кастлером [1]. С нашей точки зрения, такая гипотеза не вполне корректна, поскольку она противоречит принципу преемственности. Важно, однако, что противоположное предположение об одновременном возникновении всех возможных различных последовательностей биспиралей также неразумно. Действительно, даже если предположить, что каждый из возможных типов был представлен всего одной молекулой, общий вес биспиралей должен составлять $10^{10} - 10^{40}$ г.

2. В результате конкуренции между объектами с различными свойствами выжили и отобраны наилучшие. Этот механизм, рассмотренный в работах Эйгена [2], может описать выживание объектов с одинаковой, наилучшей, белковой оболочкой, обеспечивающей наибольшую скорость репликации. В результате такого отбора может возникнуть совокупность

объектов с одинаковыми белковыми чехлами, но различными последовательностями нуклеотидов; одной последовательности аминокислот будет соответствовать несколько последовательностей нуклеотидов.

3. В результате антагонистического взаимодействия между равноправными объектами с одинаковыми белковыми чехлами (и, следовательно, одинаковыми скоростями репликации), но разными последовательностями нуклеотидов выживает только один сорт. Возникает совокупность полностью одинаковых объектов, в которых одной последовательности нуклеотидов соответствует одна последовательность аминокислот. Это означает, что возникает однозначный код.

Для пояснения работы двух последних механизмов необходимо рассмотреть их математические модели.

§ 2. Отбор наилучших вариантов

Отбор «наилучших» объектов исследован подробно в работах Эйгена [2]. Мы обсудим здесь модель, несколько отличающуюся от рассмотренной в [2], но совпадающую с ней как в идейном отношении, так и в результативном. Для этого учтем в первую очередь конкуренцию объектов за общее питание (антагонистичность взаимодействия пока учитывать не будем).

Для упрощения примем, что суммарная концентрация субстратов и объектов (выраженная, например, в молях углерода) со временем не меняется, и процесс заключается в том, что одни объекты распадаются, пополняя пул субстратов, а другие синтезируются, в результате чего и происходит отбор наилучших. В этих предположениях модель роста N групп объектов, конкурирующих за общий субстрат, можно записать в виде системы кинетических уравнений:

$$\begin{aligned} \frac{dX_i}{dt} &= a_i f(S) X_i - b_i X_i \quad (i = 1, 2, \dots, N); \\ \frac{dS}{dt} &= -f(S) \sum_{j=1}^N a_j X_j + \sum_{j=1}^N b_j X_j. \end{aligned} \quad (4.1)$$

Здесь S — концентрация субстрата, X_i — концентрация объектов i -го типа. В модели предполагается, что коэффициенты репродукции одинаковым образом зависят от концентрации субстрата и отличаются лишь множителями a_i .

Суммарная концентрация всей популяции удовлетворяет уравнению

$$\frac{d}{dt} \left(\sum_{j=1}^N X_j \right) = -\frac{dS}{dt} = [f(S) \langle a \rangle - \langle b \rangle] \sum_{j=1}^N X_j, \quad (4.2)$$

где средние значения $\langle a \rangle$ и $\langle b \rangle$ введены по формулам

$$\langle a \rangle = \left(\sum_{j=1}^N a_j X_j \right) / \left(\sum_{j=1}^N X_j \right), \quad \langle b \rangle = \left(\sum_{j=1}^N b_j X_j \right) / \left(\sum_{j=1}^N X_j \right). \quad (4.3)$$

Из уравнений (4.1) следует, что объекты с более высокой скоростью синтеза (или меньшей скоростью распада) будут обладать преимуществом. Скорость отбора наилучших (наиболее приспособленных к условиям борьбы за субстрат) можно описать в данном случае уравнением типа

$$\frac{d}{dt} (X_i - X_k) = (a_i X_i - a_k X_k) f(S) - (b_i X_i - b_k X_k). \quad (4.4)$$

Если предположить равномерное начальное распределение объектов по группам, то скорость перераспределения на начальном этапе будет определяться разностями коэффициентов $a_i - a_k$ и $b_i - b_k$, тогда как скорость развития популяции в целом определяется, согласно (4.2), средними значениями $\langle a \rangle$ и $\langle b \rangle$. Будем далее предполагать, что объекты мало отличаются по своим свойствам и

$$|a_i - a_k| \ll \langle a \rangle, \quad |b_i - b_k| \ll \langle b \rangle. \quad (4.5)$$

В этом случае процесс, описываемый уравнением (4.2), является быстрым по сравнению с процессом перераспределения объектов [уравнение (4.4)]. В связи с этим, по теореме Тихонова, положим

$$f(S) \langle a \rangle - \langle b \rangle = 0 \quad (4.6)$$

и уравнение для X_i запишем в форме

$$\frac{dX_i}{dt} = \frac{1}{\langle a \rangle} (a_i \langle b \rangle - b_i \langle a \rangle) X_i. \quad (4.7)$$

Из (4.7) видно, что наиболее конкурентоспособными будут объекты с наибольшим значением величины $a_i \langle b \rangle - b_i \langle a \rangle$. Это может обеспечиваться

либо большими значениями a_i , либо малыми значениями b_i . Ради упрощения (и не умаляя общности результатов) примем далее, что все скорости синтеза одинаковы и объекты отличаются лишь величинами b_i . Тогда

$$\frac{dX_i}{dt} = (\langle b \rangle - b_i)X_i. \quad (4.8)$$

Из (4.8) следует, что выживают лишь те объекты, для которых скорость распада b_i меньше средней по всей популяции. В результате с течением времени распределение объектов по величинам b_i смещается в сторону наименьших значений и становится еще более узким, что, в свою очередь, ведет к уменьшению скорости отбора. Другими словами, темп отбора очень сильно замедляется после того, как пройден максимум распределения, т. е. когда основная масса типов уже исчезла и осталось узкое распределение, состоящее из сравнительно небольшого числа «наилучших» вариантов.

Таким образом, рассмотренный механизм эффективно работает в условиях, когда различных типов объектов много, но число особей каждого типа невелико, и плохо работает в случае, если различных типов осталось мало, но число особей велико. Он, конечно, не работает, если различные типы обладают одинаковыми свойствами.

Для описания окончательной стадии дивергентного этапа эволюции рассмотрим модель отбора среди равноправных.

§ 3. Отбор одного из двух равноправных

При конкуренции равноправных объектов главную роль играет антагонистическое взаимодействие. Пренебрегая остальными, менее существенными эффектами (в частности конкуренцией за субстраты), модель отбора одного из равноправных мы можем записать в виде:

$$\frac{dX_i}{dt} = aX_i - \gamma \sum_{j=1, j \neq i}^N X_i X_j \quad (i = 1, 2, \dots, N). \quad (4.9)$$

Здесь a — эффективный коэффициент репродукции (разность между коэффициентами репродукции и смертности). Второй член описывает гибель объектов в результате встречи. Величины a и γ считаются одинаковыми у всех объектов, что означает равноправие разных типов, оставшихся к концу предыдущей стадии.

Рассмотрим сперва простейший вариант модели (4.9) при $N = 2$. Обозначая $X_1 = X$ и $X_2 = Y$, запишем:

$$\frac{dX}{dt} = aX - \gamma XY, \quad \frac{dY}{dt} = aY - \gamma XY. \quad (4.10)$$

Эта модель представляет, кроме методического, самостоятельный интерес, поскольку на ее основе можно рассмотреть вопрос о происхождении оптической активности биологических веществ.

Хорошо известно, что во всех организмах используются левые сахара и правые аминокислоты¹. Противоположные изомеры не только не встречаются в организмах, но, как правило, и не усваиваются ими и даже часто являются ядами. Ясно, с другой стороны, что «зеркальные» организмы (представляющие зеркальное отражение существующих и, следовательно, построенные из зеркальных изомеров) не лучше и не хуже существующих и, следовательно, имеют равное право на существование.

В неживой природе оптически активные вещества встречаются в виде рацемических смесей, содержащих равное количество зеркальных изомеров. То же имеет место и при небиологическом синтезе оптически активных веществ из оптически неактивных. Следует думать в этой связи, что и первичный «бульон» тоже был рацемической смесью. Поэтому в момент зарождения жизни «левые» и «правые» организмы имели равное право на возникновение.

Для описания процесса выживания одних и исчезновения других можно использовать модель (4.10). При этом под X и Y следует понимать оптически активные биомассы, т. е. концентрации оптически активных веществ в соответствующих популяциях: X — левых, Y — правых. Члены γXY описывают гибель обоих организмов при взаимодействии и отравлении².

Переходя к безразмерным переменным

$$t' = at, \quad x = \gamma X/a, \quad y = \gamma Y/a,$$

перепишем систему (4.10):

$$\frac{dx}{dt'} = x - xy, \quad \frac{dy}{dt'} = y - xy. \quad (4.11)$$

¹ Речь идет о левовращающих и правовращающих оптически активных соединениях.

² Мы здесь не обсуждаем, на каком этапе эволюции произошел отбор «левых» от «правых». Эффект смещения адаптеров, о котором речь шла выше, не ведет к антагонизму «левых» и «правых», поскольку структуры их сильно отличаются и они не могут мешать друг другу. Возможно, что отбор «левых» от «правых» произошел позже, когда существенным стало питание одних другими.

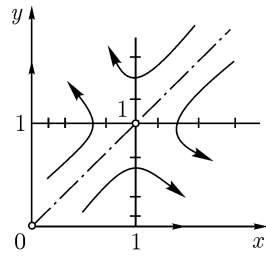


Рис. 4.1. Фазовый портрет системы (4.11)

Фазовый портрет системы (4.11) изображен на рис. 4.1. Изоклины горизонталей — прямые $y = 0$ и $x = 1$, изоклины вертикалей — прямые $x = 0$ и $y = 1$. В системе имеются два стационарных состояния: точка $O (\bar{x}_1 = \bar{y}_1 = 0)$ и точка $1 (\bar{x}_2 = \bar{y}_2 = 1)$. Обе они неустойчивы; первая представляет собой неустойчивый узел, вторая — седло. Через них проходит сепаратриса, в силу симметрии она совпадает с биссектрисой. Легко убедиться, что рассматриваемая система является триггерной: в зависимости от начальных условий траектории устремляются либо к одной, либо к другой стационарной точке, однако эти устойчивые стационарные точки удалены на бесконечность ($\bar{x}_3 \rightarrow \infty, \bar{y}_3 \rightarrow 0$ и $\bar{x}_4 \rightarrow 0, \bar{y}_4 \rightarrow \infty$). Смысл этого результата прост: поскольку в модели развитие популяций не лимитируется ни питанием, ни «эффектом тесноты», рост числа особей происходит неограниченно. Тот факт, что точка $(1, 1)$ является седлом, очень важен. Это значит, что рацемическая смесь популяций неустойчива и под влиянием сколь угодно малого возмущения «сваливается» либо в режим возрастания x (и вымирания y), либо в противоположный режим (бесконечного возрастания y и вымирания x).

Неустойчивость симметричного стационарного состояния — основная причина биологической асимметрии.

Следует отметить, что в литературе в качестве причин биологической несимметрии обсуждалось множество разных факторов: поляризация лунного света, спиральность солнечных нейтрино и т. п. [3, 4]. Все эти факторы могут оказывать крайне слабое влияние на развитие и, следовательно, могут сказаться, только если исходное состояние неустойчиво. Однако, с нашей точки зрения, бессмысленно ставить вопрос о причине, выводящей из неустойчивого равновесия; причиной его разрушения является сама его неустойчивость.

Представляет интерес проследить влияние параметров a и γ на интенсивность отбора. В данном случае это легко сделать, поскольку система (4.11) допускает аналитическое решение. Действительно, уравнение для фазовых траекторий системы (4.11) будет:

$$\frac{dy}{dx} = \frac{y(1-x)}{x(1-y)}. \quad (4.12)$$

Его решение:

$$\ln(y/x) = y - x + \ln C_1. \quad (4.13)$$

С другой стороны, система (4.11) имеет очевидный интеграл

$$y - x = C_2 \exp t'. \quad (4.14)$$

Таким образом, окончательно:

$$x = \frac{C_2 \exp t'}{c_1 \exp(C_2 \exp t') - 1}, \quad y = \frac{C_1 C_2 \exp(t' + C_2 \exp t')}{C_1 \exp(C_2 \exp t') - 1}. \quad (4.15)$$

Константы интегрирования можно выразить через начальные условия:

$$C_2 = y^0 - x^0, \quad C_1 = (y^0/x^0) \exp(x^0 - y^0). \quad (4.16)$$

Из выражений (4.15) и (4.16) следует, что если в начальный момент $y^0 > x^0$, то по прошествии некоторого времени величина x будет стремиться к нулю, а y — неограниченно возрастать. Если нас интересует поведение системы в случае, когда отбор идет уже достаточно интенсивно, можно в качестве начальных условий принять состояние $y^0 \gg x^0$. Тогда асимптотическое поведение x и y будет описываться выражениями

$$y \sim y^0 \exp t', \quad x \sim x^0 \exp[-y^0(\exp t' - 1) + t']$$

или для $t' \gg 1$

$$x \sim x^0 \exp(-y^0 \exp t').$$

Возвращаясь к размерным переменным, запишем:

$$Y = Y^0 \exp at, \quad X = X^0 \exp[-(Y^0 \gamma/a) \exp at]. \quad (4.17)$$

Отсюда видно, что в рассматриваемой модели на конечных этапах отбор происходит весьма интенсивно; мерой его можно считать скорость убывания X . При $\gamma \rightarrow 0$ интенсивность отбора стремится к нулю. Это естественно, поскольку при $\gamma = 0$ уравнения расщеплены и каждая популяция развивается независимо. Из (4.17) видно также, что параметр a (превышение репродукции над смертностью) играет при отборе значительно более важную роль, чем параметр γ .

Неограниченный рост биомассы является недостатком простейшей модели. Во избежание этого учтем ограниченность питательных ресурсов. Рассмотрим субстрат S , лимитирующий рост популяции. Его роль может играть световая энергия, минеральное питание и т. п. Сам субстрат не обладает оптической активностью, но организмы способны синтезировать из

него оптически активные продукты (соответственно, организмы X синтезируют «левые» продукты, а Y — «правые»). Коэффициент репродукции a будет зависеть от содержания субстрата S ; например, согласно выражению Моно [см. ниже, формула (6.3)],

$$a = a_0 S / (K_S + S). \quad (4.18)$$

Интенсивность источника субстрата обозначим ν ; расход субстрата в случае, когда он является лимитирующим (именно эта ситуация нам интересна), обусловлен поглощением его организмами и, следовательно, пропорционален выражению (4.18). Тогда кинетическое уравнение для концентрации субстрата можно записать в виде:

$$\frac{dS}{dt} = -\alpha a_0 \frac{S}{K_S + S} (X + Y) + \nu. \quad (4.19)$$

Коэффициентом α учитывается, что не весь поглощенный субстрат перерабатывается в оптически активную биомассу, часть его пропадает; в связи с этим α должно быть больше единицы (возможно даже $\alpha \gg 1$).

Уравнения для концентраций «левых» и «правых» биомасс перепишем в виде:

$$\begin{aligned} \frac{dX}{dt} &= a_0 \frac{S}{K_S + S} X - \beta X - \gamma XY, \\ \frac{dY}{dt} &= a_0 \frac{S}{K_S + S} Y - \beta Y - \gamma XY. \end{aligned} \quad (4.20)$$

Вводя безразмерные величины

$$t' = \beta t, \quad x = \gamma X / \beta, \quad y = \gamma Y / \beta, \quad z = \gamma S / \beta, \quad \nu' = \nu \gamma / \beta^2$$

и обозначив

$$f(z) = a_0 z / (K_z + z), \quad \text{где } K_z = \gamma K_S / \beta,$$

перепишем систему в виде:

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt'} &= f(z)x - x - xy, \quad \frac{dy}{dt'} = f(z)y - y - xy, \\ \frac{dz}{dt'} &= -\alpha f(z)(x + y) + \nu'. \end{aligned} \quad (4.21)$$

Примем далее, что процессы поглощения субстрата и его восполнения существенно более быстрые, чем процессы репродукции (т. е. $\alpha \gg 1$

и $\nu' \gg 1$). Тогда можно исключить третье уравнение, положив $f(z) = \nu' / \alpha(x + y)$, и исследовать систему

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt'} &= x \left[\frac{\nu_0}{x + y} - (1 + y) \right], \\ \frac{dy}{dt'} &= y \left[\frac{\nu_0}{x + y} - (1 + x) \right], \end{aligned} \quad (4.22)$$

где $\nu_0 = \nu' / \alpha$.

Фазовый портрет системы (4.22)

изображен на рис. 4.2. Жирными линиями со штрихами на рисунке обозначены главные изоклины. Уравнения изоклин вертикалей получим, положив $dx/dt' = 0$. Это будут линии

$$x = 0 \quad \text{и} \quad x_b = [\nu_0 - y(1 + y)] / (1 + y);$$

уравнения для изоклин горизонталей ($dy/dt' = 0$) будут

$$y = 0 \quad \text{и} \quad y_r = [\nu_0 - x(1 + x)] / (1 + x).$$

Система (4.22) имеет четыре стационарных состояния: два симметричных [в точке O ($\bar{x} = \bar{y} = 0$) и в точке 1 ($\bar{x} = \bar{y} = (\sqrt{1 + 2\nu_0} - 1)/2$)] и два расположенных на осях: в точке 2 ($\bar{x} = 0$, $\bar{y} = \nu_0$) и в точке 3 ($\bar{y} = 0$, $\bar{x} = \nu_0$). Как и в предыдущей модели, симметричные точки неустойчивы: точка O — неустойчивый узел, точка 1 — седло; сепаратриса совпадает с биссектрисой. Точки на осях — устойчивые узлы.

Таким образом, и в этой модели имеет место отбор и любое начальное симметричное состояние эволюционирует в сторону преобладания одного типа особей. Интенсивность отбора можно оценить, используя линеаризацию системы. В начале эволюции, в районе точки 1, имеем:

$$\begin{aligned} \frac{d\xi}{dt'} &= -\frac{\nu_0}{4\bar{x}} \xi - \left(\frac{\nu_0}{4\bar{x}} + \bar{x} \right) \eta, \\ \frac{d\eta}{dt'} &= -\left(\frac{\nu_0}{4\bar{x}} + \bar{x} \right) \xi - \frac{\nu_0}{4\bar{x}} \eta, \end{aligned}$$

где $\xi = x - \bar{x}$, $\eta = y - \bar{y}$.

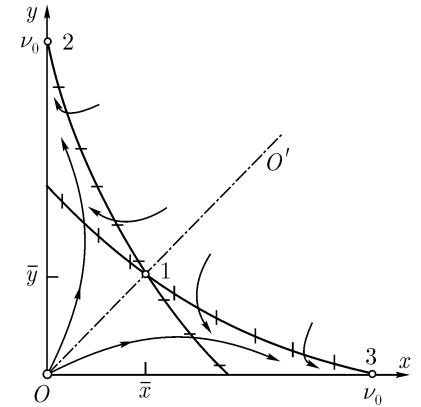


Рис. 4.2. Фазовый портрет системы (4.22)

Характеристические числа этой системы равны:

$$p_1 = -(2\bar{x} + 1), \quad p_2 = \bar{x}.$$

Интенсивность отбора определяется положительным корнем, поскольку нарастание отклонения от стационарного состояния описывается выражением:

$$\xi(t') \sim \exp(p_2 t'), \quad \eta(t') \sim \exp(p_1 t').$$

При $\nu_0 \gg 1$ имеем $p_2 \approx \sqrt{\nu_0/2}$. Возвращаясь к размерным переменным, получаем:

$$p = \sqrt{\gamma\nu/2\alpha\beta^2}. \quad (4.23)$$

При $\gamma \rightarrow 0$ отбора не происходит, симметричное состояние в этом случае ни устойчиво, ни неустойчиво (безразличное равновесие); обе популяции развиваются самостоятельно.

Из выражения (4.23) видно, что отбору способствует увеличение фактора взаимоподавления γ и интенсивности источника питания ν . Отбор тормозится при увеличении коэффициента смертности (β) и коэффициента неэффективности питания α .

На поздних стадиях эволюции, когда изображающая точка близка к положению 3, имеем систему

$$\frac{d\xi}{dt'} = -\xi - (1 + \nu_0)\eta, \quad \frac{d\eta}{dt'} = -\nu_0\eta.$$

Оба характеристических числа отрицательны и равны, соответственно, $p_1 = -1$, $p_2 = -\nu_0$. Скорость эволюции определяется наименьшим (по абсолютной величине) числом. В случае $\nu_0 \gg 1$ это будет число $p_1 = -1$. То есть на этой стадии эволюции (при приближении к состоянию равновесия) скорость отбора определяется внутренними параметрами и не зависит от скорости подачи субстрата.

В заключение можно подвести итог: причиной отбора (или выбора одной из двух равноправных возможностей) является неустойчивость «равносмешанной» популяции. В рассмотренных моделях неустойчивость появляется как результат «взаимопожирания» или антагонистического взаимодействия различных особей (математически это выражается членом $-\gamma XY$).

§ 4. Отбор одного из многих равноправных

Рассмотрим теперь модель (4.9) в случае $N \gg 1$. Вводя безразмерные переменные

$$t' = at, \quad x_i = \gamma X_i/a,$$

перепишем ее в виде:

$$\frac{dx_i}{dt'} = x_i \left(1 - \sum_{j=1}^N x_j \right) + x_i^2 \quad (i = 1, 2, \dots, N). \quad (4.24)$$

Свойства этой системы аналогичны рассмотренной выше (4.14). Имеется $N + 1$ стационарных состояний; два из них симметричны: в первом все $\bar{x}_i = 0$, во втором все $\bar{x}_i$ одинаковы и равны $\bar{x} = (N - 1)^{-1}$; остальные $N - 1$ состояний соответствуют бесконечному значению одного из переменных и нулевым значениям остальных.

Исследуем систему вблизи второго симметричного стационарного состояния. Линеаризованные уравнения имеют вид:

$$\frac{d\xi_i}{dt'} = -\frac{1}{N-1} \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^N \xi_j, \quad \text{где} \quad \xi_j = x_j - \bar{x}, \quad \bar{x} = (N-1)^{-1}. \quad (4.25)$$

Или, вводя $t'' = t'(N-1)^{-1}$,

$$\frac{d\xi_i}{dt''} = - \sum_{j=1, j \neq i}^N \xi_j. \quad (4.26)$$

Характеристические числа определяются из уравнения

$$\begin{vmatrix} p & 1 & 1 & \dots & 1 \\ 1 & p & 1 & \dots & 1 \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ 1 & 1 & 1 & \dots & p \end{vmatrix} = 0.$$

Его можно привести к виду

$$(p-1)^{N-1}(p+N-1) = 0. \quad (4.27)$$

Это уравнение имеет N корней: один из них отрицателен и равен $p_1 = -(N-1)$, остальные $N-1$ корней кратны и равны единице.

Возвращаясь к размерным переменным, решения (4.25) можно записать в виде:

$$\xi_i(t) \sim \exp[at/(N-1)]. \quad (4.28)$$

Инкремент нарастания определяется величиной $a/(N-1)$. Отсюда следует, что вблизи симметричного стационарного состояния темп эволюции сильно зависит от начального числа различных типов и при большом их наборе, когда $N \gg 1$, может быть весьма мал.

Однако в первичном бульоне, как уже упоминалось, рассматриваемые реакции протекают в микросферах (коацерватах). Число одновременно конкурирующих различных типов в каждой из микроструктур невелико. При

встрече двух коацерватов, в каждом из которых отбор уже произошел, возникает конкуренция только этих двух типов. С учетом этого весь процесс сводится к последовательности актов, каждый из которых описывается моделью (4.11).

В заключение этого параграфа можно подвести итог.

Все три перечисленные в § 1 механизма отбора играли роль на разных этапах эволюции. Первый — при случайном образовании биспиралей, еще не окруженных белковой оболочкой. Второй — на стадии отбора наилучшей белковой оболочки. Третий, завершающий, — при отборе единственного типа из многих равноправных. Последний механизм, с нашей точки зрения, наиболее интересен, поскольку в нем в наиболее четком виде проявляется роль неустойчивости.

При описании всех стадий мы не учитывали мутаций в последовательностях ДНК. Это пренебрежение, по нашему мнению, справедливо, поскольку на конвергентном этапе эволюции мутации существенной роли не играют. Действительно, до образования набора адаптеров мутации вообще никакой роли не играют, поскольку мы принимаем, что физико-химические свойства биспиралей и их структура одинаковы¹. После образования набора адаптеров любая мутация детальна, поскольку нарушает синтез белковой оболочки. В моделях это приводит к уменьшению коэффициента репродукции, что также не существенно, поскольку его мы знаем лишь по порядку величины. Положительную и важную роль мутации начинают играть на дивергентном этапе эволюции (см. ниже).

В результате всех перечисленных процессов остается один-единственный тип объектов; этот этап эволюции является предельно конвергентным. Это означает, что образуется единый код, т. е. одинаковые для всех объектов наборы адаптеров и, следовательно, одинаковое соответствие между последовательностью нуклеотидов в биспирали и последовательностью аминокислот в белке.

§ 5. Возникновение биологической информации

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

¹Вопрос о мутациях весьма существен, если ограничиться лишь первым механизмом, т. е. считать, что случайно образовалась одна последовательность, давшая начало жизни, а другие образоваться не успели. В этом случае мутации последовательности привели бы к увеличению числа различных типов и к необходимости последующего отбора. В нашем случае мы сразу предполагаем наличие многих случайных последовательностей, и их мутации не существенны.

Для характеристики совокупности объектов различного типа можно ввести величину типа энтропии

$$S = k \ln \Gamma, \quad (4.29)$$

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

$$\Gamma = \frac{n!}{n_1! n_2! \dots n_N!}. \quad (4.30)$$

Здесь n_i — число объектов i -го типа и $n = \sum n_i$ ($i = 1, \dots, N$) — полное число объектов. Используя формулу Стирлинга, можно записать выражение для энтропии в виде:

$$S = -nk \sum_{j=1}^N \alpha_j \ln \alpha_j, \quad (4.31)$$

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

$$\sigma = \frac{S}{n} = -k \sum_{j=1}^N \alpha_j \ln \alpha_j. \quad (4.32)$$

Введенная энтропия характеризует степень разупорядоченности состояния лишь по некоторым выделенным степеням свободы, именно по тем, которыми отличаются рассматриваемые объекты (в нашем случае — по положениям нуклеотидов в биспиралях). Если объекты по всем остальным степеням свободы (кроме рассматриваемых) одинаковы, то энтропия (4.32) входит в полную как аддитивная добавка. В противном случае энтропия, связанная с кодом, вообще теряет смысл [равно как и формулы (4.29)–(4.32)]. Энтропия (4.29) составляет малую часть от полной энтропии системы. Строго говоря, само понятие энтропии и выражения (4.29)–(4.32) имеют смысл, только если рассматриваемые объекты равноправны с физико-химической точки зрения и образование любого из них равновероятно¹. Это означает, что в нашем случае оно применимо к состоянию в первой стадии (когда белковые оболочки еще не образовались) и к последней стадии (когда белковые оболочки одинаковы), но не применимо к системе во второй стадии отбора (когда физико-химическая неодинаковость существенна).

Нетрудно убедиться в том, что удельная энтропия (4.32) в результате процессов отбора уменьшается и в конце дивергентной эволюции обращается в нуль. Рассмотрим первую стадию. Число мыслимых различных

¹Подробнее эти вопросы обсуждаются в работе Л. А. Блюменфельда [8].

биспиралей длины m равно $N = 4^{3m}$. В случае если бы самопроизвольно синтезировалось одинаковое количество молекул всех типов, величины α_i были бы порядка 4^{-m} и энтропия (4.32) была бы равна

$$\sigma = k \ln N = km \cdot 3 \ln 4. \quad (4.33)$$

Пусть смогли синтезироваться не все возможные последовательности, а только N' из них ($N' < N$). Если эти последовательности существуют в течение некоторого промежутка времени, а другие последовательности в течение этого же промежутка времени не успевают синтезироваться, то можно считать, что образовано состояние, характеризующееся наличием N' определенных последовательностей. Время существования состояния должно быть достаточно долгим, чтобы смогли образоваться белковые оболочки, начаться процесс репродукции и т. д., другими словами — чтобы состояние запомнилось во времени. Удельная энтропия такого состояния равна $\sigma = k \ln N'$, т. е. меньше, чем (4.32). Это, разумеется, не противоречит второму началу термодинамики, поскольку уменьшение удельной энтропии объекта с избытком компенсируется увеличением энтропии окружающего пространства. Последнее возможно, поскольку первичный бульон, как уже упоминалось, термодинамически неравновесен.

Уменьшение энтропии означает увеличение информации, поскольку эти величины однозначно связаны. Таким образом, мы имеем дело с возникновением информации. Это произошло благодаря наличию двух факторов: случайности и способности системы запоминать случайное событие. Случайность здесь входит в явном виде, поскольку рассматриваемый процесс не описывается динамически. На следующих этапах эволюции также происходит уменьшение энтропии, ибо в конце концов мы имеем состояние, в котором все α_i равны нулю, кроме одного-единственного, равного единице. Удельная энтропия такого состояния согласно (4.32) равна нулю.

Этап отбора наилучшего является динамическим. При динамическом развитии системы, если решение связано с начальными условиями однозначно, энтропия ни увеличиваться, ни уменьшаться не может. Следовательно, в самом процессе отбора информация не создается, а лишь реализуется и запоминается информация, возникающая вначале в момент синтеза белковой оболочки. В рассмотренной выше модели этот процесс допускает случайные комбинации белковых последовательностей (хотя и не все возможные); таким образом, здесь, как и в первом случае, информация возникает за счет случайности.

Наиболее интересна ситуация в третьей стадии. Здесь система подчиняется динамическим уравнениям и начальные условия близки к симметричным. Начальная энтропия равна $S = k \ln N$, а в конце процесса она

равна нулю. Уменьшение энтропии в этой фазе происходит из-за неустойчивости симметричного состояния. Именно благодаря неустойчивости малые случайные отклонения от симметричного состояния приводят к большому эффекту. В отличие от предыдущих этапов, случайные воздействия на систему могут быть исчезающе малы; неустойчивость обеспечивает механизм усиления этих влияний.

Таким образом, инициатором возникновения информации здесь также 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 точки.

В заключение этого параграфа обсудим характер информации, возникающей к концу конвергентной фазы. Обычно под биологической информацией понимают записанные в ДНК сведения о структуре и 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 и большее значение придается информации, нежели алфавиту, на котором она записана. В обсуждаемый момент времени 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) сводился 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.

§ 6. Предпосылки дивергентной эволюции

Основная цель теории дивергентной эволюции — описать образование из единого предшественника многих различных организмов и многих различных белков с различными функциями.

В соответствии с принципом преемственности 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.

Следуя этому плану, обсудим в данном параграфе первые два пункта.

Непосредственной причиной перехода к новому этапу является изменение внешних условий. Выше мы предполагали, что имеется один общий для всех субстрат — набор нуклеотидов и аминокислот. Возможностью питания за счет других субстратов — химических предшественников нуклеотидов и аминокислот — мы пренебрегали. Не учитывалась также возможность питания за счет принудительного гидролиза себе подобных объектов, как способных к авторепродукции (живых), так и потерявших по тем или иным причинам это свойство (мертвых)¹. Это делалось умышленно, поскольку белковый чехол, выполняя главную для него функцию репликазы, не мог одновременно работать как синтетаза, протеаза или ДНКазы. Кроме того, при наличии непосредственных субстратов эти функции и не были остро необходимы. Ограниченность источников питания хотя и была важной для «отбора наилучших вариантов», но не была самым главным фактором эволюции.

По мере развития популяции первичных организмов и роста биомассы концентрация непосредственных субстратов падала, концентрация их предшественников оставалась постоянной, а концентрация «трупов» возрастала. Наступил момент, когда освоение новых субстратов стало остро необходимой проблемой. Для этого, однако, необходимы белки с новыми функциями. Этот момент можно считать началом дивергентной эволюции, а причиной ее — исчерпание естественных субстратов.

Упомянутым выше требованиям удовлетворяет механизм, основанный на ассоциации с последующей мутацией. В биологии известно несколько типов ассоциаций: симбиоз, диплоидизация, объединение двух участков ДНК. Они отличаются тем, что в первых двух случаях молекулы ДНК располагаются в клетке отдельно, а в последнем — вместе; однако во всех случаях они расположены неподалеку и объединены клеточной оболочкой, так что происходит обмен белками. Могут иметь место ассоциации как различных особей (симбиоз), так и тождественных. Вопросу о роли ассоциации в эволюции посвящено много работ (см., например, [9]). Подчеркнем, что в

¹К таковым, например, можно отнести биспирали, которые были покрыты слишком плотным белковым чехлом.

развиваемой модели ассоциации являются необходимым фактором эволюции. Только благодаря ассоциации из единого, сравнительно небольшого по размерам предшественника с ограниченной длиной ДНК могли возникнуть разнообразные виды со значительно более длинной цепочкой ДНК.

Рассмотрим ассоциат, состоящий из двух первичных объектов. Такой организм не имеет еще новых функций, но обладает старыми и вполне конкурентоспособен по сравнению со своими одинокими братьями. Если после этого в результате мутаций одной из половинок один из белков приобретает новую функцию, то такой организм будет обладать как новой, так и прежней функциями. Новая функция может заключаться либо в способности катализировать синтез аминокислот или нуклеотидов из их предшественников, либо в способности гидролизовать другие белки и ДНК. Роль репликазы будет выполнять белок, синтезируемый на немутировавшей половине. Функции синтеза репликазы и адаптеров будет выполнять немутировавшая часть биспирали, при этом код останется неизменным. В результате такой ассоциации конкурентоспособность нового организма резко возрастает. Аналогичная мутация одиночных объектов резко снижает их конкурентоспособность, поскольку они оказываются не в состоянии обеспечить прежнюю функцию. В рамках развиваемой модели любая мутация одиночного объекта летальна.

Для дивергентного этапа эволюции очень важны следующие свойства ассоциатов. Во-первых, из тождественных организмов-ассоциатов в результате мутаций могут образовываться различные организмы с различными белками. Одни белки — репликазы — у них будут общими, другие могут отличаться способностью усваивать различные субстраты и производить различные продукты (например, одни будут способны производить нуклеотиды, другие — аминокислоты). Во-вторых, взаимодействие таких различных организмов уже не будет сильно антагонистическим, поскольку набор адаптеров у них одинаков.

Ассоциация играет не менее важную роль и на более поздних этапах эволюции, например в случае, когда для обеспечения новой функции требуется синтез сразу нескольких новых белков. Для этого необходимо образование ассоциата из многих первичных объектов, число которых может превышать число необходимых новых белков. При этом появляется возможность накопления (в результате последующих мутаций) временно «ненужных» (но и не вредных) признаков, которые лишь в совокупности обеспечивают новую «нужную» функцию.

Ассоциация играет роль не только при образовании ферментативных систем, но и при формировании органелл, клеточных структур и многоклеточных организмов. Ассоциация существенна также и с точки зрения

улучшения старых функций белков. Например, образование димера с последующей мутацией одной из половинок может привести к синтезу белка удвоенной длины. Этот белок, не имея новой функции, тем не менее, может лучше выполнять прежнюю. Можно думать, что эволюция белков шла именно по этому пути. Это утверждение допускает экспериментальную проверку. Действительно, если современные белки и нуклеиновые кислоты произошли в результате ассоциации одинаковых первичных полимеров, то в их первичных последовательностях должно остаться «воспоминание» о прародителе. Оно должно проявляться в корреляциях между аминокислотами в белках (и, соответственно, между кодонами в ДНК). Именно, если первичная последовательность нуклеотидов состояла из n кодонов, то в современных ДНК два кодона, находящиеся на расстоянии « n кодонов» друг от друга, должны быть чаще одинаковыми, чем разными. (Точнее, вероятность того, что нуклеотиды окажутся одинаковыми, должна превышать $1/4$ — вероятность при случайном расположении.)

Таким образом, корреляционный анализ последовательностей нуклеотидов в современной биосфере мог бы дать, в принципе, ответ на вопрос о длине первичного полинуклеотида, его составе и последовательности. К сожалению, число расшифрованных последовательностей ДНК невелико и явно недостаточно для корреляционного анализа. Эту трудность можно, вероятно, обойти, если исследовать белковые последовательности. Число расшифрованных сейчас последовательностей аминокислот в белках значительно больше и позволяет провести корреляционный анализ. Поскольку установлено, что в настоящее время механизм трансляции универсален и одному кодону соответствует одна аминокислота, то корреляции в белковых цепях свидетельствуют о наличии таковых и в соответствующих участках ДНК¹. В белках эта корреляция должна проявляться тем четче, чем древнее белок в эволюционном плане. Таким образом, величина корреляции может указывать на время возникновения этого белка в эволюции.

Попытки подобного анализа, основанные на расшифрованных уже белковых последовательностях, предпринимались в работе [6]. Там же были получены указания на существование корреляций с интервалом примерно в 14 аминокислот. Если принять эту цифру, то, с развиваемой точки зрения, первичный полинуклеотид состоял из 14 кодонов и, следовательно, из 42 нуклеотидов. Эта цифра попадает в оптимальный для первичного комплекса интервал, о котором упоминалось выше. Достаточно полный корреляционный анализ известных последовательностей сейчас не проведен;

¹Однозначно воспроизвести последовательность кодонов по последовательности аминокислот нельзя из-за вырожденности кода. На корреляциях это, однако, не должно сильно сказаться.

выполнение его весьма желательно с точки зрения развиваемой схемы эволюции.

§ 7. Модель дивергентной эволюции

Способность питаться различными субстратами ведет к возможности устойчивого сосуществования различных организмов, произошедших от единого предшественника¹. Тем самым она обеспечивает дивергентный характер эволюции. Поясним это на модели. Для этого разобьем все многообразие, возникающее благодаря ассоциации и мутациям организмов, на дискретное число групп, равное числу различных субстратов. Будем считать, что особи, принадлежащие одной группе, питаются единым субстратом, а особи разных групп — разными субстратами.

Разные особи, принадлежащие одной группе, отличаются строением белков и, следовательно, каталитическими способностями. Это значит, что коэффициенты репродукции их в одинаковых условиях заведомо различны. Для описания отбора здесь уместно применить модель без антагонистического взаимодействия. Согласно этой модели выживает один «наилучший» вариант. Внутри группы опять имеет место конвергентный процесс.

Рассмотрим модель сосуществования особей из двух разных групп. Будем считать, что лимитировать развитие популяций будут те различные субстраты, которых данный вид не умеет производить. Примем сперва, что общие для обеих популяций субстраты находятся в избытке; тогда модель можно записать в виде:

$$\begin{aligned} \frac{dX_1}{dt} &= f(S_1)X_1 - bX_1, & \frac{dX_2}{dt} &= f(S_2)X_2 - bX_2, \\ \frac{dS_1}{dt} &= -f(S_1)X_1 + \nu, & \frac{dS_2}{dt} &= -f(S_2)X_2 + \nu. \end{aligned} \quad (4.34)$$

Здесь X_1 и X_2 — концентрации особей в популяциях, S_1 и S_2 — концентрации соответствующих лимитирующих субстратов; принято, что их источники — одинаковой интенсивности ν . Эта модель описывает два не связанных друг с другом процесса. Отсутствие связи обусловлено различием питательных субстратов. Симметричное состояние, в котором $X_1 = X_2$, не является неустойчивым. Напротив, состояния, в которых X_1 или X_2 равны нулю, неустойчивы. Таким образом, модель не приводит к исчезновению того или другого вида, а описывает их устойчивое сосуществование. Этот результат

¹Эти соображения обсуждались уже в литературе, например в работе В. В. Алексеева [5].

тривиален и отражает лишь отсутствие взаимодействия между видами. Для того чтобы сопоставить с предыдущими моделями, введем члены, описывающие антагонистические взаимодействия.

Не конкретизируя характер антагонизма (это может быть борьба за общие источники питания, взаимный гидролиз и т. п.), опишем его наиболее простой и уже знакомой нам формой: членами типа $\gamma X_1 X_2$. Модель примет вид:

$$\begin{aligned}\frac{dX_1}{dt} &= aX_1 \frac{S_1}{K_S + S_1} - bX_1 - \gamma X_1 X_2, \\ \frac{dX_2}{dt} &= aX_2 \frac{S_2}{K_S + S_2} - bX_2 - \gamma X_1 X_2, \\ \frac{dS_1}{dt} &= \nu - aX_1 \frac{S_1}{K_S + S_1} - \kappa S_1, \\ \frac{dS_2}{dt} &= \nu - aX_2 \frac{S_2}{K_S + S_2} - \kappa S_2.\end{aligned}\quad (4.35)$$

Коэффициенты потребления субстратов (a и K_S), их приток ν и коэффициент оттока κ здесь приняты одинаковыми для того, чтобы, по возможности, приблизить модель к рассмотренной выше и на этом примере проследить роль разных субстратов. Члены $-\kappa S_i$ учитывают небиологические каналы оттока субстратов; учет их важен лишь при малых значениях X_1 и X_2 (в противном случае, при $\kappa = 0$, стационарное значение $\bar{S}_{1,2}$ стремится к бесконечности при $X_{1,2} \rightarrow 0$). Мы будем считать коэффициент κ малым: $\kappa \ll a$.

Полагая, как и раньше, что субстраты находятся в равновесии с биомассой, можем найти зависимость между X_i и S_i , приравняв правые части уравнений для S_i нулю. Получим:

$$X_i = \frac{(\nu - \kappa S_i)(K_S + S_i)}{aS_i}. \quad (4.36)$$

В системе (4.35) в уравнения для X_i входят функции $f(S_i) = aS_i/(K_S + S_i)$. Анализ выражения (4.36) показывает, что при достаточно малом κ эту функцию можно кусочно аппроксимировать отрезками прямой и гиперболы:

$$f(S_i) = \begin{cases} a & \text{при } X < \nu/a, \\ \nu/X & \text{при } X > \nu/a. \end{cases} \quad (4.37)$$

Введем безразмерные переменные

$$x_i = \gamma X_i/b, \quad t' = bt.$$

Тогда, учитывая (4.36) и (4.37), имеем для концентраций объектов замкнутую систему:

$$\begin{aligned}\frac{dx_1}{dt'} &= f(x_1)x_1 - x_1 - x_1x_2, \\ \frac{dx_2}{dt'} &= f(x_2)x_2 - x_2 - x_1x_2.\end{aligned}\quad (4.38)$$

Здесь функция $f(x_i)$ равна:

$$f(x_i) = \begin{cases} \beta/\alpha & \text{при } x_i < \alpha, \\ \beta/x_i & \text{при } x_i > \alpha, \end{cases} \quad (4.39)$$

где введены новые параметры $\alpha = \nu\gamma/ab$, $\beta = \nu\gamma/b^2$ (т. е. $\beta/\alpha = a/b$).

Найдем главные изоклины системы (4.38). Изоклины вертикалей определяются уравнениями

$$\begin{aligned}x_1 &= 0; \\ x_2 &= f(x_1) - 1 = \begin{cases} (\beta/\alpha) - 1 & \text{при } x_1 < \alpha, \\ (\beta/x_1) - 1 & \text{при } x_1 > \alpha. \end{cases}\end{aligned}\quad (4.40)$$

Изоклины горизонталей:

$$\begin{aligned}x_2 &= 0; \\ x_1 &= f(x_2) - 1 = \begin{cases} (\beta/\alpha) - 1 & \text{при } x_2 < \alpha, \\ (\beta/x_2) - 1 & \text{при } x_2 > \alpha. \end{cases}\end{aligned}\quad (4.41)$$

Отметим прежде всего, что система (4.38) имеет особую точку в начале координат. При $(\beta/\alpha) - 1 > 0$ это неустойчивый узел, а при $(\beta/\alpha) - 1 < 0$ (или $a/b < 1$) — устойчивый. В последнем случае система не имеет в положительном квадранте других особых точек, и, следовательно, при любых начальных условиях численности обоих видов стремятся к нулю, т. е. наблюдается «вымывание» популяций.

При $(\beta/\alpha) - 1 > 0$ система (4.38) может иметь три разных типа фазовых портретов в зависимости от значений параметров.

1) $(\beta/\alpha) - 1 > \beta$. В этом случае имеется, кроме точки $\bar{x}_1 = \bar{x}_2 = 0$, еще три стационарные точки: одна симметричная,

$$\bar{x}_1 = \bar{x}_2 = \bar{x} = (\sqrt{1 + 4\beta} - 1) / 2,$$

и две расположенные на осях: $\bar{x}_1 = \beta$, $\bar{x}_2 = 0$ и $\bar{x}_1 = 0$, $\bar{x}_2 = \beta$ (рис. 4.3 а). Крайние точки неустойчивы (типа седла), а средняя — устойчивый узел.

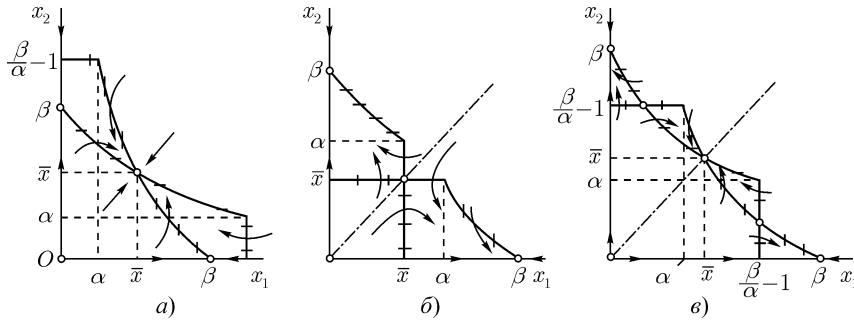


Рис. 4.3. Фазовый портрет системы (4.38)

Эта ситуация соответствует устойчивому сосуществованию двух видов; она имеет место в случае, когда коэффициент антагонистического взаимодействия γ достаточно мал.

2) Случаю $\bar{x} = (\beta/\alpha) - 1 < \beta$, $\bar{x} < \alpha$ соответствует рис. 4.3 б. Здесь опять три стационарные точки, причем средняя неустойчива (седло), а две крайние расположены на осях и устойчивы. Эта ситуация имеет место при достаточно больших значениях γ и аналогична модели конкуренции одинаковых особей, ведущей к полному вытеснению одного из видов.

3) Случай $(\beta/\alpha) - 1 < \beta$ и $\bar{x} > \alpha$ является промежуточным, его фазовый портрет изображен на рис. 4.3 в. На этот раз имеется пять стационарных состояний; среднее и два крайних устойчивы, два промежуточных неустойчивы. Система имеет триггерный характер и в зависимости от начальных условий может описывать либо сосуществование двух видов, либо полное вытеснение одного другим.

Итак, при достаточно малых значениях антагонистического коэффициента γ модель описывает сосуществование двух различных видов, т. е. дивергентный процесс.

Мы рассмотрели симметричную картину, приняв начальные концентрации субстратов и интенсивности их источников одинаковыми. Если они различны, то фазовые портреты искажаются и, в частности, возможна ситуация, в которой имеется одно устойчивое состояние с преобладанием одного вида.

Рассмотрим теперь случай, когда концентрации субстратов изменяются медленно по сравнению с концентрациями особей. Мы покажем, что в этом случае возможно сосуществование популяций в режиме релаксационных автоколебаний. В соответствии со стандартной процедурой мы должны,

считая S_1 и S_2 постоянными, исследовать устойчивые стационарные решения двух первых уравнений системы (4.35). Здесь, однако, возникает трудность, поскольку эти решения со временем могут неограниченно нарастать (при условии малости коэффициентов оттока $\varkappa$ либо $x_2 \rightarrow 0$ и $x_1 \rightarrow \infty$, либо $x_1 \rightarrow 0$ и $x_2 \rightarrow \infty$). Действительно, при постоянстве концентраций субстратов последние не ограничивают рост популяций. Это означает, что модель нужно модернизировать и учесть другие факторы, зависящие от концентрации особей и лимитирующие рост. С другой стороны, поскольку существенны большие значения x и относительно малые значения S , мы примем, что $S \ll K_S$; тогда зависимость скорости репродукции от S упрощается:

$$aS/(K_S + S) \approx a_1 S \quad (a_1 = a/K_S).$$

Запишем теперь полную систему для двух типов особей и двух субстратов в следующем виде:

$$\begin{aligned} \frac{dX_1}{dt} &= a_1 S_1 X_1 - bX_1 - \gamma X_1 X_2 - \delta_1 X_1^2, \\ \frac{dX_2}{dt} &= a_1 S_2 X_2 - bX_2 - \gamma X_1 X_2 - \delta_1 X_2^2, \\ \frac{dS_1}{dt} &= \nu - a_1 S_1 X_1 - \varkappa S_1, \\ \frac{dS_2}{dt} &= \nu - a_1 S_2 X_2 - \varkappa S_2. \end{aligned} \quad (4.42)$$

Здесь члены $\delta_1 X_1^2$ и $\delta_1 X_2^2$ учитывают «эффект тесноты», т. е. взаимное подавление одинаковых особей при большой плотности популяции¹. Введя безразмерные переменные

$$t' = bt, \quad a_1 S_i/b = s_i, \quad x_i = \gamma X_i/b,$$

перепишем систему в виде:

$$\begin{aligned} \frac{dx_1}{dt'} &= x_1(s_1 - 1 - x_2 - \delta x_1), \\ \frac{dx_2}{dt'} &= x_2(s_2 - 1 - x_1 - \delta x_2), \\ \frac{ds_1}{dt'} &= \varepsilon(m - s_1 x_1 - n s_1), \\ \frac{ds_2}{dt'} &= \varepsilon(m - s_2 x_2 - n s_2). \end{aligned} \quad (4.43)$$

¹ См. подробнее об этом в главе 6.

Здесь обозначено:

$$\varepsilon = a_1/\gamma, \quad m = \nu\gamma/b^2, \quad n = \kappa\gamma/ba_1, \quad \delta = \delta_1/\gamma.$$

В исследуемом случае, когда скорость поглощения субстрата мала по сравнению со скоростью отбора, $\varepsilon \ll 1$. Влияние эффекта тесноты мы также будем считать малым: $\delta \ll 1$, но все же $\delta \gg \varepsilon$. Величины m и n могут принимать значения порядка единицы.

Для того чтобы применять к системе (4.43) теорему Тихонова и заметить первые два уравнения алгебраическими соотношениями, мы должны прежде всего убедиться в том, что состояния равновесия присоединенной системы устойчивы. Первые два уравнения системы (4.43) имеют четыре стационарных состояния:

$$1) \quad \bar{x}_1 = (s_1 - 1)/\delta, \quad \bar{x}_2 = 0;$$

$$2) \quad \bar{x}_2 = (s_2 - 1)/\delta, \quad \bar{x}_1 = 0;$$

$$3) \quad \bar{x}_1 \approx s_2 - 1, \quad \bar{x}_2 \approx s_1 - 1;$$

$$4) \quad \bar{x}_1 = \bar{x}_2 = 0$$

[в соотношении (3) мы пренебрегли членами порядка δ^2 и δ].

Первое состояние — устойчивый узел при $s_1 > 1$ и $s_2 < 1 + (s_1 - 1)/\delta$.

Второе — также устойчивый узел при $s_2 > 1$ и $s_1 < 1 + (s_2 - 1)/\delta$.

Третье состояние неустойчиво (типа седла) при $s_1 > 1$ и $s_2 > 1$. Если одно из значений s_1 и s_2 меньше единицы, эта особая точка уходит из положительного квадранта и теряет физический смысл.

Четвертое состояние — неустойчивый узел при $s_1 > 1$ и $s_2 > 1$, который становится устойчивым при $s_1 < 1$ и $s_2 < 1$.

В соответствии с теоремой Тихонова мы можем пользоваться методом стационарных концентраций только в области устойчивости решений присоединенной системы. В точках потери устойчивости система быстро перекакивает на устойчивую ветвь решения уравнений для x_1 и x_2 (4.43). Это значит, что всю систему (4.43) нужно исследовать методом кусочно-гладких функций.

Пусть вначале состояние (1) устойчиво и система находилась в области его притяжения, т.е. начальные концентрации субстратов удовлетворяли соотношениям

$$s_1^0 > 1, \quad 1 < s_2^0 < 1 + (s_1^0 - 1)/\delta. \quad (4.44)$$

Тогда x_1 и x_2 быстро придут в устойчивую точку (1): $\bar{x}_1 = (s_1 - 1)/\delta$, $\bar{x}_2 = 0$, а изменения концентраций субстратов будут описываться системой

$$\begin{aligned} \frac{ds_1}{dt'} &= \varepsilon[m - ns_1 - s_1(s_1 - 1)/\delta], \\ \frac{ds_2}{dt'} &= \varepsilon[m - ns_2]. \end{aligned} \quad (4.45)$$

Если $m > n$, то решения системы (4.45) при начальных условиях (4.44) не выходят из области $s_1 > 1$, $s_2 > 1$. В противном случае состояние (1) редуцированной системы (4.43) теряет устойчивость, а устойчивой становится нулевая точка $\bar{x}_1 = 0$ и $\bar{x}_2 = 0$. Действительно, в случае $m < n$ полная система имеет единственную устойчивую точку $\bar{x}_1 = \bar{x}_2 = 0$, $\bar{s}_1 = \bar{s}_2 = m/n$, которая соответствует режиму полного вымывания обеих популяций. Физический смысл этого прост: при $m > n$ паразитный отток субстратов [описываемый в (4.42) членом $-\kappa S$] становится доминирующим и концентрация субстратов будет недостаточна для обеспечения жизни.

Предположим снова, что $m > n$. В этом случае, согласно уравнениям (4.45), s_1 будет сравнительно быстро уменьшаться до стационарного значения $\bar{s}_1 \approx 1 + \delta(m - n)$ (постоянная времени этого процесса порядка δ/ε); s_2 — медленно увеличиваться, стремясь к значению $\bar{s}_2 = m/n$ (постоянная времени этого процесса ε^{-1}). Критическая точка, где состояние (1) теряет устойчивость, соответствует значению

$$s_{2 \text{ кр}} = 1 + (\bar{s}_1 - 1)/\delta = 1 + m - n.$$

Следовательно, если $\bar{s}_2 > s_{2 \text{ кр}}$ (что возможно только при $n < 1$), то s_2 рано или поздно обязательно достигнет критического значения и в системе произойдет переключение. То обстоятельство, что $\bar{x}_2 = 0$ в течение всего этого периода, — результат идеализации; при точном решении величина x_2 не обращается в нуль, хотя и остается весьма малой (порядка $\exp[-(m - n)^2/\varepsilon]$).

Итак, система быстро переходит в новое устойчивое состояние:

$$\bar{x}_1 = 0, \quad \bar{x}_2 = (s_2 - 1)/\delta = (m - n)/\delta.$$

Теперь мы должны снова вернуться к уравнениям для s_1 и s_2 системы (4.43), взяв в качестве начальных условий

$$s_1' = 1 + \delta(m - n), \quad s_2' = 1 + m - n.$$

На этой ветви s_2 будет уменьшаться, стремясь (сравнительно быстро, со скоростью ε/δ) к значению $\bar{s}_2 = 1 + \delta(m - n)$, а s_1 медленно увеличивается до тех пор, пока не достигнет значения $\bar{s}_1 = 1 + m - n$.

Таким образом, система (4.43) при $\varepsilon \ll 1$, $\delta \ll 1$, $m/n > 1$ и $n < 1$ описывает устойчивые релаксационные колебания. На рис. 4.4 представлены примерные графики изменения безразмерных концентраций субстратов s_1 и s_2 и плотностей популяций x_1 и x_2 во времени. Из рисунка видно, что период колебаний определяется наиболее медленной стадией и равен приблизительно $T' \approx 2(m-n)/\varepsilon$. Амплитуды колебаний концентраций субстратов порядка $A_s \approx m-n$; важно, что эти величины остаются конечными и не зависят от параметра δ при $\delta \rightarrow 0$. Амплитуда колебаний величин x_i , напротив, при $\delta \rightarrow 0$ становится бесконечной, так как $A_{x_i} = (m-n)/\delta$.

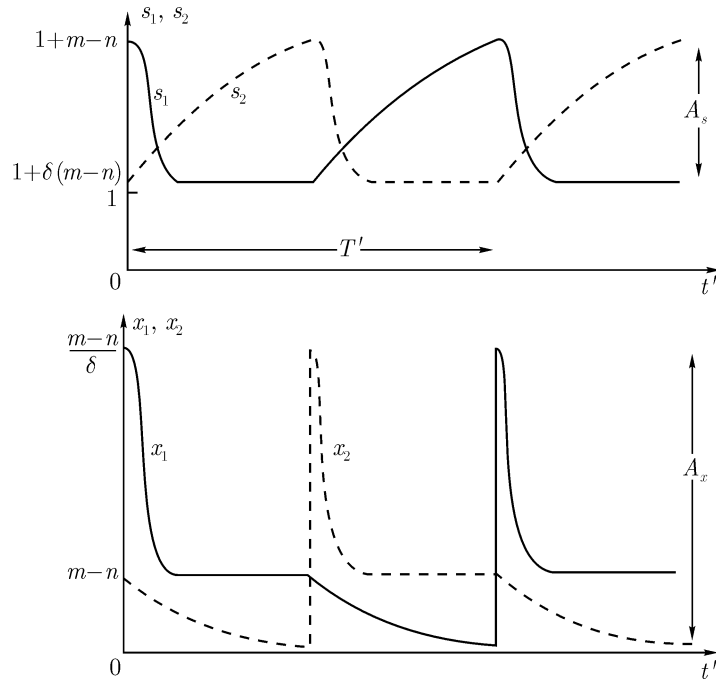


Рис. 4.4. Релаксационные колебания численностей популяций

Возвращаясь к размерным величинам, находим:

$$T = \frac{2\gamma^2}{a_1 b} \left(\frac{\nu}{b} - \frac{\kappa}{a_1} \right), \quad A_S = \frac{\gamma}{a_1 b} \left(\frac{\nu}{b} - \frac{\kappa}{a_1} \right), \quad A_X = \frac{\gamma^2}{a_1 b \delta_1} \left(\frac{\nu}{b} - \frac{\kappa}{a_1} \right). \quad (4.46)$$

Условие существования популяций $m/n > 1$ в размерных величинах имеет вид:

$$\nu a_1 / \kappa b > 1.$$

Оно означает, что стационарная концентрация субстрата в отсутствие его поглощения должна превышать минимальную концентрацию, необходимую для обеспечения жизни. Условие автоколебательного сосуществования $n < 1$ принимает вид:

$$\kappa \gamma / b a_1 < 1.$$

В случае когда концентрации субстратов изменяются медленно по сравнению с процессом отбора, последнее условие можно считать автоматически выполненным. Действительно, оно нарушается, только если отток субстрата очень сильно превосходит отток объектов.

Таким образом, основная причина возникновения автоколебаний — медленность изменений концентрации субстратов, она обеспечивает инерцию системы. С биологической точки зрения медленность изменения условий, по сравнению с процессами взаимного вытеснения, представляется довольно естественным и отнюдь не исключительным явлением. В связи с этим можно утверждать, что механизм описанного типа влечет к появлению колебательного режима сосуществования «равноправных» особей. Другими словами, колебания возникают не только в случае, если особи соотносятся друг к другу как хищники и жертвы.

Итак, те же механизмы отбора, которые в случае сходных видов приводят к полному подавлению одного из них, в случае различия питательных субстратов приводят к периодическому сосуществованию. Этот результат интересен с двух точек зрения. Во-первых, его можно сопоставить с «волнами жизни», на роль которых в эволюции было обращено внимание в работах Четверикова [10]. Во-вторых, этот результат важен для описания пространственного разделения видов, образования экологических ниш, границ между ними и т. д. Модели, описывающие пространственные эффекты, рассматриваются в главах 10–13.

§ 8. Возникновение видов

В конце рассмотренного выше этапа эволюции уже возможен синтез многих различных белков с различными функциями на основе примитивного механизма трансляции (а не путем прямого гетерогенного катализа). При описании дальнейшей эволюции механизма трансляции (и превращения его в современный) уже не возникают принципиальные вопросы. Можно без труда представить себе много конкретных путей этой эволюции, каждый

из которых будет удовлетворять принципу преимущества и принципу ассоциации; трудность заключается в том, что их много. То же относится и к вопросу об эволюции видов; он является предметом целого направления эволюционной экологии и ему посвящено множество работ и монографий (см., например, [11]). Подробно мы его обсуждать не будем; подчеркнем лишь основные, с нашей точки зрения, свойства.

Во всей последующей эволюции можно усмотреть чередование двух главных процессов: дивергентного и конвергентного. На рис. 4.5 условно изображен процесс, развивающийся снизу вверх (так же направлено время). Конвергентные процессы изображены треугольниками, стоящими на основании; ширина их основания соответствует числу различных разновидностей (фенотипов) данного вида, которое с течением времени уменьшается (полное число особей при этом может увеличиваться). Уменьшение происходит благодаря отбору наилучших форм и конкуренции. Дивергентные процессы изображены треугольниками, стоящими на острие. Увеличение числа фенотипов происходит за счет появления мутантов (или за счет фенотипического проявления различия генотипов). В понятие мутации мы здесь уже включаем процесс предварительной ассоциации с последующим изменением кода.

Дивергентные стадии, по-видимому, протекают относительно быстро, поскольку накопление различных генотипов (с «ненужными» и «не вредными» мутациями) может происходить и на предыдущих стадиях. Конвергентные процессы, в которых идет интенсивный отбор, также протекают относительно быстро.

Наиболее медленными являются промежуточные стадии, изображенные вертикальными полосами ($c_i d_i$); каждая из них описывает ситуацию, в которой популяция уже оформилась как вид и численность ее пришла в равновесие с притоком

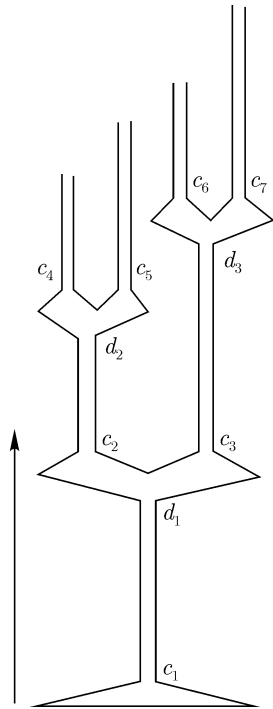


Рис. 4.5. Схема процесса эволюции. Точки c_i обозначают окончания конвергентных фаз, точки d_i — начала дивергентных фаз

субстрата. В идеализированных условиях, когда приток субстрата постоянен (например, субстрат поступает в сферу реакции с постоянной скоростью и запасы источника неисчерпаемы), а также постоянны концентрации дру-

гих веществ, потенциально способных служить субстратами, такая стадия длится бесконечно долго. Реально она уступает место дивергентной стадии, когда запасы естественных для данного вида субстратов исчерпываются, а концентрации потенциально возможных, но в данный момент неприменимых субстратов возрастают. Следовательно, длительность этих стадий регулируется временами истощения субстратов, в то время как длительности конвергентной и дивергентной стадий определяются собственными временами популяций.

Такое отношение времен означает, что при «мгновенной фотографии» системы в какой-либо момент t_1 число уже оформившихся видов будет больше числа видов в стадии дивергенции (или конвергенции). В то же время разнообразие свойств в упомянутых стадиях очень велико по сравнению с разнообразием свойств в уже оформившемся виде. Можно сказать, что число видов представляет собой дискретное и конечное множество, в то время как число разновидностей, фигурировавших «по дороге», представляет собой континуальное множество. Такой путь развития — увеличение числа определенных видов через «стадии неопределенности» — характерен для эволюции.

Нам важно подчеркнуть, что на конвергентных стадиях популяции устойчивы к мутациям. Действительно, уже в начале конвергентной стадии присутствует генотип (или их набор), обеспечивающий наилучшие свойства фенотипа. В этом случае любое изменение генотипа либо не влияет на свойства фенотипа, либо ухудшает их; в последнем случае такие особи вымирают — и то, и другое означает устойчивость фенотипа. В момент истощения субстратов теряется устойчивость по отношению к генотипическим изменениям, поскольку в новых условиях прежний фенотип уже не является наилучшим. Это означает, что в концах областей сопряжения (в точках d_i на рис. 4.5) имеет место потеря устойчивости.

Точки c_i (начала областей сопряжения) соответствуют новым стационарным (в данных условиях) состояниям системы. То обстоятельство, что их может быть несколько, означает, что весь процесс должен описываться моделями триггерного типа.

В триггерных моделях естественным образом появляются и упоминавшиеся выше свойства: образование нескольких дискретных элементов из одного путем прохождения через область континуального множества. Действительно, изображающая точка, находящаяся в начальном моменте в неустойчивом положении равновесия, может быть смещена в любую из точек окрестности (за исключением точек на входящих сепаратрисах, которые составляют множество меры нуль по сравнению с остальными) и не вернется в исходное положение. Набор таких точек составляет континуаль-

ное множество. Однако затем все траектории устремляются к устойчивым стационарным состояниям; таким образом, конечные состояния снова составляют дискретное множество, хотя и отличное от исходного.

Для иллюстрации сказанного рассмотрим модель эволюции вида на сравнительно позднем этапе эволюции, когда размножение происходит половым путем и в каждом организме имеется двойной набор хромосом¹. Пусть в результате мутации произошло изменение одного из наборов, т. е. возник гетерозиготный организм. В результате скрещивания с исходными гомозиготными особями возникают как гетерозиготные особи, так и особи, у которых оба набора — мутанты (т. е. гомозиготы нового типа).

Рассмотрим сперва ситуацию, когда субстрат находится в избытке. Перечисленные типы особей могут отличаться коэффициентами смертности и репродукции. Примем для простоты, что отличаются лишь коэффициенты смертности. Обозначим через X — число гомозиготных особей исходного типа, Y — число гетерозиготных особей, Z — число гомозиготных особей нового типа. Уравнения развития теперь можно записать в виде:

$$\begin{aligned}\frac{dX}{dt} &= \frac{1}{2}X^2 + \frac{1}{2}XY + \frac{1}{8}Y^2 - b_X X, \\ \frac{dY}{dt} &= XZ + \frac{1}{2}XY + \frac{1}{2}YZ + \frac{1}{4}Y^2 - b_Y Y, \\ \frac{dZ}{dt} &= \frac{1}{2}Z^2 + \frac{1}{2}ZY + \frac{1}{8}Y^2 - b_Z Z.\end{aligned}\quad (4.47)$$

Здесь время измеряется в периодах репродукции (для простоты они приняты одинаковыми); b_X, b_Y, b_Z — отношения коэффициентов смертности к коэффициентам репродукции (будем далее считать, что они отличаются мало, $|b_X - b_Z| \sim |b_X - b_Y| \ll b_Y = b$).

Мы учли уже, что для рождения новых особей необходима встреча «родителей», поэтому члены, описывающие приток, квадратичны. Числовые коэффициенты учитывают вероятность встреч и вероятности возникающих комбинаций.

Введем новые переменные:

$$u = X + Y + Z, \quad v = (2X + Y)2u, \quad w = X/u. \quad (4.48)$$

Первая (u) равна полной биомассе популяции. Вторая (v) представляет собой относительное содержание хромосом первого типа, третья (w) — долю

¹Модель была исследована в работах Базыкина [7].

особей первого типа. В новых переменных система (4.47) запишется в виде:

$$\begin{aligned}\frac{du}{dt} &= \frac{1}{2}u^2 - bu - \varepsilon u(1 - 2v + 2w) - \Delta u(1 - 2v + w), \\ \frac{dv}{dt} &= \varepsilon(v - w)(1 - 2v) + \Delta v(1 - 2v + w), \\ \frac{dw}{dt} &= \frac{1}{2}u(v^2 - w) + 2\varepsilon w(v - w) - \Delta w(1 - 2v + w),\end{aligned}\quad (4.49)$$

где $\varepsilon = b_X - b_Y$, $\Delta = b_Z - b_X$.

Обозначив $t' = \varepsilon t$, перепишем систему (4.49) в виде:

$$\begin{aligned}\frac{du}{dt'} &= A\left(\frac{u^2}{2b} - u\right) - u(1 - 2v + 2w) - \alpha u(1 - 2v + w), \\ \frac{dv}{dt'} &= (v - w)(1 - 2v) + \alpha v(1 - 2v + w), \\ \frac{dw}{dt'} &= A(v^2 - w)\frac{u}{2} + 2w(v - w) - \alpha w(1 - 2v + w).\end{aligned}\quad (4.50)$$

Здесь $A = b/\varepsilon \gg 1$; $\alpha = \Delta/\varepsilon \sim 1$. Поскольку $A \gg 1$, величины u и w изменяются быстро по сравнению с v . Вторыми членами в первом и третьем уравнениях (4.50) при этом можно пренебречь. Физический смысл этого прост: отбор, описываемый переменной v , протекает медленно (на протяжении многих поколений) по сравнению с накоплением биомассы.

Третье уравнение (4.50) имеет стационарное устойчивое приближенное решение: $w = v^2$, что позволяет применить теорему Тихонова. В результате получаем одно уравнение, описывающее процесс отбора:

$$\frac{dv}{dt'} = v(1 - v)(1 - 2v) + \alpha(1 - v)^2 v, \quad (4.51)$$

или в прежних переменных

$$\frac{dv}{dt} = v(1 - v)[\varepsilon(1 - 2v) + \Delta(1 - v)]. \quad (4.52)$$

Оно имеет три стационарных состояния:

$$\bar{v}_1 = 0, \quad \bar{v}_2 = (\varepsilon + \Delta)/(\varepsilon + \Delta), \quad \bar{v}_3 = 1.$$

В зависимости от знака и величины параметров ε и Δ возможны следующие варианты:

1. Крайние состояния ($\bar{v}_1 = 0$ и $\bar{v}_3 = 1$) устойчивы, среднее ($\bar{v}_2$) неустойчиво. Это система триггерного типа.

2. Крайние состояния неустойчивы, среднее устойчиво; это простая система с единственным устойчивым состоянием.

3. Среднее состояние расположено в недопустимой области, т. е. $\bar{v}_2 < 0$ или $\bar{v}_2 > 1$. Это означает, что оно фактически отсутствует и имеется всего два стационарных состояния, из которых лишь одно устойчиво.

Рассмотрим теперь, как модель описывает конвергентный процесс. Пусть вначале имела смешанная популяция, причем «наилучшими» были гомозиготы первого типа, т. е. $b_X < b_Y$ и $b_X < b_Z$ ($\varepsilon < 0$ и $\Delta > 0$). Если преимущество таково, что $|\Delta| > |\varepsilon|$ (это означает, что гомозиготы второго типа «хуже» гетерозигот), то имеется одно устойчивое состояние $\bar{v}_3 = 1$ ($X = u$, $Y = Z = 0$) и мутанты вымирают — это тривиальный результат. Если, однако, гомозиготы второго типа хотя и «хуже» гомозигот первого типа, но лучше гетерозигот, т. е. $|\Delta| < |\varepsilon|$, то имеются две устойчивые стационарные точки: $\bar{v}_1 = 0$ и $\bar{v}_3 = 1$. Система устремится к той из них, в области притяжения которой находилась вначале. При этом может оказаться (если система попала в точку $\bar{v}_1 = 0$), что отобрались лишь относительно «наилучшие» особи и система попала в относительный, а не абсолютный оптимум.

В частности, если в течение отбора возникла такая мутация, что ее гомозиготы «лучше» исходного типа, но гетерозиготы — хуже, то такие мутанты вымрут, поскольку начальное содержание их мало. Этот результат демонстрирует устойчивость популяции к мутациям в течение конвергентной фазы. Если в результате мутаций свойства особей не изменились, мы должны положить $\varepsilon = 0$ и $\Delta = 0$. Тогда $dv/dt = 0$ и все значения равностационарны. Этим отражается возможность накопления «временно ненужных», но и «безвредных» мутаций.

Не трудно показать, что эти результаты, описывающие основные свойства конвергентной фазы, остаются справедливыми и при учете ограниченности источников питания, если только они являются общими для рассматриваемых типов особей.

Для описания дивергентного процесса следует учесть возможность потребления различных субстратов. При этом в начале дивергентного периода гетерозиготы имеют преимущества перед гомозиготами обоих типов, поскольку способны потреблять и тот, и другой субстрат, т. е. $\varepsilon > 0$ и $|\Delta| < \varepsilon$.

В этом случае устойчива средняя точка $\bar{v}_2 = (\varepsilon + \Delta)/(2\varepsilon + \Delta)$, а обе крайние точки неустойчивы. В состоянии $v = \bar{v}_2$ присутствуют все представители, и популяция является смешанной. Например, при $\Delta = 0$

$$\bar{v}_2 = 1/2, \quad \bar{w}_2 = 1/4, \quad \bar{X} = (1/4)u, \quad \bar{Y} = (1/2)u.$$

Это означает, что имеет место дивергентный процесс, в течение которого

существуют различные виды — правда, еще не вполне оформившиеся. Для дальнейшего следует учесть, что последующие мутации чистых аллелей могут привести к особям, способным использовать «свой» субстрат более эффективно. Подобная мутация гетерозигот менее вероятна. После этого гетерозиготы оказываются в худшем положении, нежели гомозиготы. На языке модели это означает, что ε снова становится отрицательным и средняя точка — неустойчивой, т. е. имеет место бифуркация триггерного типа.

Буквальное использование модели (4.47) ведет при этом к неразумным результатам: одна из гомозигот полностью вымирает. Этот результат — следствие пренебрежения ролью субстратов, которое недопустимо в случае, когда они различны для особей различных типов (аналогичная ситуация уже рассматривалась выше).

При учете динамики лимитирующих субстратов (своего для каждой из аллелей) полного вытеснения одного вида другим уже не происходит. Как сама модель, так и ее результаты здесь полностью аналогичны рассмотренным выше: два вида могут либо устойчиво сосуществовать, не смешиваясь, либо последовательно сменять друг друга в автоколебательном режиме, либо расслаиваться в пространстве.

ГЛАВА 5

Модели клеточного переключения

§ 1. Основные свойства процесса

Развитие многоклеточного организма из оплодотворенной яйцеклетки до взрослой особи поражает своей гармоничностью. Все органы образуются на нужном месте и в нужный момент. При этом клетки различных органов сильно отличаются друг от друга функциями, метаболизмом и даже внешним видом. Вместе с тем, каждая клетка (за исключением небольшого числа специализированных клеток, например эритроцитов) имеет полный набор хромосом, и, следовательно, генетический аппарат всех клеток одинаков.

Различие клеток связано с тем, что в любой из них большая часть генетической информации находится в пассивном (заблокированном) состоянии и соответствующие ей белки не синтезируются. Активно работающие участки ДНК различны в клетках различных органов. Таким образом, в принципе, каждая из клеток могла бы выполнять функции любой из других клеток. Для этого ее надо переключить — заблокировать одни участки ДНК и активизировать другие.

В частности, ядро любой из клеток может, в принципе, играть роль ядра оплодотворенной яйцеклетки и дать начало развитию нового организма. Сравнительно недавно это было экспериментально подтверждено в работах Гёрдена [1]. Из яйцеклетки лягушки изымалось ядро, и вместо него помещалось ядро клетки эпителия кишечника¹ другой особи. Из такой икринки, помещенной в нормальные для ее развития условия, вырастала взрослая лягушка.

Эти опыты имеют большое значение. Во-первых, они доказывают, что клетки любого органа обладают тем же генетическим материалом, что и яйцеклетка. Во-вторых, они доказывают, что клетка, возникающая на более поздней стадии развития, может «помолодеть», т. е. выполнять функции

¹ Не все клетки в равной степени способны к переключению. Клетки эпителия кишечника переключаются сравнительно легко и поэтому чаще всего используются в экспериментах.

клетки на более ранней стадии. В-третьих, они имеют большое (а в перспективе очень большое) практическое значение. Действительно, эксперименты демонстрируют возможность создания серии однойяйцевых близнецов и выращивания практически тождественных особей. Это создает весьма благоприятные условия для пересадки органов, частичного «омоложения» и т. п. Мы не будем здесь обсуждать этические, эстетические и социальные последствия этого направления; ясно, тем не менее, что значение его очень велико.

В этой главе мы обсудим основные проблемы теории развития и возможные пути их решения. Описанию процесса, начиная с ранних стадий и кончая образованием и развитием отдельных органов, посвящено множество работ (см., например, [2–4]). Напомним лишь основные и важные для дальнейшего свойства.

В целом, процесс развития схож с процессом эволюции; это послужило основанием для утверждения: онтогенез есть повторение филогенеза. Сейчас, однако, это нельзя понимать буквально, поскольку есть весьма существенные отличия.

После оплодотворения начинается дробление яйцеклетки. При этом общая биомасса почти не изменяется, но число клеток увеличивается на два-три порядка. Происходит переработка запасенных в яйце материалов в ДНК, ядерные белки и материал мембран. 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 *гастрюлы*. 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 (эктодерма). При этом клетки разных тканей уже существенно отличаются друг от друга.

Изменение формы организма и изменение метаболизма отдельных клеток очень тесно связаны друг с другом. Тем не менее эти процессы часто рассматриваются отдельно; первая называется *морфогенезом*, вторая — *дифференциацией*. Разграничение связано с тем, что для первого очень существенно взаимное влияние клеток друг на друга. Для моделирования его необходимо сразу рассматривать ансамбль клеток. При дифференциации влияние соседних клеток также очень существенно, но многие черты процесса можно понять, исследуя свойства отдельной клетки. С точки зрения

математической модели это значит, что в первую очередь нужно рассмотреть точечную модель.

За стадией гастрюлы следует образование зачатка нервного ствола — *нейруляция*. Она также сопровождается изменением формы и появлением новых качественно отличающихся от предыдущих сортов клеток. Процессы на более поздних стадиях, в принципе, аналогичны описанному выше. Отличие в том, что в разных частях организма могут одновременно протекать несколько различных актов морфогенеза и дифференциации.

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*.

Нормальное течение процессов дифференциации и морфогенеза можно остановить и даже направить по другому пути, воздействуя на организм (или его части). Факторы, влияющие на дифференциацию и морфогенез, получили название *индукторов*, а само явление — *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), которые можно рассматривать как химические сигналы, генерированные генетическим аппаратом ткани. 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 отличие их от предыдущих. Эксперименты по искусственной индукции показывают, что весь процесс развития не является очень жестким.

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. Надо, однако, подчеркнуть, что очень важную роль (особенно в морфогенезе) играют физические факторы: механические напряжения ткани-индуктора, ее электрические свойства и т. п., т. е. неспецифические индукторы.

Переключение ядра клетки ткани в режим ядра яйцеклетки тоже можно рассматривать как пример индукции (на сей раз весьма специфической). Способность к такому 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 *омнеопотентными* (или *тотепотентными*).

Подчеркнем теперь наиболее важные, с точки зрения моделирования, свойства процесса развития организма.

Во-первых, можно выделить множество актов (или узловых моментов) разветвления. Другими словами, диаграмма рис. 4.5 применима к развитию организма в той же мере, как и к эволюции, — в этом их сходство. Так же, как и 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, каждая клетка в конвергентной фазе не отмирает, а перестраивается. Это означает, что механизм конвергентных фаз основан не на отборе и вымирании, а на переключении.

Во-вторых, строго соблюдается принцип преемственности. Каждая из тканей образуется на базе предыдущей и, в свою очередь, служит основой для образования последующих. Дабы подчеркнуть сходство с процессами эволюции, можно провести аналогию между явлением индукций и разделением на виды (аналогия, конечно, не полная).

Выше мы видели, что при сосуществовании видов важную роль играет выедание «своего» субстрата и обогащение пространства «чужим» субстратом. Именно это способствовало развитию в ближайшей области пространства другого вида. Можно сказать, что вид, обогащающий пространство некоторым субстратом (за счет того, что он его не потребляет либо, возможно, даже выделяет в виде отходов), является индуктором для развития другого вида, способного питаться этим субстратом. Ниже мы покажем, что аналогичное явление играет важную роль и в эмбриональной индукции.

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 (переход в неустойчивое состояние) по отношению к внешним воздействиям, в частности к действию индуктора. Это также связано с повышением уровня метаболизма клетки (который здесь является аналогом численности популяции).

Наиболее важное отличие процессов развития организма от филогенеза состоит в следующем. В эволюции каждый акт разветвления связан со

случайностью — появлением положительной мутации. В онтогенезе каждый шаг (в том числе и разветвления) 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 возникает ряд вопросов принципиального характера.

Первый вопрос связан с возникновением новой информации. В динамическом процессе, как уже упоминалось, новая информация возникать не может. С другой стороны, ясно, что при развитии организма новая информация возникает. Например, дети не являются точной копией кого-либо из родителей; какие из признаков особи будут отцовскими, какие материнскими — в этом уже заключена новая информация, которая в оплодотворенном яйце не содержалась¹. Это один из наиболее ярких, но не единственный пример увеличения информации при развитии. Отсюда следует, что процесс развития не может быть чисто динамическим. Должны быть моменты, в которые система сама «принимает решение», т. е. выбирает одну из двух равноправных возможностей и запоминает свой выбор.

Второй вопрос связан с дискретностью форм. В эволюции отбор небольшого числа дискретных форм в конвергентных стадиях осуществляется за счет отмирания конкурентов. При развитии организма отмирание клеток не играет определяющей роли. Возникает вопрос: какой механизм в развитии организма обеспечивает столь мощную конвергенцию?

Третий вопрос: каким образом записана в ДНК информация о всем процессе развития? Выше мы видели, что при развитии очень важную роль играют «физические факторы»: механические свойства ткани, их биохимическое влияние друг на друга и т. п. Может показаться, что генетический аппарат играет пассивную роль: под воздействием «физических факторов» он начинает (или прекращает) синтез тех или иных белков. Возможна и другая, диаметрально противоположная точка зрения: генетический аппарат, согласно заложенной в него программе, в нужный момент выдает нужный импульс, в результате чего происходит акт дифференциации. Однако такого специального участка ДНК, в котором заложена информация о расположении процессов во времени и пространстве, обнаружено не было. Отметим, что размеры этого локуса должны были бы быть достаточно велики.

Естественно думать, что информация о «физических факторах» тоже записана в ДНК; другими словами, свойства белков, синтезируемых в данный момент, уже предопределяют механические и химические свойства

¹Мы имеем в виду реализацию при развитии одного из равноправных признаков.

образующихся тканей. Нужно, однако, отметить, что видовые различия в свойствах белков не очень велики, в то время как различия особей очень существенны. Отсюда следует, что процесс развития должен быть весьма чувствителен к малым отличиям в свойствах белков и, в то же время, слабо чувствителен к внешним воздействиям (высокая чувствительность к внутренним параметрам системы и слабая — к внешним).

Чтобы ответить на эти вопросы, необходимо рассмотреть математическую модель. Достаточно исследовать один «элементарный акт», включающий дивергентную и конвергентную стадии; после этого построение всего «дерева развития» типа рис. 4.5 принципиальных трудностей не представляет. Для этого нужно пройти следующие этапы. а) Представить правдоподобную, с биологической и физико-химической точек зрения, схему элементарного процесса¹. Этому условию отвечает схема регуляции белкового синтеза, предложенная Жакобом и Моно [5]. б) Построить и исследовать математическую модель; заранее очевидно, что модель должна иметь триггерный характер. в) На основе модели предложить возможное решение поставленных вопросов.

§ 2. Генетический триггер

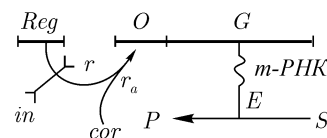
Роль триггерного механизма в процессе развития сравнительно давно отмечалась в работах [6–8], где были рассмотрены абстрактные схемы. В работе [7] была предложена триггерная схема, основанная на чисто ферментативных процессах. Недостаток этих схем в том, что на их основе трудно проследить относительную роль генетического аппарата. В 1962 г. Жакобом и Моно была предложена биохимическая схема регуляции белкового синтеза [5]. Ими же была предложена триггерная схема перекрестной регуляции двух генов. Математическая модель, соответствующая этой схеме, рассматривалась в работах [8–11]². Мы будем следовать работам [8, 9].

Схема регуляции синтеза белков представлена на рис. 5.1. Процесс транскрипции, т. е. синтез молекул *m*-РНК (ответственных за синтез белков

¹При этом вовсе не требуется, чтобы схема точно соответствовала действительности; важно лишь, чтобы она была в принципе допустимой (не была бы неразумно маловероятной) и отражала наиболее важные черты процесса.

²Наряду с этим следует отметить работу [13], в которой исследовалась математическая модель процессов дифференциации и ракового перерождения. Однако эта модель не была автономна, т. е. в ней предполагалось, что система переключается только в результате большого внешнего импульса. Модель не допускает исследования происхождения и характера этого импульса и, следовательно, не может ответить на самые важные из перечисленных выше вопросов.

Рис. 5.1. Схема регуляции белкового синтеза по Жакобу и Моно. *Reg* — ген-регулятор; *O* — ген-оператор (оперон); *G* — структурный ген; *r* — репрессор; *r_a* — активная форма репрессора; *E* — синтезируемый фермент, катализирующий образование продукта *P* из субстрата *S*; *in* — индуктор, *cor* — корепрессор



и несущих информацию об их структуре), происходит на комплементарном участке гена (обозначенном *G*). Процесс протекает с участием энзима (РНК-полимеразы), который, продвигаясь вдоль цепи ДНК, способствует синтезу комплементарной цепочки *m*-РНК. Сами молекулы РНК-полимеразы не обладают высокой специфичностью, т. е. одинаковые молекулы энзима способствуют транскрипции разных последовательностей РНК на разных участках цепи ДНК.

Перед структурным геном *G* имеется участок ДНК, называемый *опероном* (обозначен *O*); он ответственен за начало процесса транскрипции. Другими словами, РНК-полимераза первоначально взаимодействует с опероном, «садится» на него и лишь после этого может принять конформацию, необходимую для дальнейшей работы — синтеза РНК.

С другой стороны, оперон может взаимодействовать с другими молекулами-репрессорами, которые затрудняют посадку РНК-полимеразы и, таким образом, блокируют транскрипцию. Как сам репрессор, так и участок оперона, ответственный за связывание с ним, должны быть специфическими, т. е. должны нести информацию об опероне, управляющем структурным геном ДНК. В противном случае один и тот же репрессор блокировал бы весь белковый синтез и не мог бы служить регулятором. Молекулы репрессора *r*, по-видимому, имеют белковую природу и синтезируются геном-регулятором *Reg* (см. рис. 5.1). Активность их, т. е. способность связываться с опероном, зависит от наличия в плазме клетки других молекул небелковой природы — часто это низкомолекулярные соединения.

Соединения, способные активизировать репрессор и тем блокировать синтез белка, называются *корепрессорами*. Соединения, понижающие активность репрессора и тем способствующие синтезу белка, называются *индукторами*¹. Индукторы и корепрессоры являются истинными регуляторами синтеза белка. Заметим, что процессы синтеза *m*-РНК, за исключе-

¹Здесь термин «индуктор» употребляется в более узком и конкретном смысле. Отметим, что понятия индуктора в эмбриологии и биохимии несколько отличаются. В эмбриологии это понятие применяется только к процессам дифференциации, в биохимии бактерий (не способных к дифференциации) оно применяется к описанию процессов их адаптации.

нием взаимодействия репрессора с корепрессором (или индуктором), могут протекать в непосредственной близости от участков ДНК. Взаимодействие репрессора с корепрессором (или индуктором) является процессом собирания информации о целесообразности синтеза данного белка (или белковой системы)¹ и поэтому должно отражать ситуацию в плазме.

К какому типу относится взаимодействие репрессора с корепрессором — сейчас не вполне ясно; весьма вероятно, что активность репрессора определяется его четвертичной структурой. В этом случае корепрессор (индуктор) может влиять на ассоциацию (диссоциацию) репрессора. Возникает естественный вопрос, не слишком ли сложна такая схема и нельзя ли представить себе более простую и столь же эффективную.

Например, на первый взгляд, кажется, что корепрессор мог бы непосредственно взаимодействовать с опероном; тогда бы отпала необходимость в гене-регуляторе в системе синтеза репрессоров. Однако такую схему трудно реализовать по чисто химическим причинам. Дело в том, что способностью специфически взаимодействовать как с низкомолекулярными, так и с высокомолекулярными соединениями обладают только белковые молекулы. Третичная структура ДНК (и, в частности, оперонного участка) слишком проста, информация о специфичности того или иного оперона должна быть записана общим для ДНК кодом и, следовательно, занимать довольно много места. Непосредственное специфическое взаимодействие низкомолекулярного соединения (корепрессора) со столь длинным участком ДНК невозможно. Белки-репрессоры здесь (как и во многих других процессах) играют роль «переводчика» или посредника, передающего оперону информацию о наличии низкомолекулярных соединений.

Таким образом, система синтеза репрессоров необходима для унификации процесса, для того, чтобы оградить участки ДНК от необходимости непосредственного специфического взаимодействия с низкомолекулярными соединениями.

Рассмотрим последовательно отдельные стадии процесса.

Синтез *m*-РНК опишем системой уравнений:

$$\begin{aligned} \frac{dI}{dt} &= \frac{1}{\tau_0} O_2 - \frac{1}{\tau_1} I, \\ \frac{dO_1}{dt} &= -a_2 O_1 + \frac{1}{\tau_0} O_2 - f(r) O_1 + a_3 O_3, \\ \frac{dO_2}{dt} &= a_2 O_1 - \frac{1}{\tau_0} O_2, \quad \frac{dO_3}{dt} = -a_3 O_3 + f(r) O_1. \end{aligned} \quad (5.1)$$

¹Часто один оперон управляет синтезом сразу нескольких белков. Как правило, эти белки представляют собой одну ферментативную систему [11].

Здесь O_1 — вероятность¹ заставить оперон и весь участок гена свободным, O_2 — в рабочем состоянии (т. е. занятым РНК-полимеразой), O_3 — вероятность того, что оперон зарепрессирован. Член O_2/τ_0 описывает синтез m -РНК; τ_0 — время синтеза; величина $\tau_0 \approx 1$ –3 сек. Член I/τ_1 описывает распад РНК под действием рибонуклеаз. Этот процесс протекает в плазме, и, следовательно, I — усредненная по объему клетки концентрация m -РНК; τ_1 — время жизни m -РНК; по порядку величины $\tau_1 \approx 10$ мин. Член $a_2 O_1$ описывает взаимодействие свободного оперона с РНК-полимеразой. Это процесс локальный, т. е. происходит в ядре (в непосредственной близости от ДНК), и, следовательно, для него важна локальная концентрация и активность РНК-полимеразы; последняя здесь принята постоянной. Члены $f(r)O_1$ и $a_3 O_3$ описывают репрессию и дерепрессию. Коэффициент $f(r)$ зависит от концентрации активной формы репрессора в плазме клетки. Величины $f(r)$, a_2 и a_3 примерно одного порядка, они описывают сравнительно быстрые процессы; $f(r) \sim a_2 \sim a_3 \approx 1 \text{ сек}^{-1}$. (Специальный случай $a_3 \rightarrow 0$ соответствует практически необратимой репрессии, его мы рассматривать не будем.)

Таким образом, система (5.1) описывает локальный синтез; связь с плазмой осуществляется через выходной продукт m -РНК и регуляторный метаболит — активный репрессор r_a .

Приступим теперь к упрощению системы (5.1). Отметим сперва, что система (5.1) имеет очевидный линейный интеграл:

$$O_1 + O_2 + O_3 = 1.$$

Физический смысл его очень прост: сумма вероятностей всех возможных состояний равна единице. В результате этого число независимых переменных (и, следовательно, число уравнений) сокращается до трех.

Исследуем стационарное состояние, в котором концентрации равны, соответственно,

$$\begin{aligned} \bar{O}_1 &= \frac{a_3}{\tau_0 a_2 a_3 + f(r) + a_3}, & \bar{O}_2 &= \frac{\tau_0 a_2 a_3}{\tau_0 a_2 a_3 + f(r) + a_3}, \\ \bar{O}_3 &= \frac{f(r)}{\tau_0 a_2 a_3 + f(r) + a_3}, & \bar{I} &= \frac{\tau_1 a_2 a_3}{\tau_0 a_2 a_3 + f(r) + a_3}. \end{aligned} \quad (5.2)$$

Вводя безразмерные переменные

$$u = O_2/\bar{O}_2, \quad v = O_3/\bar{O}_3, \quad z = I/\bar{I}, \quad t' = t/\tau_1,$$

¹Заметим, что здесь в качестве динамических переменных фигурируют не концентрации, а вероятности.

представим систему в виде:

$$\begin{aligned} \frac{dz}{dt'} &= u - z, \\ \frac{du}{dt'} &= \frac{\tau_1}{\tau_0} \left[\frac{f(r)}{a_2} + 1 + a_2 \tau_0 - (1 + a_2 \tau_0)u - \frac{f(r)}{a_2}v \right], \\ \frac{dv}{dt'} &= \frac{\tau_1}{\tau_0} \{ a_2 a_3 \tau_0^2 + \tau_0 [f(r) + a_3](1 - v) - a_2 a_3 \tau_0^2 u \}. \end{aligned} \quad (5.3)$$

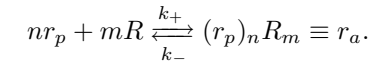
Величина τ_1/τ_0 имеет порядок $10^2 \div 10^3 \gg 1$, остальные комбинации коэффициентов, как уже упоминалось, порядка единицы. Таким образом, переменные u и v изменяются быстро по сравнению с величиной z , т. е. два последних уравнения представляют собой присоединенную систему. Нетрудно убедиться в том, что стационарное состояние присоединенной системы $\bar{u} = \bar{v} = 1$ единственно и устойчиво. Условия применения теоремы Тихонова выполнены, и, следовательно, систему (5.3) можно заменить одним уравнением:

$$\frac{dz}{dt'} = 1 - z.$$

Возвращаясь к прежним размерным переменным, получим:

$$\frac{dI}{dt} = \frac{a_2 a_3}{\tau_0 a_2 a_3 + f(r) + a_3} - \frac{1}{\tau_1} I. \quad (5.4)$$

Рассмотрим теперь систему образования активного репрессора. Примем, что неактивная (пассивная) форма (обозначим ее r_p) продуцируется с постоянной скоростью ν и распадается (например, за счет протеолиза) со скоростью $\kappa_p r_p$. Кроме того, примем, что при участии корепрессора R репрессор может обратимо переходить в активную форму r_a . Форма r_a может быть просто комплексом из репрессора и корепрессора, но может и сопровождаться ассоциацией молекул репрессора [12]. Реакция в обоих случаях может быть представлена в виде:



Здесь n — число субъединиц в активной форме репрессора, m — число молекул корепрессора, входящих в комплекс. Уравнения этих процессов

можно записать в виде:

$$\begin{aligned}\frac{dr_p}{dt} &= \nu - \kappa_p r_p - nk_+ r_p^n R^m + nk_- r_a, \\ \frac{dr_a}{dt} &= -k_- r_a + k_+ r_p^n R^m - \kappa_a r_a.\end{aligned}\quad (5.5)$$

Отметим, что процессы ассоциации и диссоциации протекают существенно быстрее синтеза или протеолиза. Используя теорему Тихонова, можем заменить уравнения (5.5) системой:

$$\frac{d(r_p + nr_a)}{dt} = \nu - \kappa_p r_p - n\kappa_a r_a, \quad \frac{r_p^n R^m}{r_a} = K_r = \frac{k_-}{k_+}. \quad (5.6)$$

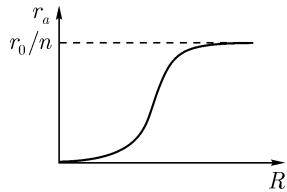


Рис. 5.2. Зависимость концентрации активного репрессора от концентрации корепрессора R

Рассмотрим случай, когда и скорость синтеза, и скорость распада репрессоров очень малы,

$$\frac{d}{dt}(r_p + nr_a) \approx 0,$$

что представляется наиболее интересным и «экономным». Расходы энергии и материалов на синтез репрессора при этом минимальны, а эффективность и скорость регуляции, как покажем ниже, достаточно высоки. Введем величину r_0 — суммарное число субъединиц репрессора. Тогда в этом случае можно положить

$$r_p = r_0 - r_a n, \quad K_r r_a = (r_0 - r_a n)^n R^m. \quad (5.7)$$

Отсюда легко извлечь основные черты зависимости r_a от R (рис. 5.2): при $R \rightarrow \infty$ концентрация $r_a \rightarrow r_0/n$, т.е. имеет место насыщение; при малых R (таких, что $r_0^{n-1} R^m n^2 \ll K_r$) концентрация активного репрессора $r_a \approx r_0^n R^m / K_r$.

Отметим, что при изменении концентрации R концентрация r_a принимает стационарное значение, соответствующее (5.7), достаточно быстро (в меру скоростей k_+ и k_-), и эта скорость не зависит от величин ν , κ_a и κ_p . Далее для простоты мы будем полагать, что $r_a \sim R^m$ или, что то же, в системе (5.1) $f(r) = k_0 R^m$.

Рассмотрим теперь модель синтеза фермента E и катализируемого им продукта P . Она может быть записана в виде:

$$\frac{dE}{dt} = \frac{1}{\tau_E} I - \frac{1}{\tau_2} E, \quad \frac{dP}{dt} = E \frac{k_{+2} S}{K_S + S} - qP, \quad \frac{dI}{dt} = Q(r) - \frac{1}{\tau_1} I. \quad (5.8)$$

Здесь τ_E — время синтеза молекулы фермента E . Член E/τ_2 описывает распад фермента за счет протеолиза, член $k_{+2}ES/(K_S + S)$ — синтез продукта P из субстрата S с участием фермента E , член qP — отток продукта P .¹ Последнее уравнение описывает синтез m -РНК; согласно (5.4) и равенству $f(r) = k_0 R^m$ скорость синтеза будет равна:

$$Q(r) = \frac{a_2 a_3}{\tau_0 a_2 a_3 + a_3 + k_0 R^m}.$$

В стационарных условиях

$$\bar{E} = \tau_2 \bar{I} / \tau_E, \quad \bar{P} = k_{+2} \bar{E} S / (K_S + S) q \quad \text{и} \quad \bar{I} = Q \tau_1.$$

Обозначив

$$x = E/\bar{E}, \quad y = P/\bar{P}, \quad z = I/\bar{I}, \quad t'' = tq,$$

перепишем систему (5.8) в виде:

$$\frac{dx}{dt''} = \frac{1}{\tau_2 q} (z - x), \quad \frac{dy}{dt''} = x - y, \quad \frac{dz}{dt''} = \frac{1}{\tau_1 q} (1 - z). \quad (5.9)$$

Непосредственные оценки величин τ_1 , τ_2 и q произвести трудно, но можно воспользоваться косвенными соображениями. Отношение стационарных концентраций фермента $\bar{E}$ и продукта $\bar{P}$ имеет порядок $\bar{E}/\bar{P} \approx \approx q/k_{+2}$. Известно, с другой стороны, что это отношение очень мало: $\bar{E}/\bar{P} \approx 10^{-4}$ (характерные концентрации ферментов порядка 10^{-6} моль/л, а продуктов — порядка 10^{-2} моль/л). Отсюда $q/k_{+2} \sim 10^{-4} \ll 1$. Аналогично $\bar{I}/\bar{E} \approx \tau_E/\tau_2 \approx 10^{-2}$ (поскольку молярные концентрации m -РНК порядка 10^{-8}). Величины k_{+2} и τ_E по порядку величины можно считать известными: k_{+2} (число оборотов фермента) порядка $1 \div 10^2$ сек⁻¹ и τ_E (время синтеза молекулы белка на рибосоме) порядка нескольких секунд. Отсюда

$$\tau_2 q \approx 10^{-1} \div 10^{-3} \ll 1. \quad (5.10)$$

Величина $\tau_1 q$ заведомо меньше, поскольку время жизни фермента в клетке больше, чем время жизни m -РНК.

Итак, величины $(\tau_2 q)^{-1}$ и $(\tau_1 q)^{-1}$ можно считать достаточно большими, а первое и третье уравнения из (5.9) — присоединенными. Легко

¹Под E можно понимать совокупность ферментов в случае, если данная m -РНК ответственна за синтез единой ферментной системы; тогда P — конечный продукт работы ферментной системы.

убедиться в том, что необходимые условия теоремы Тихонова здесь выполняются, и мы приходим к простейшей модели всего из одного уравнения:

$$\frac{dy}{dt''} = 1 - y,$$

или, возвращаясь к прежним обозначениям,

$$\frac{dP}{dt} = \frac{k_{+2}S}{K_S + S} \frac{\tau_1\tau_2}{\tau_0 a_2 a_3 + a_3 + k_0 R^m} - qP. \quad (5.11)$$

В случае $\tau_2 q \sim 1$ [что, учитывая грубость оценки (5.10), можно считать возможным] мы обязаны оставить два уравнения:

$$\frac{dx}{dt''} = \frac{1}{\tau_2 q} (1 - x), \quad \frac{dy}{dt''} = x - y, \quad (5.12)$$

или в размерном виде

$$\begin{aligned} \frac{dE}{dt} &= \frac{\tau_1 a_2 a_3}{\tau_E (\tau_0 a_2 a_3 + a_3 + k_0 R^m)} - \frac{1}{\tau_2} E, \\ \frac{dP}{dt} &= \frac{k_{+2}S}{K_S + S} E - qP. \end{aligned} \quad (5.13)$$

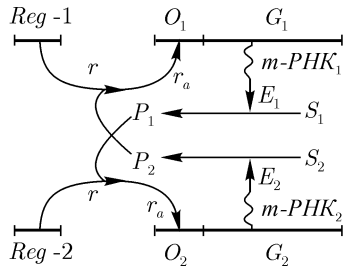


Рис. 5.3. Схема альтернативного включения систем синтеза ферментов E_1 и E_2 по Жакобу и Моно [5]. Обозначения те же, что на рис. 5.1

Модели (5.11) и (5.13) не являются, однако, замкнутыми, поскольку не указано, как связаны концентрация активного репрессора r_a и субстрата S с концентрацией продукта P . Кроме того, они описывают поведение одного гена, в то время как для нас важно учесть влияние работы одного гена на другой. В этом случае величины P и S могут быть связаны с продуктами деятельности другого гена. Представляют интерес такие связи, которые обеспечивают триггерный характер всей системы. В качестве простейшего варианта Жакоб и Моно предложили триггерную схему, изображенную на рис. 5.3. В ней корепрессором первой системы является продукт второй системы P_2

и корепрессором второй — P_1 . Таким образом, взаимоисключающий характер взаимодействия двух систем очевиден: при интенсивной работе первой системы вторая заблокирована, и наоборот.

Рассмотрим сперва математическую модель в случае, когда концентрации субстратов S_1 и S_2 постоянны. Модель должна состоять из уравнений, описывающих синтез P_1 и P_2 ; при этом, согласно схеме рис. 5.3, следует положить: $R_1 \equiv P_2$, $R_2 \equiv P_1$. Принимая, что синтез продуктов описывается уравнением (5.11), можем записать модель в виде:

$$\frac{dP_1}{dt} = \frac{A_1}{B_1 + P_2^m} - q_1 P_1, \quad \frac{dP_2}{dt} = \frac{A_2}{B_2 + P_1^m} - q_2 P_2. \quad (5.14)$$

Здесь величины A и B выражаются через параметры своих систем следующим образом:

$$A = \frac{k_{+2} a_2 a_3 \tau_1 \tau_2 S}{(K_S + S) k_0 \tau_E}, \quad B = \frac{\tau_0 a_2 a_3 + a_3}{k_0}. \quad (5.15)$$

Индексы 1 и 2 в (5.14) относятся к системам синтеза P_1 и P_2 соответственно.

Рассмотрим сначала симметричный случай, когда параметры систем 1 и 2 одинаковы: $A_1 = A_2 = A$, $B_1 = B_2 = B$. Тогда, вводя безразмерные величины

$$x_1 = P_1/B^{1/m}, \quad x_2 = P_2/B^{1/m}, \quad L = A/qB, \quad t'' = qt, \quad (5.16)$$

перепишем систему (5.14) в виде:

$$\frac{dx_1}{dt''} = \frac{L}{1 + x_2^m} - x_1, \quad \frac{dx_2}{dt''} = \frac{L}{1 + x_1^m} - x_2. \quad (5.17)$$

Рассмотрим поведение системы при различных значениях показателя m .

При $m = 1$ система (5.17) имеет всего одно, симметричное стационарное решение. Действительно, число стационарных состояний равно числу положительных вещественных корней уравнения: $L(1 + x)(1 + L + x)^{-1} - x = 0$, или

$$x^2 + x - L = 0. \quad (5.18)$$

Уравнение (5.18) при любых значениях L имеет всего один положительный корень.

Фазовый портрет системы изображен на рис. 5.4. Из него видно, что имеется всего одна устойчивая особая точка типа узла; такая система не может работать как триггер.

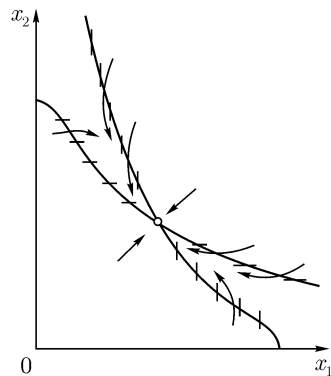


Рис. 5.4. Фазовый портрет системы (5.17) при $m = 1$. (Сходный вид имеет фазовый портрет при $m = 2$ и $L < L_* = 2$.)

При $L < L_* = 2$ имеется всего одно решение, оно устойчиво. Фазовый портрет системы имеет тот же вид, что и на рис. 5.4 (особая точка — устойчивый узел). Система при этом не имеет триггерных свойств. При $L > L_*$ появляются три стационарных состояния, крайние из них устойчивы (типа узла) и среднее неустойчиво (седло). Фазовый портрет изображен на рис. 5.5.

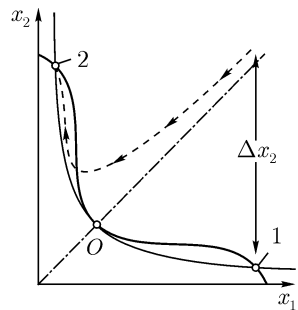


Рис. 5.5. Фазовый портрет системы (5.17) при $m = 2$ и $L > L_*$. Сплошные линии — главные изоклины. Точка 1 и 2 — устойчивые стационарные состояния. Точка O неустойчива. Штрих-пунктиром обозначена сепаратриса. Пунктир — траектория изображающей точки при силовом переключении

Таким образом, значение $L_* = 2$ является бифуркационным, причем имеет место бифуркация триггерного типа (образование седла).

Посмотрим, какие причины могут приводить к подобному явлению. Из выражения для L [см. (5.15), (5.16)] видно, что эта величина зависит

от многих различных биохимических параметров, и, следовательно, переходом из нетриггерного в триггерный режим могут управлять многие факторы, а именно, к увеличению L ведут: увеличение снабжения субстратами (S), увеличение активности ферментов (k_{+2}), увеличение времен жизни ферментов (τ_2), m -РНК (τ_1) и продуктов (q^{-1}), увеличение активности РНК-полимеразы и ее сродства к гену (a_2).

Все эти факторы, хотя они и различны, можно рассматривать как разные стороны одного явления — увеличения интенсивности метаболизма. Можно сказать, что низкий уровень метаболизма способствует установлению нетриггерного (омнеопатентного) состояния, а высокий уровень — триггерного. Наиболее изменчивый и доступный для регулирования параметр — концентрация субстратов S . Чувствительность параметров к внешним условиям и их изменчивость в процессе развития будут важны впоследствии, когда мы будем обсуждать дифференциацию тканей.

Кроме перечисленных выше факторов, переходу в триггерное состояние способствуют: увеличение сродства корепрессора к репрессору и последнего к оперону (параметр k_0) и уменьшение вероятности дерепрессии. Однако эти параметры являются глубокими, внутренними и вряд ли сильно меняются в процессе развития.

Обратимся снова к фазовому портрету триггерного режима (рис. 5.5). В устойчивой точке 1, соответствующей работе в первом режиме, величина $\bar{x}_2$ много меньше $\bar{x}_1$, но не равна нулю (аналогичная ситуация в точке 2). Величину $\bar{x}_2^{(1)}/\bar{x}_1^{(1)}$ или аналогичную величину $\bar{x}_2^{(2)}/\bar{x}_1^{(2)}$, или же связанные с ними величины $\bar{x}_1^{(1)}/\bar{x}_1^{(2)}$ и $\bar{x}_2^{(2)}/\bar{x}_2^{(1)}$, можно назвать амплитудой триггера A . Эта важная характеристика отражает глубину переключения, т. е. характеризует, насколько один из режимов отличается от другого¹. Практически, как правило, переключение считают «полным», если амплитуда его порядка $A \sim 10^2$. В рассматриваемой модели ($m = 2$) амплитуда зависит от того же параметра L . Вблизи точки бифуркации ($L \gtrsim 2$) амплитуда не очень велика, и переключение нельзя считать «полным». Однако уже при $L = 10$ переключение практически будет «полным». Из предыдущего следует, что «полнота» переключения также зависит от интенсивности метаболизма и увеличивается с ростом последней.

¹Распространено мнение о том, что при переключении биологических объектов «прежний» режим «выключается» полностью (это означает $A \rightarrow \infty$). Это, с нашей точки зрения, неверное мнение, как с фактической, так и с теоретической точек зрения. При более внимательном изучении, как правило, оказывается, что в «новом» режиме присутствуют метаболиты, характерные для «старого», хотя и в значительно меньшем количестве. Кроме того, если встать на точку зрения «полного» выключения, то исчезает возможность детально проследить весь ход переключения, что, как мы увидим, весьма важно и поучительно.

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 от друга и для их «перехлестывания» необходимо сравнительно небольшое изменение параметров — такой триггер можно считать «не очень грубым».

При $m > 2$ качественные черты поведения модели остаются те же: имеется точка бифуркации, управляемая тем же набором параметров. Количественно изменения сводятся к следующему: зависимость амплитуды от управляющего параметра L более резкая, и следовательно, при меньшей грубости модель характеризуется большей амплитудой.

§ 3. Переключение триггерной системы

До сих пор мы рассматривали симметричный набор коэффициентов. В случае нарушения симметрии ($A_1 \neq A_2$ и т.д.) возможны искажения фазового портрета. Подобные бифуркации особенно важны при обсуждении вопроса о переключении, к которому мы и перейдем.

Пусть система устойчиво работает в первом режиме: x_2 мало, x_1 велико (см. рис. 5.5). Возникает вопрос, можно ли переключить ее во второй режим и как это сделать. Есть два различных способа переключения.

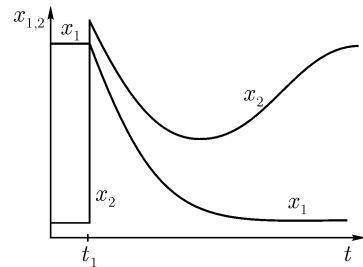


Рис. 5.6. Зависимость $x_1(t)$ и $x_2(t)$ при силовом (или специфическом) переключении. В момент t_1 увеличена концентрация вещества X_2

Первый способ заключается в добавлении продукта x_2 так, чтобы концентрация x_2 изменилась на Δx_2 и изображающая точка пересекла сепаратрису. Необходимое для этого количество добавляемого продукта (а также изменение концентрации Δx_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. Течение всего процесса переключения во времени можно проиллюстрировать рисунком 5.6.

Этот способ условно можно назвать силовым, по аналогии с механическими системами, в которых любое непосредственное изменение динами-

ческих переменных ассоциируется с приложением внешней силы (точнее, импульса). С математической точки зрения это означает, что в правой части уравнения (5.17) для x_2 в течение короткого промежутка времени Δt действовал мощный источник продукта x_2 — сторонняя сила. С биологической точки зрения такой способ переключения можно назвать специфическим, поскольку речь идет о добавлении конкретного интермедиата метаболизма.

Другой способ переключения заключается в изменении параметров системы. Рассмотрим его подробнее. Пусть в системе, устойчиво работающей в режиме 1 (см. рис. 5.5), в момент времени t_1 мы изменили параметры, увеличили, например, L_2 или уменьшили L_1 . При постепенном изменении отношения L_1/L_2 фазовый портрет системы искажается. Две точки — устойчивый узел 1 и седло O — приближаются друг к другу и аннигилируют; стационарное состояние 1 исчезает (рис. 5.7). По существу, имеет место бифуркация триггерного типа, но, в отличие от рассмотренного выше случая, картина резко несимметрична и точка 2 почти не изменяет своего положения. После достижения бифуркационного значения система, оказавшаяся в положении 1, уже сама движется к единственной оставшейся устойчивой стационарной точке 2. Траектория ее движения изображена на рис. 5.7 пунктиром. Важно отметить, что эта траектория всегда расположена между изоклинами и, следовательно, проходит близко к координатным осям (в меру близости к осям самих главных изоклин). После того как изображающая точка подойдет близко к положению 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 рисунком 5.8. В отличие от предыдущего случая, время воздействия $\Delta T = t_2 - t_1$ в данном случае не может быть очень малым; оно должно быть больше времени, необходимого системе для прохождения участка траектории, показанного на рис. 5.7 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 «вспоминания» о триггерности остается резкость переходов, тем большая, 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 изменения субстратного снабжения.

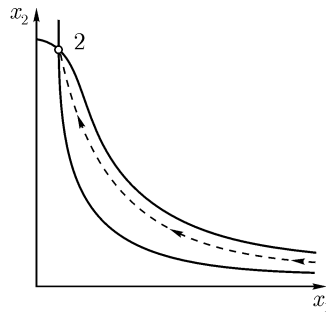


Рис. 5.7. Фазовый портрет регуляции белкового синтеза при нарушении симметрии. Сплошные линии — главные изоклины. Пунктиром показана траектория точки при параметрическом переключении

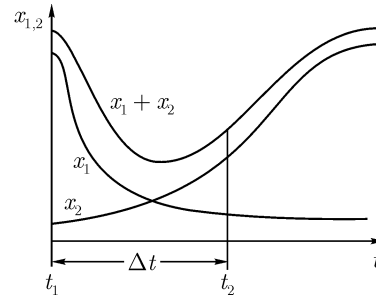


Рис. 5.8. Зависимость $x_1(t)$, $x_2(t)$ и $x_1 + x_2$ при параметрическом переключении. $\Delta T = t_2 - t_1$ — длительность «лаг-периода»

Изменения отношения L_1/L_2 можно достичь и другими неспецифическими воздействиями: изменением pH, 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 $\Delta x/x$ при силовом переключении тоже велика. В то же время амплитуда параметрического переключающего воздействия (т. е. величина $\Delta L/L_1 = (L_1 - L_2)/L_1$) 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. Из рис. 5.8 видно, что в течение времени $\Delta T = t_2 - t_1$ уровень метаболитов обоих режимов сильно 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.

§ 4. Сопоставление модели с процессом дифференциации

Обсудим модель акта дифференциации, включая стадию подготовки к нему. Учтем, что сам акт дифференциации протекает быстро по сравнению со стадией подготовки. В связи с этим параметры, которые мы в триггерной модели считали постоянными, в действительности медленно меняются со временем. В простейшем случае симметричной системы имеется один комбинированный параметр L , который медленно увеличивается со временем. Поэтому мы дополним систему (5.17) уравнением

$$\frac{dL}{dt} = \varepsilon L, \quad (5.20)$$

что эквивалентно замене L на $L = L_0 + \varepsilon t$ в уравнениях (5.17). Поскольку в (5.17) время измеряется в единицах q^{-1} , величина ε в (5.20) представляет собой отношение характерного времени оттока продуктов и времени развития. Последнее много больше первого, и $\varepsilon \ll 1$. Ввиду медленности изменения L мы можем в каждый момент времени рассматривать стационарную задачу и пользоваться полученными выше результатами.

Пусть $L_0 < L_*$ и система при $t = 0$ имеет одно устойчивое симметричное стационарное состояние. При этом малые по величине воздействия (силовые или параметрические) не влияют на состояние системы, она вновь возвращается в исходный стационар. При медленном увеличении L картина качественно не меняется вплоть до достижения бифуркационного значения $L = L_*$. После этого любое малое воздействие толкнет модель либо в первый, либо во второй режим работы. В какой именно — зависит, разумеется, от направления воздействия; важно, однако, подчеркнуть, что сила его при этом может быть очень мала.

Пример описанного поведения модели приведен на рис. 5.9. По оси абсцисс отложено время, по оси ординат — величина параметра L и переменной x_1 . Стрелками указаны моменты слабого «силового воздействия» — импульсное добавление x_1 . Видно, что до достижения бифуркационного значения $L = L_*$ они не изменяют состояния системы, равно как и после акта дифференциации. Вблизи точки бифуркации (и вскоре после нее) малые воздействия приводят к значительному (и не зависящему от силы

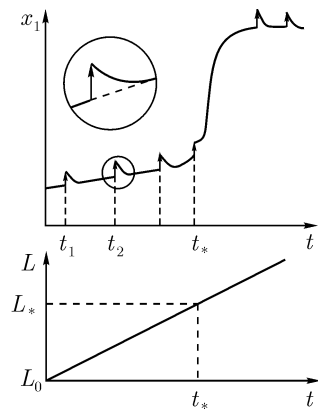


Рис. 5.9. Зависимость $x_1(t)$ при медленном изменении L . Всплески иллюстрируют импульсное действие особого индуктора

выше, переключение из одного режима в другой возможно и далее (при $L > L_*$), но при этом требуется более мощное (силовое или параметрическое) воздействие. Важно подчеркнуть, что таким образом свойство компетенции связывается с неустойчивостью системы (ибо в точке бифуркации модель теряет устойчивость): чем выше компетенция, тем ближе система к неустойчивости.

Понятию индукции (в том смысле, в каком оно употребляется в эмбриологии) следует сопоставить сторонние воздействия. Отметим, что здесь мы рассматриваем эти воздействия как внешние и случайные. В действительности в процессе развития главную роль играют воздействия одних (уже сформировавшихся) тканей на другие. Такие воздействия, «внешние» для данной клетки, не являются ни внешними, ни случайными с точки зрения развивающегося организма. Вопрос о взаимном влиянии мы рассмотрим отдельно в гл. 10. Сейчас важно отметить, что, благодаря взаимному влиянию, организм может обеспечивать себя индукцией заранее, но проявляться она будет лишь по достижении компетенции. Это обстоятельство позволяет оградить развивающийся организм от случайных внешних влияний в тот момент, когда он

воздействия) результату. Другая, полностью аналогичная рассмотренной, клетка может, получив в момент бифуркации иное (по направлению) воздействие, переключиться в противоположный режим¹. Таким образом, клетки, бывшие ранее одинаковыми, становятся различными — происходит акт дифференциации.

Теперь уместно сопоставить основные понятия и термины эмбриологии и модели.

Начальному состоянию модели $L < L_*$ естественно сопоставить понятие омпотентного состояния, поскольку, будучи в нем, клетки имеют равные шансы переключиться в любой из режимов.

Бифуркационному состоянию можно сопоставить понятие компетентной ткани, поскольку только в этом состоянии клетки способны переключаться под воздействием сравнительно слабых влияний. Как мы видели

особенно чувствителен к ним. В качестве слабой, но заранее предусмотренной индукции можно на ранних этапах рассматривать остатки метаболитов плазмы первичной яйцеклетки, которые сохраняются в каждой клетке развивающегося организма впредь до достижения уровня компетенции.

Понятие морфогенеза, по сути своей, связано с взаимодействием клеток, и аналогичное понятие в модели возникает только при рассмотрении распределенных в пространстве систем.

После сопоставления понятий мы можем дать ответы на вопросы, поставленные в начале главы.

Первый вопрос, о возникновении новой информации, на рассмотренной модели решается так же, как и в проблеме эволюции. Новая информация возникает в тот момент, когда развитие проходит через область неустойчивости, т. е. при бифуркационном значении параметров (при $L \approx L_*$). Если выбор одного из двух возможных состояний предопределен присутствием индуктора, то новая информация не возникнет, а лишь реализуется информация, уже имеющаяся в системе. Такая ситуация имеет место, когда данная клетка может превратиться либо в мезодермальную, либо в энтодермальную. Если же индуктор оставляет возможность произвольного выбора, то последний осуществляется за счет исчезающе малых случайных флуктуаций. Однако, сделав выбор, система устремляется к устойчивому состоянию и пребывает там «вечно». Таким образом, сделанный выбор запоминается, что и означает возникновение новой информации. Такая ситуация имеет место, когда организм считывает информацию либо с отцовского гена, либо с материнского.

Для ответа на второй вопрос, о дискретности форм, очень важно знать, какова амплитуда триггера. Действительно, выше мы видели, что при достаточно большой амплитуде два устойчивых состояния отличаются друг от друга весьма сильно. Кроме того, при изменении параметров, не приводящем к переключению, область возможных положений стационарной точки на фазовом портрете мала (см. рис. 5.6). Это означает, что разброс свойств конечного состояния невелик, т. е. возникают дискретные формы. Отсутствие переходных форм связано с тем, что процесс дифференциации происходит быстро по сравнению с процессом изменения параметров. Эти свойства усиливаются при увеличении параметра m — порядка репрессии. Последний связан с числом молекул, принимающих участие в процессах регуляции.

Дискретность форм тканей связана с «разделением труда» в сложном организме и тем существеннее, чем выше организация особи. Можно сделать вывод, что с повышением степени организации должна повышаться и степень репрессии.

¹Если эти клетки расположены рядом и влияют друг на друга, переключение одной уже предопределяет поведение другой. Этот вопрос мы рассмотрим специально в гл. 10.

Обсудим теперь третий вопрос: каким образом в ДНК первичной яйцеклетки записана информация о будущей особи. В модели каждый акт дифференциации, его время и характер определяются коэффициентами (параметрами). Последние, в свою очередь, зависят от структуры белков-ферментов. Различия в структуре белков, закодированные в ДНК, определяют и соответствующие различия параметров. Важно отметить также, что параметры, управляющие дифференциацией, являются комбинациями параметров, относящихся к различным ферментам. Отсюда следует, что вся последовательность актов дифференциации заранее закодирована в ДНК, но не на специальном участке, а в виде той же структурной информации о белках, причем информация о каждом акте дифференциации записана во множестве разных структурных генов. Подобный способ записи информации аналогичен рассеянной или ассоциативной форме записи.

Для пояснения этого приведем пример, иногда используемый в современной печати. Представим себе страницу какого-либо текста, в котором буквы могут отличаться яркостью. Если следить только за информацией, заключенной в тексте, то различие яркости букв не существенно; на него, как правило, даже не обращают внимания. Не трудно, однако, путем специального расположения ярких и бледных букв создать на странице рисунок, например чей-либо портрет. Для того чтобы прочитать эту информацию, нужно отвлечься от текста и посмотреть на страницу в целом. Эта новая информация может не иметь никакого отношения к тексту, но может и быть связана с ним (например, представлять собой иллюстрацию к тексту). Легко представить себе также два различных рисунка, «нарисованных» на одинаковых по смыслу текстах. При этом, сопоставляя одинаковые слова, мы убедимся, что разница между ними очень мала (заключена только в различной яркости букв). Вместе с тем именно эта незначительная разница ведет к весьма существенному различию рисунков.

Для осуществления такого способа наслоения информации важно, что все буквы обладают примерно одинаковой яркостью¹. В этом случае для нанесения рисунка достаточно небольшого изменения яркости отдельных букв. Такой способ был бы невозможен, если бы яркости отдельных букв, в силу их формы, очень сильно отличались бы друг от друга. В этом случае яркий рисунок страницы определялся бы текстом и на языке математического моделирования был бы слишком «грубым», не поддающимся изменению; нанесение новой информации было бы невозможным.

¹В действительности буквы отличаются друг от друга. Например, буква «д» выглядит как более темное пятно по сравнению с буквой «г» просто потому, что содержит дополнительные штрихи. Однако это отличие невелико и вполне может быть перекрыто дополнительным слоем краски.

Прием наслоения информации использован в одной из картин Сальвадора Дали: если эту картину рассматривать детально, то на ней изображена сцена придворной жизни; если же посмотреть на нее издали, то светлые и темные пятна складываются в портрет Вольтера.

Возвращаясь к нашему предмету, можно усмотреть следующую аналогию: видовые различия первичных последовательностей (и, следовательно, свойств) белков, например, у коровы и овцы могут быть незначительны. Не очень сильно могут отличаться и «параметры модели» каждого акта дифференциации. Однако, в целом, именно эти различия, накапливаясь, приводят в одном случае к «портрету овцы», в другом — к «портрету коровы». Для осуществления этого процесса нужно, чтобы каждый акт дифференциации был достаточно чувствительным к параметрам. В противном случае от белков потребовались бы слишком большие различия. Модель удовлетворяет этому условию, поскольку в момент дифференциации, т.е. вблизи точки бифуркации, система характеризуется невысокой «грубостью».

Таким образом, рассмотренная модель позволяет дать ответ на поставленные в начале главы общие вопросы. Немаловажную роль при этом играет то обстоятельство, что модель достаточно проста и качественные ее особенности видны без громоздких вычислений. Тип фазового портрета уже определяет основные черты ее поведения, которое соответствует задачам процесса. Это дает основание полагать, что если даже конкретный механизм регуляции отличается от схемы Жакоба и Моно и включает другие процессы¹, математическая модель его все равно будет иметь форму, близкую к рассмотренной.

Сопоставим в заключение триггерные модели (5.17) и (4.38). С математической точки зрения их отличие в том, что в моделях эволюции (4.38) триггерный характер обеспечивается нелинейными отрицательными членами, в то время как в (5.17) это связано с наличием членов высокого порядка в знаменателе положительного члена. Физический (или, точнее, биологический) смысл различия состоит в следующем. В модели (5.17) взаимное воздействие систем (их авторегуляция) основано на уменьшении производства продукта данного вещества, а не на уничтожении уже готового продукта. Это, безусловно, целесообразно с точки зрения экономии средств, затрачиваемых на продукцию, т.е. с точки зрения сложного организма, состоящего из взаимодействующих клеток. В моделях эволюции взаимодействие сводится к уничтожению конкурента, что целесообразно с

¹В работе [14] была предложена схема блокировки информации, которая отличается от триггера Жакоба и Моно. В этой схеме переблокировка допускается только в момент редупликации хромосом. Система обратных связей также имеет другую природу, однако их структура допускает триггерный режим работы генетической системы управления.

точки зрения данного вида. Кроме того, высокие концентрации метаболитов в модели (5.17) в течение переключения были бы крайне нежелательны. Действительно, в момент переключения система неустойчива, и при высоких концентрациях x_1 и x_2 могли начаться другие, «непредусмотренные» [и не учитываемые в (5.17)] процессы. С точки зрения всего организма это было бы явлением патологическим. В эволюции возможность развития по новому, «непредусмотренному» пути (связанная, например, с появлением новой, более совершенной разновидности) отнюдь не является патологической и вовсе не должна исключаться.

Сопоставление показывает, что модель типа (5.17) может рассматриваться как типичная для процессов переключения режимов в сложном организме. Другими словами, можно думать, что модели очень многих процессов переключения в сложном организме после упрощения будут иметь форму, близкую к (5.17).

В заключение напомним, что рассмотренная триггерная модель не описывает (и не может описать) всего процесса дифференциации. Для полного описания последнего необходимо рассмотреть систему взаимодействующих клеток, каждая из которых обладает триггерными свойствами. К этому мы вернемся в § 6 и § 7 главы 10.

Часть III

МОДЕЛИ РОСТА КЛЕТОЧНЫХ ПОПУЛЯЦИЙ

ГЛАВА 6

Микробиологическая кинетика

§ 1. Построение моделей

Математическое моделирование процессов роста клеток и их колоний является одной из наиболее популярных областей применения динамических моделей в биологии. Библиография по этому разделу насчитывает сотни названий, лишь малая часть этих работ приведена в нашем списке. Мы не хотим здесь вдаваться в историю вопроса и рассмотрим лишь те модели, исследование которых связано с применением современного математического аппарата. С другой стороны, нас будут интересовать задачи прикладного характера — применение динамических моделей для наилучшего управления процессами микробиологического синтеза. В этом вопросе мы тоже не претендуем на всеобъемлющий охват проблемы в целом, а рассмотрим некоторые конкретные задачи оптимального управления. Далее мы приведем несколько примеров построения экологических моделей, объясняющих колебания численности популяций одноклеточных организмов. Сюда же примыкают модели динамики популяций специфических клеток в многоклеточном организме, описывающие течение некоторых инфекционных заболеваний.

Модели роста клеточных популяций имеют ряд существенных отличий от рассмотренных выше моделей биохимической кинетики. Прежде всего надо отметить, что здесь нам придется в качестве равноправных динамических переменных использовать, наряду с концентрациями различных растворимых органических и неорганических веществ (субстратов, ферментов, продуктов), также средние «концентрации» клеточной массы. Это возможно лишь тогда, когда количество клеток в популяции достаточно велико. Если же популяция насчитывает несколько клеток (или, скажем, десятки), она не может описываться динамическими переменными, т. е. средними значениями численности или плотности биомассы; в этом случае необходим статистический подход. Этот круг вопросов подробнее рассмотрен в главе 15 (см. также [14]).

Другая особенность микробиологических задач заключается в эмпирическом подходе к составлению модели. Из бесчисленного количества факторов, влияющих на рост клетки, в каждом конкретном случае выбирается определяющее звено и опытным путем находится зависимость скорости роста от концентрации лимитирующего фактора. Математическая формулировка задачи при этом может быть весьма различной. Приведем один пример.

Рост биомассы клеток $X(t)$ описывается простым уравнением автокатализа:

$$\frac{dX}{dt} = \mu X. \quad (6.1)$$

Величина μ , называемая удельной скоростью роста биомассы, при неограниченных ресурсах питательных веществ постоянна; в этом случае уравнение (6.1) описывает экспоненциальный рост культуры клеток. Если же какой-либо компонент питательного субстрата начинает лимитировать рост, величина μ будет уменьшаться. Для примера на рис. 6.1, воспроизведенном из книги [1], приведены результаты измерения скорости роста бактерий при различных концентрациях субстрата S в окружающей среде.

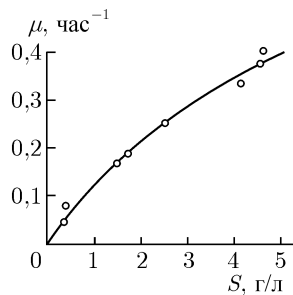


Рис. 6.1. Удельная скорость роста μ культуры *Azotobacter vinelandii* в зависимости от концентрации сахара S [1]

Подобную зависимость можно математически представить по-разному, например аппроксимировать ее формулой

$$\mu = \mu_m [1 - \exp(-S/K)]. \quad (6.2)$$

Однако всеобщее признание получила другая форма записи зависимости $\mu(S)$ — гиперболическая, предложенная Моно в 1942 г. [2, 3]:

$$\mu = \mu_m S / (K_S + S). \quad (6.3)$$

На рис. 6.1 проведена кривая по формуле (6.3), соответствующая значениям $K_S = 6,5$ г/л, $\mu_m = 0,9$ час⁻¹.

Преимущество закона Моно заключается в том, что кинетические уравнения в этом случае по виду аналогичны формулам Михаэлиса–Ментен в ферментативной кинетике — см., например, формулу (2.11) (стр. 48). И это, естественно, — не только формальное сходство, так как в основе жизнедеятельности клетки лежат ферментативные реакции. Скорость роста биомассы определяется в конечном счете скоростью переработки лимитирующего субстрата ферментом узкого места в цепи катаболических реакций.

Однако есть существенные различия. Формула Михаэлиса относится к отдельной ферментативной реакции, и все константы, входящие в нее, выражаются через скорости соответствующих химических реакций. В формуле же Моно (6.3) заранее предполагается, что не нужно знать скоростей отдельных реакций. Константы K_S и μ_m определяются по эмпирической зависимости $\mu(S)$. Это напоминает задачу о «черном ящике»: мы фиксируем лишь входные данные (в данном случае концентрацию субстрата) и выходные — скорость роста биомассы, считая клетку и ее жизнедеятельность «черным ящиком».

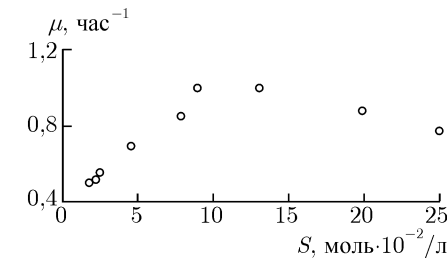


Рис. 6.2. Удельная скорость роста *Propionibacterium schermanii* в зависимости от концентрации лактата S [4]

Таким же эмпирическим путем были построены другие известные модели. Для аппроксимации зависимости $\mu(S)$ с максимумом при некотором S_m (см. рис. 6.2, взятый из работы [4]) можно пользоваться формулой, также заимствованной из ферментативной кинетики (учет субстратного угнетения) [5, 6, 16]:

$$\mu = \mu_m S / (K_S + S + gS^2). \quad (6.4)$$

В других случаях удельную скорость роста биомассы определяют продукты жизнедеятельности культуры. В лаборатории Н. Д. Иерусалимского было найдено, что в некоторых случаях скорость роста зависит от концентрации продукта P подобно уравнению неконкурентного торможения ферментативных реакций (см. рис. 6.3, взятый из работы [4]):

$$\mu = \mu_0 K_P / (K_P + P). \quad (6.5)$$

Объединяя (6.3) и (6.5), получим известную формулу Моно–Иерусалимского:

$$\mu = \frac{\mu_m S}{(K_S + S)(1 + P/K_P)}. \quad (6.6)$$

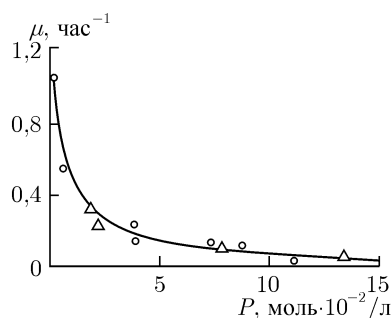


Рис. 6.3. Зависимость между концентрацией пропионата и удельной скоростью роста непрерывной культуры *Propionibacterium schermanii*. Кривая рассчитана по формуле (6.5) для значений $\mu = 1,1 \text{ час}^{-1}$, $K_P = 0,8 \text{ моль} \cdot 10^{-2} / \text{л}$

Во всех приведенных формулах скорость роста биомассы зависит от внешних условий — концентрации питательного субстрата или ингибирующего продукта в окружающей клетку среде.

Параллельно с этим большое число моделей строится на основании предположения о непосредственном влиянии клеток друг на друга. Самая простая модель в этом направлении была предложена еще в середине XIX в. Ферхюльстом [7]. Рост биомассы (или числа клеток N) выражается уравнением

$$\frac{dN}{dt} = \mu N - \beta N^2, \quad (6.7)$$

где первый член отражает размножение, а второй — гибель особей. В модели Ферхюльста предполагается, что вероятность погибнуть для одной особи тем больше, чем больше размер популяции. Поэтому при $t \rightarrow \infty$ численность популяции стремится к постоянному значению $N_\infty = \mu/\beta$.

Итак, мы привели несколько эмпирических формул (6.3)–(6.7), используемых при построении динамических моделей роста биомассы (или численности колонии клеток). Из обширной библиографии по этому вопросу (см. [1–19] и цитированную там литературу) хочется особенно отметить вышедшую в 1972 г. на немецком языке монографию Ф. Бергтера [16], где разобрано большое количество моделей роста микроорганизмов. При этом в книге проведено как экспериментальное обоснование моделей, так и подробное математическое их исследование, включая построение фазовых портретов. Из отечественной литературы последних лет отметим работы: Н. С. Печуркина и И. А. Терскова [17], где, наряду с оригинальными

исследованиями авторов, приведен обзор различных моделей роста биомассы; Л. А. Музыченко [18], в которой дана интересная классификация известных моделей; сборник «Математическое моделирование микробиологических процессов» [19], содержащий несколько новых работ. В связи с этим здесь мы не будем приводить сколько-нибудь полный перечень всех возможных моделей, а ограничимся несколькими простыми случаями для иллюстрации общего метода исследования подобных систем.

Мы начнем изложение с моделей роста микроорганизмов, находящихся в проточных условиях. Проточное, или непрерывное, культивирование издавна имеет широкое применение в промышленном производстве, так как обеспечивает непрерывный вывод из установки однородной массы клеток. Кроме того, как мы увидим в следующей главе, существует возможность в некоторых пределах управлять параметрами системы для получения оптимальных условий выращивания.

Проточный культиватор, построенный на принципе хемостата (см. [11]), обладает устойчивым состоянием равновесия (steady state), когда масса вымываемых клеток компенсируется нарождающимися. Изменение скорости потока или концентрации питательного субстрата приводит к новому состоянию равновесия. Поэтому хемостат представляет для исследования незаменимый прибор с хорошо воспроизводимыми, легко изменяемыми и контролируемыми условиями роста.

Непроточные культуры, о которых пойдет речь в § 3, можно рассматривать как частный случай непрерывных при нулевой скорости потока. Нас будут, в основном, интересовать динамические кривые роста культуры при различных математических формах записи кинетических уравнений.

В заключение этого вводного параграфа отметим особую роль Н. Д. Иерусалимского, который практически первым в нашей стране применил математические модели для описания роста микроорганизмов (см. [1]), развил теорию Моно на случай ингибирующего действия метаболитов и вообще неустанно пропагандировал значение математического моделирования в микробиологии.

§ 2. Проточные культуры микроорганизмов

В этом параграфе мы рассмотрим несколько моделей роста биомассы в проточных условиях. Будем считать, что благодаря перемешиванию в культиваторе находится однородная смесь клеток, продуктов их жизнедеятельности и еще неизрасходованных питательных субстратов. Поэтому для описания роста микроорганизмов мы будем пользоваться точечными системами.

Модель I

Простейшая замкнутая система кинетических уравнений, описывающая рост биомассы X на лимитирующем субстрате S , — это модель Моно (см. [1, 11]):

$$\begin{aligned}\frac{dX}{dt} &= \mu(S)X - D'X, \quad \mu(S) = \frac{\mu_m S}{K_S + S}, \\ \frac{dS}{dt} &= -\alpha\mu(S)X + D'(S_0 - S).\end{aligned}\quad (6.8)$$

Здесь D' — скорость потока, или скорость разбавления; S_0 — концентрация субстрата, поступающего в культиватор; α^{-1} — экономический коэффициент, показывающий, какая часть поглощенного субстрата идет на построение биомассы (обычно в микробиологической литературе он обозначается через Y).

Для исследования системы (6.8) приведем ее к безразмерному виду. Введем безразмерные переменные и параметры по формулам

$$x = \alpha X / K_S, \quad y = S / K_S, \quad t' = \mu_m t, \quad y_0 = S_0 / K_S, \quad D = D' / \mu_m.$$

Тогда, после отбрасывания штриха у нового безразмерного времени, имеем:

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= \frac{xy}{1+y} - Dx, \\ \frac{dy}{dt} &= -\frac{xy}{1+y} + D(y_0 - y).\end{aligned}\quad (6.9)$$

На фазовой плоскости xy система (6.9) имеет две особые точки:

$$\bar{x}_1 = 0, \quad \bar{y}_1 = y_0; \quad (6.10)$$

$$\bar{x}_2 = y_0 - D / (1 - D), \quad \bar{y}_2 = D / (1 - D). \quad (6.11)$$

Решение (6.11) имеет смысл только при $0 \leq \bar{x} \leq y_0$ и $0 \leq \bar{y} \leq y_0$, т. е. в ограниченной области изменения параметра D :

$$0 \leq D \leq D_b = y_0 / (1 + y_0). \quad (6.12)$$

Граничное значение скорости потока

$$D'_b = \mu_m D_b = \mu_m S_0 / (K_S + S)$$

называется скоростью вымывания. Действительно, при $D' > D'_b$ прирост биомассы не может уже компенсировать ее отток и культура полностью «вымывается» из сосуда.

Отметим, что при выполнении (6.12) автоматически выполняется условие $D \leq 1$, т. е. $\bar{y}_2$ тоже положительно.

Определим характер устойчивости особых точек (6.10), (6.11). Линеаризованная система для малых отклонений ξ и η от положения равновесия x, y будет:

$$\begin{aligned}\frac{d\xi}{dt} &= [\mu(\bar{y}) - D]\xi + \left. \frac{d\mu}{dy} \right|_{\bar{y}} \bar{x}\eta, \\ \frac{d\eta}{dt} &= -\mu(\bar{y})\xi - \left(\left. \frac{d\mu}{dy} \right|_{\bar{y}} \bar{x} + D \right) \eta.\end{aligned}\quad (6.13)$$

Для точки $(0, y_0)$ корни характеристического уравнения таковы:

$$p_1 = -D, \quad p_2 = D_b - D.$$

Следовательно, в условиях вымывания, когда $D > D_b$, оба корня отрицательны и особая точка с нулевой концентрацией биомассы — устойчивый узел. При $D < D_b$ эта особая точка становится седлом.

Для второй точки (6.11) корни характеристического уравнения

$$p_1 = -D, \quad p_2 = -(D_b - D)(1 - D)(1 + y_0).$$

Так как это состояние равновесия существует в положительном квадранте только при $D \leq D_b \leq 1$, то оба корня всегда отрицательны и особая точка — устойчивый узел.

На рис. 6.4 приведены зависимости стационарных концентраций $\bar{x}$ и $\bar{y}$ от безразмерной скорости разбавления D для двух значений параметра y_0 .

Поведение системы при отклонении от положения равновесия рассмотрим с помощью фазовой плоскости. На рис. 6.5 изображен фазовый портрет системы (6.9). Главные изоклины помечены соответствующими штрихами: прямая I — изоклина вертикальных касательных $y = D / (1 + D)$, кривая II — горизонтальных касательных $x = (y_0 - y)(1 + y)D / y$. Рис. 6.5 а относится к случаю $D < D_b$, рис. 6.5 б — $D > D_b$. Примерный ход фазовых траекторий показан на рисунках тонкими линиями. В первом случае все траектории сходятся к стационарной точке 2, во втором — к точке 1 (происходит вымывание биомассы).

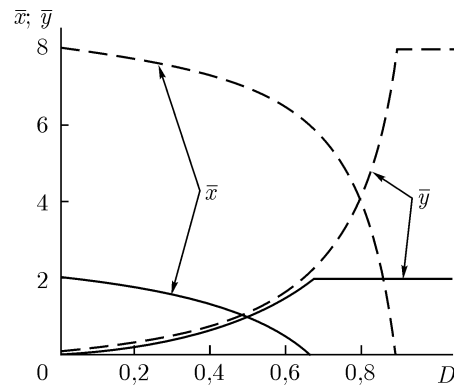


Рис. 6.4. Устойчивые состояния равновесия проточного культиватора. Сплошные линии — $y_0 = 2$, пунктир — $y_0 = 8$

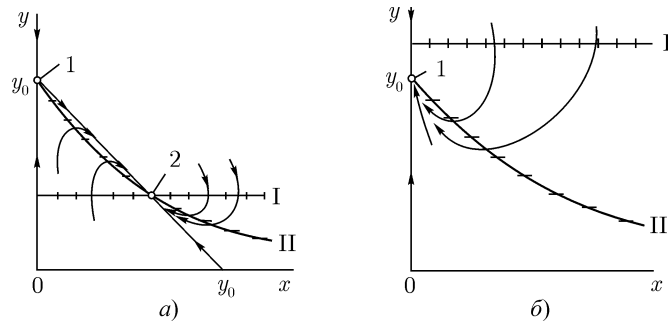


Рис. 6.5. Фазовый портрет системы (6.9). а) $D < D_k$; точка 1 — седло, 2 — устойчивый узел; б) $D > D_k$; точка 1 — устойчивый узел

Модель II

Обратимся теперь к более сложной модели, учитывающей субстратное угнетение (уменьшение удельной скорости роста при увеличении концентрации субстрата выше некоторого критического значения). Как мы уже говорили, этот случай можно описать формулой (6.4), т. е. безразмерная скорость роста в зависимости от безразмерной концентрации субстрата $y =$

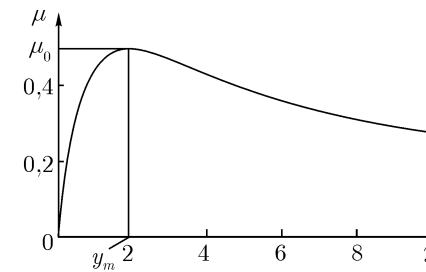


Рис. 6.6. Удельная скорость роста при наличии субстратного угнетения (теоретическая кривая). $\gamma = 0,27$

$= S/K_S$ будет

$$\mu(y) = y/(1 + y + \gamma y^2) \quad (6.14)$$

(мы ввели здесь безразмерный параметр $\gamma = g/K_S$). На рис. 6.6 приведен график функции (6.14) при $\gamma = 0,27$. Максимальное значение $\mu = \mu_0 = 1/(2\sqrt{\gamma} + 1)$ достигается при $y = y_m = 1/\sqrt{\gamma}$.

Итак, система уравнений, описывающая рост биомассы в проточном культиваторе при наличии субстратного угнетения, будет:

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= \frac{xy}{1 + y + \gamma y^2} - Dx, \\ \frac{dy}{dt} &= -\frac{xy}{1 + y + \gamma y^2} + D(y_0 - y). \end{aligned} \quad (6.15)$$

Особые точки системы (6.15) определяются уравнениями:

$$\bar{x} + \bar{y} = y_0, \quad \bar{x} \left(\frac{\bar{y}}{1 + \bar{y} + \gamma \bar{y}^2} - D \right) = 0. \quad (6.16)$$

Первая (тривиальная) особая точка остается прежней: $\bar{x}_1 = 0, \bar{y}_1 = y_0$; но кроме нее могут существовать еще две особые точки:

$$x_{2,3} = y_0 - y_{2,3}; \quad y_{2,3} = \frac{1}{2\gamma D} (1 - D \pm \sqrt{(1 - D)^2 - 4\gamma D^2}). \quad (6.17)$$

Анализ формул (6.17) показывает, что подкоренное выражение обращается в нуль, когда $D = 1/(1 + 2\sqrt{\gamma}) = \mu_0$, т. е. скорость разбавления равна

максимальному значению скорости роста [см. (6.14)]. При $D > \mu_0$ (6.17) не имеет действительных решений; при $D < \mu_0$ могут быть два действительных положительных значения $\bar{y}_{2,3}$, однако они не всегда имеют смысл, так как может нарушиться условие $\bar{y} \leq y_0$. Как видно из (6.16), это условие накладывает ограничение на параметр D :

$$D < D_b = y_0 / (1 + y_0 + \gamma y_0^2). \quad (6.18)$$

При этом может быть две возможности. Если $y_0 < y_m = 1/\sqrt{\gamma}$, то значение $\bar{y} = y_0$ достигается на нижней ветви кривой $\bar{y}(D)$, следовательно, во всей допустимой области значений параметра D (6.18) существует лишь одно положительное стационарное значение $\bar{y}$. (Поведение системы в этом случае практически не отличается от поведения модели Моно.) При увеличении y_0 граничное значение $\bar{y} = y_0$ достигается уже на верхней ветви кривой $\bar{y}(D)$, и в интервале $D_b < D < \mu_0$ будут существовать оба корня $\bar{y}_{2,3}$ из (6.17).

Все это хорошо видно на рис. 6.7, где проведены кривые $\bar{y}(D)$ и $\bar{x}(D)$ при $\gamma = 0,27$ (соответственно $y_m = 1,9$). Пунктирные кривые соответствуют значению параметра $y_0 = 1$ (в этом случае $y_0 < y_m$). Сплошные кривые соответствуют значению $y_0 = 4 > y_m$; они имеют участки, где одновременно существуют три особые точки. Какой из режимов будет на самом деле осуществляться, можно определить, исследовав устойчивость стационарных значений системы (6.15).

Для первой особой точки $\bar{x}_1 = 0$, $\bar{y}_1 = y_0$ корни характеристического уравнения соответствующей линеаризованной системы будут $p_1 = -D$, $p_2 = D_b - D$, где D_b выражается формулой (6.18). Для двух других особых точек

$$p_1 = -D, \quad p_2 = -D^2(1 - \gamma \bar{y}^2)(y_0 - \bar{y})/\bar{y}^2. \quad (6.19)$$

Из формулы (6.19) следует, что $p_2 < 0$, если $\bar{y} < 1/\sqrt{\gamma} = y_m$, и $p_2 > 0$, если $\bar{y} > y_m$. Так как из двух значений $\bar{y}_{2,3}$ (когда они оба существуют) максимальное всегда больше y_m , то соответствующая особая точка неустойчива (типа седла), точка же, соответствующая меньшему значению, — устойчивый узел. Очевидно, что в этом случае в области значений параметра D

$$D_b < D < \mu_0$$

будет существовать гистерезис. При непрерывном увеличении параметра D осуществляется режим, соответствующий нижней ветви кривой $\bar{y}(D)$ [и верхней $\bar{x}(D)$], пока не произойдет скачком переход к режиму вымывания (при $D = \mu_0$). При уменьшении D от значений, больших μ_0 , режим

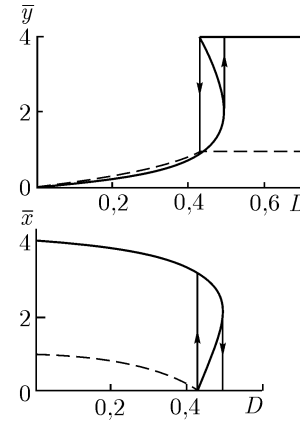


Рис. 6.7. Состояния равновесия проточного культиватора в модели с субстратным угнетением

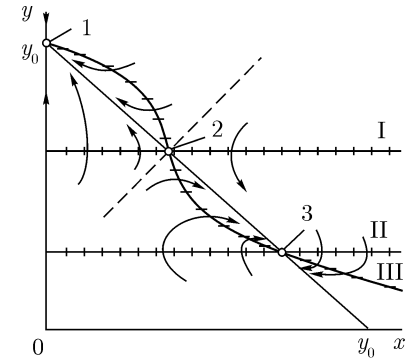


Рис. 6.8. Фазовый портрет системы (6.15)

вымывания затягивается до тех пор, пока $D > D_b$, и затем снова скачком происходит установление отличной от нуля концентрации $x(D_b)$.

Фазовый портрет системы (6.15), в случае когда существуют одновременно три особые точки, приведен на рис. 6.8. Изоклинами вертикальных касательных будут прямые I ($\bar{y} = \bar{y}_2$) и II ($\bar{y} = \bar{y}_3$) [см. формулу (6.17)]. Изоклина горизонтальных касательных III

$$x_r = D(y_0 - y)(1 + y + \gamma y^2)/y$$

трижды пересекает прямую стационарных значений $x + y = y_0$. На фазовой плоскости существует сепаратриса, разделяющая зоны притяжения устойчивых точек 1 и 2. Примерное положение сепаратрисы отмечено на рисунке пунктиром.

Модель III

Рассмотрим теперь практически важный случай, когда скорость роста биомассы зависит не только от концентрации субстрата, но также и от выделяемых в процессе жизнедеятельности клеток метаболитов. При ингибирующем действии продуктов скорость роста выражается известным законом Моно–Иерусалимского (6.6). Замкнутая модель, описывающая рост

культуры, должна включать в себя [кроме уравнений типа (6.8)] еще одно уравнение для изменения во времени концентрации продукта P . Запишем его в виде

$$\frac{dP}{dt} = \alpha' \mu(S, P)X - D'P. \quad (6.20)$$

При этом мы предполагаем, что увеличение концентрации продукта P пропорционально приросту биомассы¹. Коэффициент пропорциональности $\alpha' \leq (\alpha - 1)$, если все концентрации X , S и P выражены в одних и тех же единицах и на образование продукта расходуется тот же лимитирующий субстрат. Если лимитирует рост источник углерода, то единицей измерения концентраций может служить моль углерода.

Введем новую безразмерную переменную $z = P\alpha/K_S\alpha'$ и коэффициент $\kappa = K_S\alpha'/K_P\alpha$. Тогда система безразмерных уравнений для концентраций биомассы x , субстрата y и продукта z запишется в виде:

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= \mu(y, z)x - Dx, & \frac{dy}{dt} &= -\mu(y, z)x + D(y_0 - y), \\ \frac{dz}{dt} &= \mu(y, z)x - Dz, & \mu(y, z) &= \frac{y}{(1+y)(1+\kappa z)}. \end{aligned} \quad (6.21)$$

Для стационарных значений имеем алгебраическую систему:

$$\bar{x} + \bar{y} = y_0, \quad \bar{x} = \bar{z}, \quad \bar{x} \left[\frac{\bar{y}}{(1+\bar{y})(1+\kappa\bar{z})} - D \right] = 0. \quad (6.22)$$

Одна особая точка снова соответствует нулевой концентрации биомассы:

$$\bar{x} = 0, \quad \bar{y} = y_0, \quad \bar{z} = 0. \quad (6.23)$$

Другая соответствует соотношению $\mu = D$. В этом случае можно выразить $\bar{z}$ через $\bar{y}$ и получить уравнение для определения $\bar{y}(D)$:

$$D = \bar{y}/(1+\bar{y})[1 + \kappa(y_0 - \bar{y})]. \quad (6.24)$$

Из (6.24) видно, что положительные значения $\bar{y}$ неограниченно растут с увеличением D , но физический смысл, как и раньше, имеют только значения $\bar{y} \leq y_0$; крайнее значение ($\bar{y} = y_0$) соответствует границе вымывания (обращению $\bar{x}$ в нуль):

$$D_b = y_0/(1 + y_0). \quad (6.25)$$

¹Возможны и другие случаи, например $\frac{dP}{dt} \sim \beta X$ (см. [16]).

Значение скорости вымывания (6.25) совпадает с (6.9), полученным при использовании модели Моно. Величина параметра ингибирования κ сказывается лишь на форме зависимости $\bar{x}(D)$ и $\bar{y}(D)$ при $D < D_b$. На рис. 6.9 приведены кривые $\bar{x}(D)$ при $y_0 = 1$ и разных значениях κ . Мы видим, что ингибирующее влияние продукта ведет к значительному уменьшению стационарных концентраций при всех значениях скоростей протока.

Для исследования устойчивости нулевой особой точки системы (6.21) запишем характеристическое уравнение соответствующей линеаризованной системы:

$$\begin{aligned} (p + D)^2(p + D - D_b) &= 0; \\ p_{1,2} &= -D, \quad p_3 = D_b - D. \end{aligned} \quad (6.26)$$

То есть, как и в предыдущих случаях, имеем седло при $D < D_b$ и устойчивый узел при $D > D_b$. В другой особой точке снова имеем кратный корень $p_{1,2} = -D$; p_3 выражается через координаты особой точки:

$$p_3 = -\bar{x} \left[\frac{\kappa\bar{y}}{(1+\bar{y})(1+\kappa\bar{z})^2} + \frac{1}{(1+\bar{y})^2(1+\kappa\bar{z})} \right]. \quad (6.27)$$

Значит, стационарное состояние, определяемое формулой (6.22), всегда устойчиво (устойчивый узел).

На этом мы закончим рассмотрение моделей проточных культиваторов. Подведем итог. Для малых скоростей протока (меньших некоторого критического значения — скорости вымывания) существует одно устойчивое стационарное состояние, при котором наблюдается равновесие между нарастающей и вымываемой биомассой. Состояние равновесия, соответствующее нулевым концентрациям биомассы, при этих значениях скоростей протока неустойчиво, но становится устойчивым при увеличении скорости протока выше скорости вымывания. Для рассмотренных выше моделей I и III скорость вымывания есть

$$D'_b = D_b \mu_m = \mu_m S_0 / (K_S + S_0), \quad (6.28)$$

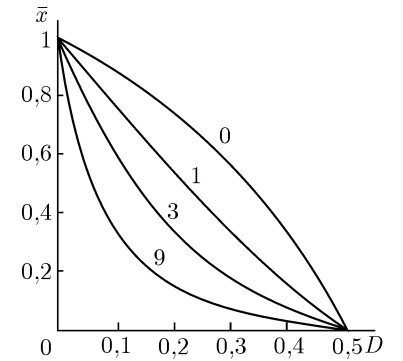


Рис. 6.9. Влияние ингибирующего продукта на стационарные концентрации биомассы. Цифры на кривых показывают значение параметра ингибирования κ

для модели II —

$$D'_b = \mu_m S_0 / (K_S + S + gS^2). \quad (6.29)$$

В этой задаче получена также более сложная ситуация, когда имеют место одновременно три положения равновесия, два из которых устойчивы. Система в зависимости от предыстории выбирает то или иное состояние; при непрерывном изменении параметров возможны скачки концентраций и явление гистерезиса.

Еще раз подчеркнем, что рассмотренные случаи не охватывают всего разнообразия ситуаций, которые могут сложиться при эксплуатации проточных культиваторов. При изучении колебательных режимов в гл. 8 мы разберем еще некоторые интересные для практики случаи.

§ 3. Непротоочная культура

Несмотря на все удобства использования проточных (или непрерывных) культиваторов, нередко на практике это оказывается невозможным. Например, при выращивании культур, которые образуют большие колонии (дрожжи, грибы), трудно организовать непрерывный отток выросшей биомассы. В таких случаях урожай из культиватора снимается периодически по достижении определенной концентрации биомассы. Если при этом питательный субстрат закладывается один раз в начале процесса, то такой периодический процесс можно вести в герметичных сосудах, что обеспечивает высокую стерильность.

Кроме углеродного питания, которое дается в виде раствора, аэробные организмы нуждаются в постоянном возобновлении запаса кислорода для дыхания. Для этого чаще всего через растущую культуру непрерывно пропускают пузырьки воздуха, которые и обеспечивают постоянную концентрацию растворенного в культуральной жидкости кислорода. Особый круг задач связан с выращиванием микроорганизмов, углеродное питание которых тоже доставляется в газообразном виде, — бактерий, потребляющих углекислый газ или метан. Поскольку они нуждаются также в кислороде, а иногда и в газообразном водороде, то в культиваторы должна подаваться смесь газов. Одну из таких задач мы рассмотрим ниже.

Проблема, которая встает при моделировании роста периодической культуры, заключается в следующем. Предположим, мы помещаем некоторый запас пищи и инокулят биомассы в замкнутый сосуд. До какого предела будет расти биомасса? Пока не исчерпает запасы пищи? Или пока не отравит пространство вокруг себя продуктами жизнедеятельности? Или

в микромире тоже существует проблема «стресса», «тесноты», когда организмы погибают из-за увеличения непосредственного влияния особей друг на друга при превышении некоторой критической концентрации?

Эти вопросы обсуждаются в литературе очень оживленно, но пока что на них нет количественного ответа. В этом разделе мы рассмотрим некоторые возможные модели и попытаемся показать, какие эксперименты могут дать ответ на интересующий нас вопрос.

Модель I

Для начала рассмотрим снова простейший случай, когда удельная скорость роста биомассы определяется формулой Моно (6.3). Система (6.8) при $D' = 0$ имеет вид:

$$\frac{dX}{dt} = \mu X, \quad \frac{dS}{dt} = -\alpha \frac{dX}{dt}, \quad \mu = \frac{\mu_m S}{K_S + S}. \quad (6.30)$$

Система (6.30) с начальными условиями $X(0) = X_0$, $S(0) = S_0$ непосредственно решается, ее интеграл был получен еще в работе Моно в 1942 г. [3]. В безразмерных переменных

$$t' = t\mu_m, \quad x = \alpha X/K_S, \quad y = S/K_S$$

$t'(x)$ выражается формулой

$$t'_1(x) = \frac{1 + x_0 + y_0}{x_0 + y_0} \ln \frac{x}{x_0} + \frac{1}{x_0 + y_0} \ln \frac{y_0}{y_0 + x_0 - x}. \quad (6.31)$$

В пределе при $t' \rightarrow \infty$ плотность биомассы стремится к константе $x_\infty = y_0 + x_0$, $y_\infty = 0$. Это стационарное состояние устойчиво. На фазовой плоскости переменных x , y (рис. 6.10) возможно движение только вниз по интегральным прямым из начальной точки в конечную. Физически это очевидно, так как, по определению, биомасса не может обратно превращаться в субстрат.

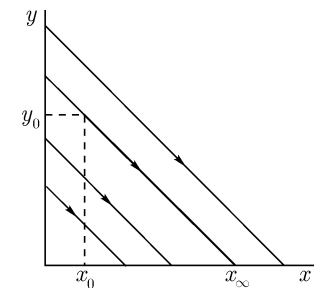


Рис. 6.10. Фазовый портрет системы (6.30)

Модель II

Для модели, учитывающей субстратное угнетение, можно также найти интеграл — зависимость $t'(x)$. В безразмерных переменных

имеем:

$$t'_2 = \left[\frac{1+x_0+y_0}{x_0+y_0} + \gamma(x_0+y_0) \right] \ln \frac{x}{x_0} - \gamma(x-x_0) + \frac{y}{x_0+y_0} \ln \frac{y_0}{x_0+y_0-x}. \quad (6.32)$$

Модель III

В случае угнетения продуктами жизнедеятельности (при $D = 0$) аналогично вычисляется интеграл:

$$t'_3 = \frac{1+x_0+y_0}{x_0+y_0} (1-\kappa x_0) \ln \frac{x}{x_0} + \kappa(x-x_0) + \frac{1+\kappa y_0}{x_0+y_0} \ln \frac{y_0}{x_0+y_0-x}. \quad (6.33)$$

На рис. 6.11 кривые 1, 3, 2 представляют, соответственно, функции $t'_1(x)$, $t'_2(x)$ и $t'_3(x)$, рассчитанные при одинаковых начальных условиях: $x_0 = 0,1$ и $y_0 = 1$. Кривая 3 построена для значения параметра субстратного угнетения $\gamma = 2$, кривая 2 — при значении параметра ингибирования $\kappa = 1$.

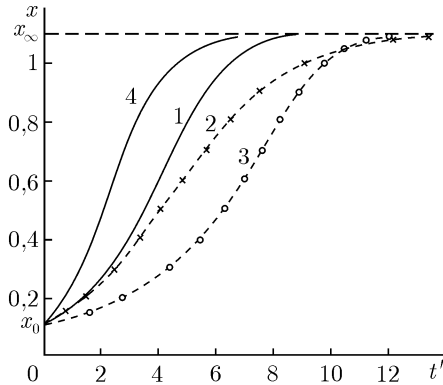


Рис. 6.11. Рост биомассы в замкнутом ферментере согласно различным моделям. 1, 3, 2, 4 — соответственно функции (6.31), (6.32), (6.33) и (6.35)

Из рисунка видно, что субстратное угнетение (кривая 3) существенно на ранних стадиях развития культуры (пока концентрация субстрата велика), а угнетение продуктами (кривая 2) проявляется при больших концентрациях биомассы. Таким образом, по виду экспериментальной кривой $t(x)$ можно заключить, какого типа угнетение имеет место в данной культуре.

Рассмотрим теперь несколько моделей, учитывающих взаимное влияние клеток друг на друга. Эффект «тесноты» выражается в том, что каждой клетке тем хуже, чем ближе к ней другие клетки, т.е. чем больше концентрация биомассы. Поэтому член, описывающий убыль концентрации биомассы, должен быть пропорционален X^2 :

$$\frac{dX}{dt} = \mu X - \beta' X^2. \quad (6.34)$$

Модель IV

Если $\mu = \mu_m = \text{const}$, формула (6.34) представляет собой известное уравнение Ферхюльста (6.7). Введем безразмерные переменные

$$t' = t\mu_m, \quad x = X/M_X, \quad \beta = M_X\beta'/\mu_m$$

(M_X — некоторый масштаб для X). Интеграл (6.34) будет тогда:

$$t'_4 = \ln \frac{x}{x_0} - \ln \frac{(1/\beta) - x}{(1/\beta) - x_0}. \quad (6.35)$$

На рис. 6.11 под номером 4 представлен график функции $t'_4(x)$. Значение параметра $\beta = 0,9$ выбрано так, чтобы стационарная концентрация $x_\infty = 1/\beta$ совпадала с x_∞ для кривых 1, 2 и 3, представленных на том же рисунке (см. выше).

Следует отметить, что равновесие, которое достигается при $t \rightarrow \infty$, в рассматриваемой модели Ферхюльста имеет совсем другой смысл, чем было в случае модели Моно (кривая 1 на рис. 6.11). Там рост биомассы прекращается из-за истощения питательной среды, причем предполагается, что для дальнейшего существования клеток (но не размножения) данный субстрат не нужен. Поэтому достигнутый уровень концентрации биомассы оставался постоянным сколь угодно долго. В рассматриваемом случае ресурсы пищи не ограничены и прирост биомассы происходит постоянно, однако, начиная с некоторого момента, он уравнивается убылью, происходящей из-за взаимодействия клеток. Это можно интерпретировать так, что в культиваторе происходит непрерывный рост числа погибших клеток (или клеток, перешедших в другое физиологическое состояние, при котором размножение невозможно). В этом случае X означает концентрацию размножающихся клеток.

Впрочем, можно предложить и другое истолкование этой модели. Рассматривая разность $\mu_m - \beta'X$ как некоторую новую удельную скорость

роста, зависящую от концентрации биомассы, можно считать, что большие плотности биомассы отрицательно влияют именно на прирост новых клеток, а при достижении критического значения $X_{кр} = \mu_m/\beta'$ прирост вовсе прекращается. Какое объяснение ограничения плотности биомассы выбрать, по-видимому, зависит от того, гибнут ли клетки в культиваторе от тесноты, переходят ли в другое состояние или только прекращают рост. Ответ на это дает в каждом конкретном случае эксперимент.

Модель V

Предположим теперь, что на скорость роста, наряду с эффектом тесноты, продолжает оказывать влияние концентрация лимитирующего субстрата. Действительно, в замкнутом сосуде рано или поздно субстрат обязательно израсходуется, и это должно будет сказаться на росте культуры. В том случае, когда эффект тесноты приводит к гибели активных клеток, имеем систему 3-го порядка для концентраций активных клеток X , неактивных X_n и субстрата S :

$$\frac{dX}{dt} = \frac{\mu_m X S}{K_S + S} - \beta' X^2, \quad \frac{dX_n}{dt} = \beta' X^2, \quad \frac{dS}{dt} = -\frac{\alpha \mu_m X S}{K_S + S}. \quad (6.36)$$

(Здесь предполагается, что субстрат потребляют только активные клетки.) Система (6.36) имеет одну устойчивую стационарную точку: $X = 0$, $S = 0$, $X_n = X_0 + (S_0/\alpha)$. Это означает, что при любых начальных концентрациях биомассы и субстрата в конце концов весь субстрат будет израсходован, а клетки перейдут в неактивное состояние.

В безразмерных переменных

$$x = \alpha X/K_S, \quad y = S/K_S, \quad t' = t\mu_m$$

первые два уравнения (6.36) примут вид:

$$\frac{dx}{dt'} = x \left(\frac{y}{1+y} - \beta x \right), \quad \frac{dy}{dt'} = -\frac{xy}{1+y}, \quad (6.37)$$

где коэффициент $\beta = \beta' K_S/\mu_m \alpha$.

Фазовый портрет системы (6.37) приведен на рис. 6.12. Изоклинами горизонтальных касательных являются оси x и y , изоклина вертикальных касательных — гипербола $x = y/\beta(1+y)$. В системе имеется только одна особая точка в начале координат — устойчивый узел.

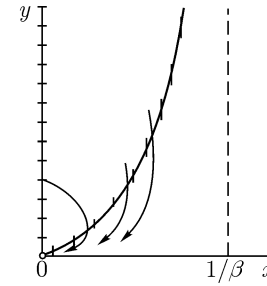


Рис. 6.12. Фазовые траектории системы (6.37)

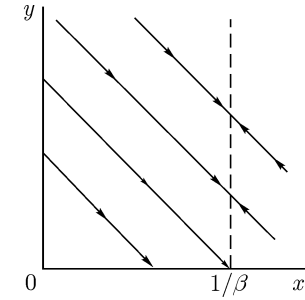


Рис. 6.13. Фазовые траектории системы (6.39)

Модель VI

Рассмотрим тот случай, когда теснота влияет только на скорость роста культуры и не приводит к ее гибели. Учтем также лимитирующее влияние концентрации субстрата на скорость роста. Можно, например, предположить, что максимальная скорость роста в данном случае изменяется в зависимости от плотности популяции:

$$\mu(S, X) = \frac{\mu_m(1 - \beta' X)S}{K_S + S}. \quad (6.38)$$

Учитывая, что все клетки в этой модели поглощают субстрат, будем иметь безразмерную систему:

$$\frac{dx}{dt'} = \frac{xy}{1+y}(1 - \beta x), \quad \frac{dy}{dt'} = -\frac{dx}{dt'}. \quad (6.39)$$

Фазовый портрет этой системы приведен на рис. 6.13. Фазовые траектории — прямые $x + y = C$. В зависимости от начальных условий стационарная точка лежит либо на оси x , либо на прямой $x = 1/\beta$. Это означает, что рост культуры останавливается либо из-за нехватки пищи, либо из-за тесноты.

Из рисунка 6.13 видно, что система (6.39) имеет смысл лишь при $x \leq 1/\beta$; справа от прямой $x = 1/\beta$ интегральные прямые направлены вверх, т. е. система описывает прирост субстрата за счет убыли биомассы, что в рамках данной модели бессмысленно.

Зависимость концентрации x от времени можно получить, проинтегрировав систему (6.39). Подставив решение второго уравнения $y = y_0 + x_0 - x$

в первое, получим:

$$\frac{dx}{dt'} = \frac{x(1 - \beta x)(y_0 - x_0 - x)}{1 + x_0 + y_0 - x}. \quad (6.40)$$

Интеграл уравнения (6.40):

$$t'_6 = \frac{x_0 + y_0 + 1}{x_0 + y_0} \ln \frac{x}{x_0} - \left(1 - \frac{1}{x_0 + y_0 - (1/\beta)}\right) \ln \frac{(1/\beta) - x}{(1/\beta) - x_0} + \frac{1/\beta}{(x_0 + y_0)[x_0 + y_0 - (1/\beta)]} \ln \frac{x_0 + y_0 - x}{y_0 - x}. \quad (6.41)$$

Время t'_6 обращается в ∞ как при $x = 1/\beta$, так и при $x = y_0 + x_0$, т. е., в зависимости от значения параметра β и начальных концентраций, предельная концентрация биомассы будет различна.

На рис. 6.14 представлены два случая:

а) $x_0 + y_0 = 1,1$; $1/\beta = 0,55$, т. е. $1/\beta < x_0 + y_0$. Предельное значение $x_{\infty}^{(1)} = 1/\beta = 0,55$.

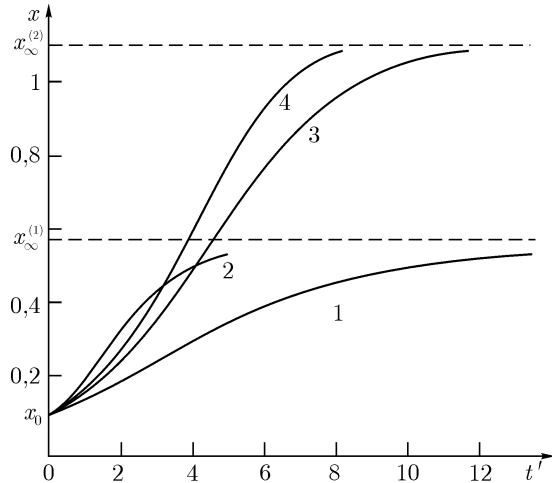


Рис. 6.14. Рост биомассы при учете тесноты

Этому случаю соответствует кривая 1 на рисунке. Кривая 2 на этом же рисунке — рост при неограниченных ресурсах питания и том же значении β [формула (6.35)]. Влияние множителя $y/(1 + y)$ в этом случае сказывается лишь на замедлении роста биомассы.

б) $x_0 + y_0 = 1,1$; $1/\beta = 2,2$.

В этом случае определяющим является последний член в формуле (6.41) и предельная концентрация биомассы определяется ресурсами пищи: $x_{\infty}^{(2)} = x_0 + y_0$. При такой малой константе β влияние «тесноты» почти не сказывается: кривая 3, соответствующая формуле (6.41), мало отличается от кривой 4, построенной без учета влияния тесноты по формуле (6.31).

Рассмотрим теперь примеры, так сказать, «полупроточных» (или «приоточных») систем, а именно систем, в которых биомасса растет в замкнутом сосуде и не изымается по мере роста, однако запасы пищи непрерывно возобновляются.

Модель VII

Рассмотрим подробнее случай выращивания организмов на газовом питании. Обычно газовая смесь подается непрерывно в культиватор, пузырьки газа более или менее медленно проходят через культуральную жидкость, и за счет диффузии осуществляется постоянный поток питательных веществ из газовой фазы в жидкую. Этот поток пропорционален разности между концентрацией насыщения и той, которая имеется в данный момент в сосуде. Поэтому уравнения роста биомассы будут следующими:

$$\frac{dX}{dt} = \mu X, \quad \frac{dS}{dt} = -\alpha \mu X + D''(S_0 - S), \quad (6.42)$$

где S_0 — концентрация насыщения, а коэффициент S зависит от объема сосуда, коэффициента диффузии, скорости перемешивания и т. д. Используя снова формулу Моно и введя безразмерные переменные, получим:

$$\frac{dx}{dt'} = \frac{xy}{1 + y}, \quad \frac{dy}{dt'} = -\frac{xy}{1 + y} + D(y_0 - y). \quad (6.43)$$

В таком виде система имеет только одну неустойчивую особую точку $\bar{x} = 0$, $\bar{y} = y_0$; при $t \rightarrow \infty$ биомасса растет неограниченно.

Модель VIII

Если в систему (6.43) внести ограничение роста, связанное с теснотой [см. формулу (6.38)], то можно получить конечное решение при $t \rightarrow \infty$.

Безразмерная система тогда будет иметь вид:

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= \frac{xy}{1+y}(1-\beta x), \\ \frac{dy}{dt} &= -\frac{xy}{1+y}(1-\beta x) + D(y_0 - y). \end{aligned} \quad (6.44)$$

Система (6.44) имеет две стационарные точки:

$$1) \bar{x} = 0, \bar{y} = y_0; \quad 2) \bar{x} = 1/\beta, \bar{y} = y_0.$$

Нетрудно проверить, что первая точка неустойчива — это седло, вторая — устойчивый узел.

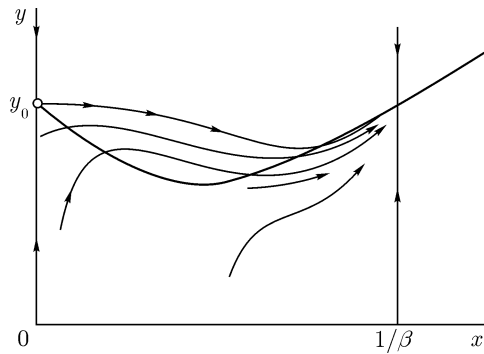


Рис. 6.15. Фазовый портрет полупроточной системы

Интересно проследить поведение интегральных кривых системы (6.44) на фазовой плоскости xy . Изоклина горизонтальных касательных определяется уравнением

$$xy(1-\beta x) - D(1+y)(y_0 - y) = 0. \quad (6.45)$$

Она проходит через обе особые точки и имеет минимум при $x = 1/2\beta$. При $y \rightarrow \infty$ $x \rightarrow y\sqrt{D/\beta}$ [на рис. 6.15 кривая (6.45) отмечена горизонтальными штрихами]. Изоклинами вертикальных касательных будут интегральные линии $x = 0$, $x = 1/\beta$ и прямая $y = 0$. Все интегральные кривые, выходящие из начальных точек, соответствующих малым значениям биомассы, будут иметь характерные перегибы (см. рис. 6.15). Заметим снова, что эта модель имеет физический смысл только при $x < 1/\beta$.

Итак, мы рассмотрели несколько моделей, описывающих развитие микроорганизмов в непроточном культиваторе. Во всех приведенных выше случаях рост культуры останавливался либо вследствие истощения пищевых ресурсов (модель Моно), либо вследствие угнетающего взаимного влияния организмов друг на друга (модель Ферхюльста).

Отметим в заключение, что модели, использующие эффект «тесноты», хотя и имеют широкое распространение, объясняющееся простотой математической формулировки и обычно разумным конечным результатом, имеют один существенный недостаток. Если формулу Моно можно легко обосновать, используя аналогию с ферментативной биохимической реакцией, то для понятия «угнетения» или «тесноты» пока нет ясных ни химических, ни физических обоснований.

ГЛАВА 7

Некоторые проблемы инженерной
микробиологии

§ 1. Увеличение производительности установок

Практические задачи, возникающие при промышленном выращивании микроорганизмов, заключаются прежде всего в повышении производительности установок. Если целевым продуктом является биомасса (как, например, в производстве дрожжей), то под производительностью понимают выход биомассы с единицы объема культиватора за единицу времени. Однако при дорогостоящем сырье затраты на производство определяются не только производительностью установок, но и полнотой использования питательного субстрата. Эти требования часто бывают альтернативными. Так, например, при культивировании микроорганизмов в замкнутых (непроточных) ферментерах процент использования субстрата будет тем выше, чем дольше будет происходить ферментация. Но, как мы видели выше (см. рис. 6.1), при малых концентрациях лимитирующего субстрата прирост биомассы мал и производительность установки будет падать со временем. Задав соответствующую функцию штрафа, можно решать задачу выбора оптимального времени работы ферментера.

При непрерывном культивировании выход биомассы за единицу времени в рабочем режиме является величиной постоянной. Установки, работающие на принципе плотностата (турбидистата) [2, 14], отслеживают плотность (концентрацию) выходящей из ферментера биомассы с помощью системы автоматического управления. В культиваторах полного смешивания (КПС), работающих по принципу хемостата [1, 3], после окончания переходного процесса автоматически устанавливается стационарное состояние; концентрация выходящей биомассы определяется только несколькими внешними параметрами¹. Для одиночного КПС — установки, подробно

¹Мы не говорим здесь о внутренних параметрах, характеризующих культуру микроорганизмов: о максимальной удельной скорости роста μ_m , экономическом коэффициенте α^{-1} и т. п.

рассмотренной выше, — стационарная концентрация биомассы есть функция скорости потока D' и концентрации лимитирующего субстрата S_0 , подаваемого в установку: $X = X(D', S_0)$. Производительность W такого культиватора измеряется потоком биомассы на выходе из установки:

$$W = XD' \text{ (г/см}^3\text{сек)}.$$

Рассмотрим несколько примеров расчета максимальной производительности проточных культиваторов.

Одиночный культиватор полного смешивания

Для одиночного КПС управляющими параметрами, как уже указывалось, являются скорость потока и входная концентрация лимитирующего субстрата. При исследовании существенно, какая модель используется для описания роста биомассы. Для модели Моно [формула (6.3)] расчет производительности проведен в работах Фенцля и Герберта [4, 5]. Для сравнения с дальнейшими вычислениями приведем здесь эти результаты, используя безразмерные переменные, введенные выше:

$$x = \alpha X/K_S, \quad y = S/K_S, \quad D = D'/\mu_m.$$

Тогда безразмерная производительность выразится следующим образом [см. (6.15)]:

$$w = \bar{x}D = D[y_0 - D/(1 - D)]. \quad (7.1)$$

На рис. 7.1 а приведено семейство кривых $w(D)$ при различных входных концентрациях $y_0 = 1, 2, 4, 8$. Для заданного значения y_0 производительность достигает максимального значения

$$w_m = (\sqrt{1 + y_0} - 1)^2 \quad (7.2)$$

при

$$D = D_m = 1 - \sqrt{1/(1 + y_0)}. \quad (7.3)$$

При увеличении y_0 максимумы кривых $w(D)$ смещаются вправо ($D_m \rightarrow 1$) и неограниченно возрастают (пунктирная кривая на рис. 7.1 а).

Итак, для этой модели задача максимизации производительности решается просто: входная концентрация лимитирующего субстрата должна выбираться максимально возможной, и затем по формуле (7.3) находится оптимальное значение скорости потока, соответствующее максимальной производительности.

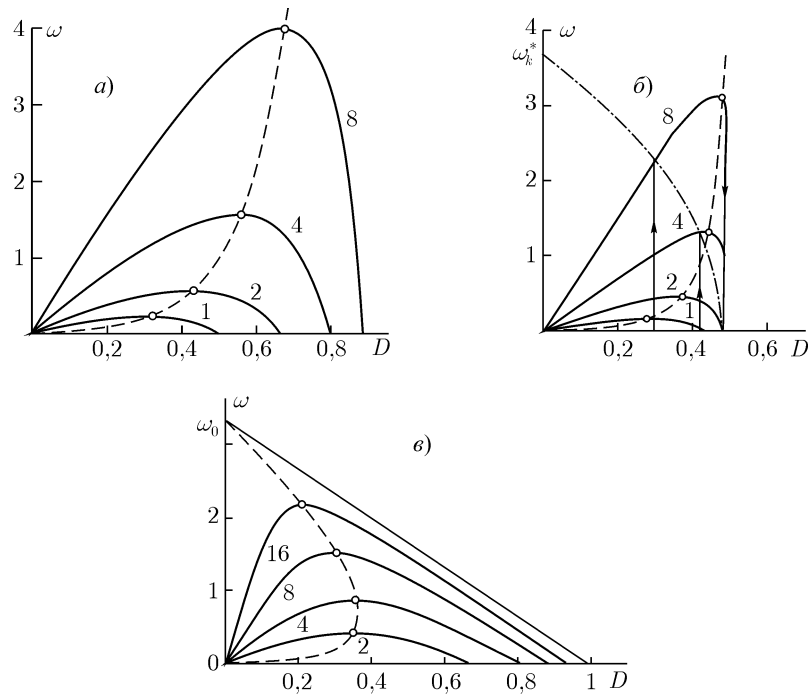


Рис. 7.1. Производительность одиночного культиватора (КПС) в зависимости от скорости протока. Цифры на кривых указывают значение параметра y_0 . Пунктирные кривые соединяют точки максимумов. а) Модель Моно. б) Модель с учетом субстратного подавления ($\gamma = 0,27$). в) Модель Моно–Иерусалимского ($\kappa = 0,3$)

Если кривая роста микроорганизмов $\mu(y)$ имеет максимум, то вместо формулы Моно нужно использовать формулу (6.14), учитывающую субстратное угнетение:

$$\mu = y / (1 + y + \gamma y^2). \quad (7.4)$$

Семейство кривых $w(D)$, вычисленное для этого случая, приведено на рис. 7.1б. Очевидно, что при малых γ и небольших значениях входной концентрации y_0 производительность не будет сильно отличаться от приведенной выше (сравните кривые $w(D)$ при $y_0 = 1$ на рис. 7.1 а и 7.1 б). Для больших y_0 ($y_0 > 1/\sqrt{\gamma}$) на кривых $w(D)$ появляются скачки и области гистерезиса (кривые для $y_0 = 4$ и $y_0 = 8$ на рис. 7.1 б). Это и естественно,

если вспомнить, что при $y_0 > 1/\sqrt{\gamma}$ возникали скачки на кривых $x(D)$ (см. рис. 6.7).

Тем не менее значения максимальной производительности и в этом случае растут неограниченно при $y_0 \rightarrow \infty$ (пунктирная кривая на рис. 7.1 б), и алгоритм максимизации производительности остается прежним: y_0 выбирать максимально возможным, а затем работать вблизи максимума кривой $w(D)$ для этого значения y_0 .

Надо только заметить, что при превышении концентрацией y_0 некоторого значения $\hat{y}$ максимум кривой $w(D)$ будет находиться в области гистерезиса. Если по каким-либо причинам нежелательна работа установки в режимах, где возможен гистерезис, то придется выбирать оптимальное значение производительности на границе этой области. Штрихпунктирная кривая на рис. 7.1 б показывает положение границы скачков. При $y_0 \rightarrow \infty$ область гистерезиса охватывает все возможные значения D : левая граница $D \rightarrow 0$, а значение производительности w_k стремится к конечной величине $w_k^* = 1/\gamma$.

Насколько при этом требовании мы проигрываем в производительности, видно на примере кривой с индексом 8 ($y_0 = 8$) — в этом случае отношение $w_k/w_m = 0,73$.

Если в процессе культивирования рост микроорганизмов ограничивается продуктами их жизнедеятельности, для удельной скорости роста нужно использовать формулу Моно–Иерусалимского:

$$\mu = y / (1 + y)(1 + \kappa z). \quad (7.5)$$

Здесь z — безразмерная концентрация продукта, κ^{-1} — константа ингибирования [при $\kappa \rightarrow 0$ формула (7.5) переходит в формулу Моно (6.13)]. Производительность культиватора в этом случае была рассчитана в работе [6]. На рис. 7.1 в приведено семейство кривых $w(D)$ при различных y_0 . Максимумы кривых $w(D)$ по мере увеличения y_0 сначала смещаются вправо, а затем — влево. В пределе при $y_0 \rightarrow \infty$ максимум производительности w_m стремится к конечной величине $w_0 = \kappa^{-1} = 3,3$ и достигается при $D = 0$, т. е. в отсутствие протока. Сравнение с рисунком 7.1 а, соответствующим случаю $\kappa = 0$, показывает, что для больших концентраций y_0 мы получаем значительно меньшую производительность, чем в отсутствие подавления роста метаболитами.

Итак, в случае одиночного культиватора полного перемешивания для всех рассмотренных моделей роста алгоритм управления для максимизации производительности прост: y_0 выбирается максимально возможным, а D — соответствующей максимуму кривой $w(D)$.

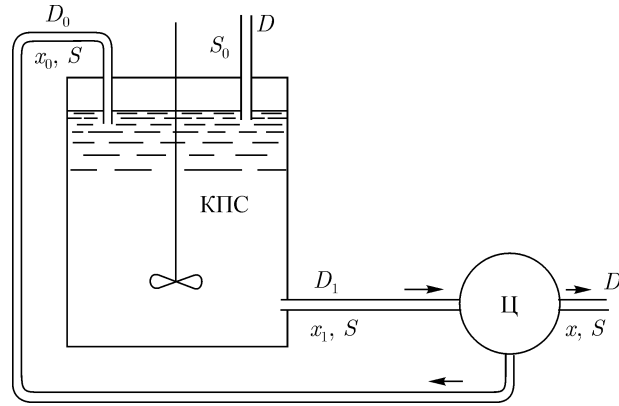


Рис. 7.2. Схема установки, включающей КПС и центрифугу (Ц)

Проточный культиватор с центрифугой

В упоминавшихся выше работах [4, 5] было отмечено, что можно добиться существенного повышения производительности культиватора полного смешивания (КПС), если на его выходе поставить центрифугу (Ц) и часть отжатой биомассы направлять обратно в культиватор. На рис. 7.2 приведена схема такой установки и даны обозначения соответствующих концентраций биомассы и субстрата и величин потоков в разных частях.

Уравнения роста биомассы в этой установке будут следующие (напомним, что $y = S/K_S$):

$$\begin{aligned} \frac{dx_1}{dt} &= \mu x_1 - D_1 x_1 + D_0 x_0 = \mu x_1 - DQ x_1, \\ \frac{dy}{dt} &= -\mu x_1 + D y_0 + D_0 y - D_1 y = -\mu x_1 + D(y_0 - y). \end{aligned} \quad (7.6)$$

Новый параметр Q , появившийся в первом уравнении, характеризует отжим в центрифуге: $Q = x/x_1$. Кроме того, для преобразования уравнений (7.6) использованы законы сохранения потоков в центрифуге

$$D_1 - D_0 = D, \quad D_1 x_1 - D_0 x_0 = Dx, \quad (7.7)$$

а также предположение, что субстрат — однородная жидкость, не поддающаяся центрифугированию.

Производительность установки определяется выходным потоком биомассы:

$$w = Dx = DQ x_1. \quad (7.8)$$

В стационарных условиях при использовании формулы Моно $\mu = xy/(1+y)$ производительность можно выразить через параметры системы:

$$w = DQ[y_0 - DQ/(1 - DQ)]. \quad (7.9)$$

Если сравнить (7.9) с формулой (7.1), которая давала значение производительности КПС без центрифуги, можно заметить, что всюду вместо скорости D появляется произведение $DQ = \Delta$. Согласно формуле (7.3) максимум кривой $w(\Delta)$ будет при $\Delta = 1 - \sqrt{1/(1+y_0)}$, а значит, оптимальная скорость потока

$$D_m = Q^{-1}(1 - \sqrt{1/(1+y_0)}).$$

Выходная концентрация биомассы при этом будет

$$x_m = (\sqrt{1+y_0} - 1)\sqrt{1+y_0}, \quad (7.10)$$

т. е. не зависит от Q . Отсюда следует, что максимизированная по D производительность линейно растет с увеличением Q^{-1} :

$$w_m = Q^{-1}(\sqrt{1+y_0} - 1). \quad (7.11)$$

Из анализа выражений (7.10), (7.11) видно, что, уменьшая Q , мы получаем выигрыш в производительности не за счет повышения выходной концентрации биомассы, а за счет увеличения скоростей протока. При $Q < 1$ (а именно в этом случае имеется выигрыш) обратно в культиватор подается более концентрированная биомасса:

$$x_0/x_1 = 1 + q(1 - Q), \quad q = D/D_0. \quad (7.12)$$

В связи с этим скорость вымывания становится значительно выше (в Q^{-1} раз), во столько же раз увеличивается скорость, соответствующая максимуму производительности, и, следовательно, сама максимальная производительность.

Итак, алгоритм выбора оптимальных условий сводится в данном случае к выбору максимально допустимого y_{0m} , минимально возможного $Q_{\min}$ и скорости протока

$$D_m = Q_{\min}^{-1}(1 - \sqrt{1/(1+y_{0m})}). \quad (7.13)$$

Следует отметить, что при работе в оптимальных условиях, описанных выше, концентрация субстрата на выходе из установки будет $y = \sqrt{1+y_0} - 1$. При значениях $y_0 \approx 2 \div 20$ процент потребления субстрата колеблется в

пределах 63–82%. Поэтому, если ставится задача более полного использования субстрата при максимальном выходе биомассы, нужно смесь биомассы и субстрата, выходящую из КПС, поместить в замкнутый ферментер, где будет происходить дображивание. Если мы хотим при этом сохранить непрерывность выхода «готовой продукции», дображивание можно производить в культиваторе полного вытеснения (КПВ).

КПВ легче всего представить себе в виде трубы постоянного сечения, через которую с небольшой скоростью f (см³/сек) движется культуральная жидкость вместе с растущей биомассой. Если не происходит перемешивания вдоль трубы, то в первом приближении можно каждую частицу жидкости, находящуюся между двумя близкими сечениями, рассматривать изолированно от остальной части. Биомасса, заключенная в этой частице жидкости и продвигающаяся вместе с жидкостью вдоль трубы, будет развиваться как в одиночном замкнутом сосуде. Подбирая скорость движения f , длину трубы l и величину поперечного сечения σ , можно варьировать время развития культуры $\tau = l\sigma/f$, которое, как мы видели раньше (см. § 3 главы 6), в случае непроточного ферментера однозначно определяет выходные концентрации биомассы и субстрата. Поэтому теоретически в КПВ можно добиться любого заданного процента потребления субстрата.

Составив установку из соединенных последовательно КПС, КПВ и центрифуги и подавая, как и прежде, часть отжатой биомассы обратно в КПС, можно найти значения параметров управления, соответствующих максимально возможному значению производительности при заданном проценте потребления субстрата. Подобная задача решалась в [7]. Оказалось, что существенную роль играют ограничения, накладываемые на параметры управления, на концентрации биомассы и субстрата. Кроме того, для устойчивой работы установки важно, чтобы выбранные значения параметров поддерживались с хорошей точностью. Однако чем меньше мы хотим сделать параметр Q (а этого требует условие максимизации производительности), тем труднее поддерживать его значение с нужной точностью.

В следующем параграфе мы специально остановимся на различных ограничениях, возникающих при работе проточных культиваторов, и кратко опишем методы нахождения оптимальных режимов при этих ограничениях.

§ 2. Оптимизация производительности при наличии ограничений

Рассмотрим прежде всего ограничения, накладываемые на концентрации биомассы и субстрата. Эти ограничения могут быть очевидными: био-

масса не должна занимать всего объема ферментера, чтобы не раздавливалась при перемешивании, а максимальная концентрация субстрата, например, определяется условиями растворимости. Однако на самом деле ограничения могут наступить гораздо раньше. Упомянувшееся выше «стрессовое» влияние клеток друг на друга проявляется раньше, чем биомасса достигнет заметной густоты. Известно также, что для некоторых микроорганизмов при сравнительно невысоких концентрациях питательных веществ наступает субстратное угнетение (см., например, рис. 6.2). В предыдущей главе мы показали, что оба эти явления могут быть учтены в математической модели [формулы (6.4) и (6.6)]. Для подобных усовершенствованных моделей можно находить условия увеличения производительности по уже описанной методике (мы проделали это для случая субстратного угнетения).

Однако упомянутые модели не учитывают тот факт, что «стрессовые» условия часто приводят к нежелательному перерождению микроорганизмов. Поэтому бывает необходимо так выбирать режимы работы культиваторов, чтобы не попасть в области угнетения. С математической точки зрения это сводится к решению задачи управления в некоторой ограниченной (допустимой) области динамических переменных.

Кроме описанных «физиологических» ограничений могут быть существенны различные технологические ограничения, накладываемые на скорости протоков, коэффициенты отжатия в центрифугах и т. п.

Рассмотрим простейшую задачу оптимизации производительности одиночного культиватора полного смешивания (КПС) при наличии различных ограничений.

Напомним систему уравнений, описывающую КПС (модель Моно):

$$\frac{dx}{dt} = \frac{xy}{1+y} - Dx, \quad \frac{dy}{dt} = -\frac{xy}{1+y} + D(y_0 - y). \quad (7.14)$$

Управляющими параметрами являются скорость протока D и концентрация субстрата на входе y_0 . Оба параметра могут изменяться в конечных пределах:

$$0 \leq D \leq D_{\max}, \quad (7.15)$$

$$0 \leq y_0 \leq y_{0m}. \quad (7.16)$$

Значение $D_{\max}$ определяется технологическими условиями; обычно оно значительно превышает скорость вымывания биомассы:

$$D_{\max} \gg D_b = y_0/(1+y_0).$$

Поэтому ограничение (7.15) не играет существенной роли.

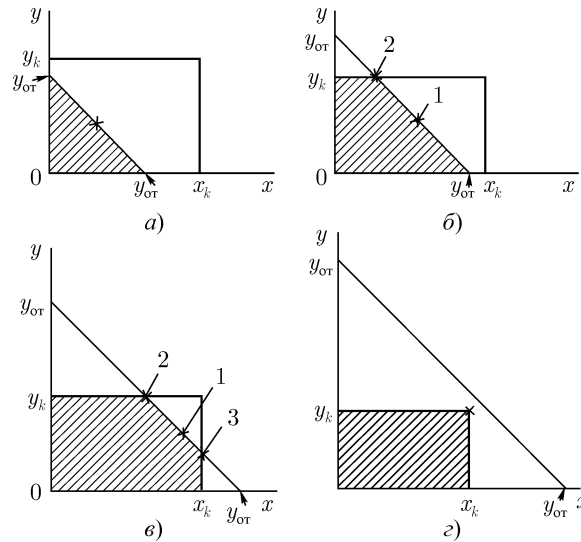


Рис. 7.3. Различные случаи ограничений, наложенных на переменные x и y ($x_k > y_k$). Допустимые области заштрихованы. Звездочками отмечены возможные точки достижения максимума производительности

Пусть также на динамические переменные наложены ограничения

$$0 \leq x \leq x_k, \quad (7.17)$$

$$0 \leq y \leq y_k. \quad (7.18)$$

Нанесем условия (7.16), (7.17) и (7.18) на фазовую плоскость переменных x и y (рис. 7.3). Неравенства (7.17) и (7.18) определяют допустимую область в виде прямоугольника, неравенство (7.16) — в виде треугольника

$$x + y = y_{0m}. \quad (7.19)$$

В зависимости от соотношения между y_k и y_{0m} могут быть четыре различных формы допустимой области, приведенные на рис. 7.3 а–г. Различными будут также и алгоритмы определения максимальной производительности.

а) $y_{0m} < y_k$. Допустимая область — треугольник, заключенный между осями координат и прямой $x + y = y_{0m}$ (рис. 7.3 а). Этот случай не отличается от рассмотренного выше: максимум производительности будет в максимуме кривой $w(D)$ при $y_0 = y_{0m}$ [см. формулы (7.9) и (7.10)].

б) $y_k < y_{0m} < x_k$. Допустимая область — трапеция, заштрихованная на рис. 7.3 б. В зависимости от соотношения между y_k и y_{0m} максимум производительности достигается либо где-то внутри отрезка прямой $x + y = y_{0m}$ (в точке 1 на рис. 7.3 б), либо в точке 2 — пересечение линий $y = y_k$ и $x + y = y_{0m}$.

Поясним это на диаграмме (w, D) , приведенной на рис. 7.4. Жирной линией здесь проведена кривая $w(D)$ при $y_0 = y_{0m}$. Ограничительные линии $x = x_k$ на этом графике представляются лучами, выходящими из начала координат (вспомним, что $w = Dx$). Так как при $D = 0$ производная $dw/dD = y_0$ [см. формулу (7.2)], то условие $x_k > y_{0m}$ означает, что прямая $x = x_k$ не пересекает в рассматриваемом случае кривую на $w(y_{0m}, D)$.

Линиям $y = y_k$ на плоскости wD соответствуют вертикальные прямые $D = D_k = y_k / (1 + y_k)$. В зависимости от соотношения между D_k и D_m (см. рис. 7.4 а) допустимая область может включать в себя максимум кривой $w(y_{0m}, D)$ (случай $D_{k1} > D_m$) или не включать его. В первом случае максимум производительности достигается при значении параметра D внутри допустимой области $D = D_m$, во втором — на границе $D = D_{k2}$.

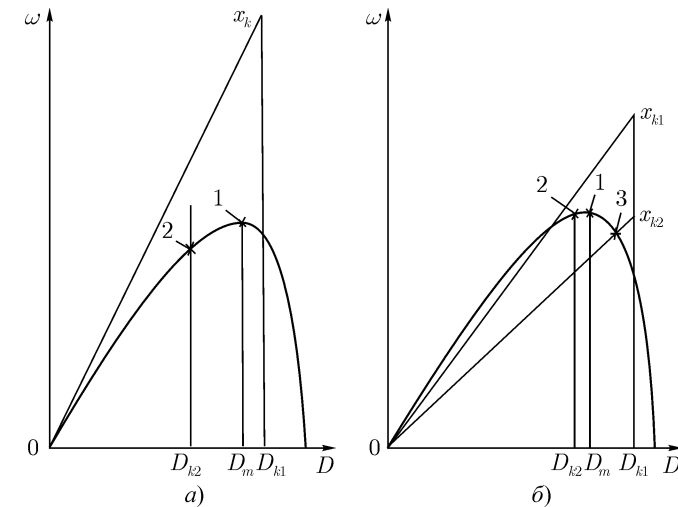


Рис. 7.4. Возможные положения границ допустимой области. Цифрами и звездочками отмечены значения максимальной производительности. а) $y_k < y_{0m} < x_k$; б) $x_k < y_{0m} < x_k + y_k$

в) $x_k \leq y_{0m} \leq x_k + y_k$. Граница допустимой области при положительных x и y состоит из трех отрезков прямых (рис. 7.3 в).

Диаграммы $w(D)$ для этого случая приведены на рисунке 7.4 б для трех возможных ситуаций. В первом случае (граничные линии x_{k1} и D_{k1}) максимум w достигается в максимуме кривой $w(y_{0m}, D)$ при $D = D_m$; во втором (граничные линии x_{k1} , D_{k2}) — на границе $D_{k2} = y_k/(1 + y_k)$ (существенно ограничение $y = y_k$); в третьем (x_{k2} , D_{k1}) — на другой границе допустимой области изменения параметра D :

$$D(x_{k2}) = (y_{0m} - x_{k2}) / (y_{0m} + 1 - x_{k2})$$

(соответственно точки 1, 2 и 3 на рисунках 7.4 б и 7.3 а).

г) $y_{0m} \geq x_k + y_k$. В этом случае ограничение (7.16) на входную концентрацию несущественно и допустимая область — прямоугольник $x = x_k$, $y = y_k$ на плоскости xy (рис. 7.3 г) и треугольник $w = x_k D$, $D = D_k = y_k/(1 + y_k)$ на плоскости wD . Очевидно, что максимум w достигается в вершине допустимого прямоугольника; при этом

$$w = x_k y_k / (1 + y_k), \quad y_0 = x_k + y_k, \quad D = y_k / (1 + y_k).$$

Обратимся теперь к более сложной установке — культиватору полного смешивания с центрифугой (рис. 7.2) — и найдем допустимую область изменения концентраций. Часть ограничений остается без изменений, а именно:

$$1) \quad 0 \leq y \leq y_k, \quad 2) \quad 0 \leq y_0 \leq y_{0m}.$$

Ограничения на концентрацию биомассы внутри ферментера x_1 будут несколько видоизменены, так как условие $x \leq x_k$ имеет смысл накладывать там, где биомасса самая густая, а именно в цепи обратной подачи: $x_0 \leq x_k$. Тогда, используя соотношения между потоками в центрифуге [см. формулы (7.6), (7.7), (7.12)], получим:

$$3) \quad x_1(1 - q) \leq q(y_0 - y) + x_k.$$

На плоскости x_y ограничение (3) представляется наклонной прямой, сдвигающейся вправо при увеличении y_0 и несколько меняющей наклон при изменении q (рис. 7.5).

Самую существенную роль играют в этой задаче ограничения, накладываемые на коэффициент отжатия центрифуги Q . Выше говорилось, что для повышения производительности установки концентрация биомассы, подаваемой обратно в культиватор, должна быть больше концентрации

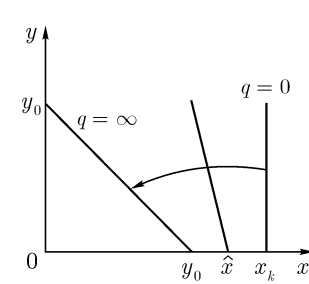


Рис. 7.5. Перемещение границы $x_0 = x_k$ на плоскости $x_1 y$ при изменении параметра q ; $\hat{x} = (q y_0 + k_k) / (q + 1)$

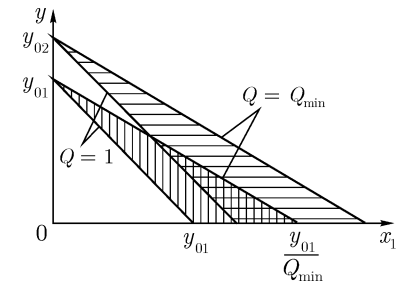


Рис. 7.6. Допустимая область по параметру Q при разных значениях y_0

биомассы, выходящей из установки, т. е. параметр $Q = x/x_1$ должен быть меньше единицы. Случай $Q = 0$ означает полное отсутствие биомассы в выходящем потоке; в этом случае проточный культиватор теряет свой смысл. Значит, на параметр Q должны быть наложены ограничения:

$$4) \quad Q_{\min} \leq Q \leq 1.$$

В переменных x_1, y это условие имеет вид

$$1 \geq (y_0 - y) / x_1 \geq Q_{\min} \quad (7.20)$$

и отсекает на плоскости $x_1 y$ допустимую область в виде треугольника, заштрихованного на рис. 7.6. При увеличении y_0 допустимая область перемещается в сторону больших концентраций.

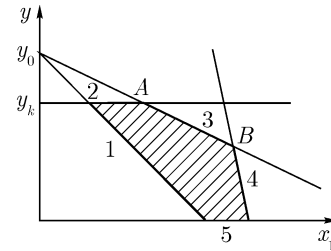
Следующее условие касается скоростей потока: все они ограничены сверху значением $D_{\max}$, однако мы снова можем рассмотреть лишь случаи, когда это значение превышает максимальную возможную скорость вымывания:

$$D_{\max} > D_v = Q_{\min}^{-1} y_{0m} / (1 + Y_{0m}).$$

Ограничения на параметр q мы не будем рассматривать, так как изменение его в широких пределах мало влияет на величину и форму допустимой области.

На рис. 7.7 нанесены все перечисленные ограничения при заданном y_0 . Как видно из приведенных выше формул, для повышения производительности надо работать при максимальных возможных x_1 и y , т. е. выбирать

Рис. 7.7. Допустимая область при заданном y_0 . Границы определены условиями: 1 — $Q = 1$; 2 — $y = y_k$; 3 — $Q = Q_{\min}$; 4 — $x_0 = x_k$, 5 — $y = 0$



значение $y_0 = y_{0m}$. Очевидно, что форма допустимой области различна при различных соотношениях между крайними значениями параметров. На рис. 7.7 приведена только одна из таких возможных комбинаций; при этом максимальное значение производительности может оказаться либо в «угловых» точках A или B , либо где-то внутри отрезка прямой $Q = Q_{\min}$. Анализ этих возможностей проводится аналогично предыдущему случаю; мы не будем здесь его приводить, тем более, что это подробно изложено в работе [8].

§ 3. Управление переходными процессами

Последний круг задач инженерной микробиологии, на котором мы здесь остановимся, относится к отысканию оптимальных законов управления переходными процессами. Хорошо известно, что времена установления стационарных режимов в промышленных проточных культиваторах очень велики — в натуральном масштабе измеряются сутками. Время установления можно существенно уменьшить, если использовать программное управление параметрами системы. Не вдаваясь подробно в теорию оптимального управления, приведем лишь один пример выбора режима управления для наибо́льшего быстрого выведения проточного культиватора в стационарное состояние.

Математическую модель культиватора возьмем в простейшем виде (модель Моно), т. е. исследуемый объект будет описываться системой дифференциальных уравнений второго порядка для безразмерных концентраций биомассы $x = X/K_S$ и субстрата $y = S/K_S$ [см. (6.9)]:

$$\frac{dx}{dt} = \frac{xy}{1+y} - Dx, \quad \frac{dy}{dt} = -\frac{xy}{1+y} + D(y_0 - y). \quad (7.21)$$

Система (7.21) содержит два управляющих параметра — концентрацию пи-

тельного субстрата y_0 и скорость протока D ; эти параметры могут изменяться в известных пределах:

$$0 \leq D \leq D_{\max}, \quad 0 \leq y_0 \leq y_{0m}. \quad (7.22)$$

Применяя теорию динамического программирования, найдем на фазовой плоскости xy систему оптимальных траекторий, приводящих систему за минимальное время в конечную точку.

В случае линейных систем второго порядка теория автоматического управления утверждает, что оптимальными по быстродействию являются траектории, соответствующие крайним значениям параметров. Хотя система (7.21) нелинейна и параметры управления входят во второе уравнение в виде произведения, тем не менее легко можно показать, что и в данном случае оптимальными будут крайние значения параметров. Однако количество переключений с одних крайних значений на другие и положение линий переключения на фазовой плоскости нужно определять путем специальных расчетов.

Итак, мы имеем три возможные комбинации крайних значений параметров:

$$\begin{aligned} \text{а)} \quad & D = 0, \quad y_0 \text{ — любое;} \\ \text{б)} \quad & D = D_{\max}, \quad y_0 = 0, \\ \text{в)} \quad & D = D_{\max}, \quad y_0 = y_{0m}. \end{aligned} \quad (7.23)$$

Им соответствуют три семейства траекторий (рис. 7.8). При $D = 0$ уравнения (7.21) описывают непроточный культиватор, фазовые траектории в этом случае — прямые $x + y = \text{const}$ (рис. 7.8 а), движение по которым идет в сторону увеличения биомассы x . Скорость движения по траекториям этого семейства будет

$$v_a = \sqrt{(dx/dt)^2 + (dy/dt)^2} = \sqrt{2}xy/(1+y). \quad (7.24)$$

Из (7.24) видно, что скорость стремится к нулю вблизи осей $x = 0$ и $y = 0$.

При скорости протока $D = D_{\max}$ имеем два семейства оптимальных траекторий, приведенные на рис. 7.8 б и 7.8 в. Если скорость значительно превышает максимальную скорость вымывания в системе,

$$D_{\max} \gg D_b|_{y_0=y_{0m}} = y_{0m}/(1+y_{0m}),$$

то в правых частях уравнений (7.21) можно пренебречь членами, не содержащими D . Тогда фазовые траектории будут представлять собой прямые

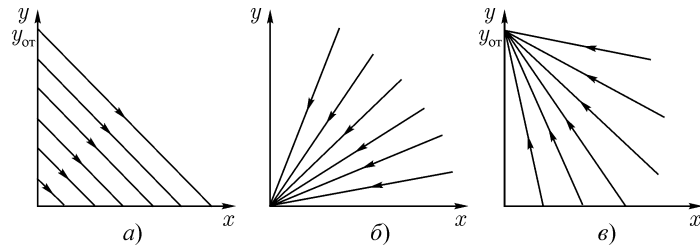


Рис. 7.8. Фазовые траектории системы (7.21) при крайних значениях параметров: а) $D = 0$, б) $D = D_{\max}$, $y_0 = 0$; в) $D = D_{\max}$, $y_0 = y_{0m}$

линии. При $y_0 = 0$ эти линии сходятся в начало координат (рис. 7.8 б), при $y_0 = y_{0m}$ — в точку $x = 0$, $y = y_{0m}$ (рис. 7.8 в).

Скорости движения по траекториям будут, соответственно:

$$v_b = D_{\max} \sqrt{x^2 + y^2}, \quad (7.25)$$

$$v_v = D_{\max} \sqrt{x^2 + (y_{0m} - y)^2}. \quad (7.26)$$

Наличие множителя $D_{\max}$ в выражениях (7.25), (7.26) приводит к тому, что оба эти семейства траекторий являются быстрыми по сравнению с траекториями первого семейства. То есть вымывание биомассы из культиватора в случае в и биомассы и субстрата в случае б происходит значительно быстрее, чем рост биомассы в отсутствие протока (случай а).

Рассмотрим теперь стационарную точку M на фазовой плоскости, в которую необходимо привести систему (7.21) за минимальное время из произвольной начальной точки.

На рис. 7.9 показаны три оптимальные траектории, приходящие в конечную точку M . Если система в начальный момент находится на одной из прямых PM , OM или RM , то оптимальное управление самое простое — система должна двигаться по оптимальной траектории. Достигнув точки M , надо переключить параметры управления с крайних значений (7.23) на стационарные, соответствующие этой точке. Исключение составляет участок медленной траектории левее точки R , об этом мы подробнее скажем ниже.

Если начальная точка не лежит на оптимальной траектории, то прямые PM , OM и RM будут являться линиями переключения с одних крайних значений параметров на другие. Например, если начальная точка лежит в области III (см. рис. 7.10), то из нее можно прийти в конечную точку M

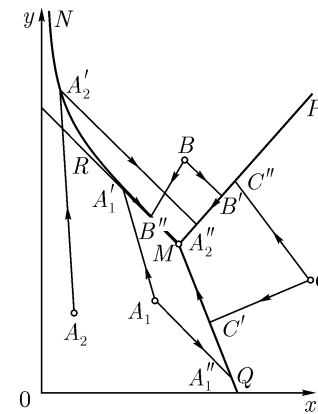


Рис. 7.9. Оптимальные по быстродействию пути в точку M

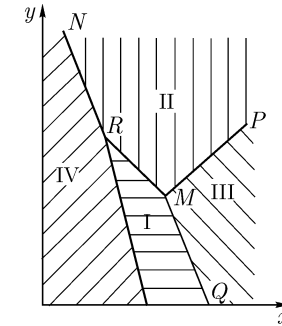


Рис. 7.10. Разбиение фазовой плоскости на области с различными алгоритмами оптимального управления

по оптимальным траекториям с помощью одного переключения. При этом существуют две возможности. Сначала установить $D = D_{\max}$ и $y = y_{0m}$ и двигаться из точки C (рис. 7.9) по траектории CC'' до пересечения с прямой PM ; в точке C'' переключить параметр y_0 с максимального значения на нулевое (перестать подавать питательный субстрат в систему, оставив проток максимальным). Есть и другой путь — $CC'M$: в точке C' параметр y_0 переключить с нулевого на максимальное значение. Можно легко показать, что суммарное время движения по обоим путям одинаково, т.е. обе возможности равноправны.

Сложнее обстоит дело, если начальная точка находится в областях II или I (рис. 7.10). Тогда часть пути обязательно должна пройти по отрезку медленной траектории семейства $D = 0$. Расчет показывает, что при этом надо всегда выбирать наибольшее из возможных значений начальной концентрации y_0 . Например, из точки A_1 (рис. 7.9) путь $A_1A'_1M$ пройдет гораздо быстрее, чем $A_1A''_1M$; из точки B — путь $BB'M$ быстрее, чем $BB''M$.

Для области начальных значений IV на рис. 7.10 оказывается наиболее быстрым путь, составленный из трех отрезков оптимальных траекторий. На рис. 7.9 это будет, например, траектория $A_2A'_2A''_2M$. При этом линия переключения параметра D с максимального значения на нулевое (NR) может быть найдена из несложных расчетов.

Подобным же образом в работах [9, 10] решаются задачи управления переходными процессами для более сложных систем — культиватора с центрифугой при использовании как модели Моно [9], так и Моно–Иерусалимского [10].

В заключение заметим еще раз, что изложенные в настоящей главе задачи отнюдь не исчерпывают проблемы управления процессами микробиологического синтеза. В последнее время появилось много работ в этом направлении, в которых как рассмотрены принципиальные проблемы управления, так и решены некоторые конкретные задачи (см., например, [11–13] и цитированную там литературу).

ГЛАВА 8

Колебания в популяциях микроорганизмов

Особое место при изучении динамики клеточных популяций занимает вопрос о возникновении и поддержании колебательных режимов, т. е. периодического изменения численности организмов, находящихся в некотором объеме. Подобные колебания наблюдаются как в искусственных, так и в естественных условиях; в последнем случае они известны под названием *волн жизни* [1] и встречаются не только у одноклеточных, но и у сообществ высокоорганизованных организмов.

Эволюционное значение осцилляций обсуждалось выше в главах 3, 4. По-видимому, когда численность особей данного вида минимальна, в популяции сохраняются наиболее жизнеспособные особи, и тем самым происходит генетический отбор. Отметим, что речь идет не о суточных или годовых циклах, происхождение которых связано с периодическими изменениями во внешней среде (освещенность, температура), а о внутренних колебательных свойствах, присущих самим популяциям и приводящих при некоторых условиях к устойчивым автоколебаниям с периодом, значительно превышающим время репродукции организмов. Причиной возникновения автоколебаний в популяциях являются сложные «нелинейные» взаимодействия между различными особями, такие как антагонизм «хищник – жертва» или «старые – молодые». Обе эти задачи мы рассмотрим в настоящей главе. В частности, мы покажем, что известная уже несколько десятилетий модель Вольтерра [2, 3] не пригодна для описания автоколебаний в системе хищник – жертва, и сделаем попытку модернизировать эту модель.

Помимо проблемы автоколебаний будут затронуты вопросы динамики поведения колонии бактерий, обладающих инерционными свойствами, при резком изменении внешних условий, а также будет обсуждена возможность возрастной синхронизации клеточной популяции малыми периодическими внешними воздействиями. Все перечисленные задачи рассматриваются в условиях протока, что практически всегда выполняется в естественных популяциях.

§ 1. Автоколебания в системе взаимодействующих видов

Для начала исследуем классическую модель Вольтерра, которую в безразмерном виде можно записать, например, так:

$$\frac{dx}{dt} = x(y - 1), \quad \frac{dy}{dt} = \omega^2 y(1 - x). \quad (8.1)$$

Здесь x — численность хищников в некоторых условных единицах, y — численность жертв¹.

Система (8.1) имеет две особые точки: $\bar{x} = 0, \bar{y} = 0$ (седло) и $\bar{x} = 1, \bar{y} = 1$ (центр). Параметр ω определяет собственную частоту колебаний в линеаризованной системе.

Фазовый портрет системы (8.1) приведен на рис. 8.1. Все интегральные траектории, начинающиеся от ненулевых начальных условий, — замкнутые кривые. Это значит, что в системе происходят незатухающие колебания с амплитудой, определяемой начальными условиями. Такая система (с особой точкой типа «центр»), по терминологии [3], является «негрубой», так как поведение ее существенно меняется при малых изменениях параметров (центр есть математическая граница перехода от устойчивого фокуса к неустойчивому). Поэтому, естественно, что уравнения (8.1), хотя и имеют колебательные решения, не могут моделировать поведение реальных биологических объектов.

Применим систему Вольтерра (хищник–жертва) для описания взаимодействия двух антагонистических видов микроорганизмов, находящихся в одном проточном культиваторе. Это могут быть какие-либо бактерии и их враги — вирусы или бактериофаги. Безразмерная система уравнений с протоком будет иметь вид:

$$\frac{dx}{dt} = x(y - D), \quad \frac{dy}{dt} = y(1 - x - D). \quad (8.2)$$

Параметр D есть отношение скорости протока к коэффициенту при скорости размножения хищника.

Эта система при значениях параметра $D < 1$ имеет такой же фазовый портрет, как и система (8.1), только координаты особой точки будут $\bar{x} = 1 - D, \bar{y} = D$. При больших скоростях протока ($D > 1$) в системе будет наблюдаться устойчивое вымывание обеих культур. Фазовый портрет системы в этом случае изображен на рис. 8.2.

¹В § 2 главы 15 подробно изложен вывод уравнений Вольтерра на основе вероятностной модели.

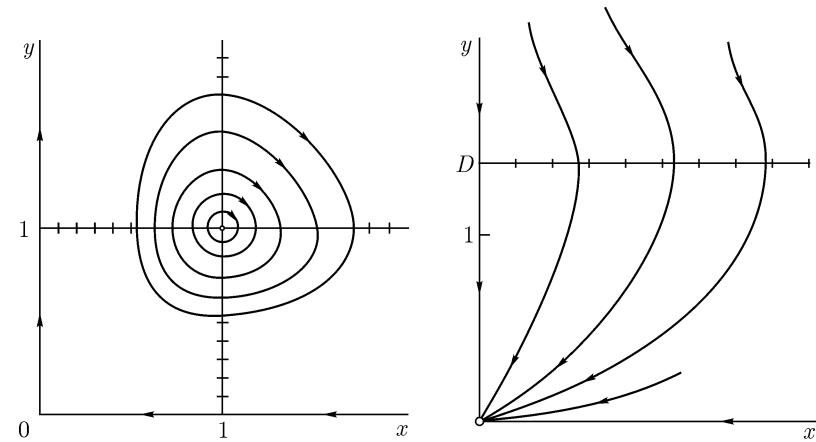


Рис. 8.1. Фазовый портрет системы Вольтерра

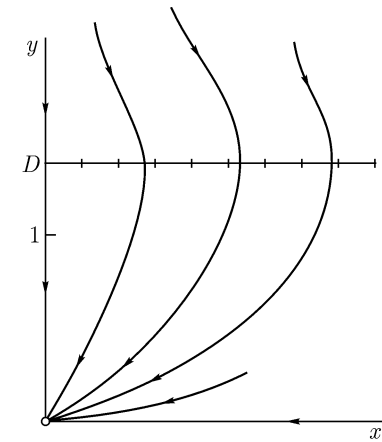


Рис. 8.2. Фазовые траектории системы Вольтерра с протоком при $D > 1$ («вымывание»)

Систему (8.2) легко модернизировать, чтобы получить вместо центра (при $D < 1$) неустойчивую особую точку. Для этого предположим, что взаимодействие хищник–жертва подчиняется закону Моно, т.е. скорость размножения хищника пропорциональна концентрации жертвы, когда эта концентрация мала, и не зависит от нее, когда она велика. Тогда получим следующую безразмерную систему:

$$\frac{dx}{dt} = \frac{xy}{K + y} - Dx, \quad \frac{dy}{dt} = y(1 - D) - \frac{xy}{K + y}. \quad (8.3)$$

Стационарные точки системы (8.3):

$$1) \quad \bar{x} = 0, \bar{y} = 0; \quad 2) \quad \bar{x} = K, \quad \bar{y} = KD/(1 - D),$$

т.е. отличная от нуля стационарная концентрация хищника $\bar{x}$ не зависит от протока, а концентрация жертвы $\bar{y}$ растет с увеличением D .

Исследование устойчивости показывает, что первая (нулевая) точка при $D > 1$ есть устойчивый узел (режим вымывания), а при $D < 1$ является седлом. Для малых отклонений от второй стационарной точки имеет место характеристическое уравнение

$$p_{1,2} = \frac{1}{2}(1 - D)(D \pm \sqrt{D^2 - 4D}). \quad (8.4)$$

Поскольку точка 2 находится в положительном квадранте лишь при $D < 1$, то всегда, когда точка существует, она будет неустойчивым фокусом. Предельных циклов система не имеет, так как бесконечность устойчива. Так, например, при $x = 0$ величина y неограниченно возрастает: $dy/dt = y(1 - D)$.

Чтобы теперь получить предельный цикл, а следовательно — «грубую» колебательную систему, надо как-то учесть ограничение размножения жертвы y в отсутствие хищника. Для этого можно воспользоваться, например, рассмотренной в предыдущей главе моделью Ферхюльста. Тогда модель взаимодействующих видов будет иметь вид:

$$\frac{dx}{dt} = \frac{xy}{K+y} - Dx, \quad \frac{dy}{dt} = y(1-D) - \frac{xy}{K+y} - \beta y^2. \quad (8.5)$$

Эта система имеет три стационарные точки:

- 1) $\bar{x} = 0, \bar{y} = 0$ и 2) $\bar{x} = 0, \bar{y} = (1-D)/\beta$ при $D < 1$;
- 3) $\bar{x} = K[1 - \beta KD/(1-D)^2], \bar{y} = KD/(1-D)$

при

$$D < 1, \quad \beta < \beta^* = (1-D)^2/DK.$$

Для первой точки корни характеристического уравнения

$$p_1 = -D, \quad p_2 = 1-D,$$

для второй —

$$p_1 = -(1-D), \quad p_2 = [(1-D)^2 - \beta KD]/[\beta K + 1 - D].$$

Итак, при $D < 1$ и $\beta < \beta^*$ обе эти точки — седла.

Для третьей точки при тех же условиях характеристическое уравнение будет иметь вид:

$$p^2 - p[D(1-D) - \beta KD(1+D)/(1-D)] + D(1-D)^2 - \beta KD^2 = 0. \quad (8.6)$$

Легко найти условие бифуркации, т.е. обращения коэффициента при p в нуль:

$$\beta = \bar{\beta} = (1-D)^2/[K(D+1)]. \quad (8.7)$$

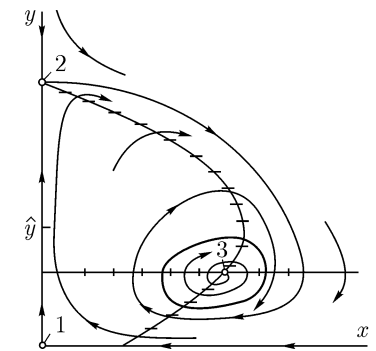
Неустойчивой особой точкой 3 будет, таким образом, при $\beta > \bar{\beta}$. Бифуркационное значение $\bar{\beta}$ меньше β^* , т.е. при выполнении (8.7) условия существования решения в положительном квадранте заведомо выполняются.

Для построения фазового портрета системы (8.5) проведем сначала главные изоклины. Изоклиной вертикальных касательных будет прямая

$$y = y_v = KD/(1-D),$$

изоклиной горизонтальных касательных — парабола

$$x = (K+y)(1-D-\beta y).$$



Координата вершины параболы $\hat{y} = (1-D-\beta K)/2\beta$. Если прямая y_v пересекает параболу выше $\hat{y}$, мы имеем устойчивую особую точку; если же главные изоклины пересекаются ниже вершины параболы, то особая точка неустойчива. В этом случае фазовый портрет имеет вид, изображенный на рис. 8.3. Поскольку бесконечность в данном случае неустойчива (при $x = 0, y \rightarrow (1-D)/\beta$), а особая точка — неустойчивый фокус или узел, то обязательно должен существовать устойчивый предельный цикл.

Рис. 8.3. Предельный цикл в системе (8.5); 1, 2, 3 — особые точки

Таким образом, мы последовательно рассмотрели несколько математических схем, моделирующих колебательные взаимоотношения двух антагонистических популяций, обитающих в одной проточной системе. Последняя модель уже является грубой, так как описывает устойчивые автоколебания, амплитуда которых не зависит от начальных условий и малые изменения параметров не меняют характера поведения системы.

Конечно, за последнее время появился целый цикл работ, в которых рассматриваются модели сложных экологических систем с участием многих взаимодействующих видов. Укажем, например, на книгу В. В. Алексеева [4], а также статьи [5, 6], где вводятся несколько трофических уровней, ставятся проблемы устойчивости целых биогеоценозов. При этом уравнения типа Вольтерра являются основой всякого моделирования взаимодействия видов.

§ 2. Биологическая инерционность

Вернемся теперь к однородной популяции и обсудим вопрос, могут ли в проточном культиваторе, заселенном микроорганизмами одного штамма, возникать периодические изменения их численности (или концентрации). Опыт говорит за то, что такие колебания возможны. В [7] описаны случаи,

когда в ответ на скачкообразное изменение условий выращивания в некоторых культурах возникали колебания. Чаще эти колебания вскоре затухали, но иногда отмечались случаи достаточно долго не затухающих колебаний.

Один из возможных механизмов, объясняющих возникновение колебаний, был предложен Н. Д. Иерусалимским и обсуждался в работах [9–11]. Речь идет о биологической инерционности микроорганизмов, т. е. о конечном времени адаптации клеток к новому уровню питания. Это означает, что при изменении концентрации субстрата скорость роста клеток изменяется не сразу, а лишь спустя некоторое время. Такая инерция, по-видимому, связана с существенной перестройкой всего внутреннего аппарата клетки.

Удельная скорость роста биомассы μ определяется, кроме концентрации субстрата, многими различными факторами. Во-первых, концентрациями ферментов и скоростями ферментативных реакций в наиболее медленном звене («узком месте») катаболической цепи (цепи первоначальной переработки субстрата). Во-вторых, скоростью синтеза информационной РНК на матрице ДНК и, наконец, скоростью синтеза молекул белков и нуклеотидов из соответствующих мономеров — аминокислот и мононуклеотидов. В этом последнем звене существенную роль играют цитоструктуры — рибосомы, на которых и происходит сборка готовых молекул белка. Из всех перечисленных звеньев цепи переработки субстрата в клеточную биомассу самым инерционным должно быть то, которое связано с наиболее крупными органеллами — рибосомами. Опыты показывают, что рибосомальный аппарат клетки в стационарных условиях достаточно загружен и при повышении уровня питания начинается интенсивный синтез новых рибосом.

Инерционность этого синтеза можно представить в виде простого дифференциального уравнения:

$$\frac{dR}{dt} = (\bar{R} - R)T^{-1}, \quad (8.8)$$

где R — количество рибосом, отнесенное к единице биомассы (или концентрация рибосомальной РНК в клетке), а $\bar{R}$ — стационарное значение, которое устанавливается после окончания переходного процесса, вызванного изменением концентрации субстрата. Очевидно, что величина $\bar{R}$ должна быть функцией концентрации субстрата S . Уравнение (8.8) можно проиллюстрировать рисунком 8.4, взятым из работы [12], где представлен процесс увеличения концентрации РНК в клетке при переносе культуры на новую среду, допускающую более высокую скорость синтеза белка. Время установления в этом случае — порядка 1 часа, т. е. сравнимо с временем репродукции культуры.

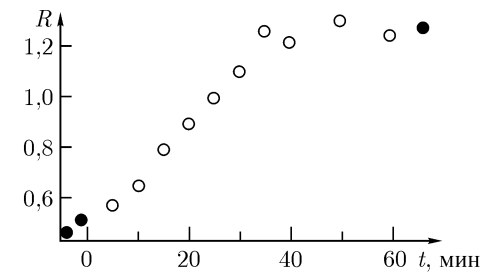


Рис. 8.4. Увеличение относительного числа рибосом в культуре *Salmonella typhimurium* при переносе ее в момент времени $t = 0$ со среды *glycerol-minimal* ($\mu_m = 0,6$) на бульон ($\mu_m = 2,4$). Черные точки означают установившиеся значения в обеих средах [12]

Для нахождения зависимости $R(S)$ можно использовать два опытных факта.

1) В ряде работ (см., например, [12]) производились изменения удельной концентрации рибосомальной РНК при разных значениях скорости роста культуры. Экспериментальную зависимость $\bar{R}(\mu)$ можно аппроксимировать прямой линией:

$$\bar{R} = R_0 + \bar{\mu}(R_m - R_0)\mu_m^{-1}, \quad (8.9)$$

где черточки над R и μ означают, что соотношение (8.9) относится к установившимся условиям роста.

2) Скорость роста в стационарных условиях должна зависеть от концентрации лимитирующего фактора питательной среды. Эта зависимость может быть описана формулой Моно:

$$\bar{\mu} = \mu_m S / (K_S + S). \quad (8.10)$$

Из (8.9) и (8.10) можно получить интересующую нас зависимость стационарной концентрации рибосомальной РНК от концентрации субстрата:

$$R(S) = R_0 + (R_m - R_0)S / (K_S + S).$$

Обозначив $K_R = R_0 K_S / R_m$, получим:

$$R(S) = R_m (K_R + S) / (K_S + S). \quad (8.11)$$

Теперь, чтобы замкнуть систему динамических уравнений, описывающих рост биомассы, надо записать выражение для мгновенного (а не среднего) значения удельной скорости роста. Для этого мы снова используем опытный факт из работы Маале и Кьелгарта [12], где указывается, что скорость роста $\mu(t)$ пропорциональна числу «работающих» рибосом:

$$\mu(t) = k(t)R(t). \quad (8.12)$$

Коэффициент пропорциональности — эффективность рибосом — в общем случае должен зависеть от концентрации субстрата S .

Используя (8.9)–(8.11), для скорости роста будем иметь:

$$\mu = \mu_m SR / R_m (K_R + S). \quad (8.13)$$

Полная система уравнений роста биомассы в проточном культиваторе с учетом инерционности процесса синтеза рибосом будет иметь вид:

$$\begin{aligned} \frac{dX}{dt} &= \frac{\mu_m SX}{K_R + S} \cdot \frac{R}{R_m} - D'X, \\ \frac{dS}{dt} &= -\alpha \frac{\mu_m SX}{K_R + S} \cdot \frac{R}{R_m} + D'(S_0 - S), \\ \frac{dR}{dt} &= \frac{1}{T} \left(R_m \frac{K_R + S}{K_S + S} - R \right). \end{aligned} \quad (8.14)$$

Введем безразмерные переменные

$$x = \alpha X / K_S, \quad y = S / K_S, \quad r = R / R_m, \quad t' = t\mu_m;$$

тогда система (8.14) приобретет вид:

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt'} &= \frac{xyr}{\sigma + y} - Dx, \\ \frac{dy}{dt'} &= -\frac{xyr}{\sigma + y} + D(y_0 - y), \\ \frac{dr}{dt'} &= \frac{1}{\tau} \left(\frac{\sigma + y}{1 + y} - r \right). \end{aligned} \quad (8.15)$$

Здесь введены безразмерные параметры

$$D = D' / \mu_m, \quad \tau = T\mu_m, \quad \sigma = K_R / K_S.$$

Параметр σ , как следует из предыдущего, может принимать значения $0 < \sigma < 1$, тогда при больших концентрациях субстрата число рибосом на клетку больше, чем при малых.

Система (8.15) имеет две стационарные точки:

- 1) $\bar{x} = 0, \bar{y} = y_0, \bar{r} = (\sigma + y_0) / (1 + y_0)$;
- 2) $\bar{y} = D / (1 - D), \bar{x} = y_0 - \bar{y}, \bar{r} = \sigma + D(1 - \sigma)$.

Относительно первой точки надо отметить, что отличное от нуля значение $\bar{r}$ при $x = 0$ означает, что непосредственно перед вымыванием, когда концентрация субстрата почти равна максимальному значению y_0 , концентрация рибосом в клетке достигает уровня $\bar{r} = r(y_0)$. В режиме вымывания, конечно, величина $\bar{r}$ уже не имеет смысла.

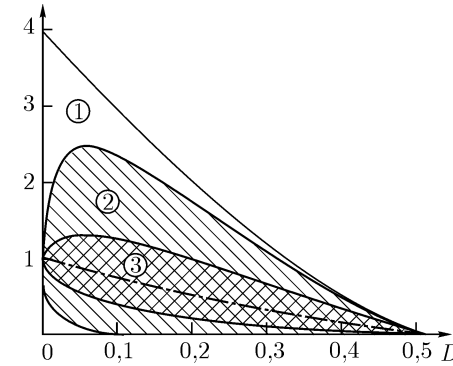


Рис. 8.5. Области существования фокуса в системе (8.15). По оси ординат отложена величина $1/\tau$. 1 — $\sigma = 0$; 2 — $\sigma = 0,05$ (простая штриховка); 3 — $\sigma = 0,5$ (двойная штриховка). Штрих-пунктирная линия — $\sigma = 1$

Исследование устойчивости точки (2) проведено подробно в [9]. Было получено (см. рис. 8.5), что в некоторой ограниченной области изменения параметров τ^{-1} и D могут происходить затухающие колебания при установлении стационарного состояния: особая точка является устойчивым фокусом. Область фокусов тем шире, чем ближе значение параметра σ к нулю. На рисунке одинарной штриховкой отмечена область фокусов при $\sigma = 0,05$ и двойной — при $\sigma = 0,5$. При $\sigma = 1$ границы области сливаются. Это значит, что колебательные свойства более присущи тем организмам, у которых начальный запас (при $S = 0$) рибосом меньше, а разность между максимальным и минимальным их количеством наибольшая.

Учет конечного времени изменения скорости роста при изменении уровня питания несколько другим способом был проведен в работе Ноака [13]. Скорость роста там выражалась просто запаздывающей функцией времени: В наших обозначениях это выглядит так:

$$\mu(t) = \mu_m \frac{S(t - \tau)}{K_S + S(t - \tau)}.$$

Далее Ноак ограничивается случаем $S \ll K_S$, а также линейным по τ приближением:

$$\mu \approx \mu_m K_S^{-1} S(t - \tau) \approx \mu_m K_S^{-1} [S(t) - \tau \cdot dS/dt].$$

Однако такая модель в случае однородной популяции (для которой проводилось предыдущее исследование) не дает колебательных решений; при увеличении времени запаздывания изучаемая особая точка из устойчивого узла становится седлом. Так что просто введение запаздывающей функции $\mu(t - \tau)$ не помогает при моделировании колебаний.

В монографии Ф. Бергтера [19] 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 интересную работу Рамкришны с соавторами [14]. В первой части работы рассматривается процесс выработки активными клетками некоторого ингибитора, который, в свою очередь, вызывает переход клеток в неактивное состояние (при этом количество ингибитора возрастает). В такой модели были получены затухающие колебания концентрации клеток при нестационарных условиях. Во второй части работы [14] кроме того же гипотетического ингибитора рассматриваются в качестве динамических переменных два компонента биомассы — нуклеиновые кислоты и белки. Сложные взаимодействия переменных позволяют получить в модели как затухающие, так и незатухающие колебания.

Заметим, что затухающие колебания (правда, с очень малой добротностью) могут быть получены совсем просто в обыкновенной модели Моно [см. формулы (6.9)], если добавить линейный член, учитывающий гибель клеток, $-Bx$ [15]. Однако гипотеза о гибели части клеток не всегда справедлива даже при наличии колебаний. В этом и заключается преимущество изложенной в настоящем параграфе теории, использующей для объяснения колебаний инерционность рибосомального аппарата клеток.

§ 3. Двухвозрастная культура

Одной из возможных причин возникновения колебательного режима в генетически однородной микробной популяции является взаимодействие различных возрастных групп клеток. Под «возрастом» клетки в данном случае можно понимать различные фазы в течение одного цикла клеточного деления. Смена основных фаз представлена на рис. 8.6. G_1 -фаза, следующая сразу за митозом и занимающая почти половину всего цикла, характеризуется интенсивным ростом биомассы клетки (синтезом белка и РНК). В S-фазе происходит синтез ДНК, образуются удвоившиеся (но еще не разделившиеся) хромосомы. Далее следуют: период G_2 — подготовки к митозу и М — сам митоз.

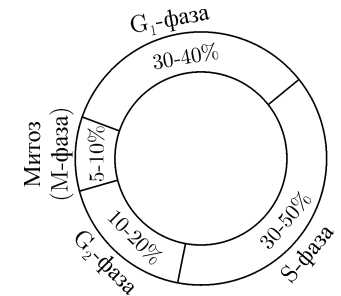


Рис. 8.6. Схематическое изображение жизненного цикла клетки. Указаны примерные длительности различных фаз (в %)

Итак, подготовка к делению происходит в S-фазе, когда начинается синтез ДНК. С этого момента можно считать клетку «созревшей» для деления. Однако момент деления (фаза М) может быть отделен от начала S-фазы различным промежутком времени в зависимости от условий, в которых находится клетка. Так как управление на клеточном уровне осуществляется в основном путем подавления (ингибирования) отдельных реакций, то можно предположить, что и клеточное деление управляется таким же способом. Поэтому будем дальше считать, что скорость деления «созревших» клеток ингибируется некоторыми продуктами метаболизма клеток¹.

Разделим всю клеточную популяцию на две возрастные группы: «молодые» (в G_1 -фазе) и «старые» (в S-, G_2 - и М-фазах). Среднее время «созревания» обозначим τ_1 , вероятность деления старой клетки в единицу времени — w (среднее время пребывания клетки в репродуктивном возрасте $\tau_2 = 1/w$).

Пусть число особей первого вида (молодых) в единице объема проточного культиватора есть $N_1(t)$, а второго (старых) — $N_2(t)$. Тогда уравнения динамики популяции можно записать следующим образом:

$$\begin{aligned} \frac{dN_1}{dt} &= \frac{2}{\tau_2} N_2 - \frac{1}{\tau_1} N_1 - D' N_1, \\ \frac{dN_2}{dt} &= \frac{1}{\tau_1} N_1 - \frac{1}{\tau_2} N_2 - D' N_2. \end{aligned} \quad (8.16)$$

¹ Математическая модель первичного жизненного цикла подробно рассмотрена выше в § 4 гл. 3. Интересная модель приведена также в [19].

В отличие от рассматриваемых ранее моделей, переменной в (8.16) является не биомасса клеток, а их число, поэтому основные изменения в описываемой этими переменными системе происходят не в течение G_1 или других фаз (т. е. не во время наращивания биомассы), а при переходе из одной фазы в другую. Множитель 2 в первом уравнении отражает тот факт, что одна старая клетка делится на две молодых.

Поскольку удельная скорость роста непосредственно не входит в эти уравнения, встает вопрос, как учесть влияние концентрации питательного субстрата на рост числа клеток.

Первое предположение очевидно: τ_1 — время, в течение которого клетка накапливает белковую массу, — будет тем меньше, чем богаче питательная среда. Здесь также можно употребить зависимость типа закона Михаэлиса–Ментен:

$$\tau_1^{-1} = S[\tau_{10}(K_S + S)]^{-1}.$$

Кроме того, и время редупликации ДНК, т. е. продолжительность S-фазы, может таким же образом зависеть от концентрации субстрата. Для начала положим, что $S \gg K_S$ (это можно всегда сделать, выбрав соответствующую скорость протока). При этом продолжительность G_1 -фазы будет величиной постоянной. Если также и $\tau_2 = \text{const}$, то система (8.16) — линейная и имеет лишь тривиальные решения.

Рассмотрим подробнее эту систему, приведя ее к безразмерному виду. Пусть

$$x = N_1/N^*, \quad y = N_2/N^*, \quad t' = t/\tau_1, \quad D = D'\tau_1, \quad \beta = \tau_1/\tau_2.$$

Тогда, опуская, как всегда, штрих у безразмерного времени, получим:

$$\frac{dx}{dt} = 2\beta y - (D + 1)x, \quad \frac{dy}{dt} = x - (D + \beta)y. \quad (8.17)$$

Характеристическое уравнение системы (8.17) имеет два корня:

$$p_{1,2} = \frac{1}{2} \{ -(\beta + 1 + 2D) \pm \sqrt{\beta^2 + 6\beta + 1} \}. \quad (8.18)$$

Один из них всегда отрицателен, второй отрицателен, если

$$\beta < \beta^* = D(D + 1)/(D - 1). \quad (8.19)$$

При $t \rightarrow \infty$ в этом случае $x \rightarrow 0$ и $y \rightarrow 0$ (режим вымывания). Если $\beta > \beta^*$, оба переменных при $t \rightarrow \infty$ неограниченно возрастают. (Это естественно, поскольку мы предположили неограниченные запасы пищи.)

Учтем теперь взаимное влияние клеток. Будем считать, что взаимодействие клеток между собой происходит с помощью некоторых метаболитов, выделяемых клеткой в среду. Если предположить, что скорости выделения и распада метаболитов велики по сравнению со скоростью протока и, соответственно, со скоростями деления клеток, то концентрация интересующего нас метаболита должна быть пропорциональна числу клеток, выделяющих его.

Ингибирующее действие метаболита I на вероятность деления клеток опишем обычной в биохимической кинетике формулой:

$$w = \frac{w_0}{1 + (I/K_I)^n}, \quad (8.20)$$

где n — порядок ингибирования, а K_I — ингибиторная константа.

Существенный интерес представляет вопрос, в какой фазе клетки могут вырабатывать метаболиты, тормозящие деление. Поскольку мы пока не обсуждаем биохимическую природу этих ингибиторов, рассмотрим три возможные ситуации: либо ингибиторы выделяются клетками в G_2 -фазе (старыми), либо в G_1 -фазе (молодыми), либо независимо от возраста.

В первом случае вероятность деления будет зависеть от концентрации старых клеток N_2 :

$$w = \frac{w_0}{1 + (N_2/N_0)^n}, \quad (8.21)$$

поскольку мы предположили пропорциональность $I \sim N_2$. Тогда, введя в качестве масштаба для концентраций величину N_0 ($x = N_1/N_0$, $y = N_2/N_0$) и обозначив $\beta = w_0\tau_1$, $D = D'\tau_1$, получим безразмерную систему:

$$\frac{dx}{dt'} = \frac{2\beta y}{1 + y^n} - (D + 1)x, \quad \frac{dy}{dt'} = x - Dy - \frac{\beta y}{1 + y^n} \quad (8.22)$$

(безразмерное время, так же как и в (8.17), измеряется в единицах τ_1).

Система (8.22) имеет две стационарные точки: одну нулевую ($\bar{x} = 0$, $\bar{y} = 0$) и вторую, определяемую системой алгебраических уравнений

$$\bar{x} = \frac{2D}{1 - D}\bar{y}, \quad \bar{y}^n = \frac{(1 - D)\beta}{(1 + D)D} - 1. \quad (8.23)$$

Особая точка (8.23) лежит в положительном квадранте, если параметры удовлетворяют условиям

$$D < 1, \quad \beta > \frac{D(1 + D)}{1 - D} = \beta^*. \quad (8.24)$$

Отметим, что граничное значение параметра $\beta = \beta^*$ то же, что и в линейной задаче [формула (8.19)]. При $\beta < \beta^*$ скорость репродукций клеток мала и в системе устанавливается режим вымывания: $x = y = 0$.

Исследование устойчивости точки $(0, 0)$ приводит к тому же характеристическому уравнению, что и в линейном случае (8.18), т.е. оба корня отрицательны при $\beta < \beta^*$ и имеют разные знаки при $\beta > \beta^*$. В первом случае режим вымывания устойчив (устойчивый узел), во втором — неустойчив (седло). Для исследования характера устойчивости особой точки (8.23) произведем линеаризацию уравнений (8.22) вблизи этой точки. Корни характеристического уравнения будут:

$$p_{1,2} = \frac{1}{2} \{ -(\beta C + 1 + 2D) \pm \sqrt{(\beta C)^2 + 6\beta C + 1} \}, \quad (8.25)$$

где

$$C = n(\beta^*/\beta)^2 + (1 - n)\beta^*/\beta. \quad (8.26)$$

При $n > 1$ константа C может стать отрицательной, и тогда, если $\beta C > 1 + 2D$, особая точка будет неустойчивой. Если при этом под корнем в (8.25) будет отрицательное число — имеем неустойчивый фокус, а если положительное — неустойчивый узел.

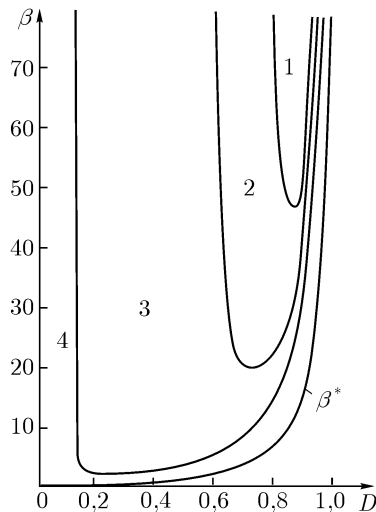


Рис. 8.7. Разбиение плоскости параметров β , D на области, различающиеся характером особых точек. 1 — неустойчивые узлы; 2 — неустойчивые фокусы; 3 — устойчивые фокусы; 4 — устойчивые узлы

На рис. 8.7 для случая $n = 2$ в плоскости параметров β , D проведены линии бифуркации — границы, разделяющие области устойчивых и

неустойчивых узлов и фокусов. Самая правая кривая — это граница $\beta = \beta^*$. В области $\beta < \beta^*$ исследуемая особая точка не лежит в положительном квадранте.

На рис. 8.8 приведены для сравнения области неустойчивости особой точки в случаях $n = 2$ (двойная штриховка) и $n = 3$ (простая штриховка). При увеличении порядка ингибирования область неустойчивости расширяется и в пределе при $n \rightarrow \infty$ занимает все пространство выше кривой $\beta = \beta^*$.

Чтобы определить динамику поведения системы в случае неустойчивого фокуса (существуют ли ограниченные решения, т.е. предельные циклы), построим ее фазовый портрет. Как видно из (8.22), изоклина вертикальных касательных определяется уравнением

$$x_v(y) = \frac{2\beta y}{(1 + y^n)(D + 1)}, \quad (8.27)$$

а горизонтальных — уравнением

$$x_r(y) = \frac{[D(1 + y^n) + \beta]y}{1 + y^n}. \quad (8.28)$$

Обе кривые проходят через точку $(0, 0)$ (рис. 8.9). Асимптотой кривой $x_v(y)$ при $y \rightarrow \infty$ является ось y , а кривой $x_r(y)$ — линия $x = Dy$. Обе кривые при $n > 2$ имеют максимумы, лежащие ниже стационарного значения $\bar{y}$. Жирные стрелки на рис. 8.9 показывают общее направление интегральных кривых в разных частях фазовой плоскости. Чтобы оценить поведение интегральных кривых вдали от точки $(\bar{x}, \bar{y})$, построим прямоугольник $ABCL$. Как видно из рисунка, все интегральные кривые входят внутрь этого прямоугольника. Поэтому если точка $(\bar{x}, \bar{y})$ — неустойчивый узел или фокус, то вокруг нее должен существовать по крайней мере один устойчивый предельный цикл.

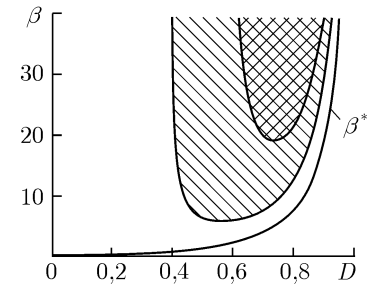


Рис. 8.8. Области неустойчивых особых точек при $n = 2$ и $n = 3$

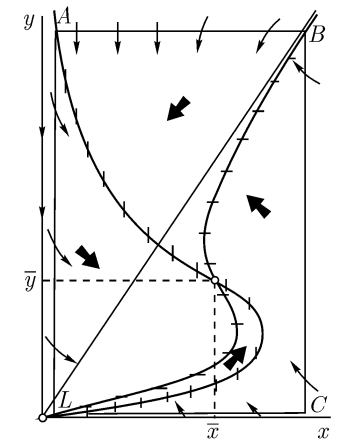


Рис. 8.9. Главные изоклины системы (8.22)

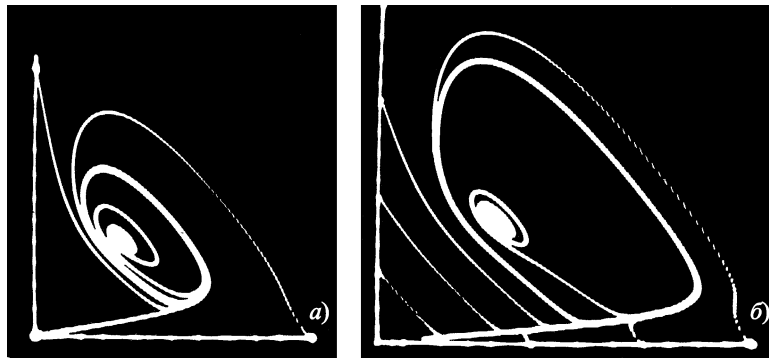


Рис. 8.10. Осциллограммы фазовых траекторий. Жирная замкнутая кривая — предельный цикл. Ось x направлена вправо, ось y — вверх. а) $\beta = 10$; б) $\beta = 20$

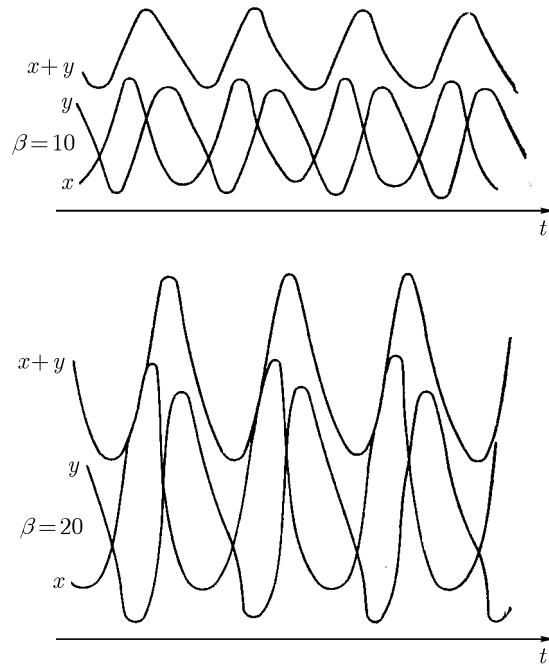


Рис. 8.11. Колебания количества молодых (x) и старых (y) особей и суммарной численности популяции ($x + y$); $n = 3$, $D = 0,5$

На рис. 8.10 приведены осциллограммы фазового портрета системы при $n = 3$; $D = 0,5$; $\beta = 10$ (слева) и $\beta = 20$ (справа), полученные при решении уравнений (8.22) на электронной моделирующей машине. В обоих случаях мы видим единственный устойчивый предельный цикл; при удалении от точки бифуркации (рис. 8.10 б) форма цикла становится неправильной.

На рис. 8.11 приведены временные развертки автоколебаний в тех же двух случаях. Как и следовало ожидать, максимум x — численности «молодых» особей — опережает максимум y . Верхние кривые на рисунках — суммарная численность популяции, которая также периодически изменяется. Из сравнения рисунков можно заметить, что период колебаний при изменении параметра β в два раза изменяется менее чем на 10%. Это означает, что наблюдаемый период зависит только от величины τ_1 — времени пребывания в молодом возрасте (в фазе G_1). Так как, по-видимому, длительность G_1 -фазы является достаточно стабильной величиной (регулируемой, в некоторых пределах, уровнем питания), то в рамках обсуждаемой модели можно считать период стабильной характеристикой.

Рассмотрим теперь другие варианты, когда ингибирующий продукт вырабатывается молодыми клетками или независимо от возраста.

В первом случае будем считать

$$w = w_0 / [1 + (N_1/N_0)^n], \quad (8.29)$$

и уравнения динамики популяции будут (в безразмерном виде) иметь вид:

$$\frac{dx}{dt} = \frac{2\beta y}{1+x^n} - (D+1)x, \quad \frac{dy}{dt} = x - Dy - \frac{\beta y}{1+x^n}. \quad (8.30)$$

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

$$\bar{x} = \frac{2D\bar{y}}{1-D}, \quad \bar{x}^n = \frac{\beta(1-D)}{(1+D)D} - 1 = \frac{\beta}{\beta^*} - 1. \quad (8.31)$$

Решение (8.31) положительно при выполнении тех же условий, что и в предыдущей задаче, т. е.

$$D < 1, \quad \beta > \beta^* = \frac{D(1+D)}{1-D}. \quad (8.32)$$

Исследование этой точки показывает, что она всегда является устойчивым узлом. Фазовый портрет системы для $n = 3$, $\beta = 10$, $D = 0,5$ приведен на рис. 8.12.

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

$$w = \frac{w_0}{1 + [(N_1 + N_2)/N_0]^n}. \quad (8.33)$$

Тогда удобно в качестве безразмерных переменных выбрать

$$x = (N_1 + N_2)/N_0, \quad y = N_2/N_0, \quad (8.34)$$

и уравнения динамики будут иметь вид:

$$\frac{dx}{dt} = \frac{\beta y}{1 + x^n} - Dx, \quad \frac{dy}{dt} = x - (D + 1)y - \frac{\beta y}{1 + x^n}. \quad (8.35)$$

Стационарные точки системы (8.35): $\bar{x} = 0, \bar{y} = 0$ и

$$\bar{x} = \frac{1 + D}{1 - D} \bar{y}, \quad \bar{x}^n = \frac{\beta}{\beta^*} - 1. \quad (8.36)$$

Точка (8.36) в положительном квадранте всегда устойчива, и фазовый портрет не отличается существенно от предыдущего случая, изображенного на рис. 8.12.

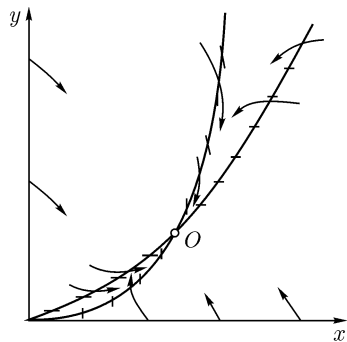


Рис. 8.12. Фазовый портрет системы (8.31) (устойчивый узел)

Итак, колебательные режимы в популяции оказались возможными только в том случае, когда зрелые клетки, способные делиться, сами регулируют скорость деления.

В работе Назаренко и Селькова [16] рассмотрен более общий случай развития популяции, разделенной на N возрастных групп. Предполагается наличие угнетающего воздействия на скорость воспроизводства со стороны клеток самой старшей группы [член типа (8.21)]. Рассчитаны области изменения параметров, в которых численность популяции выходит на стационарный уровень (особая точка — устойчивый узел или фокус) или совершает устойчивые автоколебания.

Авторы утверждают, что автоколебания возникают только в модели, содержащей не меньше трех возрастных групп ($N > 2$), тогда как проведенный в настоящем параграфе анализ показывает наличие предельного цикла (даже в условиях протока) в двухвозрастной популяции ($N = 2$).

§ 4. Культура с непрерывным возрастным распределением

Упомянутая выше модель клеточной популяции, состоящей из двух возрастных групп, является грубым приближением к естественным популяциям микроорганизмов. Для более полного описания возрастных особенностей клеток с учетом всех фаз их жизненного цикла необходимо ввести в рассмотрение непрерывную функцию распределения клеток по возрастам. Это, конечно, сильно усложнит математическую форму модели роста клеток, так как вместо обыкновенных дифференциальных уравнений появятся уравнения в частных производных (по времени и по возрасту). Этот вопрос подробно изложен в работах [17, 18]; здесь мы приведем лишь основные положения и выводы.

Итак, для описания культуры микроорганизмов вместо интегральной характеристики — концентрации биомассы $X(t)$ — введем функцию возрастного распределения массы клеток $x(t, \tau)$. Возраст клетки τ отсчитывается с момента деления родительской клетки. По определению, общая концентрация биомассы будет выражаться интегралом от функции распределения по всем возрастам:

$$X(t) = \int_0^{\infty} x(t, \tau) d\tau. \quad (8.37)$$

По закону сохранения массы, дивергенция функции $x(t, \tau)$ в пространстве переменных t и τ должна быть равна сумме источников и стоков:

$$\frac{\partial x(t, \tau)}{\partial t} + \frac{\partial x(t, \tau)}{\partial \tau} = \rho(t, \tau)x(t, \tau) - D(t)x(t, \tau) - w(t, \tau)x(t, \tau). \quad (8.38)$$

Первый член в правой части — это прирост за счет усвоения субстрата; второй — убыль за счет протока; третий член характеризует убыль из данного возраста за счет деления клеток на две дочерние: $w(t, \tau)$ — вероятность разделиться за время dt клетки, достигшей возраста τ в момент t .

Уравнение (8.38) должно быть дополнено граничными условиями. При $t = 0$ имеем начальное возрастное распределение культуры, которое будем считать заданным:

$$x(0, \tau) = G(\tau). \quad (8.39)$$

Второе граничное условие при $\tau = 0$ должно отражать тот факт, что масса клеток в момент деления сохраняется:

$$x(t, 0) = \int_0^{\infty} x(t, \tau) w(t, \tau) d\tau = F(t). \quad (8.40)$$

Функция $F(t)$ в [17] названа рождением биомассы.

Функции $\rho(t, \tau)$ и $w(t, \tau)$, входящие в уравнение (8.38), зависят от времени через лимитирующие факторы среды. Это может быть, например, концентрация субстрата S . Тогда, чтобы модель была замкнута, надо записать дополнительно уравнение изменения S по времени:

$$\frac{dS}{dt} = -\alpha \int_0^\infty \rho[S(t), \tau] x(t, \tau) d\tau + D(S_0 - S). \quad (8.41)$$

Отметим, что, проинтегрировав уравнение (8.38) по τ от нуля до бесконечности, приняв во внимание (8.39), а также положив $x(t, \infty) = 0$ (нет клеток бесконечного возраста), можно получить закон изменения полной биомассы $X(t)$, определяемой формулой (8.37):

$$\frac{dX(t)}{dt} = \int_0^\infty \rho(t, \tau) x(t, \tau) d\tau - DX(t). \quad (8.42)$$

Из (8.37) и (8.42) следует, что обычная удельная скорость роста биомассы μ есть усредненная по возрастам характеристика культуры:

$$\mu = X^{-1} \int_0^\infty \rho[S(t), \tau] x(t, \tau) d\tau.$$

Перейдем теперь к решению уравнения (8.38) с известными граничными условиями. Оно записывается с помощью преобразований Лапласа:

$$x(t, \tau) = G(t - \tau) \exp \left\{ \int_0^t Q(t - \sigma, \tau - \sigma) d\sigma \right\} \quad (t < \tau), \quad (8.43)$$

$$x(t, \tau) = F(t - \tau) \exp \left\{ \int_0^t Q(t - \sigma, \tau - \sigma) d\sigma \right\} \quad (t > \tau), \quad (8.44)$$

где через $Q(t, \tau)$ обозначена правая часть уравнения (8.38), деленная на $x(t, \tau)$. Так как в культуре отсутствуют клетки бесконечно большого возраста, то, начиная с некоторого момента t , влияние начального распределения $G(\tau)$ не будет сказываться и возрастное распределение будет целиком описываться формулой (8.44). Если, кроме того, воспользоваться

определением функции $F(t)$ (8.40), то получим интегральное уравнение для определения функции рождения:

$$F(t) = \int_0^\infty F(t - \tau) w(t, \tau) \exp \left\{ \int_0^\tau Q(t - \sigma, \tau - \sigma) d\sigma \right\} d\tau. \quad (8.45)$$

Будем далее искать приближенное решение (8.45) в предположении, что плотность условной вероятности деления является ступенчатой функцией:

$$w = A\Theta(\tau - T), \quad (8.46)$$

где

$$\Theta(z) = \begin{cases} 0 & \text{при } z \leq 0, \\ 1 & \text{при } z > 0. \end{cases}$$

Здесь T — возраст, раньше которого клетка не может разделиться. Смысл предположения (8.46) ясен из рис. 8.13. На верхнем рисунке проведена ступенчатая функция (8.46). Следующий рисунок показывает, как в этом случае изменяется плотность $P(\tau)$ безусловной вероятности¹ клеток разделиться:

$$\begin{aligned} P(\tau) &= w(\tau) \exp \left\{ - \int_0^\tau w(\tau') d\tau' \right\} = \\ &= A\Theta(\tau - T) \exp \{-A(\tau - T)\}. \end{aligned} \quad (8.47)$$

Из формулы (8.47) следует, что средний возраст деления клетки есть $T + A^{-1}$.

На нижнем рисунке изображен график изменения численности культуры клеток одного возраста до момента $t < 2T$ (т.е. до начала повторных делений).

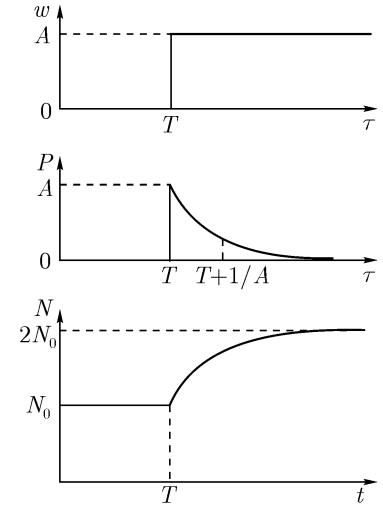


Рис. 8.13. Вероятность деления клеток и численность популяции при ступенчатой аппроксимации функции $w(t, \tau)$

¹Вероятность того, что данная клетка разделится в промежутке возрастов от 0 до τ , есть $\int_0^\tau P(\tau') d\tau'$.

Уравнение (8.45) сильно упрощается, если предположить независимость скорости прироста биомассы от времени и, более того, положить ее равной скорости вымывания $\rho(t, \tau) \equiv D$. Это означает, что для суммарной концентрации биомассы в культиваторе будет выполняться условие стационарности: $dX/dt = 0$.

Если параметры A и T в формуле (8.46) не зависят от времени, мы получим следующее дифференциально-разностное уравнение с запаздыванием для функции размножения:

$$\frac{1}{A} \frac{dF(t)}{dt} + F(t) = F(t - T). \quad (8.48)$$

Это уравнение имеет постоянное решение $F = \text{const} = F_0$. В этом случае установившееся возрастное распределение не зависит от времени и имеет вид:

$$x(\tau) = \begin{cases} F_0 & \text{при } 0 < \tau < T, \\ F_0 \exp\{-A(\tau - T)\} & \text{при } \tau > T. \end{cases} \quad (8.49)$$

Если начальное возрастное распределение $G(\tau)$ отличается от (8.49), то в системе будет происходить переходный процесс. Чтобы исследовать этот процесс, будем искать частное решение (8.48) в виде

$$F(t) = C \exp\{\delta t + i\eta t\}. \quad (8.50)$$

Подставив (8.50) в (8.48), получим два трансцендентных уравнения для определения δ и η :

$$1 + \frac{\delta}{A} - \exp(-\delta T) \cos \eta T = 0, \quad \frac{\eta}{A} + \exp(-\delta T) \sin \eta T = 0. \quad (8.51)$$

Если ограничиться случаем, когда разброс возрастов деления много меньше времени созревания: $1/A \ll T$, то можно найти в аналитическом виде решение (8.51), так как в этом случае собственные частоты η_j близки к $2\pi j/T$, а показатели $\delta_j T$ — малые величины. Решение в первом приближении имеет вид:

$$\eta_j T = 2\pi j \left(1 - \frac{1}{AT}\right), \quad \delta_j T = -\frac{(2\pi j)^2}{2(AT)^2}. \quad (8.52)$$

Из первого уравнения (8.52) следует, что основной тон собственных колебаний $\eta_1 = 2\pi/(T + A^{-1})$, т. е. период его равен средней длительности

жизненного цикла клеток. Второе уравнение (8.52) показывает, что добротность основного тона велика [пропорциональна $(AT)^2$].

Таким образом, результатом исследования уравнения (8.48) является обнаружение слабо затухающих собственных колебаний функции размножения в культуре с малым разбросом возрастов деления, что позволяет ожидать появления резонансных свойств в системе при периодическом внешнем воздействии. Эта задача и будет являться предметом рассмотрения в следующем параграфе.

§ 5. Синхронизация культуры микроорганизмов

Получение длительно существующих синхронных культур, т. е. популяции клеток примерно одинакового возраста, является актуальной задачей. Например, для исследования возрастных особенностей биохимического состава клеток необходимо иметь большое количество клеток в одинаковой фазе жизненного цикла. Для практических целей также иногда желательно снимать урожай клеток в определенной фазе, когда они содержат максимальное количество какого-нибудь необходимого для промышленности продукта.

Иногда в природе и культиваторах клетки сами частично синхронизуются. В § 3 мы рассмотрели модель такой клеточной популяции, в которой существуют сдвинутые по фазе автоколебания численностей «молодых» и «старых» клеток. Почти полностью синхронную культуру получают в экспериментальных условиях с помощью шокового воздействия: переохлаждения, перегрева, голодания. Например, при охлаждении все жизненные процессы в клетке сильно затормаживаются, а митоз вовсе не происходит. Поэтому все клетки постепенно подтягиваются к этой фазе своего жизненного цикла и при возвращении к нормальным условиям практически одновременно начинают делиться. Однако такая синхронная культура существует в лучшем случае лишь несколько периодов репродукции клеток, а затем, в силу различных случайных причин, синхронность нарушается. Кроме того, шоковые воздействия нежелательны из-за существенных изменений свойств клеток, которые могут не возвратиться к норме в течение значительного времени.

Поэтому возможность получения длительно существующей синхронной культуры с помощью малых периодических воздействий представляет большой интерес¹. Как мы уже говорили в предыдущем параграфе, основой

¹ В гл. 14 обсуждается, в частности, вопрос о синхронизации деления клеток злокачественных образований.

для такой возможности являются ярко выраженные «резонансные» свойства плотности распределения клеток по возрастам.

В рассматриваемой модели периодически изменяющиеся внешние воздействия — температура, pH, концентрация лимитирующего субстрата — должны вызвать периодическое изменение параметров культуры. Мы будем считать, что внешние периодические факторы влияют на вероятность деления клетки, а именно на минимальный возраст созревания T [см. формулу (8.24)], т. е.

$$T = T_0(1 + b \cos \omega t). \quad (8.53)$$

Условие малости воздействия означает, что $b \ll 1$.

Тогда для функции рождения $F(t)$ вместо уравнения (8.48) мы должны записать:

$$\frac{1}{A} \frac{dF(t)}{dt} + F(t) = \left[1 - \frac{dT(t)}{dt}\right] F[t - T(t)]. \quad (8.54)$$

Поскольку величина $F(t)$ должна быть по смыслу положительной, она будет иметь постоянную составляющую. Поэтому ищем решение (8.54) в виде:

$$F(t) = F_0[1 + f(t)]. \quad (8.55)$$

Введя далее безразмерное время $t' = t/T_0$ и частоту $p = \omega T_0$, получим из (8.54):

$$\frac{1}{AT_0} \frac{df(t')}{dt'} + f(t') - (1 + bp \sin pt') f(t' - 1 - b \cos pt') = bp \sin pt'. \quad (8.56)$$

Это — неоднородное дифференциально-разностное уравнение с периодической внешней силой и периодически изменяющимися параметрами. В такой системе могут существовать как параметрический резонанс (приводящий в линейной системе к бесконечно большим амплитудам), так и устойчивые периодические режимы (вынужденные колебания) с частотой внешней силы. Можно показать, что условия возбуждения параметрических колебаний требуют очень малых значений разброса возрастов деления $1/AT_0$, которые не достигаются у реальных культур.

Периодическое решение уравнения (8.56) ищется в виде:

$$f(t') = \sum_{\substack{n=-\infty \\ n \neq 0}}^{\infty} f_n(p) \exp(inpt'), \quad (8.57)$$

и для спектра $f_k(p)$ получается система уравнений бесконечного порядка:

$$\sum_{\substack{k=-\infty \\ k \neq 0}}^{\infty} \gamma_{nk} \cdot f_k = \begin{cases} (bp/2) \exp(\mp i\pi/2) & \text{при } n = \pm 1, \\ 0 & \text{при } n = \pm 2, \pm 3, \dots \end{cases} \quad (8.58)$$

Члены матрицы γ_{nk} имеют вид:

$$\begin{aligned} \gamma_{nn} &= [1 + (inp/AT_0) \exp(inp) - J_0(npb)] \exp(-inp), \\ \gamma_{nk} &= \frac{n}{k} J_{|n-k|}(kpb) \exp\left\{-ikp - i|n-k|\frac{\pi}{2}\right\}. \end{aligned} \quad (8.59)$$

Расчеты, проведенные в [17], показывают, что при $b \ll 1$ можно пренебречь всеми членами матрицы γ_{nk} , кроме диагональных и ближайших к диагональным; тогда система (8.58) сильно упрощается:

$$\gamma_{n,n-1} f_{n-1} + \gamma_{nn} f_n + \gamma_{n,n+1} f_{n+1} = \begin{cases} (bp/2) \exp(\mp i\pi/2) & \text{при } n = \pm 1, \\ 0 & \text{при } n = \pm 2, \pm 3, \dots \end{cases} \quad (8.60)$$

Нас будет интересовать первая гармоника функции $f(t')$, так как она соответствует тому случаю, когда на протяжении жизненного цикла имеется один максимум функции рождения. Если этот максимум велик, то это и будет необходимая нам возрастная синхронизация культуры. Если членом $\gamma_{1,2}$ можно пренебречь, а $b \ll 1$, так что функции Бесселя можно заменить асимптотическими выражениями, мы имеем для первой гармоники:

$$f_1 = \frac{\exp(ip - i\pi/2) \cdot pb/2}{(1 + ip/AT_0) \exp(ip) - 1}. \quad (8.61)$$

На рис. 8.14 приведены графики модуля функции $f_1(p)$ и сдвига фаз между колебаниями $f(t)$ и $T(t)$.

Резонансные частоты ω_j при $1/AT_0 \ll 1$ совпадают с частотами собственных колебаний η_j :

$$\omega_j = \frac{2\pi j}{T_0(1 + 1/AT_0)}. \quad (8.62)$$

Относительная ширина резонансного пика на основной частоте пропорциональна $(1/AT_0)^2$, т. е. очень мала, что затрудняет экспериментальный поиск первого резонанса.

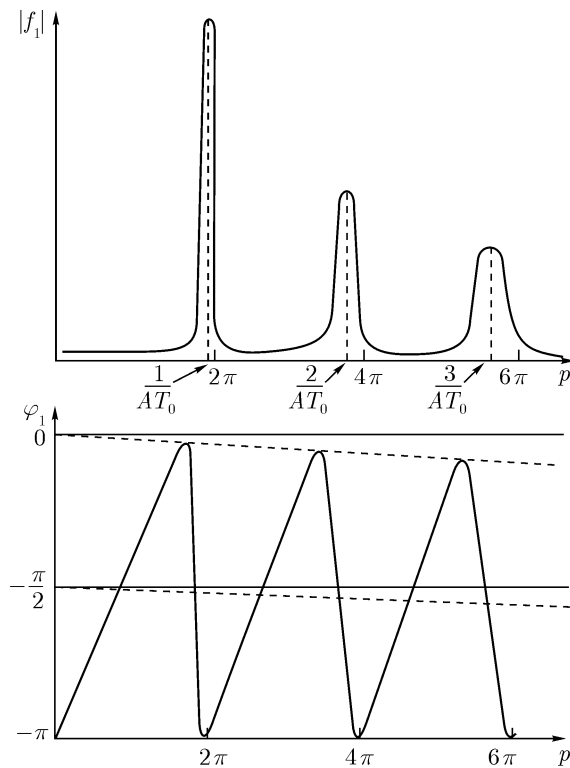


Рис. 8.14. Резонансные кривые первой гармоники функции рождения — модуль амплитуды и сдвиг фаз

Постоянную составляющую F_0 в (8.55) можно найти, зная общую концентрацию биомассы X (она постоянна в силу того, что скорость роста ρ равна скорости разбавления D). Оценка дает

$$F_0 = \frac{X}{T_0 + 1/A}, \quad (8.63)$$

что и естественно, так как $T_0 + 1/A$ есть средний возраст культуры, а F_0 — среднее значение функции рождения за период.

Таким образом, в исследуемой модели мы получили, что при малом периодическом внешнем воздействии на возраст «созревания» культуры на-

блюдаются значительные колебания функции рождения $F(t)$, если период внешней силы близок к средней продолжительности жизненного цикла клетки. При этом функция распределения биомассы по возрастам $x(t, \tau)$ будет иметь максимум, распространяющийся в течение времени t вдоль оси возрастов τ . Появление подобных возрастных волн как раз и свидетельствует о наличии синхронизации в культуре: в каждый момент времени в культиваторе преобладают клетки какого-то определенного возраста. Однако, как было показано, степень синхронности в сильной мере зависит от присущего культуре разброса продолжительности жизненных циклов клеток. Чем больше этот разброс, тем больше должна быть величина внешнего воздействия для достижения должной степени синхронности.

ГЛАВА 9

Динамика иммунной реакции

§ 1. Имуно-компетентные клетки в организме

Примеры поведения клеточной популяции в проточных или непроточных условиях, рассмотренные в главах 6–8, относились, в основном, к искусственно выращиваемым микроорганизмам. Поэтому моделирование закономерностей их роста имело утилитарное назначение: научиться управлять культиваторами, например, с целью увеличения производительности или ускорения переходных процессов.

Известно, однако, что «проточные культиваторы» окружают нас и в естественных условиях. Любая природная колония клеток — это проточная система, развивающаяся по тем же законам, что и в промышленной установке. И даже в многоклеточном организме (мы будем далее говорить о млекопитающих) существует целая плеяда клеток, которые ведут себя подобно колониям микроорганизмов в проточном культиваторе. Это, прежде всего, белые и красные тельца крови. Костный мозг человека ежесекундно вырабатывает миллионы эритроцитов, и, естественно, столько же их погибает в печени и селезенке, т. е. налицо имеется подвижное равновесие между погибающими и рождающимися клетками. То же можно сказать и о клетках эпидермиса, которые возобновляются по мере снашивания.

Управление скоростями роста клеток осуществляется на разных уровнях: от местных химических стимуляторов до центральной нервной системы. В этой связи задача о специфических иммунных силах организма близко сопрягается с задачами о росте колонии микроорганизмов.

Понятие иммунитета объединяет целый набор различных ответов организма на вторжение чужеродных веществ (от отдельных молекул белка до вирусов и бактерий). Первая реакция отторжения — неспецифическая: в кровь поступает большое количество лейкоцитов, которые просто «переваривают» любого «врага». Однако часто этого бывает недостаточно. Тогда, по прошествии некоторого времени (порядка нескольких суток), в организме начинают вырабатываться специфические белки (антитела) — противоядия

против данного врага-антигена. Именно эту реакцию организма мы и будем далее моделировать.

Известно (см. [1]), что специфичность антиген–антитело имеет ту же химическую основу, что и комплекс фермент–субстрат. Конфигурация белковой молекулы антитела позволяет ему соединиться с активным центром антигена. При этом наблюдается удивительная специфичность: данное антитело почти исключительно реагирует только с одним определенным антигеном. Как правило, антитела двухвалентны, а антиген несет несколько активных детерминант, поэтому в результате взаимодействия образуются большие агрегаты, которые выпадают в осадок. Эта реакция носит название *преципитации* в случае растворимых антител и антигена и *агглютинации* — при взаимодействии антител с чужеродными клетками.

Синтез антител осуществляют особые плазматические клетки, которые находятся в селезенке и лимфатических узлах. Происхождение и динамика развития имуно-компетентных клеток в настоящее время удовлетворительно объясняются клонально-селекционной теорией Ф. Бернета [2]. Бернет предположил, что каждый вид антител синтезируется определенным клоном клеток, несущих на своей поверхности рецепторы, комплементарные к активным участкам данного антигена. (Эти клетки могли возникнуть вследствие соматических мутаций из обычных костно-мозговых клеток.) 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. Это явление «иммунной памяти» можно объяснить в рамках той же теории, если считать, что значительная часть клеток клона (памятные клетки) остается в организме после первого иммунного ответа и даже через большие промежутки времени узнает «свой» антиген и сразу начинает интенсивно вырабатывать антитела.

Элиминация клеток-предшественников какого-либо клона ведет к толерантности (невосприимчивости) организма к данному антигену. В таком положении находятся, например, собственные клетки организма. Толерантность возникает также при воздействии очень больших доз антигена (подробнее об этом мы скажем дальше).

На основании теории Бернета и предположений Носсая и др. [3] о трех стадиях развития имуно-компетентных клеток в наших работах [4,5] была предложена математическая модель иммунитета. Целью моделирования на первом этапе было добиться совпадения динамики модельного

«иммунного ответа» с экспериментальными данными и, в частности, получить усиленный ответ на вторичное введение антигена. Далее, с помощью той же модели было получено описание периодических явлений в течении таких болезней, как малярия или лихорадка. Модель дает возможность выявить моменты, когда наиболее благоприятно применение лекарственных препаратов. Небольшая модификация и упрощение модели позволяют проследить полный ход болезни и оценить вероятность положительного или отрицательного ее исхода.

В последние годы в литературе проблемам моделирования иммунной реакции посвящено довольно много работ. Одна из первых математических моделей была предложена Хиджем и Коулом [6]. Ими была сделана первая попытка найти функциональную связь между концентрациями антител и антителосинтезирующих клеток. Большой интерес представляют работы Жилека [7–12], где строятся вероятностные модели различных этапов иммунной реакции. Автор показал, что случайный процесс контактирования иммуно-компетентной клетки и антигена описывается распределением Пуассона. Далее, используя машинный эксперимент, Жилек подсчитывает число клеток, один и более раз прореагировавших с антигеном. Концентрация антигена при этом задается в виде некоторой падающей функций времени, т. е. модель является незамкнутой.

Фундаментальные исследования, отражающие современные представления о механизме иммунной реакции, были выполнены Беллом [13–16]. При построении моделей автор предположил, что на поверхности иммуно-компетентных клеток находится большое количество рецепторов, способных реагировать с данным антигеном. Скорость деления и дифференцировки этих клеток определяется долей рецепторов, занятых антигеном: если эта доля велика, то клетка гибнет, если мала — образуются памятные клетки; в промежуточном случае активно образуются клетки, синтезирующие антитела. Математическая модель в простейшем случае состоит из шести дифференциальных уравнений для изменения концентраций разных групп клеток, антигена и антител. Система замыкается с помощью алгебраических соотношений, описывающих химическое равновесие между концентрациями свободных и связанных антигенов, антител и клеточных рецепторов. Решение системы на ЭВМ дало удовлетворительные результаты.

В дальнейших работах Белла рассмотрены более сложные ситуации, моделируемые системой до сотого порядка. Нам кажется, что результаты исследования систем столь высокого порядка не содержат слишком много новой информации. По-видимому, к этому выводу пришел и сам автор, так как в последней его работе [16] рассматривается модель, содержащая всего два уравнения.

В этой связи нам представляются интересными работы А. М. Молчанова [17, 18], где проблемы иммунитета изучаются на абстрактной модели второго порядка, описывающей взаимоотношение «инфекционного начала» и некоторых «иммунных агентов». Эта гипотетическая модель по форме близка к модели Белла [16], а также к рассматриваемой ниже системе (9.20). Результаты исследования предложенных А. М. Молчановым моделей носят, естественно, сугубо качественный характер, однако они интересны тем, что описывают широкий круг иммунных явлений.

Несколько иной подход к моделированию содержится в работах М. И. Леви [19, 20, 26, 27], где на основании обширного экспериментального материала, полученного автором, предлагаются функциональные соотношения, связывающие дозу антигена и суммарное число антителосинтезирующих клеток, образующихся в течение первичного иммунного ответа.

§ 2. Математическая формулировка задачи

Итак, приступим к изложению принципов построения нашей модели. В качестве переменных будут фигурировать концентрации антигена и антител в крови животного, а также количества иммуно-компетентных клеток (иммуноцитов). Так как иммуноциты располагаются в организме локально (в лимфатических узлах, селезенке), то говорить об их концентрациях можно лишь условно, например, отнеся общее их число к объему крови животного и считая, что в 1 литре «молярного» раствора содержится $6 \cdot 10^{23}$ клеток.

В процессе иммунной реакции клетки претерпевают определенные морфологические изменения. Согласно принятой нами гипотезе Серкарца и Кунса (см. [3]) можно различить три основных состояния клеток; на рис. 9.1 они обозначены буквами X , Y и Z . Будем считать, что клетки-предшественники X с постоянной скоростью поступают в лимфатические узлы, некоторое время там циркулируют, а затем, если не встретят «свой» антиген, погибают и выводятся из организма. Взаимодействие с антигеном вызывает переход клеток X во второе состояние, Y , — быстроделющихся незрелых плазматцитов. Известно при этом, что антиген не проникает внутрь клетки, а соединяется с рецепторами, находящимися на ее поверхности.

Обозначая концентрацию клеток первой группы через X , концентрацию антигена через G , запишем кинетическое уравнение:

$$\frac{dX}{dt} = \nu - k_x X - \alpha_x X G. \quad (9.1)$$

Последний член — это скорость перехода клеток X в Y в результате взаимодействия с антигеном. Мы предположили для простоты, что взаимодействие

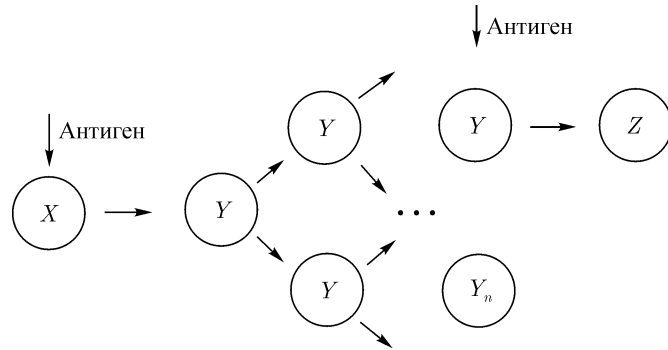


Рис. 9.1. Гипотетическая схема иммунной реакции

клетки с антигеном происходит по законам бимолекулярной реакции, т. е. достаточно одной молекулы антигена для того, чтобы клетка X перешла в новое состояние. На самом деле явление это гораздо сложнее; по-видимому, необходимо несколько повторных взаимодействий. В этом случае степень G в формуле (9.1) будет более высокой. Возможно также, что большую роль в первичном взаимодействии играют так называемые T -клетки, о которых мы поговорим немного далее.

Вернемся к клеткам Y . В модели предполагается, что клетки эти быстро размножаются в присутствии антигена; после вывода антигена из организма клетки Y , по-видимому, утрачивают способность интенсивно делиться, однако их количество в организме остается на высоком уровне достаточно долго (т. е. время жизни этих клеток, которые мы отождествляем с памятьными — Y_n на рис. 9.1, — сравнимо со временем жизни всего организма). Клетки Y уже могут производить некоторое количество специфических белков-антител, но основными производителями являются зрелые плазматиты (Z на рис. 9.1), которые образуются из клеток Y при вторичном взаимодействии с антигеном. Клетки Z практически утрачивают ядро (а следовательно, и способность делиться), зато количество рибосом в них достигает огромного значения и скорость синтеза антител очень велика.

Таким образом, для концентрации клеток Y и Z можно записать следующие уравнения:

$$\frac{dY}{dt} = \alpha_x XG + \mu(G)Y - \alpha_y YG - k_y Y, \quad (9.2)$$

$$\frac{dZ}{dt} = \alpha_y YG - k_z Z. \quad (9.3)$$

Член $\alpha_y YG$ описывает переход клеток Y в Z , член $\mu(G)Y$ — размножение клеток Y . Исходя из экспериментальных данных, можно считать, что функция $\mu(G)$ должна быть равна нулю при $G = 0$ и стремиться к постоянному значению при некоторых средних концентрациях G . Поэтому положим

$$\mu = \mu_0 G / (K + G), \quad (9.4)$$

где μ_0^{-1} — время репродукции клеток Y при больших дозах антигена.

Чтобы замкнуть систему, запишем теперь уравнения для изменения концентрации антигена G и антител A :

$$\frac{dG}{dt} = \beta_0 G - k_g G - l_g (GA)^n, \quad (9.5)$$

$$\frac{dA}{dt} = h_y Y + h_z Z - k_a A - l_a (GA)^n. \quad (9.6)$$

Первый член в уравнении (9.5) появляется в задачах инфекционного иммунитета, описывая размножение носителей антигенной детерминанты — болезнетворных бактерий и вирусов — в организме больного. Константы k_g и k_a характеризуют время естественной гибели антигена и антител соответственно, h_z и h_y — скорости производства антител клетками Z и Y . Взаимодействие антител с антигеном мы описали членами $l_a (GA)^n$ и $l_g (GA)^n$, учитывая возможность кооперативного эффекта при реакции агглютинации, однако в рассмотренных ниже примерах мы для простоты будем считать $n = 1$.

Для дальнейших исследований перейдем к безразмерным переменным, введя некоторые характерные масштабы. Обозначим безразмерные концентрации соответствующими малыми буквами; тогда

$$x = X/\hat{X}, \quad y = Y/\hat{Y}, \quad z = Z/\hat{Z}, \quad a = A/\hat{A}, \quad g = G/\hat{G}. \quad (9.7)$$

Здесь $\hat{X} = \nu/k_x$ — стационарное значение X при $G = 0$. Остальные масштабы оставим пока неопределенными.

Подставив (9.7) в систему уравнений и положив $n = 1$, получим:

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= k_x(1-x) - \kappa_x xg, \\ \frac{dy}{dt} &= \varepsilon_1 \kappa_x xg + \frac{\mu_0 g y}{k + g} - \kappa_y y g - k_y y, \\ \frac{dz}{dt} &= \kappa_y y g - k_z z, \\ \frac{dg}{dt} &= \beta_0 g - k_g g - \gamma_g g a, \quad \frac{da}{dt} = \varepsilon_2 (h_z z + h_y y) - \gamma_a g a - k_a a, \end{aligned} \quad (9.8)$$

где обозначено:

$$\begin{aligned} \kappa_x &= \alpha_x \hat{G}, & \kappa_y &= \alpha_y \hat{G}, & \gamma_g &= l_g \hat{A}, & \gamma_a &= l_a \hat{G}, \\ \varepsilon_1 &= \hat{X}/\hat{Y}, & \varepsilon_2 &= \hat{Y}/\hat{A}, & k &= K/\hat{G}. \end{aligned} \quad (9.9)$$

Отметим, что все параметры в (9.8) (кроме k , ε_1 и ε_2) имеют размерность (время) $^{-1}$.

Оценим теперь величины параметров. Учтем прежде всего, что константы, характеризующие времена жизни клеток, имеют разный порядок. Константа k_x определяет скорость пополнения пула клеток-предшественников в отсутствие антигена:

$$\frac{dx}{dt} = k_x(1 - x), \quad x = 1 - \exp(-k_x t). \quad (9.10)$$

Как определить это время из эксперимента, мы укажем несколько позже (при обсуждении явления толерантности); по-видимому, оно должно быть порядка месяцев, т. е. $k_x \approx 10^{-2}$ (сутки) $^{-1}$. Константа k_y , как мы уже говорили, определяет длительность иммунитета и может измеряться годами, т. е. $k_y \approx 10^{-3}$ (сутки) $^{-1}$. Время жизни клеток Z , напротив, очень мало: по данным многих авторов, это время не превышает двух суток, следовательно, $k_z \approx 0,5$ (сутки) $^{-1}$. Того же порядка должны быть константы вывода антигена и антител k_g и k_a .

Для дальнейших оценок примем, что масштабы $\hat{A}$ и $\hat{G}$ одного порядка и соответствуют некоторой средней дозе антигена для данной реакции. Напротив, сравнение размеров популяций клеток-предшественников и зрелых плазматиков показывает, что отношение $\hat{X}/\hat{Y}$ должно быть малым: $\varepsilon_1 \approx 10^{-5}$ или даже меньше, а $\hat{Z} \approx \hat{Y}$. Таким образом, во втором уравнении перед первым членом стоит малый множитель; этот член играет роль только в самом начале иммунного ответа, когда $y = 0$, а $x \neq 0$.

Отношение $\hat{Y}/\hat{A}$ в случае, когда концентрации выражаются в молях, тоже очень мало, однако множители h_z , h_y при этом оказываются велики, так что коэффициент $h_z \varepsilon_2$, измеренный в сутках $^{-1}$, будет порядка единицы. (Известно — см., например, [21], — что одна зрелая плазматическая клетка производит $2 \cdot 10^3$ молекул в секунду, клетка Y , по-видимому, — несколько меньше.) Далее, отметим, что κ^{-1} — это, по существу, время перехода клеток из одной формы в другую при средних дозах антигена $\hat{G}$, это время порядка десяти часов; γ^{-1} — время вывода комплекса — тоже порядка нескольких часов.

Таким образом, из экспериментальных данных об общем течении иммунной реакции (о характерных временах и масштабах) мы оценили практически все коэффициенты модели. За исключением малых величин k_x/k_z , k_y/k_z и ε_1 , остальные коэффициенты все оказались одного порядка, что указывает на равнозначность различных учтенных факторов. Заметим, что члены, в которых множителями стоят малые коэффициенты k_x и k_y , существенны в отсутствие антигена, т. е. на отрезках времени, много больших длительности первого иммунного ответа.

§ 3. Ответ организма на введение чужеродного белка

Для получения динамики первичного и вторичного иммунного ответа система (9.8) моделировалась на ЭВМ. Конкретные значения параметров брались из эксперимента, в основном, по внутривенной иммунизации кроликов бычьим γ -глобулином [22]. В данной конкретной задаче мы положили:

$$\varepsilon_1 = \hat{X}/\hat{Y} = 10^{-5}, \quad \varepsilon_2 = \hat{Y}/\hat{G} = 10^{-8}, \quad \hat{A} = \hat{G} = 10^{-7} \text{ моль.}$$

Постоянные времени, выраженные в обратных сутках, были такими:

$$\begin{aligned} k_g &= k_z = 0,48; & k_a &= 0,12; & \kappa_x &= \kappa_y = 2,4; & \gamma_g &= 0,5; \\ \gamma_a &= 2,4; & \varepsilon_2 h_z &= \varepsilon_2 h_y = 1,75. \end{aligned}$$

Часть этих величин мы вычислили, используя данные по константам связи антиген — антитело [23]. Постоянные γ_a и γ_g в модели отличались в пять раз, так как мы считали, что антиген несет в среднем 10 независимых активных участков, а антитело — два, следовательно, в выводимых из организма комплексах отношение числа молекул антител и антигена должно быть около пяти.

При моделировании первичного иммунного ответа отличными от нуля будут начальные условия для концентраций клеток X и антигена G . На рис. 9.2 сплошными кривыми представлена динамика всех переменных в течение первых 30 суток после введения антигена. Начальные условия были такими: $x = 1$, $g = 1$, $a = y = z = 0$. Все концентрации на рисунке выражены в размерных единицах (молях) и отложены в логарифмическом масштабе. Из рисунка видно, что стимуляция всех клеток X происходит за первые пять суток; концентрации клеток Y и Z , а также антител A экспоненциально растут в течение примерно десяти суток, количество антигена на этом этапе медленно падает, в основном, за счет естественного

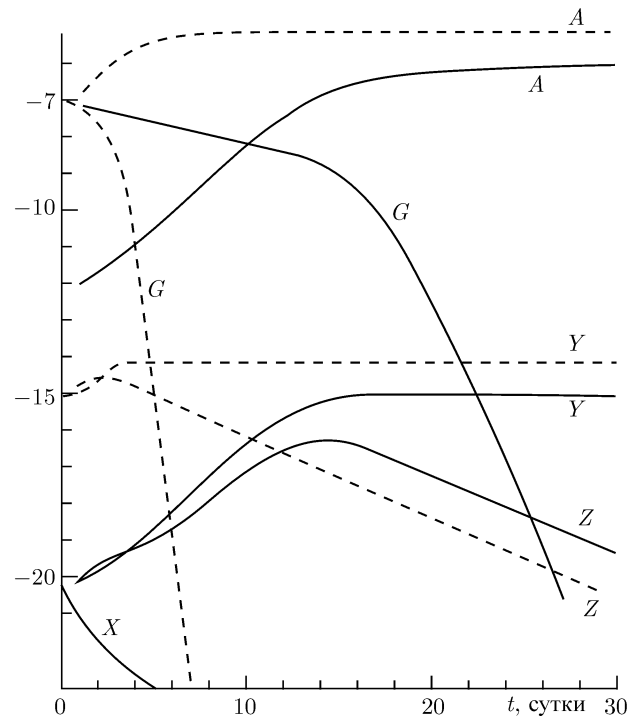


Рис. 9.2. Динамика иммунного ответа (расчет на ЭВМ). По оси ординат отложен десятичный логарифм концентрации (в молях). Сплошные кривые — первичная реакция; $G(0) = 10^{-7}$ моль, $X(0) = 10^{-20}$ моль, $Y(0) = Z(0) = A(0) = 0$. Пунктирные кривые — вторичная реакция; $G(0) = 10^{-7}$ моль, $Y(0) = Y_n = 10^{-15}$ моль, $X(0) = Z(0) = A(0) = 0$

вывода из организма. На десятые сутки концентрации антигена и антител становятся равными, после чего начинается интенсивное уменьшение G . Количество клеток Z , достигнув на 14-е сутки своего максимального значения (10^{-17} моль $\approx 6 \cdot 10^6$ клеток), убывает далее по экспоненте. Число клеток Y на 16-е сутки выходит на стационарное значение $\approx 10^8$ клеток. Максимальная концентрация антител в первичном ответе оказывается равной 10^{-6} моль $\approx 0,18$ мг/мл.

В модели клетки Y продолжают вырабатывать антитела и после вывода из организма всего антигена, поэтому концентрация антител на рис. 9.2 не

убывает. Механизм прекращения синтеза антител клетками Y в настоящее время не ясен, и можно лишь делать предположения об ингибирующем действии антител на производство иммуноглобулинов клетками или, напротив, о дополнительном стимулировании антигеном клеток Y к производству антител. Мы же ограничились первыми тридцатью днями иммунной реакции, в течение которых, как известно из эксперимента, уровень антител остается высоким.

Согласно нашей модели количество памятных клеток Y , накопившихся после первичного ответа. (В данном случае $Y_n \approx 10^{-15}$ или $y_n = 1$.) Так как экспериментально обнаружить памятные клетки невозможно, то косвенной проверкой правильности полученных выше результатов является моделирование вторичного иммунного ответа, в котором концентрация памятных клеток является начальным условием для клеток Y .

Итак, полагая, что к моменту второй инъекции антигена концентрация антител в организме уже равна нулю, а популяция клеток-предшественников X не успела восполниться, будем моделировать вторичный ответ на ту же дозу антигена, решая систему (9.8) при начальных условиях $x = a = z = 0$, $y = 1$, $g = 1$. Результаты представлены на рис. 9.2 пунктирными кривыми. Из сравнения хода сплошных и пунктирных кривых на рис. 9.2 следует, что вторичный ответ является более интенсивным и ускоренным. Так, максимальная концентрация антител увеличивается на порядок, а количество клеток Z — примерно в 50 раз; при этом Z достигает максимального значения на третьи сутки вместо четырнадцатых при первичной реакции. Эти данные хорошо соответствуют экспериментам [2], что, на наш взгляд, подтверждает правильность основных посылок модели.

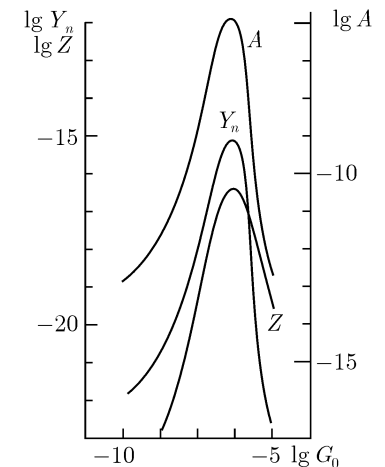


Рис. 9.3. Зависимость первичного иммунного ответа от дозы антигена $G_0 = G(0)$

Проследим теперь, как зависит иммунная реакция от дозы вводимого антигена. На рис. 9.3 приведены графики зависимости максимальной концентрации антител A и клеток Z в первичном ответе, а также концентрации памятных клеток Y_n в зависимости от дозы $G(0) = G_0$. Все значения

концентраций даны в молях и отложены в логарифмическом масштабе. Из рассмотрения графика можно сделать два основных вывода. Во-первых, организм интенсивно отвечает только на определенную область концентраций антигена; удаление от нее в обе стороны приводит к ослаблению ответа антителами. При очень малых дозах антигена это объясняется слабым стимулированием клеток-предшественников, при очень больших — быстрым переходом клеток X практически без размножения в тупиковые клетки Z . Во-вторых, начальная концентрация антигена существенно влияет на размер популяций клеток Z и памятных клеток, которые остаются в организме после реакции, и тем самым влияет на вторичную реакцию. Действительно, при очень больших дозах $G \gg 10^{-7}$ моль ($g_0 \gg 1$), как мы уже сказали, происходит быстрый переход всех клеток X в клетки Z . После вывода антигена в системе не останется ни клеток-предшественников X , ни памятных клеток $Y_{\text{п}}$. Поэтому вторичная реакция не наблюдается вовсе — антитела не образуются, организм становится на некоторое время невосприимчив к данному антигену. Это явление носит название *толерантности высокой дозы*. Восстановление восприимчивости, если оно возможно, определяется константой k_x в уравнениях (9.8), (9.10).

Таким образом, приведенный выше расчет одной конкретной иммунной реакции показал, что, задавая из эксперимента значения коэффициентов модели, можно получить хорошее совпадение динамики иммунного ответа с экспериментальными данными (не только качественное, но и количественное).

§ 4. Периодические болезни

Следующей задачей при исследовании уравнений (9.8) было выяснение вопроса: можно ли в рамках модели получить периодические режимы, отражающие колебательное течение некоторых болезней типа лихорадки или малярии. В данном случае оказалось возможным ограничиться изучением динамики только одного вида клеток (типа Z) и рассматривать систему третьего порядка:

$$\begin{aligned} \frac{dz}{dt} &= \kappa_y \bar{y}g - k_z z, & \bar{y} &= \bar{Y}/\hat{Y} = \text{const}, \\ \frac{dg}{dt} &= \beta g - \gamma_g g a, & \frac{da}{dt} &= \varepsilon_2 h_z z - \gamma_a g a - k_a a. \end{aligned} \quad (9.11)$$

Систему (9.11) мы получили, предположив, что количество клеток Y достигло стационарного значения $\bar{Y}$ и поэтому производство клеток Z зави-

сит лишь от концентрации антигена. Важно отметить, что в системе (9.11) имеется элемент запаздывания: увеличение концентрации антигена приводит к увеличению числа клеток Z , а это уже, в свою очередь, ведет к увеличению концентрации антител (в данном случае предполагается, что антитела продуцируются только клетками Z). Как мы увидим далее, с математической точки зрения, наличие этого запаздывания необходимо для появления в системе автоколебательных режимов.

Отметим, что в этой задаче рассматривается «размножающийся» антиген (вирус или микроб), т. е. $\beta_0 \neq 0$, $\beta = \beta_0 - k_g$.

Для упрощения аналитического исследования модели (9.11) воспользуемся находящимися в нашем распоряжении масштабами $\hat{A}$, $\hat{Y}$, $\hat{G}$ (9.9) и положим

$$\hat{A} = 1/l_g, \quad \hat{G} = k_a/l_a, \quad \hat{Y} = \alpha_y \bar{Y}/k_z, \quad \sigma = h_z \hat{Y}/k_a \hat{A}; \quad (9.12)$$

тогда система будет иметь вид:

$$\frac{dz}{dt} = k_z(g - z), \quad \frac{dg}{dt} = \beta g - ga, \quad \frac{da}{dt} = k_a(\sigma z - ga - a). \quad (9.13)$$

Найдем особые точки этой системы. Одна из них лежит в начале координат; координаты второй

$$\bar{a} = \beta, \quad \bar{g} = \bar{z} = \beta/(\sigma - \beta). \quad (9.14)$$

Из (9.14) следует, что для существования этой точки необходимо выполнение неравенства $\sigma > \beta$.

Исследование устойчивости системы (9.13) вблизи положения равновесия $(0, 0, 0)$ показывает, что эта точка — устойчивый узел при $\beta < 0$ и седло (два корня отрицательны, один — положителен) при $\beta > 0$. В первом случае антиген вымывается из организма и с течением времени к нулевому значению приходят также концентрации клеток Z и антител A . (Эта ситуация рассмотрена в предыдущем параграфе.) Если же скорость размножения антигена превышает скорость вымывания ($\beta > 0$) — нулевое состояние неустойчиво.

Рассмотрим теперь вопрос об устойчивости второй особой точки (9.14). Линеаризация системы (9.13) вблизи этой точки приводит к характеристическому уравнению третьей степени относительно p :

$$p^3 + p^2 \left(k_z + \frac{k_a \sigma}{\sigma - \beta} \right) + p \frac{k_a(\sigma k_z - \beta^2)}{\sigma - \beta} + k_a k_z \beta = 0. \quad (9.15)$$

Условия устойчивости требуют выполнения определенного соотношения между коэффициентами:

$$k_a > \frac{k_z(\sigma - \beta)(\beta - k_z)}{k_z\sigma - \beta^2} = k^*. \quad (9.16)$$

На границе области устойчивости, при $k_a = k^*$, уравнение (9.15) принимает простой вид:

$$\left[p + \frac{k_z\beta(\sigma - \beta)}{k_z\sigma - \beta^2} \right] [p^2 + k_z(\beta - k_z)] = 0. \quad (9.17)$$

Если выполняются неравенства

$$\sigma > \beta, \quad \beta > k_z, \quad k_z\sigma > \beta^2, \quad (9.18)$$

то на границе области устойчивости будут происходить чисто гармонические колебания с частотой

$$\omega = \sqrt{k_z(\beta - k_z)}.$$

Удаляясь от границы в область неустойчивости ($k_a < k^*$), при выполнении условий (9.18) будем иметь вблизи особой точки неустойчивый фокус. Решение задачи на вычислительных машинах показало наличие устойчивого предельного цикла в окрестности этой особой точки.

Отметим попутно, что для получения автоколебательных режимов необходимо рассмотрение системы не ниже третьего порядка. Если бы мы, например, предположили, что одно из дифференциальных уравнений (скажем, первое) можно заменить соответствующим алгебраическим соотношением $g = z$, то в оставшейся системе второго порядка нетривиальная особая точка всегда будет устойчивой. То есть добавление третьего линейного дифференциального уравнения играет здесь принципиальную роль.

Итак, существуют условия, при которых наша модель (9.13) описывает колебательный характер течения болезни: в какой-то момент времени концентрация антигена достигает максимума, затем (с некоторым запаздыванием) нарастают защитные силы организма, а концентрация антигена падает; затем вся картина повторяется.

«Выздоровление» в этой модели может быть получено, если предположить, что каким-то внешним воздействием можно уменьшить коэффициент размножения антигена β_0 , например с помощью лекарств. Как только коэффициент размножения антигена станет меньше коэффициента вымывания, в системе станет устойчивой нулевая точка, что мы и отождествляем

с полным выздоровлением. «Смерть» организма (бесконечное увеличение концентрации антигена) этой моделью не описывается, так как, согласно уравнениям (9.11), увеличение концентрации антигена всегда ведет к усилению иммунного ответа. В следующем параграфе мы увидим, как можно, оставаясь в рамках почти той же исходной модели, получить, в зависимости от начальных условий, «выздоровление» или «гибель» организма.

§ 5. Модель границы жизни и смерти

Для того чтобы система (9.11) моделировала наряду с периодическими явлениями также и выздоровление или гибель организма, внесем в нее небольшие модификации. Например, можно представить скорость производства клеток Z в виде ступенчатой функции:

$$\frac{dz}{dt} = k_z[f(g) - z], \quad f(g) = \begin{cases} g/\delta, & g < \delta, \\ 1, & g \geq \delta. \end{cases} \quad (9.19)$$

Остальные два уравнения системы (9.11) для концентраций антигена g и антител a оставим без изменения.

Прежде чем исследовать полную систему, предположим, что уравнение для z более быстрое, чем два других, и поэтому его можно заменить алгебраическим соотношением $z = f(g)$. Оставшиеся два уравнения (вырожденная система) будут тогда иметь вид:

$$\frac{dg}{dt} = \beta g - ga, \quad \frac{da}{dt} = k_a[\sigma f(g) - ga - a]. \quad (9.20)$$

Эта система имеет всегда 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 — изоклины вертикальных касательных $a = \beta$ и изоклины горизонтальных касательных

$$a = \sigma f(g)/(g + 1). \quad (9.21)$$

Так как максимум кривой (9.21) находится в точке $g = \delta$, $a = \sigma(\delta + 1)$, то условием пересечения главных изоклин будет выполнение неравенства

$$0 \leq \beta \leq \sigma/(\delta + 1) = \beta^*. \quad (9.22)$$

Рассмотрим сначала случаи, когда (9.22) не выполняется. Если $\beta < 0$ (неразмножающийся антиген), то существует единственное положение равновесия в начале координат ($a = 0$, $g = 0$), и оно устойчиво. Действительно,

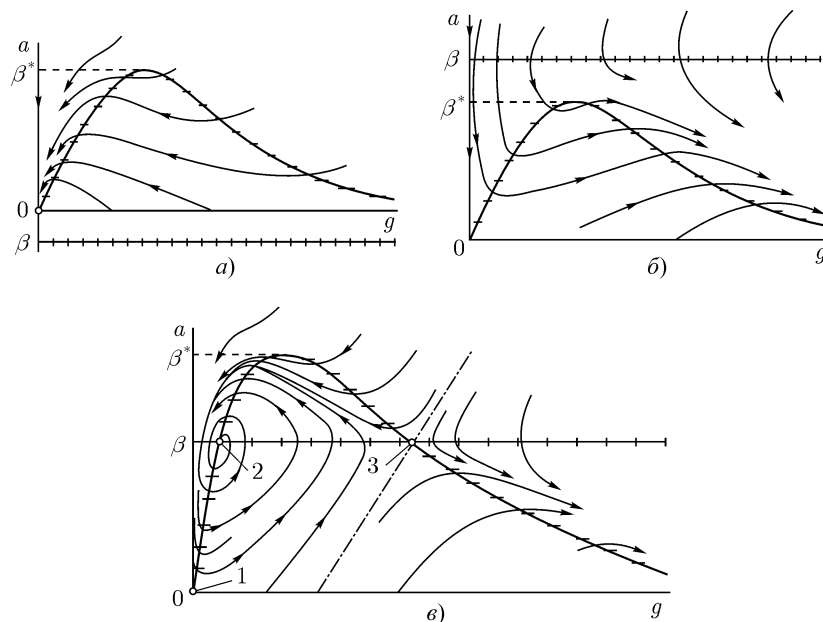


Рис. 9.4. Фазовый портрет системы (9.20). а) $\beta < 0$. Точка O — устойчивый узел. б) $\beta > \beta^*$. Точка O — седло; устойчивая точка — $(\infty, 0)$. в) $0 < \beta < \beta^*$. Точки 1 и 3 — седла, 2 — устойчивый фокус

характеристическое уравнение для системы (9.20), линеаризованной вблизи точки $(0, 0)$, будет

$$(\beta - p)(k_a - p) = 0, \quad (9.23)$$

т. е. при $\beta < 0$ это устойчивый узел, при $\beta > 0$ — седло. Фазовый портрет системы при $\beta < 0$ представлен на рис. 9.4а. Все интегральные кривые сходятся в начало координат: при любых начальных условиях и антиген, и антитела в конце концов полностью выводятся из организма. Как мы упоминали выше, этот случай соответствует полному выздоровлению.

В другом крайнем случае, когда коэффициент репродукции антигена очень велик, так что $\beta > \beta^*$, состояние равновесия опять только одно: $g = a = 0$, но оно, как видно из (9.23), неустойчиво. Фазовый портрет системы в этом случае приведен на рис. 9.4б. При $t \rightarrow \infty$ все интегральные кривые уходят в бесконечность ($a \rightarrow 0, g \rightarrow \infty$); это означает, что антиген

неограниченно размножается, а защитные силы организма падают. Такое положение нужно отождествлять со смертью организма.

В промежуточном случае, когда β — коэффициент размножения антигена — подчиняется условиям (9.22), может, в зависимости от начальных условий, быть как смертельный исход, так и выздоровление. В этом случае в положительном квадранте существуют все три особые точки. Координаты ненулевых точек:

$$g_2 = \beta\delta/(\sigma - \beta\delta), \quad a_2 = \beta; \quad (9.24)$$

$$g_3 = (\sigma - \beta)/\beta, \quad a_3 = \beta. \quad (9.25)$$

Точка (9.24) находится в линейной области кривой $f(g)$ ($g < \delta$), точка (9.25) — в области насыщения ($g > \delta$).

Исследуем устойчивость этих точек. Характеристическое уравнение для точки (9.24) будет иметь:

$$p^2 + pk_a \frac{\sigma}{\sigma - \beta\delta} + \beta k_a = 0. \quad (9.26)$$

Корни его либо оба вещественные и отрицательные, либо комплексно-сопряженные с отрицательной действительной частью, т. е. эта точка всегда устойчива. Переход к фокусу (т. е. появление колебательных режимов установления) происходит при увеличении коэффициента σ , характеризующего максимальную скорость синтеза антител.

Для точки (9.25) имеем характеристическое уравнение

$$p^2 + pk_a \frac{\sigma}{\beta} - (\sigma - \beta)k_a = 0. \quad (9.27)$$

Корни его действительны и разных знаков, т. е. эта точка является седлом.

На рис. 9.4в приведен фазовый портрет системы в случае существования трех особых точек. Если считать устойчивую точку (9.24) (малые стационарные концентрации антител a и антигена g) соответствующей состоянию выздоровления, а бесконечное увеличение антигена — смерти организма, то, в зависимости от начальных условий, в рамках модели возможен как тот, так и другой исход. «Жизнь» от «смерти» отделяется сепаратрисой, проходящей через седловую точку 3: все, что справа от штрихпунктирной линии на рис. 9.4в, ведет к смерти, слева — к выздоровлению. Положение сепаратрисы определяется отношением σ/β . Если скорость «размножения» антигена β очень велика, то область притяжения бесконечности увеличивается и шансов на выживание становится меньше.

Вернемся теперь к системе третьего порядка:

$$\begin{aligned} \frac{dz}{dt} &= k_z[f(g) - z], & f(g) &= \begin{cases} g/\delta, & g < \delta, \\ 1, & g \geq \delta; \end{cases} \\ \frac{dg}{dt} &= \beta g - ga, & \frac{da}{dt} &= k_a(\sigma z - ga - a). \end{aligned} \quad (9.28)$$

В зависимости от соотношения между параметрами имеем те же три случая.

1) $\beta < 0$. В системе существует только одна особая точка в начале координат; это устойчивый узел, соответствующий режиму «вымывания».

2) $\beta > \sigma/(\delta + 1) = \beta^*$. Снова существует лишь тривиальная особая точка, но теперь она неустойчива (седло). Устойчив режим $g \rightarrow \infty$, $a = 0$, который соответствует гибели организма.

3) $0 < \beta < \beta^*$. Система обладает тремя особыми точками:

$$z_1 = g_1 = a_1 = 0; \quad (9.29)$$

$$z_2 = \beta/(\sigma - \beta\delta), \quad g_2 = \beta\delta/(\sigma - \beta\delta), \quad a_2 = \beta; \quad (9.30)$$

$$z_3 = 1, \quad g_3 = (\sigma - \beta)/\beta, \quad a_3 = \beta. \quad (9.31)$$

Исследование устойчивости показывает, что нулевая и более далекая от начала координат точки всегда неустойчивы (типа седла — имеется по крайней мере один положительный корень характеристического уравнения), средняя же точка (9.30) может быть как устойчивой, так и неустойчивой (седло-фокус). Условие потери устойчивости выражается соотношением

$$k_a > \frac{\beta k_z(\sigma - \beta\delta)(\beta - k_z)}{k_z\sigma - \beta^2\delta}. \quad (9.32)$$

При выполнении (9.32) вокруг данной особой точки существует устойчивый предельный цикл. На рис. 9.5 приведен фазовый портрет системы в этом случае, полученный с помощью электронной моделирующей установки на двухкоординатном самописце.

Таким образом, система (9.28) уже описывает как устойчивые колебания в процессе болезни, так и тенденцию к выздоровлению или гибели при различных условиях.

В заключение этой главы мы должны сделать несколько замечаний. Построенная модель иммунной реакции опирается на некоторые общепринятые в настоящее время гипотезы и теории. В то же время целый ряд факторов не был нами учтен. Например, в последнее время широкое

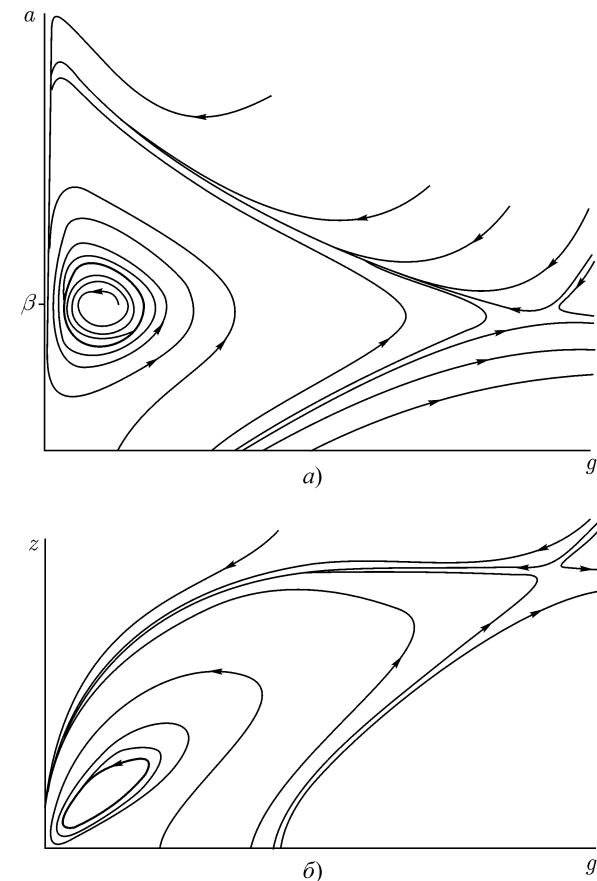


Рис. 9.5. Фазовый портрет системы (9.28). а) Проекция интегральных кривых на плоскость (a, g) . б) Проекция интегральных кривых на плоскость (z, g)

распространение получила гипотеза о кооперативном взаимодействии лимфоидных клеток при первичном иммунном ответе на определенный класс антигенов¹ [24]. Попытка построить модель этого взаимодействия была

¹В этой теории клетки-предшественники (их здесь называют В-клетками) должны обязательно провзаимодействовать с Т-клетками (тимического происхождения) для того, чтобы иммунная реакция началась.

предложена нами в работе [25], однако мы намеренно не включили ее в общую модель иммунного ответа, так как это привело бы к увеличению числа независимых переменных и параметров модели и затруднило бы понимание общих закономерностей.

В этой связи мы еще раз хотим подчеркнуть, что максимальное упрощение модели, уменьшение числа независимых переменных, как это ни парадоксально, ведет, по нашему мнению, к более глубокому пониманию моделируемого явления. Именно поэтому в последнем параграфе мы подробно исследовали систему второго порядка, которая хотя и не позволяет получить точное количественное совпадение с экспериментальными данными (как это было сделано в § 3 для системы пятого порядка), однако дает возможность изменением лишь одного безразмерного параметра охватить широкий круг иммунных явлений.

Часть IV

РАСПРЕДЕЛЕННЫЕ КИНЕТИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ

ГЛАВА 10

Однородные системы второго порядка

Строго говоря, все биологические и химические системы — распределенные. Это означает, что скорости химических реакций, вероятности встречи живых существ, одним словом — параметры кинетических систем, зависят от координат реактора или, например, географических координат в экологических и эволюционных задачах. Начальные концентрации тех или иных веществ, участвующих в реакциях, или же начальные «концентрации» генотипов также зависят от координат. С другой стороны, скорость диффузии молекул в реакторах или скорость миграции животных — конечная величина. Поэтому и искомые концентрации будут функциями времени и координат. Все эти обстоятельства вместе взятые и заставляют нас обратиться к теории распределенных кинетических систем.

В кинетике «точечных» химических и биохимических систем, начала которой излагались нами в главах 1 и 2, заранее считается, что размеры реактора малы, а перемешивание приводит к мгновенному выравниванию концентраций всех веществ, участвующих в реакциях, по всему объему реактора. Строгое математическое определение «точечной» системы можно сделать лишь при рассмотрении соответствующих предельных переходов в распределенных системах. Как мы увидим в дальнейшем, этот переход имеет ряд трудностей. Настоящая глава построена по следующему плану. 1) Дано математическое определение распределенной кинетической системы. 2) Определен класс кинетических распределенных систем второго порядка. 3) Приведен краткий обзор химических и биологических систем второго порядка. 4) В отдельных параграфах изложена теория различных режимов поведения таких систем и проведена дискуссия результатов и их химических и биологических аспектов.

§ 1. Кинетические уравнения распределенных систем

Итак, запишем в общем виде кинетические уравнения для распределенной системы, в которой реагируют n различных веществ $X_1, X_2, \dots, X_n$.¹

Для простоты будем считать, что пространство, в котором происходит реакция, одномерно. Это может быть, например, реактор в виде длинной и узкой трубки. Пусть в системе протекают химические реакции лишь нулевого, первого и второго порядков. Каждое из веществ X_i может диффундировать вдоль реактора с коэффициентом диффузии D_{X_i} . Если обозначить пространственную координату через r , то система кинетических уравнений будет иметь вид

$$\frac{\partial X_i}{\partial t} = a^i + \sum_{j=1}^n b_j^i X_j + \sum_{k,l=1}^n c_{kl}^i X_k X_l + D_{X_i} \frac{\partial^2 X_i}{\partial r^2} \quad (10.1)$$

$(i = 1, 2, \dots, n).$

Правая часть каждого уравнения является суммарной скоростью изменения концентрации X_i в точке реактора с координатой r . Эта скорость складывается из скоростей отдельных химических реакций и из скорости изменения концентрации за счет диффузии. Уравнения (10.1), вообще говоря, могут быть дополнены членами вида $U_i \frac{\partial X_i}{\partial r}$, которые описывают скорость изменения концентраций за счет сноса молекул X_i вдоль реактора с некоторой средней скоростью U_i .

Коэффициенты $a^i, b_j^i, c_{kl}^i, D_{X_i}, U_i$ могут быть функциями координаты r .²

Будем называть уравнения

$$\frac{dX_i(t, r_0)}{dt} = a^i(r_0) + \sum_{j=1}^n b_j^i(r_0) X_j + \sum_{k,l=1}^n c_{kl}^i(r_0) X_k X_l \quad (10.2)$$

«точечной» системой, соответствующей распределенной системе (10.1) в определенной точке пространства $r = r_0$. Формально такая система может быть получена, если положить все $D_{X_i} = 0$. Однако это физически не оправдано, так как в отсутствие диффузии молекулы не смогут встречаться друг с другом, а, следовательно, сами химические реакции не будут идти.

¹Под X_i можно подразумевать и другие кинетические переменные, например биомассу и т. п.

²Иногда коэффициенты могут быть функциями времени. Тогда система (10.1) не будет являться автономной.

Возможен и другой предельный переход при $D_{X_i} \rightarrow \infty$ в случае, когда все другие коэффициенты системы остаются конечными.

Этот переход, однако, легко осуществить лишь при коэффициентах a^i, b_j^i и c_{kl}^i , не зависящих от координаты r . Пусть реактор имеет длину l_0 . Если ввести новую координату $r_1 = r/D$, то из (10.1) в случае $D_{X_i} \equiv D$ получим уравнения

$$\frac{\partial X_i(t, r_1)}{\partial t} = a^i + \sum_{j=1}^n b_j^i X_j + \sum_{k,l=1}^n c_{kl}^i X_k X_l + \frac{1}{D} \frac{\partial^2 X_i}{\partial r_1^2}. \quad (10.3)$$

При $D \rightarrow \infty$ мы переходим к точечной системе. Размер реактора в новой системе координат при этом стремится к нулю, $l_1 = l_0/D \rightarrow 0$. Таким образом, при $D \rightarrow \infty$ во всем пространстве $[0, l_0]$ процесс будет вести себя так же, как и в бесконечно малом объеме. Все концентрации будут изменяться синхронно во всех точках $r \in [0, l_0]$. При коэффициентах, зависящих от координаты r , рассмотрение предельного перехода при $D \rightarrow \infty$ — особая задача.

Мы уже не раз указывали, что даже точечная система (10.2) при $n > 2$ весьма трудна для решения и анализа полученных данных. Это тем более относится к распределенным системам. Большое число результатов, как мы видели, можно было получить в точечных системах путем их редукции согласно теореме Тихонова. Подобная редукция возможна и для распределенных систем. Однако ее обоснование требует существенных исследований. Мы не приводим их в общем виде, а будем возвращаться к этой проблеме при рассмотрении конкретных систем. Пока ограничимся исследованием распределенных систем, в которых участвуют лишь два вещества, или две кинетические переменные X и Y . В этом случае можно записать систему уравнений, не оговаривая специально, что в системе идут лишь реакции нулевого, первого и второго порядков. А именно, рассмотрим систему

$$\begin{aligned} \frac{\partial X}{\partial t} &= P(X, Y, r) + D_X \frac{\partial^2 X}{\partial r^2}, \\ \frac{\partial Y}{\partial t} &= Q(X, Y, r) + D_Y \frac{\partial^2 Y}{\partial r^2}. \end{aligned} \quad (10.4)$$

В настоящее время известно большое количество конкретных систем, исследование которых сводится к поискам различных решений уравнений (10.4). Это обстоятельство является главным аргументом в пользу рассмотрения и обобщения свойств таких систем в настоящей монографии.

§ 2. История вопроса

Приведем краткий обзор работ из тех областей теоретической биологии и примыкающих к ней дисциплин, в которых строятся и исследуются математические модели распределенных кинетических систем. Хотя нас в основном будут интересовать системы с колебательным или триггерным поведением, приведен перечень работ скорее в их исторической последовательности.

Одним из наиболее известных и хорошо изученных является феномен квазипериодического выпадения осадка при диффузии одного вещества в другое (кольца Лизеганга). Обсуждение экспериментальных данных и первых математических моделей этого явления содержится в монографии Ф. М. Шемякина и П. Ф. Михалева [1]. Позднее большой вклад в разработку математического описания образования колец Лизеганга внесли исследования Я. Б. Зельдовича и его сотрудников [2, 3]. Полученные ими результаты правильно описывают наблюдающиеся на опыте закономерности. Они дают возможность по известным расстояниям между осадками и временам их выпадения определить те параметры системы, которые невозможно измерить непосредственно (один из коэффициентов диффузии, метастабильную границу реакции и т. п.).

Математические модели образования колец Лизеганга сродни так называемым триггерным распределенным системам, которые играют существенную роль при дифференциации тканей (см. § 7 настоящей главы). С этими же работами тесно связаны исследования Д. А. Франк-Каменецкого по изучению диффузионного распространения автокаталитических реакций в одномерном пространстве и аналогичных задач о распространении пламени [4]. Д. А. Франк-Каменецкий доказал, что автокаталитическая реакция, описываемая уравнением

$$\frac{\partial X}{\partial t} = kQ(X) + D_X \frac{\partial^2 X}{\partial r^2}, \quad (10.5)$$

может распространяться в пространстве со скоростью, значительно превышающей скорость диффузии, а именно

$$U = \sqrt{kD_X}. \quad (10.6)$$

Здесь k — константа скорости автокаталитической реакции. Аналогичное выражение для скорости встречается в теории автоволновых процессов в гомогенных химических системах.

К исследованию систем, сходных с (10.4), сводится ряд математических моделей популяционной генетики. Начиная с работ Фишера [5], Колмогорова [6], Петровского и Пискунова [7], выполненных в 1930–1937 годах, а также в ряде недавних исследований [8, 9] решаются задачи об определении частот генов в полиморфных пространственно-распределенных популяциях в зависимости от координаты. Наиболее полный обзор по исследованию пространственных эффектов в гомогенных химических системах, допускающих временную и пространственную периодичность, а также истолкование их возможного биологического значения содержится в монографии А. М. Жаботинского [10]. Ввиду важности для нашего изложения проблем гомогенных распределенных систем приведем ниже ссылки на основные работы этого направления.

В. Иост в 1944 г. указал, что термодиффузия может привести к возникновению пространственной периодичности в ходе реакции холоднопламенного окисления углеводородов [11]. Однако в его работе отсутствуют какие-либо расчеты. Попытка получить пространственную периодичность при учете диффузии в системах, описываемых линейными дифференциальными уравнениями в частных производных, была предпринята Вайнбергом [12] и Рашевским [13]. В обеих работах рассматривался диффузионный процесс в сферической клетке. Показано, что в системе, кроме сферически-симметричных (однородных по пространству), существуют и сферически-несимметричные решения, неоднородные по пространству, причем последние всегда являются затухающими во времени. В случае когда соответствующая система точечных уравнений имеет на фазовой плоскости особую точку типа фокус, т. е. решение носит колебательный характер, в сферическом реакторе существуют «колебания концентрации» с частотным спектром, определенным множеством собственных значений краевой задачи. Критика этих систем, показывающая «нехимичность» выбранных моделей, содержится в работе Герона [14].

В 1952 г. Тьюринг ставит уже задачу для нелинейной системы типа (10.4), описывающей процесс в тонкой замкнутой трубке [15]. В этой работе Тьюринг показал с помощью непосредственного решения уравнений на ЭВМ, что в системах с диффузией возможны устойчивые пространственно-периодические режимы, которые позднее И. Пригожин назвал диссипативными структурами.

Работы Рашевского и Тьюринга носили достаточно умозрительный характер. Новым стимулом для исследования распределенных активных систем в химии и биологии явилось, во-первых, открытие целого класса гомогенных автоколебательных реакций Белоусовым в 1958 г. [16] и их изучение А. М. Жаботинским и его учениками [10] и, во-вторых, экспериментальные

исследования различных периодических процессов в биохимии как *in vitro*, так и *in vivo*¹. А. М. Жаботинский, А. Н. Заикин, В. А. Вавилин и другие изучали протекание автоколебательной химической реакции окисления малоновой кислоты KBrO_3 в присутствии ионов церия в длинных трубках, а также в двумерном тонком слое раствора. Были получены следующие результаты.

1) При определенных условиях синхронные колебания всего объема наблюдаются как при перемешивании рабочего раствора, так и без перемешивания.

2) При некоторых начальных концентрациях реагирующих веществ наступает десинхронизация колебаний в пространстве. С помощью точечных платиновых электродов было показано, что в отдельных малых элементарных объемах происходят автоколебания, однако их фазы не связаны. По этой причине во всем объеме визуально не наблюдается характерное периодическое изменение окраски.

3) Если на границе трубки создать локальную неоднородность, например, путем увеличения концентрации окислителя или просто есть граница рабочий раствор — газ, то от этой локальной неоднородности распространяются волны химической активности, сопровождающиеся изменением окраски.

4) При протекании реакции в тонком двумерном слое наблюдается спонтанное образование так называемых *ведущих центров* (ВЦ), т. е. малых участков раствора, в которых колебания происходят с меньшим периодом. Из ВЦ происходит распространение волн химической активности.

На фотографии рис. 10.1 видны ведущие центры, из которых распространяются волны синего цвета, тогда как все остальное пространство окрашено в красный цвет, или, точнее, периодически меняет свою окраску от синего до красного. Между отдельными ВЦ происходит «конкуренция», выживают волны лишь того ВЦ, который обладает наименьшим периодом (наибольшей частотой). Весь процесс идет нестационарно, волны от разных ВЦ, встречаясь, образуют причудливые рисунки. Особо интересны образующиеся системы с ревербераторами и диссипативными структурами [10] (см. рис. 10.2 и 10.3). Такие структуры существуют на отрезках времени, много превосходящих периоды ВЦ. В других случаях во всем пространстве могут установиться синхронные колебания, сопровождающиеся изменением цвета раствора от красного до синего. Иногда возникновение ВЦ связано с какой-либо неоднородностью в реакторе или же с границей реактора. Удастся искусственно по-

¹См. [17], а также сборники [18, 19].

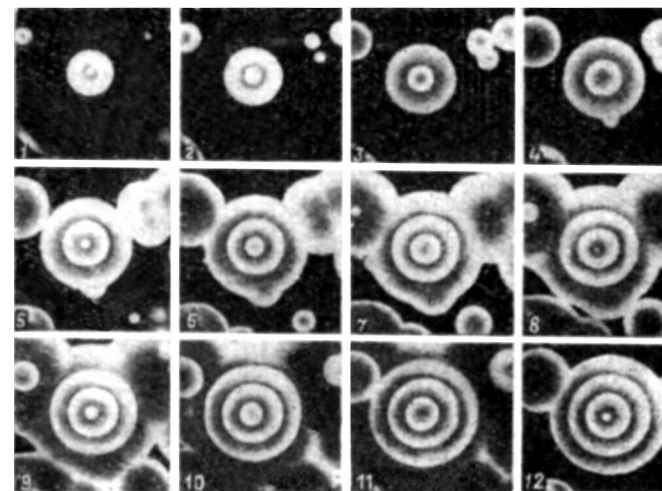


Рис. 10.1. Ведущие центры в плоском реакторе Жаботинского – Заикина [10]. Фотографии 1–12 сделаны в последовательные моменты времени

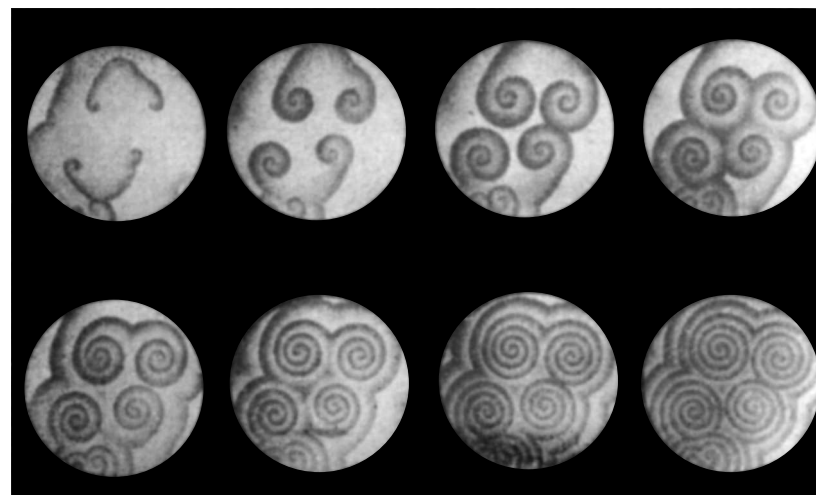


Рис. 10.2. Ревербераторы в плоском реакторе

лучить ВЦ путем создания локальной флюктуации концентрации бромата.

Возникновение и распространение волн различной формы в активных распределенных системах мы будем называть — по аналогии с автоколебаниями в точечных системах — *автоволновыми процессами*. Этот термин предложен Р. В. Хохловым.

Для описания кинетики точечной реакции были найдены удачные математические модели [10]. Однако распространить эту модель на распределенную автоколебательную систему пока не удастся. Ряд соображений по этому поводу приводится нами в § 5 главы 13. Полученные экспериментальные результаты обычно истолковываются с помощью модифицированных моделей поведения возбудимых сред или «активных» тканей. Эти модели разрабатываются различными авторами для объяснения процессов в нервных цепях, работы мышц и, в частности, фибрилляций на сердце. Начало теории возбудимых сред было положено Н. Винером, А. Розенблотом, М. Л. Цетлиным и И. М. Гельфандом [20, 21]. Эта теория сейчас успешно развивается у нас в стране¹.

Кратко возбудимая среда может быть охарактеризована следующим образом:

1) Каждая точка среды с координатой r способна к возбуждению, которое является мгновенным. В течение времени T_R после момента возбуждения точка возбуждаться не может (величина T_R называется *временем рефрактерности*).

2) Возбуждение может распространяться в среде со скоростью $U(t, r) = U[\tau(t, r)]$, где $\tau(t, r)$ — время, прошедшее с момента последнего возбуждения точки r . Распространение возбуждения невозможно по областям, находящимся в фазе рефрактерности.

3) Каждая точка среды может обладать спонтанной активностью. Это значит, что через время T после последнего возбуждения точка вновь возбуждается спонтанно. Ясно, что $T > T_R$.

Показано, что в такой среде может происходить одностороннее распространение импульса. При определенных значениях параметров процессы во всем пространстве происходят синхронно. Позже было показано [24], что если периоды колебаний элементов среды T_i или (r) отличаются, то вся среда синхронизируется самым высокочастотным элементом (или ВЦ с наименьшим периодом $T_{\min}$).

В последнее время созданы двумерные модели возбудимых сред, на которых получены результаты, качественно описывающие явления, наблю-

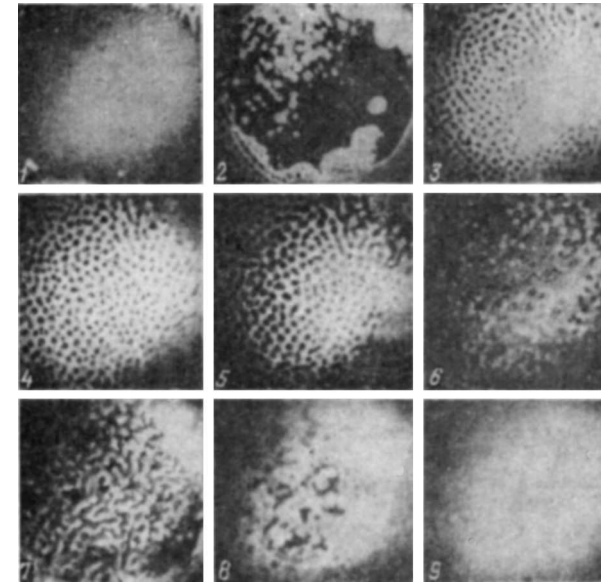


Рис. 10.3. Диссипативные структуры в плоском реакторе

дающиеся и в опытах Жаботинского–Заикина (в частности, ревербераторы [23, 25]).

Уже из краткого сопоставления свойств возбудимых сред в распределенных автоколебательных гомогенных системах видно, что изучение последних весьма важно и для понимания процессов распространения первичных импульсов в поле нейронов и по нервному волокну, а также в проблемах синхронизации работы мышечных волокон. К этому вопросу мы еще вернемся в главе 13. В завершение этого параграфа отметим, что и в других областях физики в последние годы существенно возрос интерес к активным средам, в которых могут протекать автоволновые процессы. Это прежде всего активные линии, генерирующие и усиливающие импульсы напряжения и тока или же световые импульсы. Можно также указать на эксперименты с капиллярными волнами, на проблемы устойчивости и образования структурных течений в гидродинамике. По любому из этих вопросов существует обширная специальная литература. Здесь лишь укажем на некоторые работы, в которых описаны нелинейные линии — модели нервных волокон [26–28].

¹С этими проблемами можно ознакомиться по книге С. В. Фомина и М. Б. Беркинблита [48].

§ 3. Устойчивость стационарных решений

В качестве первого шага в изучении систем (10.4) займемся анализом устойчивости пространственно однородного стационарного решения:

$$X = \bar{X}_k = \text{const}, \quad Y = \bar{Y}_k = \text{const}, \quad (10.7)$$

где $\bar{X}_k$ и $\bar{Y}_k$ являются корнями алгебраической системы уравнений

$$P(X, Y) = 0, \quad Q(X, Y) = 0 \quad (10.8)$$

и, следовательно, особыми точками соответствующей точечной системы. Так же, как и в точечной системе, прежде всего необходимо исследовать решение (10.7) на устойчивость. Конечно, такое исследование осуществляется с учетом конкретных краевых условий. В качестве таковых выберем условия непроницаемости торцов нашего одномерного реактора:

$$\left. \frac{\partial X}{\partial r} \right|_{r=0} = \left. \frac{\partial X}{\partial r} \right|_{r=l_0} = \left. \frac{\partial Y}{\partial r} \right|_{r=0} = \left. \frac{\partial Y}{\partial r} \right|_{r=l_0} = 0. \quad (10.9)$$

Здесь $r = 0$ и $r = l_0$ — координаты торцов реактора. Другими возможными условиями являются условия замкнутости реактора:

$$\begin{aligned} X(0, t) &= X(l_0, t), \quad Y(0, t) = Y(l_0, t); \\ \left. \frac{\partial X}{\partial r} \right|_{r=0} &= \left. \frac{\partial X}{\partial r} \right|_{r=l_0}, \quad \left. \frac{\partial Y}{\partial r} \right|_{r=0} = \left. \frac{\partial Y}{\partial r} \right|_{r=l_0}. \end{aligned} \quad (10.10)$$

Исследование устойчивости пространственно однородного решения мы будем проводить по отношению к малым отклонениям от него. Следуя работе [29], дадим следующее определение устойчивости распределенной системы: распределенная система устойчива, если малые возмущения сил (в том числе и распределенных), действующих на систему, вызывают малые возмущения ее решений. Предполагается, что эти возмущения остаются малыми при любом $t \rightarrow \infty$.

В большинстве случаев исследование устойчивости можно провести на основе анализа линеаризованной системы уравнений. Доказательство допустимости линеаризации при исследовании устойчивости для довольно широкого класса распределенных систем содержится в работе [30].

Итак, пусть $\xi_k(t, r)$ и $\eta_k(t, r)$ — малые отклонения от пространственно однородных решений $\bar{X}_k$ и $\bar{Y}_k$. Тогда для ξ_k и η_k можно записать следующую распределенную линеаризованную систему (в дальнейшем для

краткости индексы ξ_k и η_k мы опускаем):

$$\begin{aligned} \frac{\partial \xi}{\partial t} &= a\xi + b\eta + D_\xi \frac{\partial^2 \xi}{\partial r^2}, \\ \frac{\partial \eta}{\partial t} &= c\xi + d\eta + D_\eta \frac{\partial^2 \eta}{\partial r^2}. \end{aligned} \quad (10.11)$$

Здесь

$$\begin{aligned} a &= \frac{\partial P(\bar{X}, \bar{Y})}{\partial \xi}, \quad b = \frac{\partial P(\bar{X}, \bar{Y})}{\partial \eta}, \quad c = \frac{\partial Q(\bar{X}, \bar{Y})}{\partial \xi}, \\ d &= \frac{\partial Q(\bar{X}, \bar{Y})}{\partial \eta} \quad (D_X = D_\xi, \quad D_Y = D_\eta). \end{aligned} \quad (10.12)$$

Вслед за Тьюрингом [15] будем искать решение системы (10.11) при граничных условиях (10.9) или (10.10) в виде:

$$\xi(t, r) = Ae^{pt} e^{i2\pi r/\lambda}, \quad \eta(t, r) = Be^{pt} e^{i2\pi r/\lambda}. \quad (10.13)$$

Для бесконечного одномерного пространства значения длины волны λ непрерывно меняются от 0 до ∞ , а в случае кольца или отрезка λ принимает дискретные значения. Комплексная частота p определяется из квадратного уравнения

$$[p - a + (2\pi/\lambda)^2 D_\xi][p - d + (2\pi/\lambda)^2 D_\eta] = bc. \quad (10.14)$$

Рассмотрим зависимость действительной части корней уравнения (10.14) от параметра $u = (2\pi/\lambda)^2$ (квадрата волнового числа). Для определенности будем считать, что $D_\xi > D_\eta$. Если $bc > 0$, то оба корня $p_{1,2}$ действительны для всех значений λ (рис. 10.4 а, б, е). Если $bc < 0$, то $p_{1,2}$ — комплексно-сопряженные числа для длин волн из интервала $\frac{4\pi^2}{u_4} \leq \lambda^2 \leq \frac{4\pi^2}{u_3}$ (рис. 10.4 в, г, д), где u_3 и u_4 равны:

$$u_{3,4} = \frac{-(a-d) \pm \sqrt{-bc}}{D_\xi - D_\eta}. \quad (10.15)$$

На всех графиках можно выделить три области: I — оба корня имеют положительную действительную часть, $\text{Re } p_{1,2} > 0$; II — один корень

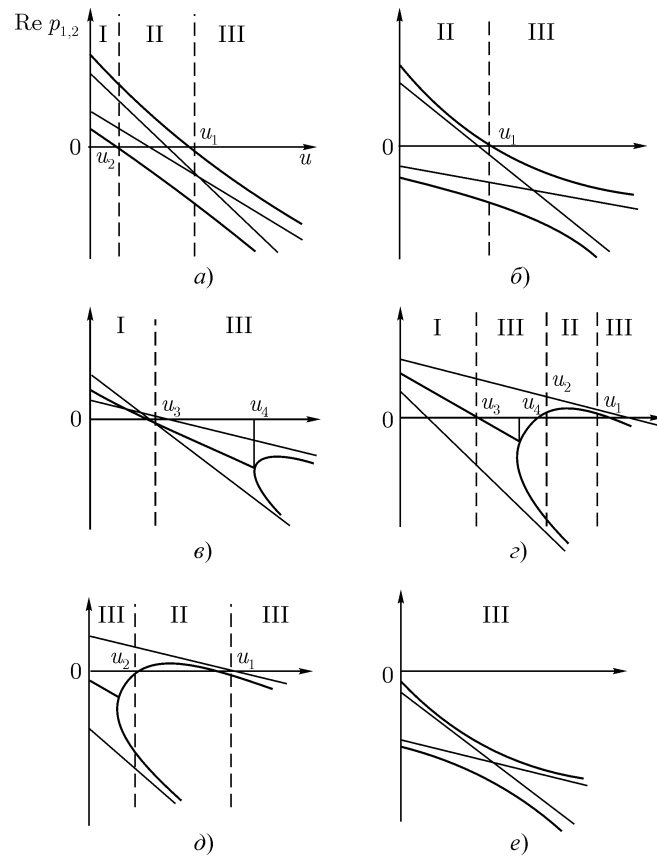


Рис. 10.4. Зависимость $\text{Re } p_{1,2}$ от $u = (2\pi/\lambda)^2$

имеет положительную, а другой — отрицательную действительную часть; $\text{Re } p_1 > 0$, $\text{Re } p_2 < 0$; III — оба корня имеют отрицательную действительную часть, $\text{Re } p_{1,2} < 0$. Пользуясь терминологией качественной теории обыкновенных дифференциальных уравнений, будем говорить, что линейная система (10.11) для длин волн из области I имеет особую точку типа неустойчивого узла (или фокуса), для длин волн из области II — особую точку типа седла и для длин волн из области III — особую точку типа устойчивого узла или фокуса. Границы области II на прямой параметра u

определяются значениями u_1 , u_2 , при которых одна из действительных частей $\text{Re } p_{1,2}$ обращается в нуль:

$$u_{1,2} = [(aD_\eta + dD_\xi) \pm \sqrt{(aD_\eta + dD_\xi)^2 - 4D_\xi D_\eta(ad - bc)}] \frac{1}{2D_\xi D_\eta}. \quad (10.16)$$

Как будет ясно из дальнейшего рассмотрения, возмущения с длиной волны из области I в нелинейной распределенной системе могут привести к возникновению бегущих волн конечной амплитуды, а возмущения с длинами волн из области II — к установлению пространственно-периодических стационарных режимов (диссипативных структур).

В [51] нами рассматривалась линеаризованная система уравнений для реакции Лотки, протекающей в одномерном реакторе конечной длины. Здесь в качестве примера мы рассмотрим вопрос об устойчивости особой точки известной в радиофизике автоколебательной системы Ван-дер-Поля. С учетом диффузии «веществ» X и Y такая система имеет вид:

$$\begin{aligned} \frac{\partial x}{\partial t} &= y + D_x \frac{\partial^2 x}{\partial r^2}, \\ \frac{\partial y}{\partial t} &= -\omega^2 x + 2(\delta_0 - \delta_2 x^2)y + D_y \frac{\partial^2 y}{\partial r^2}. \end{aligned} \quad (10.17)$$

Конечно, точечная система Ван-дер-Поля не соответствует никакой химической реакции; во-первых, потому что x и y меняют знак; во-вторых, в уравнении для y содержится член с кубической нелинейностью $\sim x^2 y$. Чтобы снять первое возражение, под $x(t, r)$ и $y(t, r)$ мы будем понимать отклонения от некоторых больших стационарных концентраций. Именно так рассматриваются почтигармонические режимы автоколебаний для уравнения типа Хиггинса в § 2 главы 13. С другой стороны, в § 4 главы 1 мы показали, что точечная система Ван-дер-Поля может быть получена с помощью редукции из системы трех уравнений, в которых нет кубических членов.

Система Ван-дер-Поля досконально исследована. Для ее решения при $\delta_0 \ll \omega$, $\delta_2 \ll \omega$ и при $\delta_0 \gg \omega$, $\delta_2 \gg \omega$ развиты специальные методы нелинейной теории колебаний; она хорошо поддается моделированию на математических машинах. С другой стороны, можно ожидать, что основные свойства других автоколебательных систем второго порядка, имеющих один предельный цикл и единственную особую точку типа неустойчивого фокуса (см. § 2 главы 13), и в непрерывном случае с учетом диффузии будут такими же, что и у системы Ван-дер-Поля. Поэтому уравнения (10.17) подробно рассматривались в ряде работ [31–35].

Для того чтобы исследовать устойчивость особой точки в системе (10.17), обратимся к характеристическому уравнению (10.14). В данном случае для определения комплексных частот получим следующее выражение:

$$p^2 + u(D_x + D_y)p - 2\delta_0 p + \omega^2 + u^2 D_x D_y - 2\delta_0 u D_x = 0, \quad (10.18)$$

где $u = (2\pi/\lambda)^2$. Отсюда получаем:

$$p_{1,2} = \delta_0 - u \frac{D_x + D_y}{2} \pm \sqrt{\left[\delta_0 - u \left(\frac{D_x + D_y}{2}\right)\right]^2 - \omega^2 - u^2 D_x D_y + 2\delta_0 u D_x}. \quad (10.19)$$

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 $\text{Im } p_{1,2}$, а следовательно, частоту колебаний вблизи положения равновесия. Особая точка будет неустойчивым фокусом, если

$$\delta_0 > u(D_x + D_y)/2. \quad (10.20)$$

При $\lambda = \infty$ (это означает синхронные колебания по всей длине реактора) имеем решение, соответствующее точечной системе. Чем меньше λ , тем больше затухание, вносимое за счет диффузии. Величина

$$\lambda_*^2 = (2\pi)^2 (D_x + D_y)/2\delta_0 \quad (10.21)$$

дает критическую длину волны¹. Все колебания с длинами волн $\lambda < \lambda_*$ будут затухать.

Интересно отметить, что если $D_x = D_y$, то $\text{Im } p_{1,2} = \sqrt{\omega^2 - \delta_0^2}$ и частота не зависит от диффузии веществ.

В табл. 10.1 приведены критические значения λ_* для известных автоколебательных химических реакций, имеющих существенно различные периоды. Величина $\delta_0 \approx 0,2\omega$ выбрана нами из тех соображений, что система уже далека от точки бифуркации и вместе с тем еще достаточно добротна. (Химические автоколебания обычно наблюдаются в системах с

¹Если реакция происходит в реакторе длины l_0 с непроницаемыми торцами, то длины волн λ связаны с l_0 соотношением $\lambda = 2l_0/n$. Поэтому критическое (максимальное) значение n равно

$$n_{\max} = \sqrt{2\delta_0/(D_x + D_y)(l_0/\pi)}.$$

небольшой добротностью. Область параметров, в которой существуют почти синусоидальные колебания концентрации, хотя и существует всегда, но достаточно узка.) Критические длины волн λ_* вычислены для характерных коэффициентов молекулярной диффузии органических молекул D_m . В случае турбулентного перемешивания или конвекции в реакторе D_t может превышать D_m на много порядков. Так как типы II и III автоколебаний наблюдаются in vitro (см. табл. 10.1), для них приводятся значения λ_* для характерных значений как D_m , так и D_t .

Таблица 10.1

Типы автоколебательных реакторов	Период автоколебаний T	$\delta_0 = 0,2\omega = 0,2(2\pi/T)$, сек ⁻¹	λ_* , см	
			$D_m \sim 10^{-5}$ см ² /сек	$D_t \sim 10^{-1}$ см ² /сек
I. Темновые реакции фотосинтеза [36, 37]	~ 10 час	$\sim 3 \cdot 10^{-5}$	4,0	—
II. Автоколебания в гликолизе [38, 39, 17]	~ 10 мин	$2 \cdot 10^{-3}$	0,45	45
III. Автоколебания в реакциях окисления малоновой кислоты [10]	0,1 ÷ 1 мин	0,2 ÷ 0,02	0,05 ÷ 0,15	5 ÷ 15

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 λ_* заведомо много больше размера клетки. Более коротких волн (или более высоких тонов колебаний) в клетках или в клеточных органеллах, по-видимому, не существует.

2) Реакции фотосинтеза могут оказаться синхронными для целых групп клеток в зеленом листе.

3) In vitro могут возбудиться автоколебания с длинами волн много меньшими, чем характерные размеры реактора.

4) Небольшого перемешивания достаточно, чтобы в реакторах длины $l_0 \sim 10$ см возникали лишь колебания, синхронные по всему объему.

5) В двумерных плоских реакторах, используемых А. М. Жаботинским и его сотрудниками для наблюдения пространственных эффектов в реакциях типа III, по всей видимости, достигается синхронность колебаний по всей толщине слоя раствора ($l_0 \sim 1$ мм). Вместе с тем, без принудительного

перемешивания автоколебания могут независимо возникать в разных точках плоскости реактора (чашки Петри), имея, в зависимости от случайных начальных условий, различные фазы. Конечно, такая картина наблюдается лишь в начале процесса. В последующем в таких реакторах развиваются сложные автоволновые процессы, о которых говорилось в § 1 настоящей главы. (См. также гл. 13.)

§ 4. Автоколебательные режимы в системах с малой нелинейностью

То обстоятельство, что в одномерной распределенной системе нарастают бесконечно малые возмущения с длинами волн λ , меньшими, чем размеры реактора, полностью не предопределяет возможность существования автоколебаний с такими длинами волн. А именно, рассмотрение автоколебательных режимов на простейшей модели распределенной автоколебательной системы с диффузионной связью является первым шагом в изучении более сложных автоволновых процессов.

Следуя работе [43], будем искать решение нашей модельной системы (10.17) с учетом краевых условий (10.9) в виде

$$x(t, r) = A(t, r) \cos[\omega t + \varphi(t, r)]. \quad (10.22)$$

Запишем систему (10.17) в виде одного уравнения:

$$\frac{\partial^2 x}{\partial t^2} + \omega^2 x = 2\delta \left[(1-x^2) \frac{\partial x}{\partial t} - D_y (1-x^2) \frac{\partial^2 x}{\partial r^2} \right] - D_x D_y \frac{\partial^4 x}{\partial r^4} + (D_x + D_y) \frac{\partial^3 x}{\partial t \partial r^2}. \quad (10.23)$$

Здесь для простоты мы положили $\delta = \delta_0 = \delta_2$. Пусть $\omega \gg \delta$ и условие самовозбуждения (10.20) выполнено. В этом случае наиболее существенную роль играет лишь диффузионный член $(D_x + D_y) \frac{\partial^3 x}{\partial t \partial r^2} \sim \omega \delta$, тогда как два других диффузионных члена имеют порядок δ^2 . Последнее справедливо, когда зависимость $x(t, r)$ от координаты r достаточно гладкая.

Применим для отыскания стационарных решений (10.23) метод медленно меняющихся амплитуд (см., например, [40, 41]). При этом мы предполагаем, что $A(t, r)$ и $\varphi(t, r)$ являются медленными функциями времени.

Напомним, каким образом из (10.23) можно получить укороченные уравнения для $A(t, r)$ и $\varphi(t, r)$. Решения в виде (10.22) подставляются в (10.23), при этом получается нелинейное уравнение, связывающее амплитуду и фазу и их производные по t и по r . Далее на функции $A(t, r)$ и $\varphi(t, r)$

накладываются дополнительные ограничения, а именно, считается, что

$$\frac{\partial x}{\partial t} = -\omega A \sin(\omega t + \varphi). \quad (10.24)$$

В этом случае

$$\frac{\partial A}{\partial t} \cos(\omega t + \varphi) - A \frac{\partial \varphi}{\partial t} \sin(\omega t + \varphi) = 0. \quad (10.25)$$

Далее уравнения (10.25) и (10.23), в котором произведены подстановки (10.22) и (10.24), разрешаются относительно $\partial A / \partial t$ и $A \partial \varphi / \partial t$. Затем правые и левые части полученных уравнений усредняются за период $2\pi / \omega$. Описанная процедура приводит к укороченным уравнениям в виде:

$$\begin{aligned} \frac{\partial A}{\partial t} &= \delta \left(A - \frac{1}{4} A^3 \right) - \frac{1}{2} (D_x + D_y) \left[-\frac{\partial^2 A}{\partial r^2} + A \left(\frac{\partial \varphi}{\partial r} \right)^2 \right], \\ A \frac{\partial \varphi}{\partial t} &= (D_x + D_y) \left[\frac{\partial A}{\partial r} \frac{\partial \varphi}{\partial r} + \frac{1}{2} A \frac{\partial^2 \varphi}{\partial r^2} \right]. \end{aligned} \quad (10.26)$$

Отыщем значения $\bar{A}(r)$ и $\bar{\varphi}(r)$, не зависящие от времени, для чего будем считать $\partial A / \partial t = \partial \varphi / \partial t = 0$. Уравнение для стационарной фазы примет вид:

$$\frac{\partial}{\partial r} \left(\bar{A}^2 \frac{\partial \bar{\varphi}}{\partial r} \right) = 0 \quad \text{или} \quad \bar{A}^2 \frac{\partial \bar{\varphi}}{\partial r} = \text{const.}$$

Граничные условия (10.9) для реактора длиной l_0 принимают вид:

$$0 = \frac{\partial \bar{\varphi}}{\partial r} \Big|_{r=0} = \frac{\partial \bar{\varphi}}{\partial r} \Big|_{r=l_0} = \frac{\partial \bar{A}}{\partial r} \Big|_{r=0} = \frac{\partial \bar{A}}{\partial r} \Big|_{r=l_0} \quad (10.27)$$

(они выполняются с точностью до величин порядка δ^2). Следовательно, $\partial \bar{\varphi} / \partial r = 0$ на протяжении всего реактора. Это значит, что автоколебания во всех точках $r \in [0, l_0]$ происходят синфазно.

С учетом тождества $\partial \bar{\varphi} / \partial r \equiv 0$ первое уравнение системы (10.26) можно использовать для определения стационарного распределения амплитуд:

$$\frac{d^2 \bar{A}}{dr^2} = \frac{2\delta}{D_x + D_y} \bar{A} \left(\frac{\bar{A}^2}{4} - 1 \right). \quad (10.28)$$

Оно имеет два тривиальных решения: $\bar{A} = 0$ и $\bar{A} = 2$ (очевидно, что решение $\bar{A} \equiv 0$ неустойчиво). Остальные решения ищутся из соображений

симметрии системы относительно середины отрезка $[0, l_0]$. В самом деле, разумно ожидать таких решений $\bar{A}(r)$, которые принимают на обоих торцах либо одинаковые значения A_0 , либо на одном конце A_0 , а на другом — $-A_0$. Нахождение таких решений приводит к эллиптическому интегралу

$$\int_{-A_0}^{\bar{A}(r)} \frac{d\bar{A}}{\sqrt{(A_0^2 - \bar{A}^2)(1 - A_0^2/8 - \bar{A}^2/8)}} = \sqrt{\frac{2\delta}{D_x + D_y}} \int_0^r dr. \quad (10.29)$$

Здесь $\bar{A}(r)$ удовлетворяет уравнению (10.28). Константа $A_0 = |\bar{A}(0)| = |\bar{A}(l_0)|$ находится из трансцендентного уравнения

$$\sqrt{\frac{2\delta_0}{D_x + D_y}} l_0 = \frac{2nK(\varkappa)}{\sqrt{1 - A_0^2/8}} = 2n\Psi(A_0), \quad (10.30)$$

где $\varkappa = A_0/\sqrt{8 - A_0^2}$, а $K(\varkappa)$ — полный эллиптический интеграл первого рода ($n = 0, 1, 2, \dots$). На рис. 10.5 построена зависимость $\Psi = \Psi(A_0)$. Зная отношение параметров $2\delta/(D_x + D_y)$ и задавая l_0 , по этому графику можно найти величины A_0 для различных n . Минимальное значение $\Psi_{\min}(A_0)$ равно $\pi/2$. Следовательно, максимально допустимое значение $n_{\max}$, которое находится из формулы (10.30), равно

$$n_{\max} = \frac{1}{\pi} \sqrt{\frac{2\delta}{D_x + D_y}}. \quad (10.31)$$

Оно совпадает с величиной $n_{\max}$, определенной из линейной теории (см. формулу в сноске на стр. 240).

На рис. 10.6 представлены «разрешенные» формы автоколебаний при отношении параметров $\delta/D = 50$ ($D_x = D_y = D$) и $l_0 = 1$ ($n_{\max} = 2$). Если при $n = 1$ полученное решение еще отличается от косинусоиды (показана на рисунке пунктиром), то уже при $n = 2$ отличия от соответствующей косинусоиды практически нет.

Стационарные решения $\bar{A}_n(r)$ были исследованы на устойчивость относительно отклонений различной формы. Аналитически было показано, что если в качестве начальных условий задать одинаковое отклонение концентраций по всей длине l_0 ($n = 0$) и одновременно с ним какой-либо разрешенный тон колебаний $\bar{A}_n(r)$ ($n > 0$), то с течением времени «выживают» лишь колебания, происходящие с амплитудой $\bar{A} \equiv 2$.

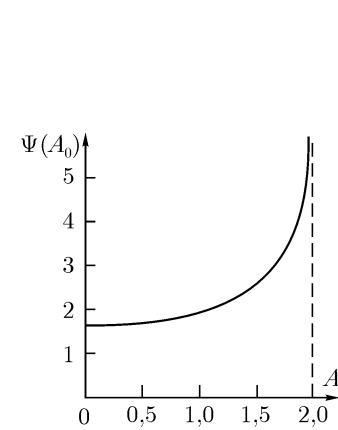


Рис. 10.5. Зависимость функции $\Psi(A_0)$ от амплитуды A_0

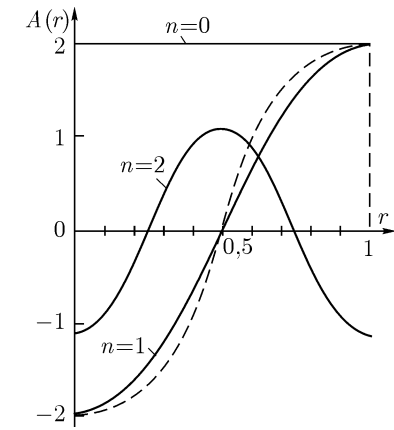


Рис. 10.6. Разрешенные распределения амплитуды в пространстве

Исследования устойчивости и переходных процессов в системе проводились также с помощью моделирования на ЭВМ. В дальнейшем мы неоднократно будем обращаться к машинным моделям распределенных систем и остановимся на этом вопросе подробнее.

§ 5. Жесткое возбуждение

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 $r \in [0, l_0]$ 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; чтобы возбудить в них автоколебания, им нужно сообщить извне «толчок» конечной величины.

На рис. 10.7 приведен типичный портрет простейшей точечной жесткой автоколебательной системы на фазовой плоскости концентраций X и Y . Точка $(\bar{X}_0, \bar{Y}_0)$ — устойчивый фокус; пунктирная кривая — неустойчивый предельный цикл; жирная замкнутая кривая — устойчивый предельный цикл. Для того чтобы возбудить в такой системе автоколебания, нужно,

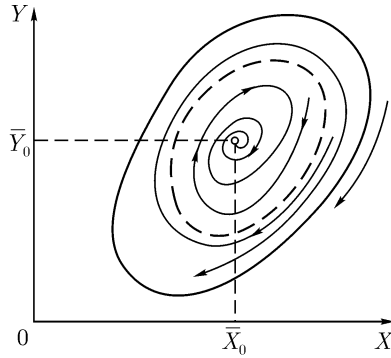


Рис. 10.7. Фазовая плоскость точечной автоколебательной системы с жестким возбуждением

чтобы в результате толчка или же просто при задании начальных условий концентрации X и Y приняли бы значения, лежащие вне неустойчивого предельного цикла.

Если все пространство $[0, l_0]$ заполнено такими жесткими системами, то при определенном выборе начальных условий можно добиться, чтобы отдельные участки реактора были бы возбуждены, в остальных же наблюдались лишь некоторые малые колебания вблизи устойчивой стационарной точки $(\bar{X}, \bar{Y})$. Интуитивно кажется, что при малых коэффициентах диффузии такая картина поведения жесткой системы в пространстве будет устойчивой. Однако сложный математический анализ показывает нетривиальность поведения таких систем¹. Прежде чем переходить к такому анализу, укажем на существование точечных моделей химических автоколебательных систем, у которых при определенном выборе параметров наблюдаются жесткие режимы возбуждения колебаний (см. [42]). По всей видимости, и другие модели химических систем могут иметь одновременно устойчивые и неустойчивые предельные циклы, однако порядок таких систем должен быть высок. В качестве модели системы возьмем одномерный реактор, пространство которого заполнено «точечными» химическими генераторами типа Ван-дер-Поля с жестким режимом самовозбуждения. Связь между генераторами осуществляется за счет диффузии реагирующих веществ. Тогда

¹Мы проведем математическое исследование довольно подробно не только потому, что сама задача представляется весьма интересной, но и потому, что на примере такого анализа будет продемонстрировано «взаимодействие» аналитических методов и машинного моделирования.

уравнения для отклонений концентраций реагирующих веществ от некоторого положительного уровня $\bar{X}$ и $\bar{Y}$ примут вид:

$$\frac{\partial x}{\partial t} = y + D_x \frac{\partial^2 x}{\partial r^2}, \quad \frac{\partial y}{\partial t} = -\omega^2 x - 2(\delta_0 - \delta_2 x^2 + \delta_4 x^4)y + D_y \frac{\partial^2 y}{\partial r^2} \quad (10.32)$$

с граничными условиями типа (10.9). Решение системы уравнений, как и прежде, запишем в виде (10.22). Подставляя (10.22) в (10.32) и (10.9) и усредняя по t , получим укороченные уравнения первого приближения для A и φ :

$$\begin{aligned} \frac{\partial A}{\partial t} &= -A \left(\delta_0 - \frac{1}{4} \delta_2 A^2 + \frac{1}{8} \delta_4 A^4 \right) + \frac{1}{2} (D_x + D_y) \frac{\partial^2 A}{\partial r^2} - \frac{1}{2} (D_x + D_y) A \frac{\partial \varphi}{\partial r}, \\ A^2 \frac{\partial \varphi}{\partial t} &= \frac{1}{2} (D_x + D_y) \frac{\partial}{\partial r} \left(A^2 \frac{\partial \varphi}{\partial r} \right) \end{aligned} \quad (10.33)$$

с граничными условиями (10.27).¹ Из второго уравнения (10.33) и граничных условий следует, что $\bar{\varphi} = \text{const}$. Тогда уравнение для стационарных значений амплитуд примет вид:

$$\frac{1}{2} (D_x + D_y) \frac{d^2 \bar{A}}{dr^2} = \bar{A} \left(\delta_0 - \frac{1}{4} \delta_2 \bar{A}^2 + \frac{1}{8} \delta_4 \bar{A}^4 \right). \quad (10.34)$$

На рис. 10.8 представлен фазовый портрет уравнения (10.34) на плоскости переменных $\bar{A}$, $d\bar{A}/dr$ для различных соотношений между параметрами. Граничным условиям (10.27) удовлетворяют лишь те интегральные кривые уравнения (10.34), которые дважды пересекают ось абсцисс. На рисунке они отмечены пунктиром. «Время» движения по этим интегральным кривым от одной точки пересечения с осью абсцисс до другой должно равняться l/k , где $k = 1, 2, \dots$. Кроме того, уравнению (10.34) удовлетворяют решения $A = 0$ и константы, являющиеся корнями полинома:

$$\delta_0 - (\delta_2/4) \bar{A}^2 + (\delta_4/8) \bar{A}^4 = 0.$$

Эти константы A_I и A_{II} суть амплитуды устойчивого и неустойчивого предельных циклов «точечной» системы уравнений, которая получается из (10.32) при $D_x = D_y = 0$.

На рис. 10.9 представлены графики решений системы (10.33), которые соответствуют различным фазовым траекториям на плоскости $(\bar{A}, d\bar{A}/dr)$.

¹Здесь функции A и φ , так же, как и в уравнениях (10.26), безразмерны.

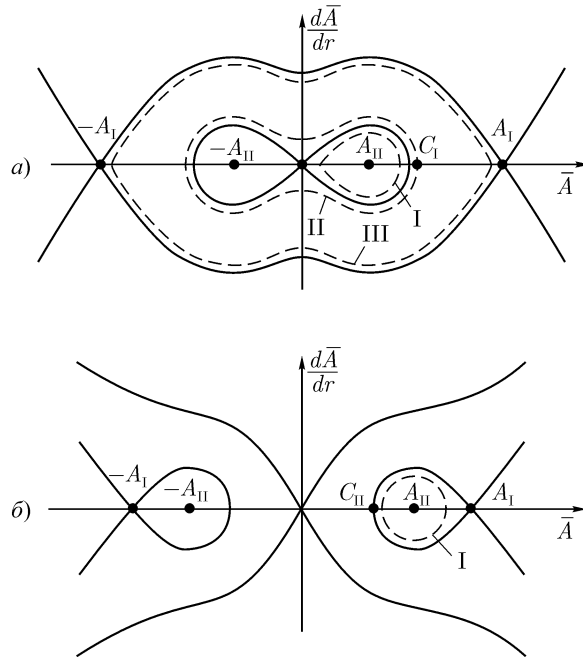
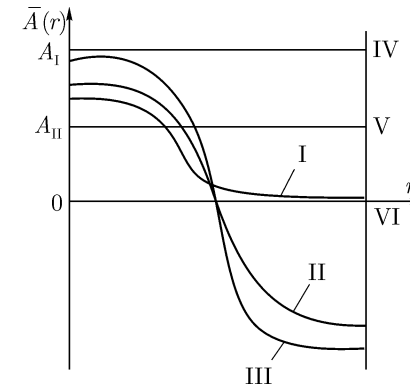


Рис. 10.8. Фазовая плоскость уравнения (10.34)

Пусть выполнено условие $\delta_0 \delta_4 < 3 \frac{\delta_2^2}{32}$ (к этому случаю относится рис. 10.8 а). Это значит, что влияние нелинейного члена высокого порядка $\delta_4 \bar{A}^4/8$ не очень велико. В этом случае в системе возможны знакопеременные решения типа II или III, показанные как на рис. 10.8, так и на рис. 10.9. Качественно они мало отличаются от подобных решений в системе с мягким режимом возбуждения, которые были представлены на рис. 10.6.

Помимо решений типа II и III существуют решения типа I. Эти ступенеобразные решения не меняют знака и, казалось бы, должны соответствовать тому случаю, который и ожидался из физических интуитивных соображений: часть пространства колеблется с конечными амплитудами, а часть не возбуждена. Интересно отметить, что при увеличении нелинейного члена высокого порядка при $3 \frac{\delta_2^2}{32} < \delta_0 \delta_4$ решение типа I становится единствен-

Рис. 10.9. Зависимость $\bar{A}(r)$ для распределенной системы с жестким возбуждением

но возможным решением, отличающимся от константы. Действительно, на фазовой плоскости рис. 10.8 б имеется единственно возможная замкнутая траектория типа I.

Однако более тонкий анализ показывает, что решения типа I не имеют физического смысла. В самом деле, при уменьшении коэффициентов диффузии при $D_x \rightarrow 0$ и $D_y \rightarrow 0$ амплитуды генераторов в возбужденной части пространства должны стремиться к амплитуде предельного цикла A_1 точечной системы, а в невозбужденной части пространства $\bar{A}(r) \rightarrow 0$. Именно это требование не выполнено для решений типа I, так как $\max \bar{A} < C_1 < A_1$ и $\min \bar{A} > C_{II} > 0$.

Следовательно, простые физические соображения и выводы, полученные из анализа решений укороченных уравнений (10.33) первого приближения, противоречат друг другу. Для разрешения этого противоречия был использован метод машинного моделирования. Решение на ЭВМ непосредственно исходной системы уравнений (10.32) конечно-разностным методом показало, что из всех стационарных решений уравнения (10.34) устойчивыми являются лишь два решения IV и VI: $\bar{A} = A_1 = \text{const}$ и $\bar{A} \equiv 0$, т. е. либо синфазное колебание во всех точках с амплитудой «точечного» генератора, либо устойчивое положение равновесия $\bar{A} \equiv 0$. Кроме этого, при определенных значениях коэффициентов диффузии D_x и D_y система уравнений (10.32) имеет ступенеобразные решения с $\max \bar{A}(r) \rightarrow A_1$ и $\min \bar{A}(r) \rightarrow 0$, которые, как уже указывалось, не являются решениями уравнения (10.34) (см. рис. 10.9).

Таким образом, в аналитические решения необходимо было внести поправки. Дело в том, что при достаточно малых коэффициентах диффузии в укороченных уравнениях нельзя удовлетвориться членами первого порядка малости и необходимо учитывать члены второго порядка малости. При этом уравнение для амплитуды не изменится, а уравнение для фазы примет вид

$$A^2 \frac{\partial \varphi}{\partial t} = \frac{1}{2}(D_x + D_y) \frac{\partial}{\partial r} \left(A^2 \frac{\partial \varphi}{\partial r} \right) + \frac{A^2}{\omega} \Phi(A^2), \quad (10.35)$$

где

$$\Phi(A^2) = -\frac{1}{2}\delta_0^2 + \frac{1}{2}\delta_0\delta_2 A^2 - \frac{3}{8}\delta_0\delta_4 A^4 - \frac{7}{64}\delta_2^2 A^4 + \frac{19}{128}\delta_2\delta_4 A^6 - \frac{38}{768}\delta_4^2 A^8.$$

В этом случае $\varphi(r) \neq \text{const}$ и укороченные уравнения для амплитуды и фазы остаются связанными. Зависимость фазы φ от координаты r для ступенеобразных решений является существенной. Она отражает зависимость частоты автоколебаний от амплитуды, которая сказывается на членах второго порядка малости. Найти точные стационарные решения укороченной системы уравнений второго приближения трудно, поэтому мы ограничимся лишь получением оценок для значений величины $D = (D_x + D_y)/2$, при которых в системе возможны ступенеобразные решения.

Предположим, что мы знаем зависимость $\bar{A}(r)$ в стационарном режиме, и пусть она имеет следующий вид:

$$\bar{A}(r) = \begin{cases} \varepsilon \ll A_1 & \text{при } 0 \leq r \leq l_1, \\ A_1 & \text{при } l_1 < r \leq l_0. \end{cases} \quad (10.36)$$

Подставив функцию $\bar{A}(r)$ в уравнение (10.35) и приравняв $\partial \varphi / \partial t = 0$, получим:

$$\bar{A}^2 \frac{\partial \bar{\varphi}}{\partial r} = \frac{2}{D\omega} \int_0^r \bar{A}^2 \Phi(\bar{A}^2) dr. \quad (10.37)$$

При написании (10.37) мы уже учли граничное условие

$$\partial \varphi(t, 0) / \partial r = 0.$$

Проведя интегрирование, вместо (10.37) получим:

$$\frac{\partial \bar{\varphi}}{\partial r} = \begin{cases} \alpha r & \text{при } 0 \leq r < l_1, \\ \alpha l_1 - \beta(r - l_1) & \text{при } l_1 \leq r \leq l_0, \end{cases} \quad (10.38)$$

где

$$\alpha = \frac{2(l_0 - l_1)}{D\omega l_0}(\Phi_1 - \Phi_2), \quad \beta = \frac{2l_1}{D\omega l_0}(\Phi_1 - \Phi_2), \\ \Phi_1 = \Phi(A_1^2), \quad \Phi_2 = \Phi(\varepsilon^2).$$

В этом случае синхронная частота ω_c уже будет отлична от ω . Она находится, если подставить (10.38) во второе граничное условие $\partial \varphi(l_0, t) / \partial r = 0$:

$$\omega_c^2 = \omega^2 - 2\Phi_2 \frac{l_0 - l_1}{l_0} - 2\Phi_1 \frac{l_1}{l_0}. \quad (10.39)$$

Найденную функцию (10.38) подставим в первое уравнение (10.33). Тогда в стационарном режиме получим¹:

$$D \frac{d^2 \bar{A}}{dr^2} = \bar{A} \left[\delta(r) - \frac{1}{4}\delta_2 \bar{A}^2 + \frac{1}{8}\delta_4 \bar{A}^4 \right], \quad (10.40)$$

где

$$\delta(r) = \delta_0 + \frac{D}{2} \left(\frac{\partial \bar{\varphi}}{\partial r} \right)^2$$

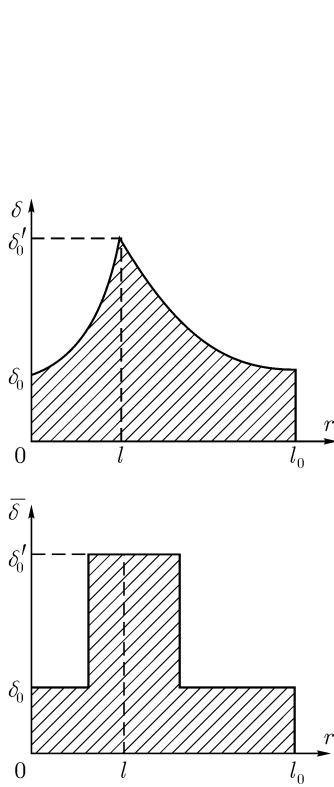
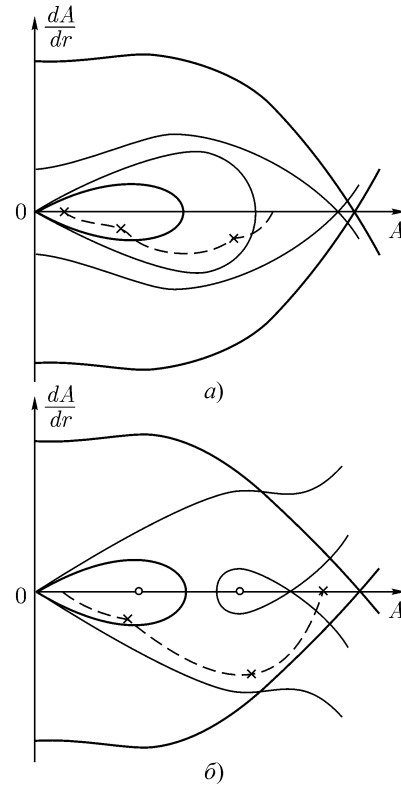
— коэффициент, зависящий от r .

Попробуем оценить, какой должна быть функция $\delta(r)$, чтобы при подстановке ее в уравнение (10.40) мы получили бы решение $\bar{A}(r)$, близкое к решению, взятому в качестве нулевого приближения (10.36). Для приближенных оценок аппроксимируем функцию $\delta(r)$ функцией $\bar{\delta}(r)$ (рис. 10.10). Рассмотрим фазовый портрет системы (10.40).

Пусть $\delta'_0 < 3\delta_2^2/32\delta_4$. Для этого случая на рис. 10.11 а показаны жирными линиями сепаратрисы системы (10.40), в которой $\bar{\delta} = \delta_0$, а тонкими линиями — сепаратрисы для случая $\bar{\delta} = \delta'_0$.² Изображающая точка движется по пунктирной кривой. Начало ее движения приходится на область, где еще $\bar{\delta} = \bar{\delta}_0$, а затем происходит переключение системы и $\bar{\delta}$ становится равным δ'_0 . Из рассмотрения этой траектории ясно, что амплитуда $\bar{A}(r)$ в системе не может быть больше некоторой константы M , так что $\bar{A}(r) < M < A_1$. Следовательно, если выполняется неравенство $\delta'_0 < 3\delta_2^2/32\delta_4$, мы никак не

¹Заметим, что качественное исследование стационарной системы должно проводиться не на плоскости переменных $(\bar{A}, d\bar{A}/dr)$, а в пространстве $(\bar{A}, d\bar{A}/dr, d\bar{\varphi}/dr)$. Кроме того, следует подчеркнуть, что положение изображающей точки на ее траектории движения в плоскости $(\bar{A}, d\bar{A}/dr)$ или в пространстве $(\bar{A}, d\bar{A}/dr, d\bar{\varphi}/dr)$ зависит не от времени t , а от координаты r как от параметра.

²Эти же сепаратрисы указаны на рис. 10.8 для случая $\bar{\delta} = \delta_0$ — кривые I и III, а для случая $\bar{\delta} = \delta'_0$ — кривая II.

Рис. 10.10. Функции $\delta(r)$ и $\bar{\delta}(r)$ Рис. 10.11. Фазовая плоскость $(A, dA/dr)$ для системы с переключением. а) $\delta_0' < 3\frac{\delta_2^2}{32\delta_4}$; б) $4\frac{\delta_2^2}{32\delta_4} > \delta_0' > 3\frac{\delta_2^2}{32\delta_4}$

получим решение в форме, в которой мы его сначала предположили, а именно, в виде (10.36).

Пусть теперь

$$4\frac{\delta_2^2}{32\delta_4} > \delta_0' > 3\frac{\delta_2^2}{32\delta_4}.$$

Тогда фазовая плоскость представляется картиной на рис. 10.11 б. Она принципиально отличается от рис. 10.11 а. Действительно, в предыдущем случае фазовая картина при переключении параметра $\bar{\delta}$ топологически не меняется — обе сепаратрисы остаются замкнутыми и изображающая точка не может выйти из внутренней петли. В случае рис. 10.11 б «малая петля» размыкается при скачке $\bar{\delta}$ и изображающая точка выходит на «оперативный простор». Поэтому, когда $\bar{\delta}$ снова принимает значение δ_0 , изображающая точка может оказаться на оси OA в непосредственной близости от точки A_1 , соответствующей амплитуде устойчивого предельного цикла.

Следовательно, для того чтобы уравнение (10.40) могло иметь решение, близкое к начальному приближению, нужно, чтобы $\delta_0' \geq 3\delta_2^2/32\delta_4$, или

$$\delta_0 + \frac{4(l_0 - l_1)^2 l_1^2}{D^2 \omega^2 l_0^2} (\Phi_1 - \Phi_2)^2 \geq \frac{3}{32} \frac{\delta_2^2}{\delta_4}. \quad (10.41)$$

Получаемые из неравенства (10.41) значения коэффициента диффузии $D_* > D$ можно рассматривать лишь как довольно грубую оценку области коэффициентов диффузии D , при которых система (10.32) имеет ступенеобразные решения. Контрольные просчеты на ЭВМ дали совпадающие значения критических коэффициентов диффузии.

Рассмотрим результаты исследования на ЭВМ устойчивости ступенеобразного решения. Оказывается, что ступенеобразные решения неустойчивы к возмущениям, сдвигающим их фронт вдоль координаты r . Такая неустойчивость более всего соответствует безразличному состоянию равновесия. В фазовом пространстве переменных $(A, dA/dr, d\bar{\varphi}/dr)$ это, по всей видимости, соответствует семейству замкнутых траекторий. На примере ступенеобразных решений хорошо видна принципиальная разница между непрерывными и соответствующими им дискретными системами. Так, в дискретной системе, для того чтобы сместить фронт ступенеобразного решения на одну ячейку, необходимы конечные (большие некоторого порогового значения) возмущения. В непрерывной системе даже сколь угодно малые возмущения вызывают тоже малые смещения фронта. Порог в первом случае обусловлен дискретностью системы.

Итак, в автоколебательной системе с жестким режимом самовозбуждения, которая является моделью химической реакции, протекающей в одномерном пространстве, можно наблюдать три физически реализуемых режима. Первый, когда все точки пространства совершают синхронные колебания с амплитудой автоколебаний «точечного» генератора. Второй, когда все точки пространства находятся в положении равновесия, автоколебаний нет. И, наконец, третий, «квазиустойчивый» режим, когда часть простран-

ства совершает автоколебания с амплитудой, близкой к амплитуде «точечного» генератора, а в другой части пространства наблюдаются вынужденные колебания.

Из §§ 4 и 5 можно сделать следующий вывод. В распределенных автоколебательных системах как с мягким, так и с жестким возбуждением не существует устойчивых решений типа «стоячих» волн помимо нулевого тона. Следовательно, подобные системы не могут быть непосредственно использованы в химии и биологии для описания различных стационарных пространственных неоднородностей. Однако, помимо рассмотренных режимов, в них возможно распространение волн Тьюринга, представляемых в виде (10.13). В частности, такие волны с конечными амплитудами могут существовать в кольцевых реакторах [35]. Важно отметить, что при особых соотношениях между собственной частотой колебаний в точечной системе, длиной волны возмущения и коэффициентом диффузии в распределенной системе возникает неустойчивость типа «седла» [см. условия (10.16)], которая, как будет показано ниже, может привести к образованию диссипативных структур.

§ 6. Диссипативные структуры

Распределенные системы, состоящие из бесконечного числа одинаковых взаимодействующих нелинейных осцилляторов или триггеров (и в этом смысле пространственно однородные), могут иметь стабильные и не зависящие от времени пространственно неоднородные решения. Впервые на возможность появления подобных решений обратил внимание Тьюринг [15]. Пригожин и его сотрудники также занимались изучением таких режимов [47, 49] и ввели специальный термин — диссипативные структуры (далее: ДС), который мы и будем использовать¹.

ДС в определенном смысле аналогичны автоколебательным решениям в автономных точечных моделях. Действительно, ДС обладают трансляционной инвариантностью. Это означает, что в безграничном пространстве можно осуществить сдвиг решения на произвольный отрезок. Точно так же можно осуществить сдвиг автоколебательного решения во времени. Если пространственно однородное решение и ДС оказываются неустойчивыми относительно временных возмущений, в пространстве могут возникнуть,

¹Происхождение термина можно пояснить следующим образом. В консервативных системах необратимый переход от пространственно однородного распределения к пространственно неоднородному невозможен в силу обратимости процесса во времени. Термин ДС подчеркивает принципиальную необратимость процесса их образования.

вообще говоря, непериодические структуры, которые уже не обладают свойством трансляционной инвариантности.

В биологии ДС играют весьма важную роль. Образование экологических ниш и пространственное разделение видов можно трактовать как образование ДС. Правда, при этом большое значение имеют внешние факторы: рельеф местности, климат и т. п. Поэтому свойства автономных моделей иногда не очень существенны. Процессы дифференциации ткани, образования мембран, морфогенез также связаны с возникновением ДС. Мы обсудим математическую модель одного из упомянутых процессов — дифференциации тканей. Основные черты дифференциации уже обсуждались выше в гл. 5, сейчас напомним лишь наиболее важные для последующего изложения ее свойства.

Уже упоминалось, что после достижения уровня компетенции однородная ткань «расслаивается», т. е. образуются две группы клеток, работающих в разных режимах. Как правило, это разделение весьма четкое; клетки, работающие в промежуточных режимах, практически отсутствуют. В течение процесса дифференциации возникают волны организации (см. § 1 главы 14), механические напряжения и волны деформации [50]. Наряду с этим наблюдаются случаи, когда характер будущей структуры (число и расположение слоев) намечается сразу и затем не изменяется, а лишь углубляется, т. е. границы между слоями остаются неподвижными, но с течением времени увеличивается разница между клетками, работающими в разных режимах.

Процесс дифференциации весьма видоспецифичен. Это значит, что при одинаковых условиях (в частности, примерно одинаковых размерах оплодотворенной яйцеклетки) из икринки лягушки возникает ДС, характерная для лягушки, а из икринки рыбы — ДС рыбы. Общий вид и масштаб ДС в этом случае определяются, в первую очередь, собственными свойствами самой системы и ее параметрами и в меньшей степени — внешними условиями.

Теперь сформулируем основные вопросы, на которые должна «ответить» модель.

1. При каких условиях возникает ДС?
2. При каких условиях размеры и характер ДС определяются внутренними параметрами системы, а не граничными (внешними) условиями?
3. Когда возникает четкая дифференциация и повышается устойчивость к внешним воздействиям?

При этом модель должна обладать богатыми возможностями, ибо разнообразие наблюдаемых ДС достаточно велико. Начнем рассмотрение с известной модели Тьюринга¹.

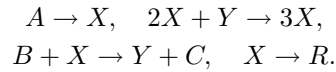
¹В принципе, ДС могут быть получены и на модели Ван-дер-Поля (10.17).

Аналитически условия существования ДС в модели Тьюринга были исследованы П. Гленсдорфом и И. Пригожиным [49] и М. С. Поляковой [44, 45]. Приведем основные результаты этих исследований, следуя работам [44, 45], так как они методически неразрывно связаны с нашим изложением.

Уравнения Тьюринга имеют следующий вид:

$$\begin{aligned}\frac{\partial X}{\partial t} &= A + X^2 Y - (B + 1)X + D_X \frac{\partial^2 X}{\partial r^2}, \\ \frac{\partial Y}{\partial t} &= BX - X^2 Y + D_Y \frac{\partial^2 Y}{\partial r^2}.\end{aligned}\quad (10.42)$$

Точечная система уравнений Тьюринга соответствует следующей схеме гипотетических реакций с автокаталитической стадией:



Здесь A и B — исходные вещества, C и R — продукты, X , Y — промежуточные вещества. Считается, что концентрации исходных веществ A и B поддерживаются постоянными.

Граничные условия даются формулами (10.9).

Соответствующая (10.42) точечная модель имеет одну особую точку с координатами

$$\bar{X} = A, \quad \bar{Y} = B/A,$$

устойчивую при $B < 1 + A^2$. Если $B > 1 + A^2$, то особая точка $\bar{X}$, $\bar{Y}$ становится неустойчивой и у точечной системы появляется устойчивый предельный цикл. Если величина B лишь немного превышает бифуркационный порог, то автоколебания в системе Тьюринга носят квазигармонический характер. Так же, как мы это делали в § 3 настоящей главы, будем искать условия потери устойчивости однородного по пространству решения (10.42) $\bar{X}(r) = A$ и $\bar{Y}(r) = B/A$. Линеаризуем систему (10.42) относительно малых отклонений

$$\xi = Z - A \quad \text{и} \quad \eta = Y - B/A.$$

Решение линеаризованной системы ищем в виде:

$$\xi(t, r) = C_1 \exp(pt + i2\pi r/\lambda), \quad \eta(t, r) = C_2 \exp(pt + i2\pi r/\lambda). \quad (10.43)$$

Величины p и $2\pi/\lambda$ связаны квадратным уравнением типа (10.14), с помощью которого можно определить характер устойчивости особой точки

для различных длин волн. Если характеристическое уравнение (10.14) имеет два действительных корня, причем один из них $p_1 < 0$, а второй $p_2 > 0$, то линеаризованная относительно малых $\xi(t, r)$ и $\eta(t, r)$ вблизи $\bar{X}$ и $\bar{Y}$ система (10.42) будет иметь особую точку типа седла. Условие существования седла выполняется при

$$B \geq 1, \quad D_X \leq D_Y(1 - \sqrt{B})^2/A^2. \quad (10.44)$$

Соответственно, границы области волновых чисел $2\pi/\lambda$, определяющей седло, даются равенством:

$$\begin{aligned}u_{1,2} &= \left(\frac{2\pi}{\lambda_{1,2}}\right)^2 = \\ &= \frac{1}{2D_X D_Y} \{[(B-1)D_Y - D_X A^2] \pm \sqrt{[(B-1)D_Y - D_X A^2]^2 - 4A^2 D_X D_Y}\}.\end{aligned}\quad (10.45)$$

Именно в этой области «седла» возможны периодические в пространстве и не зависящие от времени решения, или ДС, для системы (10.42).

Оценку формы ДС получим следующим образом. Будем искать ДС в виде:

$$\begin{aligned}\bar{X}(r) &= a_1 + a_2 \cos(2\pi r/\lambda), \\ \bar{Y}(r) &= b_1 + b_2 \cos(2\pi r/\lambda) + c_2 \sin(2\pi r/\lambda).\end{aligned}\quad (10.46)$$

Подставляя (10.46) в (10.42) и пренебрегая высшими пространственными модами, можно получить алгебраические уравнения для коэффициентов a_1 , a_2 , b_1 , b_2 , c_2 . Ввиду громоздкости этих выражений мы их здесь не приводим. В качестве примера на рис. 10.12 приведён результат расчета «амплитуд» b_1 , a_2 , b_2 при конкретных значениях параметров $B = 5,2$; $A = 2$; $D_Y = 0,41$; $D_X = 0,0672$ ($a_1 \equiv A$ и $c_2 \equiv 0$) [45].

Вопрос об устойчивости ДС обсудим ниже, а сейчас отметим две интересные особенности ДС. Во-первых, амплитуды a_2 и b_2 имеют противоположные знаки. Это значит, что концентрации веществ X и Y находятся в «противофазе», т. е. максимуму X соответствует минимум Y и наоборот. Этим ДС напоминают известные «кольца Лизеганга». Вторая особенность ДС заключается в том, что амплитуды a_2 и b_2 на правой границе области самовозбуждения ($2\pi/\lambda_1$) нарастают плавно от нулевых значений. Это означает, что для волновых чисел, близких к $2\pi/\lambda_1$, неоднородные решения в виде (10.46) не сильно отличаются от стационарного однородного решения. На другой границе области самовозбуждения при $2\pi/\lambda \sim 2\pi/\lambda_2$ амплитуды ДС скачком принимают далекие от нуля значения.

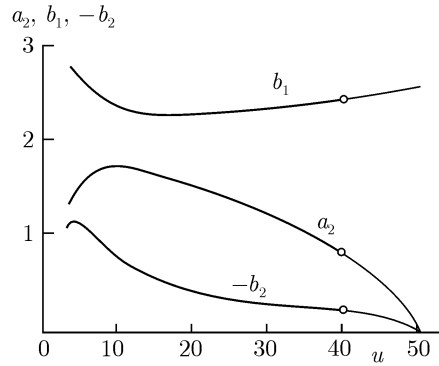


Рис. 10.12. Зависимость «амплитуд» диссипативных структур от $u = (2\pi/\lambda)^2$

Граничным условиям (10.9) будут удовлетворять не все возможные решения, а лишь те, для которых $2\pi/\lambda = \pi n/l_0$ ($n = 1, 2, 3, \dots$).

Устойчивость ДС исследовалась следующим образом. Предполагалось, что $\bar{X}(r)$ и $\bar{Y}(r)$, выраженные формулами (10.46), испытывают малые возмущения:

$$\xi(t, r) = \sum_{j=0}^n \xi_j(t) \cos(j2\pi r/\lambda), \quad \eta(t, r) = \sum_{j=0}^n \eta_j(t) \cos(j2\pi r/\lambda).$$

Подставляя возмущенные решения

$$\tilde{X}(t, r) = \bar{X}(r) + \xi(t, r), \quad \tilde{Y}(t, r) = \bar{Y}(r) + \eta(t, r)$$

в уравнения (10.42), получим $2n$ обыкновенных линейных дифференциальных уравнений для $\xi_j(t)$ и $\eta_j(t)$. Исследование этой системы уравнений на устойчивость сводится к исследованию знаков действительных частей собственных чисел соответствующей характеристической матрицы ранга $2n$.

В работе [45] исследование устойчивости ограничилось лишь случаем $n = 1$. Несмотря на это, оно позволило сделать важный качественный вывод: при росте параметра B устойчивость ДС нарушается и возникают синхронные автоколебания при всех $r \in [0, l_0]$. Были проведены также исследования ДС с помощью прямого машинного эксперимента на ЭВМ, т. е. непосредственно решались уравнения (10.42) методом сеток. Проведенные

расчеты показали, что ДС с длинами волн, близкими к границе самовозбуждения, как правило, неустойчивы, в то время как при $\frac{2\pi}{\lambda_1} \ll \frac{2\pi}{\lambda} \ll \frac{2\pi}{\lambda_2}$ наблюдались устойчивые ДС. Приведенное неравенство можно рассматривать как условие возникновения ДС, а если учесть и выражения (10.44), (10.45), то получим условие

$$D_X \ll D_Y.$$

При этом

$$\lambda_{\min}^2 = (2\pi)^2 D_X / (B - 1), \quad \lambda_{\max}^2 = (2\pi)^2 D_Y (B - 1) / A^2.$$

Отметим, что из этих чисел наименьшее имеет порядок двумерного максимального объема полного смешения (далее: МОПС) (см. также конец главы 14).

Результаты исследования модели Тьюринга можно сформулировать следующим образом.

1. Для возникновения ДС необходимо, чтобы а) коэффициенты D_X и D_Y были существенно различны, б) параметры A и B были не очень далеки от бифуркационных значений. Ширина слоев ДС при этих условиях того же порядка, что и размеры МОПС.

2. В рамках линейного приближения ширина слоя может варьировать в пределах от $\lambda_{\min}$ до $\lambda_{\max}$ в зависимости от начального возмущения. Есть основания утверждать, что при учете нелинейных членов устойчивой окажется только одна вполне определенная ДС, для которой реальная часть характеристического числа максимальна. В этом случае границы слоев определяются внутренними параметрами модели и не зависят от внешнего возмущения.

3. В линеаризованной системе границы между слоями не резкие [распределения описываются выражениями (10.46)]. То же, по-видимому, имеет место и в нелинейной модели, когда значения параметров A и B близки к бифуркационным, т. е. во всей области существования ДС. Поэтому разнообразие возможных ДС в модели Тьюринга не очень велико.

§ 7. Диссипативные структуры в системе связанных триггеров

Сперва в качестве модели точечной реакции возьмем систему (5.17). Пусть параметр $L > 2$ (см. § 2 главы 5) таков, что система имеет триггерный

характер, т. е. допускает три устойчивых состояния равновесия. С учетом диффузии продуктов x_1 и x_2 уравнения (5.17) примут вид (при $m = 2$)¹:

$$\begin{aligned}\frac{\partial x_1}{\partial t} &= \frac{L}{1+x_2^2} - x_1 + D_{x_1} \frac{\partial^2 x_1}{\partial r^2}, \\ \frac{\partial x_2}{\partial t} &= \frac{L}{1+x_1^2} - x_2 + D_{x_2} \frac{\partial^2 x_2}{\partial r^2}.\end{aligned}\quad (10.47)$$

Так же, как и в модели Тьюринга, в качестве граничных условий воспользуемся выражениями (10.9) или (10.10).

Система (10.47) имеет три пространственно однородных стационарных решения:

$$\begin{aligned}1) \quad \bar{x}_{1,2} &= (L/2) \pm \sqrt{(L/2)^2 - 1}, \\ 2) \quad \bar{x}_{1,2} &= (L/2) \mp \sqrt{(L/2)^2 - 1}, \\ 3) \quad \bar{x}_1 &= \bar{x}_2 = \bar{x}_0.\end{aligned}\quad (10.48)$$

Величина $\bar{x}_0$ в третьей формуле является положительным корнем уравнения: $\bar{x}_0^3 + \bar{x}_0 - L = 0$.

Исследуем пространственно однородные решения (10.48) на устойчивость. Для этого воспользуемся процедурой, описанной в § 2, и линеаризуем систему (10.47) около исследуемого решения. Тогда уравнения для малых отклонений $\xi(t, r)$, $\eta(t, r)$ от стационарных концентраций $\bar{x}_{1,2}$ запишутся следующим образом:

$$\begin{aligned}\frac{\partial \xi}{\partial t} &= -\xi - k_2 \eta + D_{x_1} \frac{\partial^2 \xi}{\partial r^2}, \\ \frac{\partial \eta}{\partial t} &= -k_1 \xi - \eta + D_{x_2} \frac{\partial^2 \eta}{\partial r^2}.\end{aligned}\quad (10.49)$$

Здесь

$$k_i = 2L\bar{x}_i / (1 + \bar{x}_i)^2 \quad (i = 1, 2).$$

Как и прежде, возмущения будем искать в виде (10.43). Тогда $p_{1,2}$ определяются по формуле:

$$p_{1,2} = -1(D_{x_1} + D_{x_2}) \frac{u}{2} \pm \sqrt{(D_{x_1} - D_{x_2})^2 \frac{u^2}{4} + k_1 k_2}. \quad (10.50)$$

¹Здесь используются уже безразмерные переменные и характерное время принято равным единице. Напомним, что продукты x_1 и x_2 синтезируются по схеме Жакоба-Моно и их концентрации пропорциональны концентрациям соответствующих ферментов E_1 и E_2 .

Исследование знака действительных частей $p_{1,2}$ показывает, что решения (1) и (2) из (10.48) устойчивы к малым возмущениям с любой длиной волны. Симметричное решение (3) неустойчиво к возмущениям с длиной волны

$$\lambda^2 \geq \lambda_*^2 = \frac{2\pi^2[-D_{x_1} - D_{x_2} + \sqrt{(D_{x_1} - D_{x_2})^2 + 4D_{x_1}D_{x_2}k_1k_2}]}{1 - k_1k_2}. \quad (10.51)$$

На рис. 10.4 а (стр. 238) представлена качественная картина зависимости $\text{Re } p_{1,2}$ от параметра $u = (2\pi/\lambda)^2$ для однородных решений (1) и (2), а на рис. 10.4 б — соответствующая зависимость для решения (3), причем значение $u_1 = (2\pi/\lambda_*)^2$. Здесь рис. 10.4, графики которого построены при исследовании устойчивости системы (10.14), записанной в общем виде, используется для анализа конкретной триггерной системы.

Отметим, что λ_* по порядку величины совпадает с размерами МОПС (в данном случае, поскольку $T \sim 1$, $r_{\text{МОПС}} \sim \sqrt{D}$). При стремлении D_{x_1} и D_{x_2} к нулю λ_* также стремится к нулю; это означает, что система неустойчива по отношению к любым возмущениям. Смысл этого прост: при нулевых коэффициентах диффузии мы имеем совокупность одинаковых клеток, симметричные состояния которых неустойчивы. При наличии диффузии устойчивость решений, описывающих симметричные состояния, по отношению к малым возмущениям повышается. Это также естественно, так как обмен метаболитами затрудняет переключение двух соседних клеток в разные режимы. Оказывается возможным переключение лишь сразу целых областей, размеры которых порядка размеров МОПС.

Это значит, что, помимо однородных решений типа (1), (2) или (3), система (10.47) может иметь пространственно-периодические, не зависящие от времени решения типа (10.46), которые характеризуются «длиной волны» λ . Изучение устойчивости таких решений проводилось с помощью ЭВМ при различных видах граничных условий:

$$\begin{aligned}\left. \frac{\partial \xi}{\partial r} \right|_{r=0} &= s_1 - \tilde{k}_1 \xi, & \left. \frac{\partial \eta}{\partial r} \right|_{r=0} &= s_2 - \tilde{k}_2 \eta; \\ \left. \frac{\partial \xi}{\partial r} \right|_{r=l} &= s_1 - \tilde{k}_3 \xi, & \left. \frac{\partial \eta}{\partial r} \right|_{r=l_0} &= s_2 - \tilde{k}_4 \eta.\end{aligned}\quad (10.52)$$

Такой вид граничных условий означает, что в общем случае через торцы с координатами $r = 0$ и $r = l_0$ одномерный реактор сообщается с резервуарами, в которых поддерживаются постоянные концентрации x_1^0 и x_2^0 , равные $s_1/\tilde{k}_1$ и $s_2/\tilde{k}_2$.

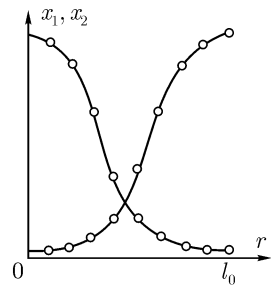


Рис. 10.13. Неустойчивая диссипативная структура в системе распределенных генетических триггеров

устойчивых решений, соответствующих ДС. Если модель учитывает только обмен метаболитами, то каждая клетка стремится переключить соседнюю в свой режим.

Иная ситуация возникает в модели, учитывающей обмен не только метаболитами, но и субстратами. В этом случае влияние каждой клетки на соседнюю будет двояким. Поясним это. Например, пусть одна из клеток работает в одном из двух устойчивых режимов (для определенности — в режиме 1). Тогда, с одной стороны, диффузия продуктов будет способствовать переключению соседних клеток также в режим 1. С другой стороны, диффузия субстратов будет действовать в обратном направлении, поскольку соседние клетки будут обедняться субстратом, необходимым для поддержания режима 1. Таким образом, вопрос о том, в каком именно режиме будет работать та или иная клетка, решается в результате конкуренции двух видов воздействия — специфического (через диффузию продуктов E) и неспецифического (через диффузию субстратов S).

Система уравнений, описывающая обмен как субстратами, так и метаболитами, достаточно сложна. Поэтому мы не будем ее выписывать и проводить аналитические исследования. Приведем лишь результаты, полученные на ЭВМ методом сеток [46]. Как и в предыдущем случае, все одномерное пространство заменялось десятью «клетками», связанными между собой последовательно. Начальные условия задавались следующим образом: во всех клетках, кроме одной (крайней), триггеры находились в неустойчивой средней точке. Такие начальные условия соответствуют равномерному

Расчеты проводились при избранных значениях параметров: $L = 10$, $D_{x_1} = D_{x_2} = 1$, $l_0 = 10$. При $s_i = \tilde{k}_i = 0$ (реактор с непроницаемыми торцами или реактор в виде замкнутого кольца) система (10.47) не имеет устойчивых пространственно-периодических, не зависящих от времени, решений. Одно из возможных неустойчивых решений изображено на рис. 10.13. В результате флуктуаций система приходит к одному из устойчивых пространственных однородных решений $\bar{x}_1$ или $\bar{x}_2$ [см. (10.48)]. Тот же результат возникает и в случае, когда s_i и $\tilde{k}_i$ не равны нулю, но одинаковы ($s_1 = s_2$, $\tilde{k}_1 = \tilde{k}_2$). Устойчивыми оказываются только пространственно однородные решения (1) и (2) в (10.48). Можно сказать, что модель (10.47) при «простых» краевых условиях вообще не имеет

распределению всех метаболитов в первоначальной «ткани». Все процессы при этом протекают с малой интенсивностью, поскольку в неустойчивой точке концентрации метаболитов малы. В крайней клетке задавались начальные условия, не обязательно соответствующие одному из устойчивых состояний триггера. Начальные концентрации выбирались такими, чтобы изображающая точка на фазовой плоскости лишь несколько отклонялась от сепаратрисы. Это отклонение можно интерпретировать как слабое действие какого-либо фактора (специфического или неспецифического). Коэффициенты диффузии как субстратов, так и продуктов варьировались.

Полученные результаты можно сформулировать следующим образом.

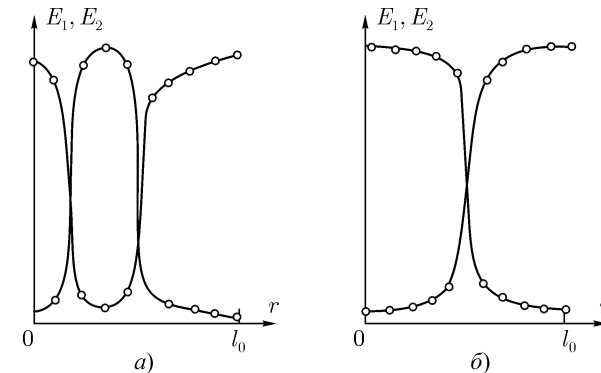


Рис. 10.14. Стационарные распределения концентраций ферментов $E_1, E_2 \sim x_1, x_2$ при малых (а) и больших (б) значениях коэффициентов диффузии

В зависимости от соотношения коэффициентов диффузии могут получиться различные структуры. На рис. 10.14 а для иллюстрации представлена многослойная ДС для распределения концентраций ферментов $E_1 \sim x_1$ и $E_2 \sim x_2$ (три слоя), соответствующая малым коэффициентам D_{x_1} , D_{x_2} , D_{S_1} и D_{S_2} . Времена установления структуры в этом случае сравнимы или несущественно больше характерного времени триггеров τ (§ 2 главы 5). На рис. 10.14 б показана двуслойная структура, возникающая при весьма больших коэффициентах диффузии, когда времена диффузии на 2–3 порядка меньше τ . Процесс дифференциации занимает время порядка 50τ и более. Обращает на себя внимание характер переходного процесса. В отличие от модели Тьюринга процесс не сопровождается волнами и перемещениями границ раздела. Будущие границы намечаются сразу (за время порядка вре-

мени диффузии). Затем более медленно (за время 50τ) амплитуды E_1 и E_2 на соответствующих участках ползут либо вверх, либо вниз.

В принципе, в рассматриваемой модели мыслимы структуры как весьма многослойные (каждый «слой» состоит из одной клетки), так и монослойные (вся ткань или цепочка клеток работает в одном режиме и дифференциации нет). Возможны также и промежуточные случаи. Первая структура образуется, если диффундируют только субстраты. При этом каждая клетка переключает соседние в противоположный режим. Вторая структура образуется, если диффузия продуктов очень велика. В многоклеточных структурах каждая клетка, находящаяся уже в дифференцированной ткани, обладает большей устойчивостью к внешним воздействиям, нежели единичная клетка. Например, специфический импульс, достаточный для переключения единичной клетки или единичного триггера, не вызывает переключения клетки, находящейся в окружении подобных клеток. То же имеет место и при неспецифическом воздействии.

Причина этого в следующем. При попытке перевести клетку, окруженную такими же клетками, в другой режим действуют два дополнительных фактора по сравнению с одиночной клеткой: во-первых, диффузия «своего» продукта из окружающей среды в клетку и, во-вторых, увеличение концентрации «своего» субстрата. Оба этих фактора стремятся вернуть клетку (или триггер) в тот режим, в котором она находилась.

Обсудим теперь вопрос о том, какую роль играют место приложения и направление первичного толчка. В безграничной среде все решения получаются друг из друга сдвигом на любые расстояния и имеют равное право на существование. Это прямо следует из трансляционной инвариантности исходной системы. Какое из этих решений реализуется — зависит от места приложения и характера возмущений. Однако относительное расположение слоев и их размеры от первичного возмущения не зависят, они определяются внутренними параметрами самой системы.

В ограниченных системах при фиксированных граничных условиях имеется по крайней мере два равноправных решения, зеркально-симметричных по отношению друг к другу. Какие из них осуществляются — также зависит от возмущения. Однако в остальном весь вид ДС весьма мало чувствителен к первоначальному возмущению и зависит от внутренних параметров.

Можно подвести следующий итог.

1. В системе из распределенных триггеров ДС возникают, если взаимное влияние соседних клеток двояко: имеются факторы, способствующие переключению как в «свой», так и в «чужой» режим. Разнообразие возможных ДС в этом случае достаточно велико.

2. Характер возникающих ДС определяется, в основном, внутренними параметрами системы и в значительно меньшей степени — внешними возмущениями.

3. Границы между слоями ДС весьма резкие; практически отсутствуют клетки, работающие в промежуточных режимах.

В описании процесса дифференциации ткани триггерные распределенные системы обладают более широкими возможностями, чем колебательные. Однако для описания всей совокупности явлений необходимы и те, и другие. Подчеркнем, что в обоих случаях характер образующихся ДС определяется внутренними параметрами и в меньшей степени — внешними возмущениями. Это важно для понимания механизма кодирования и управления развитием организма, и по этому поводу можно повторить все сказанное в главе 5.

ГЛАВА 11

Синхронизация автоколебаний в пространстве

§ 1. Неоднородные распределенные автоколебательные 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 (10.4) не зависели от координаты $r \in [0, l_0]$.

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 также образует некоторую «распределенную систему» с параметрами, зависящими от координаты.

Заранее можно сказать, что если у многих автоколебательных систем частоты отличаются друг от друга «немного» 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 или же как синхронизируются между собой два-три автогенератора. Постановка задачи о взаимодействии и взаимной синхронизации многих или целого континуума автоколебательных систем возникла сравнительно недавно. Она была вызвана, во-первых, необходимостью рассматривать так называемые «многомодовые режимы» различных квантовых генераторов и, во-вторых, потребностями биофизиков и биохимиков, которые активно стали интересоваться явлением синхронизации [1–3].

Приведем характерный пример ситуации в биохимии, когда явления синхронизации играют не последнюю роль.

Оказывается, что способность мышечных тканей к синхронизации сокращений отдельных волокон связана со способностью мышечного белка актомиозина к синхронным автоколебаниям, которые наблюдаются в целых объемах *in vitro*. Хотя математических моделей таких синхронных колебаний пока не создано, уместно описать здесь основные черты этого интереснейшего явления. Многолетние исследования С. Э. Шноля и его сотрудников дали большое число примеров таких колебаний [4, 5].

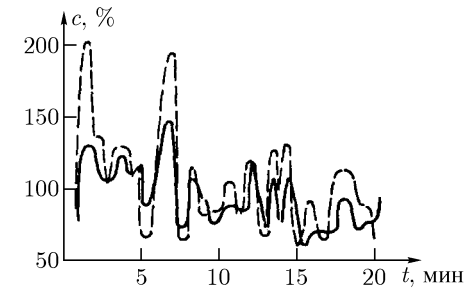


Рис. 11.1. Колебания АТФ-азной активности в растворе актомиозина [5]

На рис. 11.1 приведена типичная кривая колебаний АТФ-азной активности в растворе актомиозина. По оси ординат отложена экспериментально определенная концентрация отщепленного неорганического фосфата в процентах к среднему арифметическому. Сплошная кривая — содержание неорганического фосфата после 6 мин инкубации с АТФ, пунктирная кривая — то же после 12 мин инкубации.

Колебания активности белка сопровождаются изменениями его адсорбционной способности¹. Переход молекул актомиозина из одного состояния в другое происходит синхронно во всем объеме. Интересно, что если часть раствора актомиозина переносится в другой сосуд, то синхронные колебания происходят как в первом, так и во втором сосуде, причем разности фаз между колебаниями в обоих сосудах сохраняются долгое время. Такие колебания С. Э. Шноль называет *конформационными*.

¹ В работах [6, 7] осуществлена попытка создать теорию механических колебаний отдельных молекул ферментов. Природа связи между отдельными колеблющимися молекулами остается до конца не выясненной.

Прежде чем формулировать задачи математического моделирования синхронно протекающих кинетических автоколебаний, сделаем одно важное и почти очевидное утверждение. Всякое проявление химических или биохимических автоколебаний, наблюдаемое в макрообъемах, возможно лишь при наличии синхронизации колебаний, происходящих в различных частях этого объема.

Итак, рассмотрим математическую модель, которая описывается уравнениями типа (10.17):

$$\begin{aligned}\frac{\partial x}{\partial t} &= y + D_x \frac{\partial^2 x}{\partial r^2}, \\ \frac{\partial y}{\partial t} &= +2\delta[1 - \delta'(r)x^2]y - \omega^2(r)x + D_y \frac{\partial^2 y}{\partial r^2}.\end{aligned}\quad (11.1)$$

Параметр $\omega(r)$, определяющий собственную частоту точечной автоколебательной системы, зависит от координаты r . Вместе с r меняется также параметр $\delta'(r)$, от которого зависит амплитуда точечного генератора.

Хотя уравнения (11.1) являются простейшими, их анализ позволяет выяснить главные черты явления синхронизации автоколебаний и их пространственной организации.

Нелинейные уравнения в частных производных с коэффициентами, зависящими от координаты r , «в лоб» не решаются. Поэтому воспользуемся представлением непрерывного по r одномерного пространства в виде отдельных «отсеков» или элементарных объемов с полным внутренним перемешиванием, связанных между собой диффузией [8, 9]. Тогда для уравнений (11.1) можно записать соответствующую систему вида:

$$\begin{aligned}\frac{dx_1}{dt} &= y_1 + \beta(x_2 - x_1), \\ \frac{dy_1}{dt} &= +2\delta(1 - \delta'_1 x_1^2)y_1 - \nu_1^2 x_1 + \alpha(y_2 - y_1), \\ \frac{dx_i}{dt} &= y_i + \beta(x_{i+1} + x_{i-1} - 2x_i), \\ \frac{dy_i}{dt} &= +2\delta(1 - \delta'_i x_i^2)y_i + \alpha(y_{i+1} + y_{i-1} - 2y_i) - \nu_i^2 x_i, \\ \frac{dx_n}{dt} &= y_n + \beta(x_{n-1} - x_n), \\ \frac{dy_n}{dt} &= +2\delta(1 - \delta'_n x_n^2)y_n + \alpha(y_{n-1} - y_n) - \nu_n^2 x_n \\ &\quad (i = 2, 3, \dots, n-1).\end{aligned}\quad (11.2)$$

Здесь учтены условия непроницаемости торцов одномерного реактора. Величины коэффициентов связи равны

$$\alpha = D_y(n/l_0)^2, \quad \beta = D_x(n/l_0)^2. \quad (11.3)$$

Количество уравнений в системе (11.2) n соответствует числу элементарных объемов. Индексы у переменных x_i и параметров ν_i , δ'_i соответствуют номеру отсека. Можно считать, что $\nu_i = \omega(r_i)$, где r_i — координата центра соответствующего элементарного объема одномерного реактора.

Система (11.2) исследовалась для случая $\nu_i \gg \delta$ и малых связей $\delta \gg \alpha$ и $\delta \gg \beta$ методом Р.В. Хохлова [10]¹. Для сильно нелинейных систем и больших связей применялся метод электронного моделирования (см. § 3).

При малых α и β из уравнений (11.2) легко исключить переменную $y_i(t)$. Поэтому решение будем искать в виде:

$$\begin{aligned}x_i(t) &= A_i(t) \cos[\omega_c t + \varphi_i(t)], \\ \frac{dx_i(t)}{dt} &= -\omega_c A_i(t) \sin[\omega_c t + \varphi_i(t)],\end{aligned}\quad (11.4)$$

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:

$$\begin{aligned}\frac{dA_i}{dt} &= \delta A_i \left(1 + \delta'_i \frac{A_i^2}{4}\right) + \\ &\quad + \frac{\alpha + \beta}{2} (A_{i-1} \cos \theta_{i-1} + A_{i+1} \cos \theta_{i+1} - 2A_i) \quad (i = 1, 2, \dots, n);\end{aligned}\quad (11.5)$$

$$\begin{aligned}\frac{d\theta_k}{dt} &= \frac{1}{2}(\alpha + \beta) \left(\frac{A_{k-1}}{A_k} \sin \theta_{k-1} - \frac{A_k^2 + A_{k+1}^2}{A_k A_{k+1}} \sin \theta_k + \frac{A_{k+2}}{A_{k+1}} \sin \theta_{k+1} \right) + \\ &\quad + \Delta_{k+1} - \Delta_k \quad (k = 1, 2, \dots, n-1);\end{aligned}\quad (11.6)$$

$$\frac{d\varphi_1}{dt} = \frac{1}{2}(\alpha + \beta) \frac{A_2}{A_1} \sin \theta_1 + \Delta_1. \quad (11.7)$$

¹В работе [11] исследовалась взаимная синхронизация двух генераторов Ван-дер-Поля с частотами ν_1 и ν_2 при учете всех членов, зависящих от $\alpha \sim \beta$. Было показано, что при $\alpha < \delta$ (а не только при $\alpha \ll \delta$) в системе существует лишь одна устойчивая синхронная частота ω_c . При расстройках $\Delta = |\nu_1 - \nu_2|/\omega_c < 0,1$ эта частота $\omega_c = \nu_1 + \Delta/2$. Таким образом, более строгая теория с учетом нелинейных членов дает тот же результат, что и упрощенное рассмотрение двух связанных «химических генераторов», проведенное нами в [12].

Здесь $\theta_i = \varphi_{i+1} - \varphi_i$ — разность фаз между соседними генераторами, $\Delta_i = \nu_i - \omega_c$. Если все парциальные частоты ν_i заключены внутри полосы синхронизации Δ_c , то разности стационарных фаз $\bar{\theta}_i = \text{const}$, или

$$\frac{d\bar{\theta}_i}{dt} = \frac{d(\varphi_{i+1} - \varphi_i)}{dt} = 0. \quad (11.8)$$

Учитывая условие (11.8), можно разрешить уравнения (11.6) относительно $\sin \bar{\theta}_{n-k}$:

$$\sin \bar{\theta}_{n-k} = \frac{2 \left(\sum_{j=1}^{n-k} \bar{A}_j^2 \right) \left(\sum_{j=n-k+1}^n \Delta_j \bar{A}_j \right)}{(\alpha + \beta) \bar{A}_{n-k+1} \bar{A}_{n-k} \sum_{j=1}^n \bar{A}_j^2} - \frac{2 \left(\sum_{j=n-k+1}^n \bar{A}_j^2 \right) \left(\sum_{j=1}^{n-k} \Delta_j \bar{A}_j \right)}{(\alpha + \beta) \bar{A}_{n-k+1} \bar{A}_{n-k} \sum_{j=1}^n \bar{A}_j^2}. \quad (11.9)$$

В случае слабых связей ($\delta^2 < \alpha < \delta$) к уравнениям (11.5), (11.6), (11.7) можно применить метод поэтапного укорочения. Для этого представим значения $\bar{A}_j$ в виде

$$\bar{A}_j = \bar{A}_{0j} + (\alpha + \beta) a_j, \quad (11.10)$$

где $\bar{A}_{0j} = 2/\sqrt{\delta'_j}$ — амплитуда свободных автоколебаний j -го генератора при $\alpha = \beta = 0$. Подставляя выражения (11.10) в (11.9) и пренебрегая членами порядка $\alpha + \beta$, мы получим для стационарных разностей фаз точно такую же формулу, как (11.9), в которой значение $\bar{A}_j$ заменено на $\bar{A}_{0j}$. Поправки a_j к амплитудам генераторов легко найти, если подставить (11.10) в (11.5) и собрать члены порядка $\alpha + \beta$ (при условии, что $dA_j/dt = 0$):

$$a_j = \frac{(\alpha + \beta) [\bar{A}_{0,j-1} \cos \bar{\theta}_{j-1} + \bar{A}_{0,j+1} \cos \bar{\theta}_{j+1} - 2\bar{A}_{0j}]}{\delta \delta'_j \bar{A}_{0j}}. \quad (11.11)$$

Наибольший интерес представляет для нас исследование условий синхронизации.

§ 2. Полоса синхронизации

Частоту синхронных колебаний ω_c найдем, подставляя значения $\sin \bar{\theta}_1$ в уравнение (11.7):

$$\omega_c^2 = \frac{\sum_{j=1}^n \bar{A}_{0j}^2 \nu_j^2}{\sum_{j=1}^n \bar{A}_{0j}^2}. \quad (11.12)$$

Если амплитуды $\bar{A}_{0j}$ всех генераторов одинаковы, то

$$\omega_c^2 = \left(\sum_{j=1}^n \nu_j^2 \right) / n. \quad (11.13)$$

Из формул (11.12)–(11.13) следует, что при близких по величине амплитудах колебаний $\bar{A}_{0j}$ синхронная частота ω_c лежит между верхней ν_n и нижней ν_1 парциальными частотами генераторов цепочки. Обозначим:

$$\Delta_1 = \nu_n - \omega_c, \quad \Delta_2 = \omega_c - \nu_1. \quad (11.14)$$

Чтобы определить в общем случае полосу синхронизации в цепочке автогенераторов, необходимо воспользоваться системами уравнений как для амплитуд, так и для разностей фаз (11.5) и (11.6). Для этого линеаризуем уравнения вблизи стационарных решений (11.9) и (11.10). В тех случаях когда амплитуды отдельных генераторов мало отличаются друг от друга и величины коэффициентов связи $\alpha + \beta$ малы, можно отдельно исследовать устойчивость уравнений для разностей фаз (11.6), считая, что $\bar{A}_k = \text{const}$. Это исследование можно провести с помощью следующей теоремы¹.

Теорема. *Необходимым и достаточным условием устойчивости стационарных решений системы уравнений для разностей фаз (11.6) является выполнение следующих неравенств:*

$$\bar{A}_{k+1} \bar{A}_k \cos \bar{\theta}_k > 0 \quad (k = 1, 2, \dots, n-1). \quad (11.15)$$

Неравенства (11.15) означают, что устойчивыми будут решения, для которых

$$-\frac{\pi}{2} < \bar{\theta}_k < \frac{\pi}{2}. \quad (11.16)$$

Поэтому границы области устойчивости (или полоса синхронизации Δ_c) могут быть определены из следующего трансцендентного уравнения:

$$|\sin \bar{\theta}_k(\Delta_c, \alpha + \beta)| = 1. \quad (11.17)$$

Величины $\sin \bar{\theta}_k$ можно брать из выражения (11.9).

Для иллюстрации общих результатов рассмотрим ряд конкретных примеров.

¹ Доказательство теоремы для более общего случая приводится в § 4 главы 12.

Пусть расстройка вводится лишь на одном генераторе. Это означает, что все $\nu_k = \nu = \text{const}$ и $\nu_k - \omega_c = \Delta$ за исключением $\nu_l \neq \nu$ и $\Delta_l = \nu_l - \omega_c$ (в модели связанных через диффузию химических реакторов, в каждом из которых протекает автоколебательная реакция, один реактор несколько отличается от других). Амплитуды $\bar{A}_k = \bar{A}$ при всех k .

Синхронная частота определяется по формуле (11.13):

$$\omega_c^2 = [\nu_l^2 + (n-1)\nu^2]/n \approx \nu^2,$$

т. е. близка к частоте ν при больших n . Поэтому величины $\Delta = \nu_k - \omega_c \approx 0$ при $k \neq l$ и $\Delta_l = \nu_l - \nu$ при $k = l$. Из формулы (11.9) следует, что

$$\sin \bar{\theta}_{n-k} = 2\Delta_l(n-k)/n(\alpha + \beta) \quad \text{при } l \geq n-k+1, \quad (11.18)$$

$$\sin \bar{\theta}_{n-k} = 2\Delta_l k/n(\alpha + \beta) \quad \text{при } l < n-k+1. \quad (11.19)$$

Пусть, для определенности, $l = n$. Так как индекс у $\bar{\theta}_{n-k}$ меняется от 1 до $n-1$ ($k = n-1, n-2, \dots, 1$), то $l = n$ всегда больше $n-k+1$. Поэтому нужно воспользоваться формулой (11.18), откуда получим при $\sin \bar{\theta}_{n-k} \equiv 1$

$$\Delta_l = (\alpha + \beta)n/2(n-k).$$

Полоса синхронизации будет равна минимальному из всех значений Δ_l . При $k = 1$ получим

$$\Delta_c = (\alpha + \beta)n/2(n-1). \quad (11.20)$$

При изменении n от 2 до ∞ величина Δ_c изменяется в пределах от $\alpha + \beta$ до $(\alpha + \beta)/2$.

Пусть теперь n нечетно и $l = (n+1)/2$ — рассматриваемый генератор находится посередине цепочки. Максимальные скачки фазы будут между этим генератором и его соседями справа и слева. Воспользовавшись формулами (11.18) и (11.19), соответственно, для синусов разностей фаз между левым и центральным генератором и между правым и центральным генератором, получим в обоих случаях

$$\Delta_c = (\alpha + \beta)n/(n-1). \quad (11.21)$$

При изменении n от 3 до ∞ полоса синхронизации изменяется от $3(\alpha + \beta)/2$ до $\alpha + \beta$.

Таким образом, величина Δ_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.

В качестве иллюстрации приведем рис. 11.2, на котором обозначены границы полосы синхронизации в цепочке из восьми генераторов в зависимости от величины коэффициента связи $(\alpha + \beta)/\delta$. Цифрами над соответствующими прямыми обозначены номера генераторов, на которых вводятся одинаковые по отношению к остальным генераторам расстройки Δ .

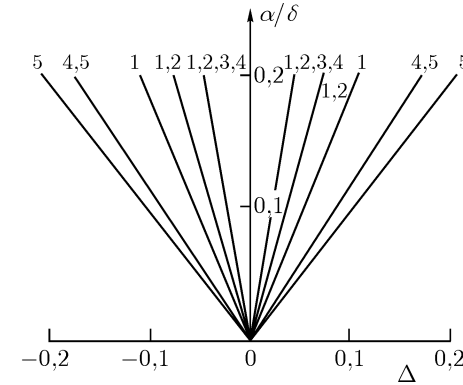


Рис. 11.2. Границы полосы синхронизации в цепочке из восьми почти-гармонических генераторов для случая $\beta = 0$

Из этого рисунка видно, что наибольшая полоса синхронизации получается в случае, когда расстройка вводится на генераторе №5, расположенном в «центре» 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. 11.3 представлены зависимости стационарных разностей фаз $\bar{\theta}_i = \bar{\varphi}_{i+1} - \bar{\varphi}_i$ от расстройки внутри полосы синхронизации, когда расстройка вводится на первом генераторе. Естественно, что наибольшая разность фаз наблюдается между первым (расстроенным) генератором и вторым. Величины $\bar{\theta}_i$ уменьшаются с увеличением номера i .

Конечно, проведенные расчеты далеки от важных 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 равными. Поэтому мы исследовали на электронных моделях синхронизацию в цепочках почтирелаксационных генераторов, которые, к тому же, могут иметь большие связи между собой¹.

Напомним, что мерой добротности колебательной системы, которая определяет близость формы автоколебаний к гармонической, является отношение δ/ω_c [см. уравнение (11.2)]. Графики на рис. 11.2 и 11.3 получены расчетным путем, а также на электронной модели для величин $\delta/\omega_c = 0,2$

¹ Теория синхронизации релаксационных автоколебательных систем при малых связях рассматривается в главах 12 и 13.

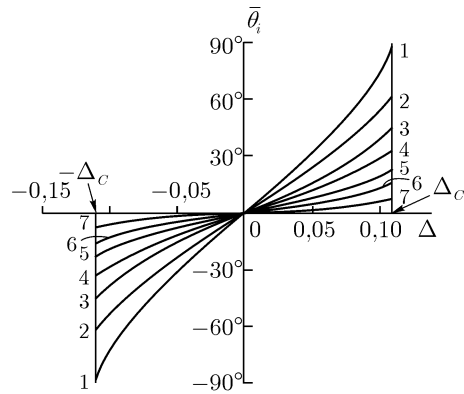


Рис. 11.3. Стационарные разности фаз $\bar{\theta}_i$ в цепочке из восьми генераторов при $\beta = 0$. Цифрами 1–7 обозначен номер i

(т.е. в почтигармонической системе). Ниже мы обсудим полученные при моделировании результаты для случая $\delta/\omega_c = 0,67$. Форма автоколебаний при этом уже далека от синусоидальной.

Диффузионные связи считались до сих пор малыми, а потому мы не отделяли влияние связи через диффузию по x от влияния связи через диффузию по y . Если величины α и β становятся сравнимыми с δ , так уже делать нельзя, необходимо учитывать отдельно величины α и β , которые становятся неравноправными. В работе [11] показано, что в случае генератора Ван-дер-Поля связь α (при $\beta = 0$) эквивалентна введению в контуры общего для соседних связанных генераторов сопротивления. Такая связь в радиотехнике называется *гальванической*. Она не вводит асимметрии в расположение границ области синхронизации. Именно такой случай соответствует рис. 11.2. Если же $\beta \neq 0$, то, помимо гальванической связи, между генераторами появляется реактивная связь, которая при больших $\beta \lesssim \delta$ вносит несимметрию в расположение границ области синхронизации при положительных и отрицательных расстройках.

Итак, перейдем к перечислению полученных при электронном моделировании результатов.

а) Графики рис. 11.4 показывают, как изменяется полоса синхронизации в цепочке из шести близких к гармоническим генераторов, но при больших коэффициентах связи α и β . Параметром для этих кривых служит отношение β/δ . Во всех случаях расстройка вводилась на первом генераторе

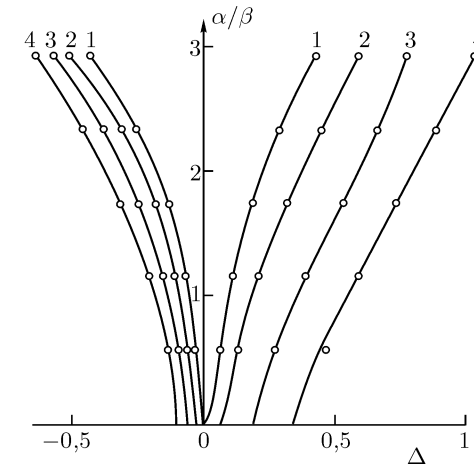


Рис. 11.4. Границы полосы синхронизации в случае больших связей при следующих значениях β/δ : 1) $\beta = 0$; 2) $\beta/\delta = 0,46$; 3) $\beta/\delta = 1,15$; 4) $\beta/\delta = 1,73$

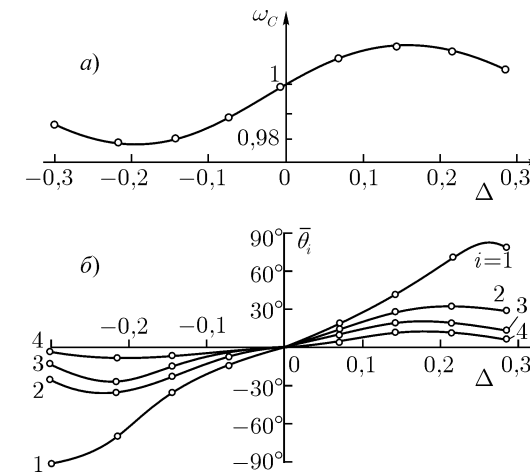


Рис. 11.5. Случай большой связи; $\beta = 0$, $\alpha/\delta = 2,30$. а) Зависимость синхронной частоты от расстройки на первом генераторе Δ . б) Зависимость стационарных разностей фаз $\bar{\theta}_i$ от Δ . Цифрами 1–4 обозначен номер i

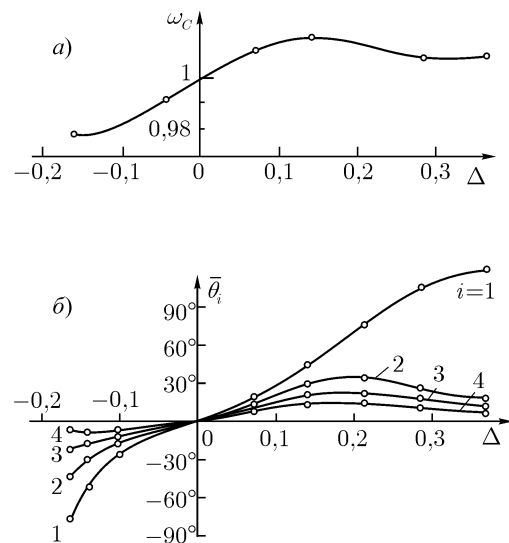


Рис. 11.6. Случай больших связей; $\alpha/\delta = \beta/\delta = 1,15$. а) Зависимость синхронной частоты от расстройки на первом генераторе. б) Зависимость стационарных разностей фаз $\bar{\theta}_i$ от Δ . Цифрами 1–4 обозначен номер i

цепочки. Введение «реактивной» связи существенно искажает симметрию графика $\Delta_c = f(\alpha/\delta)$.

б) При увеличении β также искажается симметрия зависимостей $\omega_c = \omega_c(\Delta)$ и $\bar{\theta}_i = \bar{\theta}_i(\Delta)$. На рис. 11.5 приведены эти зависимости для цепочки из шести генераторов для случая, когда расстройка Δ вводится лишь на первом генераторе ($\beta = 0$, $\alpha/\delta = 2,30$). На рис. 11.6 приведены аналогичные зависимости, когда $\alpha/\delta = \beta/\delta = 1,15$. Из этих рисунков видно, что при положительных расстройках (собственная частота первого генератора превосходит частоты остальных генераторов) синхронный режим возникает на более высокой частоте; высокочастотный первый генератор захватывает частоты остальных генераторов. При этом наибольший скачок фазы возникает между первым и вторым генераторами (кривые $\bar{\theta}_1(\Delta)$).

в) Увеличение нелинейности системы приводит генераторы к почти релаксационному режиму. При этом даже при малых коэффициентах связи ($\alpha/\delta = \beta/\delta = 0,2$) существенно увеличивается полоса синхронизации системы. Так, для случая шести генераторов увеличение параметра нели-

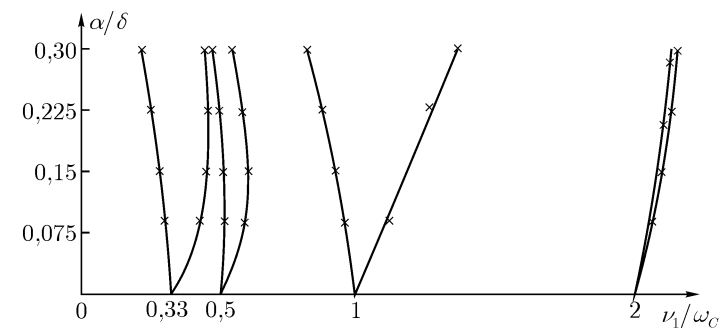


Рис. 11.7. Области синхронизации в цепочке из шести генераторов на плоскости параметров α/δ , ν_1/ω_c при $\beta = 0$

нейности δ/ω_c в 3–5 раз приводит к расширению полосы синхронизации в 6–10 раз. Если расстройку ν_1/ω_c на одном из генераторов цепочки (например, №1) изменять не только вблизи единицы, то в системе будут наблюдаться различные новые явления. Во-первых, при определенных соотношениях частот, помимо режима биений, могут наблюдаться и режимы, в которых колебания вообще подавляются. Во-вторых, наблюдается синхронизация на кратных частотах. Соответствующие графики приведены на рис. 11.7. Расстройка (как и прежде) вводится лишь на крайнем генераторе. В системе легко осуществляются устойчивые синхронные режимы с частотами, отношения которых близки к $\nu_1/\omega_c = 2$; 1; 1/2; 1/3. При больших коэффициентах связи области синхронизации различных порядков могут, вообще говоря, перекрываться. Вопрос об устойчивости тех или иных режимов будет решаться в зависимости от начальных условий.

Таким образом, автоколебания, происходящие в одних клетках, могут задавать ритм процессам в других клетках. При этом между этими процессами, протекающими с различными кратными между собой частотами, поддерживается стабильная разность фаз.

Посмотрим теперь, какой «выход» в область химической и биологической кинетики имеют полученные результаты.

§ 3. Приложения в химии и биологии

Описанные закономерности, относящиеся к цепочке связанных через диффузию генераторов или реакторов, в которых происходят автоколеба-

тельные реакции, могут объяснить наблюдаемые в экспериментах процессы. В работе [13] приведены опытные данные 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. (См. также [18].)

Разобьем трубку мысленно на цепочку связанных через диффузию генераторов. Как мы уже указывали, математически такое разбиение соответствует представлению уравнений в частных производных (по координате и времени) для концентраций X и Y системой уравнений в обыкновенных производных по времени. Пусть, например, $X > X_*$ соответствует окрашенному, а $X < X_*$ — прозрачному раствору. Тогда, благодаря установившейся между генераторами стационарной разности фаз, $X = X_*$ 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 трубы, где величина $d\theta/dr$ будет меньше. Экспериментально скорость варьируется изменением степени неоднородности раствора в трубе (что соответствует качественно изменению расстройки между генераторами). Волна окраски пробегает всю трубку за время $T \approx 2\pi/\omega_c$.

Мы уже говорили о принципиальном значении синхронизации различных автоколебательных систем в биологии. Подобная точка зрения высказывалась и рядом зарубежных ученых. Остановимся специально на анализе проблем синхронизации в монографии Б. Гудвина [14]. Этот известный специалист в области теоретической биологии совершенно справедливо считает, что взаимная синхронизация биохимических осцилляторов и «захватывание» частот одного колебательного процесса другим может явиться ключом для понимания «организационных принципов, лежащих в основе временной структуры физиологических явлений в клетках»¹. И далее: «Явление захватывания имеет важнейшее значение для адаптивного регулирования физиологической активности относительно 24-часовых световых, температурных и т. п. циклов».

Однако Гудвин не учитывает всех замечательных возможностей самоорганизации взаимодействующих автоколебательных процессов. Он пишет: «... На основании синхронизации нельзя объяснить существование упорядоченной временной структуры с постоянной или приблизительно постоянной разностью фаз между протекающими в системе физиологическими

процессами. Наряду с захватыванием, создающим синхронность, между физиологическими осцилляторами должны существовать и другие силы взаимодействия, стремящиеся, например, создать устойчивые фазовые сдвиги. Взяв за основу силы, действующие между компонентами осциллятора, можно, вероятно, найти некоторый общий оптимальный принцип, описывающий колебательные поведения внутриклеточных управляющих систем... Подобный оптимальный принцип был бы тогда аналогичен условию минимума потенциальной энергии в физике. Возможно, что взаимодействие между нелинейными биохимическими осцилляторами описывается определенным видом силовым полем, определяемым некоторой потенциальной функцией».

Как нам представляется, нет никакой необходимости вводить какие-либо дополнительные принципы для объяснения того, что, где и когда происходит в засинхронизованных автоколебательных системах. Сама формулировка математической модели взаимодействия, подобно тому, как это мы сделали для распределенных систем Ван-дер-Поля, уже определяет пространственно-временные решения со строго определенными устойчивыми разностями фаз между периодическими изменениями во времени концентраций различных веществ, а также между процессами, происходящими в разных областях пространства. Что касается требования минимизации некоторых потенциальных функций, то оно автоматически выполняется. Например, известно, что потери в элементах связи будут минимальными в случае устойчивой синхронизации связанных осцилляторов [11].

Как видно из рис. 11.2–11.7, в цепочке генераторов или клеток, в которых происходят автоколебания метаболитов, могут осуществляться самые разные режимы. Однако все они обладают следующими характерными особенностями.

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 синхронизируется, чем ближе он расположен к середине цепочки.

г) Наибольший скачок разности фаз наблюдается между расстроенным генератором и соседними к нему.

д) Полоса синхронизации системы расширяется при переходе от почтигармонического к релаксационному режиму автоколебаний.

Все эти особенности должны проявляться в самых разных живых объектах. Укажем, например, что в развивающихся тканях пыльников лилии

¹См. [14], стр. 198.

наблюдаются периодические синхронные во всех клетках колебания активности ДНК-азы (см. [14], стр. 155).

В последнее время ряд исследователей полагает, что вообще любая живая клетка имеет «клеточные часы» — особую автоколебательную биохимическую систему. При этом такая система не обязательно связана с циркадным суточным ритмом, а может иметь и другие периоды [15]. Недавно Мано [16] выделил из яиц морского ежа автоколебательную систему окислительно-восстановительных реакций, задающих ритм дробления яиц. С нашей точки зрения, в этом нет ничего удивительного, так как эмбриональные структуры, так же, как и злокачественные образования, обладают огромным запасом активности и, прежде всего, способностью к быстрому размножению. Важный вопрос о синхронизации жизненных циклов клеток злокачественных образований мы рассмотрим в гл. 14. Здесь же ограничимся следующим общим замечанием. Любые автоколебания, наблюдаемые в целом макрообъекте, возможны лишь при синхронизации процессов, локализованных в различных частях, из которых состоит этот объект. Это утверждение относится к химическим реакторам, к живым органам, таким как сердце, к колониям синхронно делящихся клеток и т. п.

§ 4. Процессы установления синхронных режимов

До сих пор мы говорили об установившихся и устойчивых синхронных режимах. При изменении параметров, например температуры, освещенности, концентрации катализатора и т. п., частоты автоколебаний в отдельных объемах или клетках могут «уйти». Поэтому синхронный режим нарушается, система может перейти либо в режим биений, либо в новый синхронизм с новым стабильным распределением фаз и амплитуд, с новой общей частотой.

Приведем примеры установления синхронного режима в цепочке из двенадцати идентичных генераторов Ван-дер-Поля, между которыми имеется диффузионная связь¹. Такая цепочка эквивалентна одномерному химическому реактору. В данном случае длина реактора $l_0 = 1$; период колебаний генератора $T = 2\pi = 6,28$; $D_x = D_y = 0,01$. Единственным устойчивым режимом в такой системе являются синхронные колебания, происходящие на всем протяжении реактора с одинаковой амплитудой (в данном случае $\bar{A} = 2$). Система рано или поздно приходит к такому режиму при любых начальных условиях. На рис. 11.8 приведены графики начального и конечного распределений амплитуд автоколебаний в цепочке. При $t = 0$ задано лишь

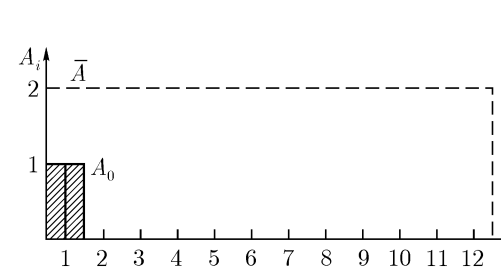


Рис. 11.8. Начальное A_0 и конечное $\bar{A}$ распределения амплитуд в цепочке из двенадцати генераторов

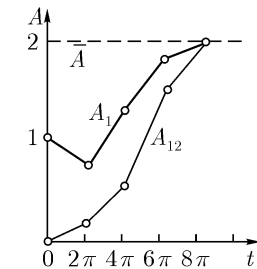


Рис. 11.9. Процесс установления синхронного режима в первом и двенадцатом генераторах. $l_0 = 1$; $D = 0,01$; $\delta = 0,2$

отклонение амплитуды X , а $Y(0, r) \equiv 0$. В первом генераторе $A_{01} = 1$, а во всех остальных — $A_{0i} = 0$ ($i = 2, 3, \dots, 12$). Однако уже через четыре периода ($t \approx 25$) во всех генераторах устанавливаются синфазные колебания с амплитудами $\bar{A}_i = 2$ ($i = 1, 2, \dots, 12$). На рис. 11.9 показаны кривые установления амплитуды автоколебаний в первом и двенадцатом генераторах. Время установления синхронных автоколебаний $\tilde{t}$ можно оценить по формуле

$$\tilde{t} \approx l_0/U. \quad (11.22)$$

Скорость U можно вычислить по формуле (10.6), в которой δ играет роль константы автокаталитической реакции¹. Таким образом,

$$U = \sqrt{\delta D}.$$

Если взять численные значения параметров l_0 , D и δ , соответствующие случаю, представленному на рис. 11.9, получим

$$\tilde{t} = l_0/\sqrt{\delta D} \approx 23,4.$$

Таким образом, времена установления синхронных режимов, полученные по формуле (11.22) и с помощью машинного моделирования, практически совпадают.

Приведем теперь примеры установления синхронизма, когда в качестве начальных условий задавались «смеси» из «нулевого» и «первого»

¹Результаты получены М. С. Поляковой при моделировании цепочки генераторов на ЭВМ.

¹Подробно этот вопрос рассмотрен в работе [17].

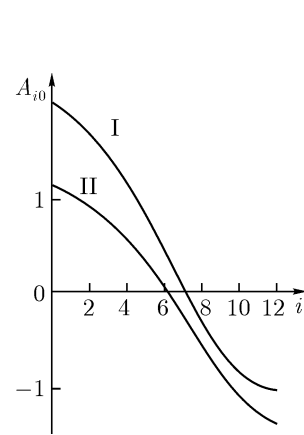


Рис. 11.10. Начальные распределения амплитуд в цепочке генераторов. Кривая I — случай $\delta = 0,2$; кривая II — случай $\delta = 0,8$

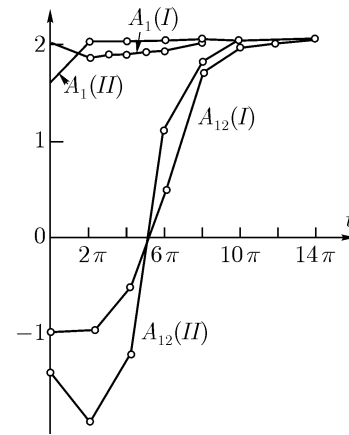


Рис. 11.11. Процесс установления синхронных режимов в первом и двенадцатом генераторах для различных величин δ

тонов разрешенных автоколебаний. На рис. 11.10 даны графики начальных распределений концентрации $X(0, r)$ в двух случаях: кривая I задана при $\delta = 0,2$, а кривая II — при $\delta = 0,8$.¹ Кривая I сформирована из «нулевого» тона амплитуды 0,5 и «первого» тона амплитуды 1,5. Кривая II состоит из суммы «нулевого» тона амплитуды 0,125 и первого тона амплитуды 1,0. На рис. 11.11 показаны кривые установления синхронизма первого и двенадцатого (т. е. наиболее удаленных друг от друга) генераторов. Из этих кривых видно, что время установления в случае II несколько меньше, чем время установления в случае I. Непосредственно формулу (11.22) здесь применять нельзя, так как начальные условия в обоих случаях несколько различаются, да и не вполне ясно, что в данном случае нужно принимать за время распространения волны. В нашем первом примере, ввиду специфичности начальных условий, это было яснее. Но даже и при этих оговорках отношения времен установления, найденные как из графиков рис. 11.11, так и по формуле (11.22), примерно равны:

$$\tilde{t}_I/\tilde{t}_{II} \approx \sqrt{D_{II}\delta_{II}}/\sqrt{D_I\delta_I} \approx 2.$$

¹При таких величинах δ режим автоколебаний близок к релаксационному.

Мы приходим к следующему общему выводу. Время установления синхронного режима в пространстве с характерной длиной l_0 можно оценить по формуле (11.22). Такая оценка справедлива для широкого набора различных начальных состояний системы как для квазигармонических, так и для почтирелаксационных автоколебательных процессов, собственные частоты которых постоянны во всех точках пространства. К вопросу об установлении синхронизма мы еще вернемся в главе 13, так как он непосредственно связан с проблемой ведущих центров.

ГЛАВА 12

Взаимная синхронизация релаксационных систем

§ 1. Пилообразные колебания кинетических переменных

Предыдущие две главы были в основном посвящены исследованию почтигармонических автоколебаний. 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 возбуждения¹.

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. Примеры таких колебаний встречались во второй и третьей частях книги. 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 — такими как релаксация в первичном жизненном цикле (гл. 3, § 4) или автоколебания, возникающие при

сосуществовании «равноправных видов» (гл. 4, § 7), — 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. На основании выводов предыдущей главы можно утверждать, что подобные процессы должны хорошо синхронизироваться. Следовательно, они легко организуются в пространстве и во времени.

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.

В качестве примера таких колебаний в химии укажем на кинетические кривые в реакциях окисления малоновой и броммалоновой кислот броматом в присутствии ионов церия. В ходе этих реакций происходят изменения концентрации Ce^{4+} , которая возрастает за счет окисления Ce^{3+}

броматом и затем падает при восстановлении Ce^{4+} малоновой или броммалоновой кислотой. В работе [1] экспериментально показано, что в зависимости от начальных концентраций в системе могут наблюдаться самые разные типы кинетических кривых, некоторые из которых имеют пилообразную форму. На рис. 12.1 приведены записи пилообразных кинетических кривых, которые показывают изменение концентраций Ce^{4+} со временем.

Ряд ферментативных реакций также имеет пилообразный характер автоколебаний. На рис. 12.2 показано, как изменяются во времени безразмерные концентрации продукта Y и субстрата X в модели ферментативной реакции с субстратным и продуктным угнетением при различных параметрах [2]¹. Пилообразные автоколебательные системы имеют на фазовой

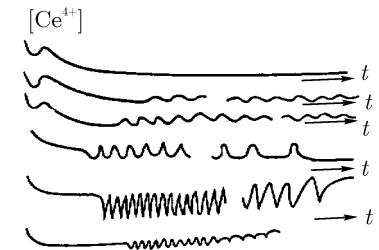


Рис. 12.1. Типичные формы кинетических кривых изменения концентраций ионов церия в реакции Жаботинского [1]

¹Конечно, в реальных системах нет резкого отличия между пиковыми и пилообразными режимами автоколебаний. Однако их удобно изучать как два важных предельных случая.

¹В главе 14 на примере уравнения Хиггинса мы подробно исследуем это обстоятельство.

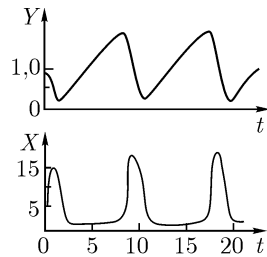


Рис. 12.2. Изменение концентраций продукта Y и субстрата X в безразмерных переменных в модели ферментативной реакции, угнетаемой субстратом и ферментом [2]

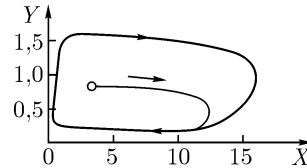


Рис. 12.3. Предельный цикл для колебаний, изображенных на рис. 12.2

плоскости переменных X , Y предельный цикл характерной формы, близкой к параллелограмму. Например, колебания, изображенные на рис. 12.2, имеют предельный цикл, показанный на рис. 12.3. 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. Зато 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.

Оказывается, что взаимная синхронизация автоколебательных систем с подобными предельными циклами может быть изучена с помощью асимптотических методов, сходных, по существу, с теми, которые были использованы нами при рассмотрении почтисинусоидальных автоколебаний.

§ 2. Прямоугольный предельный цикл

Для простоты мы рассмотрим случай симметричных треугольных колебаний $X(t)$, предельный цикл которых представляет собой прямоугольник со сторонами, параллельными осям $O'X'$ и $O'Y'$ (рис. 12.4 а). Путем переноса начала координат в центр предельного цикла (в точку O) мы получим автоколебания $x(t)$ и $y(t)$,¹ изображенные на рис. 12.4 б, в. Параметр A определяет амплитуду колебаний $x(t)$, а параметр b — амплитуду колебаний $y(t)$.

¹ $y(t)$ при этом имеет смысл производной dx/dt .

Уравнение, описывающее поведение такого генератора, можно записать в виде [3]

$$y = \frac{dx}{dt} = \Lambda(x) = \pm b, \quad (12.1)$$

где знак плюс берется при движении изображающей точки от $x = -A$ до $x = +A$ по верхней стороне прямоугольного цикла, а знак минус — при движении изображающей точки от $+A$ до $-A$ по нижней стороне цикла. Считается, что изображающая точка мгновенно перескакивает из точки Q в точку N и из точки M в точку P , т. е. dy/dt выражается через δ -функцию. Половина периода треугольного колебания T равна времени движения изображающей точки от P до Q , и, соответственно, круговая частота

$$\Omega = \pi/T = \pi b/2A. \quad (12.2)$$

Уравнение (12.1) — первого порядка и получается путем редукции из системы кинетических уравнений второго порядка, в которые входят концентрации двух веществ x и y . Покажем, какими свойствами должна обладать система для x и y , чтобы она в пределе сводилась к (12.1).

Пусть, например, имеется система вида:

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= P(x, y) = \omega y, \\ \frac{dy}{dt} &= Q(x, y) = \varepsilon_1 \omega f(y) - \omega x. \end{aligned} \quad (12.3)$$

Переменные $x(t)$ и $y(t)$ мы рассматриваем как отклонения от стационарных значений $\bar{X}'$, $\bar{Y}'$. В отличие от случая почтигармонических колебаний эти отклонения могут быть велики (сравнимы с $\bar{X}'$ и $\bar{Y}'$, но не превосходят их). Именно такой случай показан на рис. 12.4 а. Параметр ε_1 — безразмерный, а ω имеет размерность T^{-1} .

Главными изоклинами системы являются: изоклина вертикальных касательных — ось OX и изоклина горизонтальных касательных. Их уравнения:

$$y = 0 \quad \text{и} \quad x = \varepsilon_1 f(y). \quad (12.4)$$

Пусть функция $\varepsilon_1 f(y)$ имеет вид, показанный на рис. 12.5 (кривая $PQOMN$). В случае $\varepsilon_1 > 0$ особая точка $(0, 0)$ системы (12.3) является неустойчивым фокусом (или узлом). Если $\varepsilon_1 \ll 1$, то система (12.3) имеет предельный цикл, близкий к эллипсу, а $x(t)$ и $y(t)$ меняются по гармоническому закону. Если же $\varepsilon_1 \gg 1$, предельный цикл системы будет близок к параллелограмму $MNQP$. В частном случае, когда $PQ \parallel CD \parallel MN$, предельный цикл является прямоугольником.

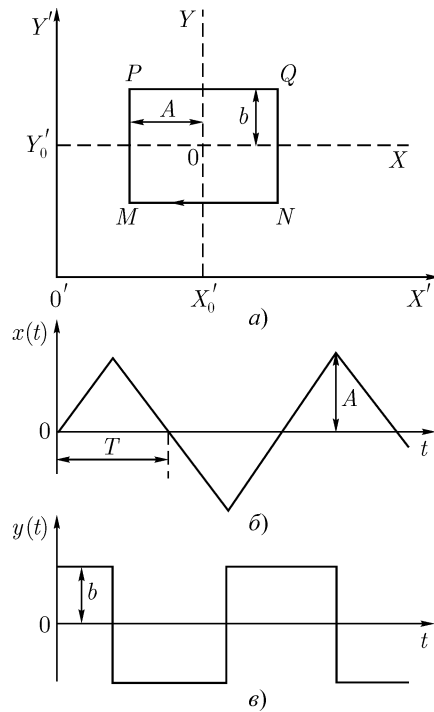


Рис. 12.4. а) Прямоугольный предельный цикл; б) изменение «переменной» $x(t)$; в) изменение «переменной» $y(t)$

Введем новое время t' и новую координату r , для чего положим:

$$t = \varepsilon_1 t' / \omega \quad \text{и} \quad x = \varepsilon_1 z.$$

Тогда система (12.3) примет вид:

$$\frac{dz}{dt'} = y, \quad \frac{1}{\varepsilon_1^2} \frac{dy}{dt'} = -z + f(y) \quad (12.5)$$

(далее штрих у t' опускаем). Следуя теореме Тихонова, при $\varepsilon_1 \rightarrow \infty$ второе дифференциальное уравнение (12.5) можно заменить алгебраическим¹:

$$z = f(y). \quad (12.6)$$

¹Строго говоря, условия устойчивости движений вблизи кривой $z = f(y)$ выполняются не везде, а лишь вблизи отрезков PQ и MN . Поэтому именно для окрестностей PQ и MN можно применять теорему Тихонова.

Функцию $f(y)$, в свою очередь, можно заменить отрезками прямых PQ и MN . Тогда (12.6) представится в виде

$$z = (y \mp b) \operatorname{tg} \gamma.$$

Знак минус берется при движении изображающей точки по отрезку PQ , а знак плюс — по отрезку NM . Угол γ и $b = OS$ показаны на рис. 12.5.

Остается сделать последний шаг для получения уравнения (12.1) и прямоугольного предельного цикла. Для этого устремим γ к $\pi/2$. Это значит, что параллелограмм $PQMN$ будет по форме приближаться к прямоугольнику, а $y \rightarrow \pm b$. Подставляя это значение y в первое уравнение системы (12.5), получим (12.1).

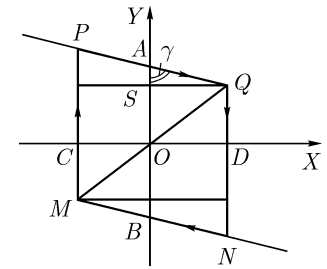


Рис. 12.5. Предельный цикл в виде параллелограмма. $PQOMN$ — изоклина горизонтальных касательных

§ 3. Модель распределенной релаксационной системы

Рассмотрим модель релаксационной реакции, протекающей в узкой и длинной трубке. Пусть в каждом сечении трубки происходит процесс, подчиняющийся уравнениям (12.3). Рассмотрим простейший случай, когда вдоль трубки диффундирует лишь вещество X . Тогда уравнения распределенной системы примут вид:

$$\begin{aligned} \frac{\partial x}{\partial t} &= \omega(r)y + D_x \frac{\partial^2 x}{\partial r^2}, \\ \frac{\partial y}{\partial t} &= \varepsilon_1 \omega(r)f(y) - \omega(r)x. \end{aligned} \quad (12.7)$$

Граничные условия, отражающие непроницаемость торцов реактора, запишутся в виде

$$\left. \frac{\partial x}{\partial r} \right|_{r=0} = \left. \frac{\partial y}{\partial r} \right|_{r=0} = \left. \frac{\partial x}{\partial r} \right|_{r=l_0} = \left. \frac{\partial y}{\partial r} \right|_{r=l_0} = 0. \quad (12.8)$$

Система (12.7) имеет коэффициент $\omega(r)$, зависящий от координаты r . Это означает, что константы скоростей точечных реакций в различных сечениях трубки отличаются друг от друга. Так же, как это делалось в главе 11, заменим систему двух уравнений в частных производных системой $2n$ уравнений в обычных производных. Мы уже неоднократно говорили, что такая замена эквивалентна замене одномерного реактора цепочкой из n объемов, в каждом из которых осуществляется полное внутреннее перемешивание,

а между соседними объемами идет диффузия вещества X через «смежные стенки». Система уравнений, эквивалентная (12.7) и учитывающая граничные условия (12.8), имеет вид:

$$\begin{aligned}\frac{dx_1}{dt} &= \nu_1 y_1 + \beta(x_2 - x_1), \\ \frac{dy_1}{dt} &= \varepsilon_1 \nu_1 f(y_1) - \nu_1 x_1, \\ \frac{dx_i}{dt} &= \nu_i y_i + \beta(x_{i-1} + x_{i+1} - 2x_i), \\ \frac{dy_i}{dt} &= \varepsilon_1 \nu_i f(y_i) - \nu_i x_i, \\ \frac{dx_n}{dt} &= \nu_n y_n + \beta(x_{n-1} - x_n), \\ \frac{dy_n}{dt} &= \varepsilon_1 \nu_n f(y_n) - \nu_n x_n \\ (i &= 2, \dots, n-1).\end{aligned}\quad (12.9)$$

Параметр $\nu_i = \omega(r_i)$ в i -м сечении трубки. Напомним, что β , D_x , n и l_0 связаны выражением¹

$$\beta = D_x n^2 / l_0^2. \quad (12.10)$$

Как и при рассмотрении точечной системы, введем новые переменные z_i и время t' :

$$t = \varepsilon_1 t' / \omega_0, \quad x_i = \varepsilon_1 z_i.$$

Будем считать, что $\varepsilon_1 \gg 1$, а величина β мала, ее порядок определим ниже, так же как и параметр ω_0 . Произведя над уравнениями (12.9) последовательно все преобразования, которые делались при редукции системы (12.3) к системе (12.1), получим:

$$\begin{aligned}\frac{dz_1}{dt'} &= \pm \frac{\nu_1}{\omega_0} b + \frac{\beta \varepsilon_1}{\omega_0} (z_2 - z_1), \\ \frac{dz_i}{dt'} &= \pm \frac{\nu_i}{\omega_0} b + \frac{\beta \varepsilon_1}{\omega_0} (z_{i-1} + z_{i+1} - 2z_i), \\ \frac{dz_n}{dt'} &= \pm \frac{\nu_n}{\omega_0} b + \frac{\beta \varepsilon_1}{\omega_0} (z_{n-1} - z_n) \\ (i &= 2, 3, \dots, n-1).\end{aligned}\quad (12.11)$$

¹ Вопрос о необходимом числе разбиений n рассматривается ниже в § 3 главы 14.

Будем считать, что

$$\nu_i \approx \omega_0, \quad \text{или} \quad |\nu_i - \omega_0| \ll \omega_0 \quad (12.12)$$

при всех $i = 0, 1, 2, \dots, n$. Обозначим

$$\bar{b}_i = b \nu_i / \omega_0, \quad \varepsilon_1 \beta / \omega_0 = \bar{\beta}.$$

Условие (12.12) означает, что парциальные периоды отдельных несвязанных генераторов $2T_i = 4A/\bar{b}_i$ (при $\bar{\beta} = 0$) мало отличаются друг от друга:

$$|T_i - T_0| = 2A\Delta_i/\bar{b}_0^2 \ll T_0. \quad (12.13)$$

Здесь $\Delta_i = \bar{b}_0 - \bar{b}_i$. Положим далее, что связи малы, т.е. $\bar{\beta} \ll \bar{b}_i$. Для того чтобы найти полосу синхронизации системы (12.11) с точностью до величин порядка первой степени $\bar{\beta}$, достаточно предположить, что в синхронном режиме колебания генераторов $z_i(t')$ не отличаются друг от друга по амплитуде. Поэтому будем искать $z_i(t')$ в виде

$$z_i(t') = z_0(\Omega_0 t' + \varphi_i) = z_0(\psi_i) \quad (\psi_i = \Omega_0 t' + \varphi_i), \quad (12.14)$$

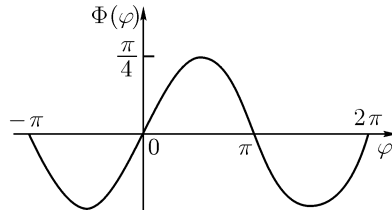
где $\varphi_i(t')$ — фазы отдельных генераторов, а $z_0(t')$ — решение для изолированного генератора с периодом $2T_0 = 2\pi/\Omega_0$.

Подстановка (12.14) в (12.11) дает:

$$\begin{aligned}\left(\Omega_0 + \frac{d\varphi_1}{dt'}\right) \frac{dz_0}{d\psi_1} &= \pm \bar{b}_1 + \bar{\beta}[z_0(\psi_2) - z_0(\psi_1)], \\ \left(\Omega_0 + \frac{d\varphi_i}{dt'}\right) \frac{dz_0}{d\psi_i} &= \pm \bar{b}_i + \bar{\beta}[z_0(\psi_{i-1}) + z_0(\psi_{i+1}) - 2z_0(\psi_i)], \\ \left(\Omega_0 + \frac{d\varphi_n}{dt'}\right) \frac{dz_0}{d\psi_n} &= \pm \bar{b}_n + \bar{\beta}[z_0(\psi_{n-1}) - z_0(\psi_n)] \\ (i &= 2, 3, \dots, n-1).\end{aligned}\quad (12.15)$$

(Далее штрихи у t' опускаем.) Учитывая, что $z_0(t)$ подчиняется уравнению (12.1): $(dz_0/d\psi)\Omega_0 = \pm b_0$, перепишем систему (12.15) в виде:

$$\begin{aligned}\frac{d\varphi_i}{dt} &= \pm \Delta_1 + \bar{\beta} \frac{z_0(\psi_2) - z_0(\psi_1)}{dz_0(\psi_1)/d\psi_1}, \\ \frac{d\varphi_i}{dt} &\pm \Delta_i + \bar{\beta} \frac{z_0(\psi_{i-1}) + z_0(\psi_{i+1}) - 2z_0(\psi_i)}{dz_0(\psi_i)/d\psi_i}, \\ \frac{d\varphi_n}{dt} &= \pm \Delta_n + \bar{\beta} \frac{z_0(\psi_{n-1}) - z_0(\psi_n)}{dz_0(\psi_n)/d\psi_n} \\ (i &= 2, 3, \dots, n-1).\end{aligned}\quad (12.16)$$

Рис. 12.6. График функции $\Phi(\varphi)$

Далее произведем усреднение уравнений (12.16) за полпериода колебаний T_0 . Для этого предварительно вычислим следующий интеграл:

$$\Phi(\varphi) = -\Phi(-\varphi) = \frac{1}{T_0} \int_0^{T_0} \frac{z_0(\Omega_0 s + \varphi) - z_0(\Omega_0 s)}{dz_0(\Omega_0 s)/d(\Omega_0 s)} ds = \frac{\varphi(T_0 - \varphi)}{T_0} \Omega_0. \quad (12.17)$$

График функции $\Phi(\varphi)$ показан на рис. 12.6. Легко видеть, что

$$|\Phi(\varphi)| \leq \frac{\Omega_0 T_0}{4} = \frac{\pi}{4}. \quad (12.18)$$

Обозначим разность фаз между соседними генераторами, усредненную за время T_0 , через θ_k :

$$\theta_k = \frac{1}{T_0} \int_0^{T_0} [\varphi_{k+1}(s) - \varphi_k(s)] ds. \quad (12.19)$$

Тогда, последовательно вычитая из первого уравнения системы (12.16) второе, из второго третье и т. д. и усредняя за полпериода T_0 , получим:

$$\begin{aligned} \frac{d\theta_1}{dt} &= \Delta_{1,2} + \bar{\beta}[\Phi(\theta_2) - 2\Phi(\theta_1)], \\ \frac{d\theta_k}{dt} &= \Delta_{k,k+1} + \bar{\beta}[\Phi(\theta_{k-1}) + \Phi(\theta_{k+1}) - 2\Phi(\theta_k)], \\ \frac{d\theta_{n-1}}{dt} &= \Delta_{n-1,n} + \bar{\beta}[-2\Phi(\theta_{n-1}) + \Phi(\theta_n)] \\ &\quad (k = 2, 3, \dots, n-2). \end{aligned} \quad (12.20)$$

Здесь

$$\Delta_{k,k+1} = \Delta_{k+1} - \Delta_k = \bar{b}_k - \bar{b}_{k+1}. \quad (12.21)$$

Система (12.20) состоит из $(n-1)$ уравнений. Она должна быть дополнена еще одним уравнением для усредненной за T_0 фазы первого генератора:

$$\frac{d\varphi_1}{dt} = \Delta_1 + \bar{\beta}\Phi(\theta_1). \quad (12.22)$$

Теперь заметим, что уравнения (12.20)–(12.22) отличаются от соответствующих уравнений для разностей фаз цепочки почтигармонических генераторов лишь обозначениями, при условии, что амплитуды генераторов $\bar{A}_i$ — постоянные величины [см. уравнения (11.6)]. Чтобы далее воспользоваться результатами главы 11, укажем, что параметры (11.6) и (12.20) связаны между собой следующим образом:

$$\Delta_{k+1,k} = \Delta_{k+1} - \Delta_k, \quad \beta/2 = \bar{\beta}, \quad \sin \theta_k = \Phi(\theta_k).$$

В синхронном режиме устанавливаются стационарные разности фаз $\bar{\theta}_k = \text{const}$ или

$$\frac{d\theta_k}{dt} = 0 \quad (12.23)$$

откуда сразу же, пользуясь формулой (11.9), получаем в случае одинаковых амплитуд $A_i = A$ выражение для $\Phi(\bar{\theta}_{n-k})$:

$$\Phi(\bar{\theta}_{n-k}) = \frac{1}{\bar{\beta}nb_0} \left[(n-k) \sum_{j=n-k+1}^n (\bar{b}_j - \bar{b}_0) - k \sum_{j=1}^{n-k} (\bar{b}_j - \bar{b}_0) \right]. \quad (12.24)$$

Частоту синхронных автоколебаний получим, подставляя функцию

$$\Phi(\bar{\theta}_1) = \frac{1}{\bar{\beta}nb_0} \left[\sum_{j=1}^n (\bar{b}_j - \bar{b}_0) - n(\bar{b}_1 - \bar{b}_0) \right], \quad (12.25)$$

вычисленную по формуле (12.24), в выражение (12.22). При этом мы примем, что стационарная фаза первого генератора $\bar{\varphi}_1 = 0$. Итак, получаем

$$b_1 - b_0 + \sum_{j=1}^n \frac{b_j - b_0}{n} - b_1 + b_0 = 0,$$

откуда

$$b_0 = \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n b_j. \quad (12.26)$$

Этим самым определяется период синхронных колебаний:

$$2T_0 = \frac{4A}{b_0} = 4An \left(\sum_{j=1}^n b_j \right)^{-1}. \quad (12.27)$$

Остается определить полосу синхронизации цепочки генераторов с прямоугольным предельным циклом.

§ 4. Полоса синхронизации цепочки релаксаторов

Линеаризуем систему (12.20) около стационарных значений разностей фаз $\bar{\theta}_k$. Для этого положим

$$\theta_k = \bar{\theta}_k + \eta_k, \quad \text{где } \eta_k \ll \bar{\theta}_k. \quad (12.28)$$

Подставляя (12.28) в систему (12.20), получим:

$$\begin{aligned} \frac{d\eta_1}{dt} &= \bar{\beta} \left[-2 \frac{\partial \Phi(\bar{\theta}_1)}{\partial \bar{\theta}_1} \eta_1 + \frac{\partial \Phi(\bar{\theta}_2)}{\partial \bar{\theta}_2} \eta_2 \right], \\ \frac{d\eta_k}{dt} &= \bar{\beta} \left[\frac{\partial \Phi(\bar{\theta}_{k-1})}{\partial \bar{\theta}_{k-1}} \eta_{k-1} - 2 \frac{\partial \Phi(\bar{\theta}_k)}{\partial \bar{\theta}_k} \eta_k + \frac{\partial \Phi(\bar{\theta}_{k+1})}{\partial \bar{\theta}_{k+1}} \eta_{k+1} \right], \\ \frac{d\eta_{n-1}}{dt} &= \bar{\beta} \left[\frac{\partial \Phi(\bar{\theta}_{n-2})}{\partial \bar{\theta}_{n-2}} \eta_{n-2} - 2 \frac{\partial \Phi(\bar{\theta}_{n-1})}{\partial \bar{\theta}_{n-1}} \eta_{n-1} \right] \\ &\quad (k = 2, 3, \dots, n-2). \end{aligned} \quad (12.29)$$

Положив $\eta_i = \eta_{0i} \exp(pt)$ и подставляя это выражение в (12.29), получим для p характеристическое уравнение. Следующая теорема, полностью аналогичная теореме § 2 главы 11, гарантирует, что $\operatorname{Re} p \leq 0$, а следовательно, стационарные разности фаз устойчивы.

Теорема. *Необходимым и достаточным условием устойчивости стационарных решений $\bar{\theta}_k$ системы (12.20) является выполнение следующих неравенств:*

$$\frac{\partial \Phi(\bar{\theta}_k)}{\partial \bar{\theta}_k} \geq 0 \quad (k = 1, 2, \dots, n-1). \quad (12.30)$$

Прежде чем доказать теорему, укажем на два ее следствия:

1) Устойчивыми будут те значения $\bar{\theta}_k$, которые лежат в пределах

$$-\frac{T_0}{2} < \bar{\theta}_k < \frac{T_0}{2}. \quad (12.31)$$

Неравенства (12.31) аналогичны (11.16) и непосредственно вытекают из (12.30), так как $\Phi(\bar{\theta}_k) = -\Phi(-\bar{\theta}_k)$.

2) Значение полосы синхронизации Δ_c определяется из равенства

$$|\Phi(\Delta_c, \bar{\beta})| = \max \Phi(\bar{\theta}_k) = \pi/4. \quad (12.32)$$

Условие (12.32) полностью аналогично (11.17).

ДОКАЗАТЕЛЬСТВО ТЕОРЕМЫ. Покажем, что выполнение условия (12.30) является необходимым для того, чтобы все корни характеристического уравнения для линеаризованной системы (12.29) лежали в левой полуплоскости.

Положим $\eta_i = \eta_{0i} \exp(pt)$. Тогда характеристический детерминант системы (12.29) примет вид:

$$\begin{vmatrix} A_1 & \bar{\beta}\Phi'_2 & \dots & 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & 0 \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ 0 & 0 & \dots & \boxed{\bar{\beta}\Phi'_{k-1} \quad A_k \quad \bar{\beta}\Phi'_{k+1}} & 0 & \dots & 0 \\ 0 & 0 & \dots & 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & A_{n-1} \end{vmatrix} = 0, \quad (12.33)$$

где

$$A_k = -2\bar{\beta}\Phi'_k - p, \quad \Phi'_k = \frac{\partial \Phi(\bar{\theta}_k)}{\partial \bar{\theta}_k}.$$

Согласно теореме Гантмахера [4] каждое из p_k лежит внутри круга радиуса $R_k = 2\bar{\beta}\Phi'_k$, т. е.

$$|p_k - 2\bar{\beta}\Phi'_k| \leq 2\bar{\beta}\Phi'_k.$$

Координаты центров кругов Гантмахера $\bar{p}_k = 2\bar{\beta}\Phi'_k$, поэтому $\bar{p}_k \geq R_k$ и все круги лежат в левой полуплоскости. Этим самым доказана достаточность условий (12.30). Не составляет особых трудностей и доказательство необходимости этих условий.

Перейдем к вычислению полосы синхронизации Δ_c . Подставим выражения (12.24) для Φ_k и (12.18) для $\max \Phi_k$ в (12.32); получим

$$\frac{\pi}{4} = \frac{1}{\bar{\beta}n\bar{b}_0} \left| (n-k) \sum_{j=n-k+1}^n (\bar{b}_j - \bar{b}_0) - k \sum_{j=1}^{n-k} (\bar{b}_j - \bar{b}_0) \right|. \quad (12.34)$$

Так же, как и в § 2 главы 11, рассмотрим конкретный случай, когда расстройка введена лишь на одном генераторе, например на генераторе с номером $j = l$. Это означает, что

$$\bar{b}_j = b \text{ при } j \neq l \quad \text{и} \quad \bar{b}_j = b(\nu_0 + \Delta\nu)/\nu_0 \text{ при } j = l. \quad (12.35)$$

Величина $\bar{b}_0$, согласно (12.26), в данном случае равна

$$\bar{b}_0 = \frac{b_l}{n} + \frac{b(n-1)}{n}, \quad (12.36)$$

поэтому

$$\bar{b}_j - \bar{b}_0 = \Delta_j = \begin{cases} 0 & \text{при } j \neq l, \\ \bar{b}_l - b = \Delta\nu b/\nu_0 & \text{при } j = l. \end{cases}$$

Формула (12.34) дает:

$$\begin{aligned} \Delta_l &= \frac{\pi}{8} \bar{\beta} \frac{n}{n-k} b_0 & \text{при } l \geq n - k + 1, \\ \Delta_l &= \frac{\pi}{8} \bar{\beta} \frac{n}{k} b_0 & \text{при } l < n - k + 1. \end{aligned} \quad (12.37)$$

Пусть, для определенности, $l = n$, тогда следует воспользоваться первым равенством (12.37).

Наибольшая допустимая относительная расстройка, или полоса синхронизации в цепочке релаксаторов, достигается при $k = 1$ и равна:

$$\frac{\Delta_c}{\Omega_0} = T_0 \left(\frac{1}{T_1} - \frac{1}{T_2} \right) = \frac{\bar{b}_1 - \bar{b}_2}{\bar{b}_0} = \frac{\pi}{4} \frac{n}{n-1} \frac{\beta \varepsilon_1}{\omega}. \quad (12.38)$$

Напомним, что соответствующая формула (11.20) для почтигармонических генераторов дает

$$\left(\frac{\Delta_c}{\Omega_0} \right)_{\text{гарм}} = \frac{\beta}{2\omega_c} \frac{n}{n-1}. \quad (12.39)$$

Таким образом, отношение полос синхронизации

$$\frac{(\Delta_c)_{\text{рел}}}{(\Delta_c)_{\text{гарм}}} = \frac{\pi}{2} \varepsilon_1 = K \varepsilon_1 \quad (12.40)$$

тем больше, чем больше ε_1 . Множитель $K > 1$ (в данном случае $K = \pi/2$) определяется, вообще говоря, формой колебаний $z_0(t)$.

Результаты электронного моделирования цепочки почтирелаксационных генераторов даже при наличии больших связей, описанные в гл. 11, качественно подтверждают формулу (12.40).

Релаксационные системы типа (12.5) могут быть связаны между собой не только диффузией вещества X , но и вещества Y . Важно отметить, что в этом случае полоса синхронизации практически остается такой же, как и со связью только по X . Это объясняется тем, что при редукции системы (12.9) в систему (12.11) коэффициент связи α по веществу Y в безразмерном виде равен

$$\bar{\alpha} = \alpha/\omega\varepsilon_1. \quad (12.41)$$

Так как полоса синхронизации по Y

$$\Delta_c \sim \bar{\alpha},$$

то ясно, что она меньше, чем у почтигармонических генераторов [5].

Таким образом, мы приходим к следующим выводам для распределенных релаксационных систем с пилообразной формой автоколебаний. а) Полоса синхронизации в таких системах может быть много больше, чем в почтигармонических. б) Если в системах с малыми нелинейностями ($\varepsilon_1 \ll 1$) диффузионные связи по X и Y должны одинаково учитываться, то при $\varepsilon_1 \gg 1$ важно учитывать связь лишь по веществу X .

Эти выводы, например, относятся к закономерностям синхронизации пилообразных автоколебаний субстратов $S_1(t)$ и $S_2(t)$, наблюдающихся в системе двух сосуществующих видов (см. рис. 4.4). Пусть имеются две смежные частично изолированные области, в каждой из которых происходит упомянутый процесс. Предположим, что между ними осуществляется диффузионный обмен субстратами. Тогда в этих областях установится одна синхронная частота колебаний (единый период волн жизни) как численностей обоих видов, так и концентраций субстратов. Если же между областями происходит диффузия живых объектов X_1 и X_2 , численность которых во времени, согласно рис. 4.4, дает острые всплески, то механизм взаимной синхронизации в обеих областях может быть иным. К этому вопросу мы обратимся в следующей главе.

ГЛАВА 13

Автоколебательная система как элемент возбудимой среды

§ 1. Математическая модель

Пожалуй, еще более важную роль, чем пилообразные колебания, в биологической кинетике играют релаксационные автоколебания с большой скважностью. Предельный цикл таких систем имеет форму прямоугольного треугольника, катеты которого проходят близко от координатных осей. Именно с таким предельным циклом мы имели дело в § 3 главы 3, где рассматривали простейшую модель первичного жизненного цикла. Как будет показано ниже, с помощью подобной автоколебательной системы можно построить динамическую модель элемента возбудимой среды. Это значит, что можно указать на простейшие кинетические системы, свойства которых адекватны свойствам возбудимой среды. Сама же возбудимая среда определяется с помощью аксиом, приведенных нами в § 2 главы 10.

Автоколебания с большой скважностью, или пиковые режимы генерации, наблюдаются прежде всего в нервных клетках, где, помимо изменения концентраций ионов, происходят релаксации мембранного потенциала этих клеток. Такие пиковые колебания распространяются по нервам и нервным тканям и обеспечивают основные информационные связи внутри организма. Большинство известных автоколебательных реакций могут при определенных условиях протекать отдельными интенсивными вспышками, во время которых наблюдаются всплески кинетических переменных от очень малых концентраций до значительных. К классу таких реакций относится гликолиз [1–3], ряд процессов в фотосинтезе [4]. Не раз упомянутые реакции Жаботинского также могут иметь режимы, близкие к пиковым. Модель Тьюринга–Пригожина (см. § 6 главы 10) допускает при больших значениях коэффициентов A и B автоволновые решения подобных типов.

Вообще говоря, на примере любой из этих точечных реакций можно построить «элемент» возбудимой среды. Объединение таких элементов в континуум с помощью диффузии и образует активную среду. Мы выбрали в качестве типичной математической модели уравнения Хиггинса и сделали этот выбор по следующим причинам. Во-первых, предельный цикл этих уравнений можно построить без применения вычислительной техники. Во-вторых, эта модель легко переводится из режима квазигармонических колебаний в релаксационный (в ней имеются всего два свободных параметра). В-третьих, уравнения типа Хиггинса описывают автоколебания в первичном жизненном цикле, который был введен в главе 3 и играет существенную роль во всей теории эволюции.

Уравнения первичного жизненного цикла в безразмерных переменных [формула (3.5)] имеют следующий вид¹:

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= \alpha[1 - (1 - m)xy - mx], \\ \frac{dy}{dt} &= xy - \frac{q + 1}{q + y}y. \end{aligned} \quad (13.1)$$

Напомним, что концентрация x в уравнениях первичного жизненного цикла пропорциональна числу свободных, а y — числу присоединенных к ДНК нуклеотидов.

Главные изоклины системы (13.1) показаны на рис. 13.1. В положительном квадранте система имеет одну особую точку $\bar{x} = \bar{y} = 1$. Чтобы определить характер поведения траектории вблизи этой особой точки, положим

$$\xi = x - 1, \quad \eta = y - 1. \quad (13.2)$$

¹Эти уравнения в несколько упрощенном виде при $m = 0$ впервые были предложены Хиггинсом [5] для гликолитических автоколебаний. Гликолиз — один из самых древних процессов энергообеспечения клетки. В его основе лежит реакция превращения углеводов (или сахаров), содержащих шесть молекул углерода, в так называемые *трикарбоновые кислоты* (например, в пировиноградную кислоту пируват или молочную кислоту — лактат), содержащие три молекулы углерода. Реакция идет без участия кислорода. При этом за счет избытка свободной энергии, которым обладает сахар по сравнению с трикарбоновыми кислотами, в процессе гликолиза в клетке образуется АТФ.

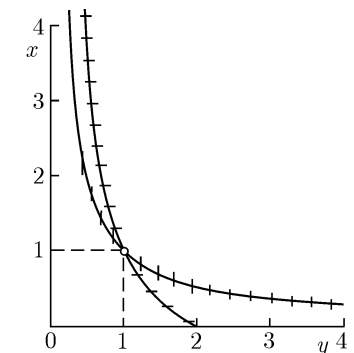


Рис. 13.1. Изоклины вертикальных и горизонтальных касательных системы Хиггинса при $m = 0$

Малые отклонения ξ и η подчиняются линейной системе уравнений. Характеристические числа этой системы, или корни уравнения (3.6), равны

$$p_{1,2} = -\frac{1}{2}\left(\alpha - \frac{1}{1+q}\right) \pm \sqrt{\left(\alpha - \frac{1}{1+q}\right)^2 - 4\alpha\left(\frac{q}{1+q} - m\right)}. \quad (13.3)$$

Обозначим

$$\varepsilon' = \alpha - \frac{1}{1+q}. \quad (13.4)$$

В случае, когда $\varepsilon' < 0$ или $\alpha < 1/(1+q)$, стационарное состояние $\bar{x} = \bar{y} = 1$ неустойчиво. Если, к тому же, $|\varepsilon'|$ мало, т. е.

$$|\varepsilon'| < 2\sqrt{\alpha[q/(1+q) - m]},$$

то особая точка является неустойчивым фокусом.

При $|\varepsilon'| \ll 1$ частота колебаний равна

$$\omega = \text{Im } p_{1,2} = \sqrt{\alpha[q/(1+q) - m]}. \quad (13.5)$$

Наоборот, если

$$|\varepsilon'| > 2\sqrt{\alpha[q/(1+q) - m]},$$

особая точка системы является неустойчивым узлом.

Чтобы не загромождать дальнейший анализ решений системы (13.1), ограничимся случаем, когда $m = 0$. Как показывают проверочные вычисления, наличие в уравнениях (13.1) члена с малым по сравнению с единицей коэффициентом m не вносит существенных изменений в характер автоколебаний как в случае, когда $|\varepsilon'| \gg 1$, так и в противоположном случае, когда $|\varepsilon'| \ll 1$. А именно эти два крайних случая и будут служить предметом нашего изучения.

Итак, положим $m = 0$ и приведем систему (13.1) к виду:

$$\frac{dx}{dt'} = 1 - xy, \quad \frac{dy}{dt'} = py\left(x - \frac{1+q}{q+y}\right). \quad (13.6)$$

В системе (13.6)

$$t' = \alpha t, \quad p = 1/\alpha$$

(в дальнейшем штрихи у t' опускаем). Вместо ε' введем в рассмотрение

$$\varepsilon = -\varepsilon'p = p/(1+q) - 1. \quad (13.7)$$

Тогда безразмерные частота и период малых колебаний будут иметь вид:

$$\omega' = \sqrt{\frac{pq}{1+q}}, \quad T' = \frac{2\pi}{\omega'} = 2\pi\sqrt{\frac{1+q}{pq}}. \quad (13.8)$$

Ниже мы покажем, что при малых ε уравнения типа Хиггинса имеют почтигармонические решения, а при определенных соотношениях между параметрами структура этих решений такая же, как и у уравнения Ван-дер-Поля. С другой стороны, при других значениях параметров эти уравнения не адекватны уравнениям Ван-дер-Поля.

§ 2. Почтигармонический режим колебаний

При $\varepsilon \ll 1$ вместо системы (13.6) можно записать одно уравнение второго порядка для малых отклонений $\eta = y - 1$:

$$\frac{d^2\eta}{dt^2} = -p\frac{q(1+\eta)}{q+1+\eta}\eta - p\frac{(q+1)(\eta+1)}{(q+1+\eta)^2}\frac{d\eta}{dt} + \left(\eta - \frac{1}{\eta+1}\frac{d\eta}{dt} + 1\right)\frac{d\eta}{dt}. \quad (13.9)$$

В дальнейшем нам потребуется разложение уравнения (13.9) по степеням η до третьей включительно. (Заметим, что уравнение Ван-дер-Поля имеет лишь нелинейный член третьей степени.) В результате разложения получим

$$\frac{d^2\eta}{dt^2} + \omega^2\eta = \varepsilon\frac{d\eta}{dt} + Q_2\left(\eta, \frac{d\eta}{dt}\right) + Q_3\left(\eta, \frac{d\eta}{dt}\right). \quad (13.10)$$

Здесь ω^2 и ε определяются выражениями (13.7) и (13.8), а полиномы второго и третьего порядков $Q_2(\eta, d\eta/dt)$ и $Q_3(\eta, d\eta/dt)$ равны:

$$\begin{aligned} Q_2\left(\eta, \frac{d\eta}{dt}\right) &= \frac{pq^2}{(1+q)^2}\eta^2 - \left(1 - \frac{p(q-1)}{(1+q)^2}\right)\eta\frac{d\eta}{dt} + \left(\frac{d\eta}{dt}\right)^2, \\ Q_3\left(\eta, \frac{d\eta}{dt}\right) &= \frac{pq^2}{(1+q)^3}\eta^3 - \eta\left(\frac{d\eta}{dt}\right)^2 - p\frac{2q-1}{(1+q)^3}\eta^2\frac{d\eta}{dt}. \end{aligned} \quad (13.11)$$

Сделаем замену переменной η , предложенную в [6]:

$$\eta' = \sqrt{\varepsilon}\eta = \tilde{\varepsilon}\eta, \quad \text{где} \quad \tilde{\varepsilon} = \sqrt{\varepsilon} \quad (13.12)$$

(в дальнейшем штрих у η' опускаем). Такая замена позволяет привести уравнение (13.10) к виду:

$$\frac{d^2\eta}{dt^2} + \omega^2\eta = \tilde{\varepsilon}\left\{Q'_2\left(\eta, \frac{d\eta}{dt}\right) + \tilde{\varepsilon}\left[Q'_3\left(\eta, \frac{d\eta}{dt}\right) - \frac{d\eta}{dt}\right]\right\}. \quad (13.13)$$

Благодаря введению параметра малости в разложение правой части (13.13) начинается с квадратичного полинома от η , $d\eta/dt$. Заметим, что если бы в правой части (13.9) имелись бы полиномы Q_4 , Q_5 и т. д., то в (13.13) полиномы Q'_4 , Q'_5 и т. д. вошли бы с множителями порядка $\tilde{\varepsilon}^3$, $\tilde{\varepsilon}^4$ и т. д.

Будем искать установившееся решение $\eta(t)$ в виде

$$\eta(t) = \sum_{n=0}^{\infty} \tilde{\varepsilon}^n \eta_n(t). \quad (13.14)$$

Потребуем, чтобы $\eta_n(t)$ были периодическими функциями периода $2\pi/\tilde{\omega}$, где круговая частота

$$\tilde{\omega} = \omega_0 + \tilde{\varepsilon}\omega_1 + \tilde{\varepsilon}^2\omega_2 + \tilde{\varepsilon}^3\omega_3 + \dots \quad (13.15)$$

Тогда η можно записать следующим образом:

$$\eta(\psi) = \sum_{n=0}^{\infty} \tilde{\varepsilon}^n \eta_n(\psi), \quad \text{где } \psi = \tilde{\omega}t + \varphi. \quad (13.16)$$

Производя подстановку (13.16) в уравнение (13.13) и приравнявая коэффициенты при одинаковых степенях $\tilde{\varepsilon}$ (до $\tilde{\varepsilon}^2$ включительно), получим систему уравнений:

$$\begin{aligned} \omega_0^2 \frac{d^2\eta_0}{d\psi^2} + \omega^2\eta_0 &= 0, \\ \omega_0^2 \frac{d^2\eta_1}{d\psi^2} + \omega^2\eta_1 &= -2\omega_0\omega_1 \frac{d^2\eta_0}{d\psi^2} + Q'_2\left(\eta_0, \frac{d\eta_0}{d\psi}\right), \\ \omega_0^2 \frac{d^2\eta_2}{d\psi^2} + \omega^2\eta_2 &= -2\omega_0\omega_2 \frac{d^2\eta_0}{d\psi^2} - 2\omega_0\omega_1 \frac{d^2\eta_1}{d\psi^2} - \omega_0^2 \frac{d^2\eta_0}{d\psi^2} + \frac{d\eta_0}{d\psi} + \\ &+ Q'_3\left(\eta_0, \frac{d\eta_0}{d\psi}\right) + \eta_1 \frac{\partial Q'_2(\eta_0, d\eta_0/d\psi)}{\partial \eta_0} + \\ &+ \omega_0 \frac{d\eta_1}{d\psi} \frac{\partial Q'_2(\eta_0, d\eta_0/d\psi)}{\partial (d\eta_0/d\psi)} + \omega_1 \frac{d\eta_0}{d\psi} \frac{\partial Q'_2(\eta_0, d\eta_0/d\psi)}{\partial (d\eta_0/d\psi)}. \end{aligned} \quad (13.17)$$

Потребуем, чтобы $\eta_n(\psi)$ ($n = 1, 2, 3, \dots$) не имели в своем составе основной гармоники аргумента ψ . Из первого уравнения системы (13.17) находим:

$$\eta_0(\psi) = A \cos \psi, \quad \omega_0 = \omega. \quad (13.18)$$

Из второго и третьего уравнений постараемся определить амплитуду A и поправки к частоте. Из требования, чтобы $\eta(\psi)$ не содержало основной гармоники, следует, что $\omega_1 = 0$. Это существенно упрощает вид третьего уравнения.

Опуская ряд промежуточных выкладок, получаем выражение для безразмерных концентраций $x(t)$ и $y(t)$ и частоты и с точностью до величин порядка малости ε :

$$\begin{aligned} x(\psi) &= 1 - \frac{2\sqrt{\varepsilon}}{\sqrt{2q+1}}(\sqrt{q} \sin \psi + \cos \psi) - \\ &- \frac{4}{3}\varepsilon \frac{q+1}{2q+1} \cos 2\psi + \frac{2}{3}\varepsilon \frac{(2-q)(q+1)}{(2q+1)\sqrt{q}} \sin 2\psi, \end{aligned} \quad (13.19a)$$

$$\begin{aligned} y(\psi) &= 1 + \sqrt{\varepsilon} \frac{2(q+1)}{\sqrt{2q+1}} \cos \psi + \\ &+ \varepsilon 2(q+1) \left[\frac{1}{2q+1} + \frac{1}{3} \cos 2\psi - \frac{2}{3} \frac{1}{(2q+1)\sqrt{q}} \sin 2\psi \right], \end{aligned} \quad (13.19b)$$

$$\tilde{\omega} = \omega_0 + \omega_2 = \omega_0(1 + \omega_2/\omega_0), \quad (13.19в)$$

где

$$\frac{\omega_2}{\omega_0} = \frac{1}{2}\varepsilon \left(1 - \frac{q^3 + q^2 + q + 8}{6q\sqrt{2q+1}} \right).$$

Проведенные выкладки показывают, что наличие квадратичных членов в уравнениях гликолиза делает расчеты более сложными по сравнению с уравнениями типа Ван-дер-Поля, так как для определения амплитуды необходимо привлекать уравнения второго приближения. Стационарное значение амплитуды первой гармоники определяется из уравнения

$$\frac{\bar{A}^2}{4} \left[\frac{2}{(q+1)^2} + \frac{2q-1}{(q+1)^2} \right] = 1, \quad (13.20)$$

откуда

$$\bar{A} = 2(q+1)/\sqrt{2q+1}. \quad (13.21)$$

Важно отметить, что член $2/(q+1)^2$ в формуле (13.20) получается из квадратичных членов разложения (т. е. при учете Q'_2), а член $(2q-1)/(q+1)^2$ — при учете Q'_3 .

Составим отношение

$$W = \frac{2/(q+1)^2}{2/(q+1)^2 + (2q-1)/(q+1)^2} = \frac{2}{2q+1}. \quad (13.22)$$

Величина W показывает, какой «вклад» в амплитуду $\bar{A}$ вносят квадратичные нелинейности. Из формулы (13.22) видно, что при малых q основную роль играют члены Q'_2 , а при больших q этими членами можно пренебречь и автоколебательную систему можно рассматривать как генератор Ван-дер-Поля. С другой стороны, при малых q применительно к автоколебательной реакции гликолиза теория синхронизации, которую мы развивали в предыдущих главах, должна быть уточнена.

С целью проверки формул (13.19) и выяснения границ их применимости в зависимости от величины параметра ε были проведены расчеты предельных циклов системы (13.6) как на цифровых, так и на аналоговых вычислительных машинах. На рис. 13.2 представлено семейство предельных циклов на плоскости xy для различных значений параметров p и q (или ε и q). Сплошными линиями показаны предельные циклы, рассчитанные по формулам (13.19), крестиками показаны результаты расчета на ЭВМ непосредственно системы (13.6). Формулы (13.6) дают отклонения от расчетов на ЭВМ не более чем на 10% вплоть до величин $\varepsilon = 0,1$. Интересно отметить, что при $\varepsilon \approx 0,1$ амплитуды предельного цикла становятся порядка 0,5, т. е. отклонения x и y от стационарного значения $\bar{x} = \bar{y} = 1$ уже не малы. Несмотря на это, асимптотические методы дают хорошие результаты.

Для $\varepsilon \approx 1$ не существует аналитических методов исследования кинетических уравнений. Если же $\varepsilon \gg 1$, то автоколебания в системе становятся релаксационными. В этом случае возможно предложить способы для приближенного расчета предельных циклов и периода колебаний.

§ 3. Треугольный предельный цикл

Итак, пусть $\varepsilon \gg 1$. Это означает, что $p \gg q$ и $p \gg 1$.

Исключим из системы (13.6) время и получим уравнение для интегральных кривых:

$$\frac{dy}{dx} = p \frac{xy - y(q+1)/(q+y)}{1 - xy}. \quad (13.23)$$

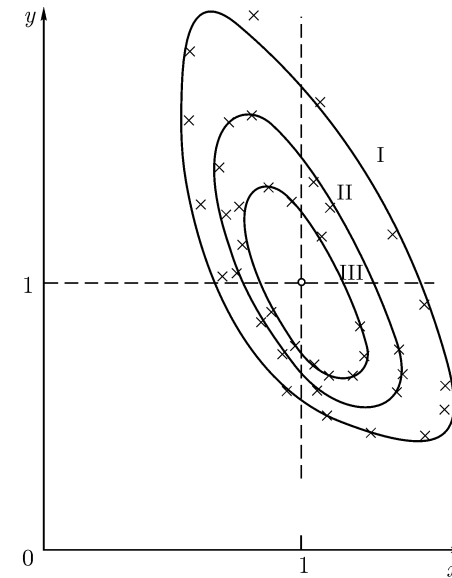


Рис. 13.2. Предельные циклы для квазигармонических колебаний. Крестиками обозначены точки, полученные непосредственно интегрированием на ЭВМ системы (13.6), а сплошными линиями — результаты асимптотического расчета. Параметры $q = 1$, $p = 2,2; 2,15; 2,05$ ($\varepsilon = 0,1; 0,075; 0,025$) для циклов I, II, III соответственно

Для исследования интегральных кривых разобьем положительный квадрант фазовой плоскости xy на области, в каждой из которых уравнение (13.23) заменим более простым, «укороченным» уравнением. Вообще говоря, решения в отдельных областях должны быть «сшиты» на их границах, для чего, например, Дородницыным [7] предложено вводить некоторые промежуточные области. Ввиду вычислительных трудностей мы этого делать не будем, а ограничимся приближенной оценкой параметров предельного цикла [8].

Введем в рассмотрение две области: I — область, где $y > q$, и II — область, где $y < q$ (рис. 13.3).

В области I уравнение (13.23) представим в виде разложения:

$$\frac{dy}{dx} = p \frac{xy - (q+1)}{1 - xy} + \frac{p(q+1)}{1 - xy} \left(\frac{q}{y} + \frac{q^2}{y^2} + \dots \right). \quad (13.24)$$

В области II будет справедливо представление:

$$\frac{dy}{dx} = p \frac{xy - (q+1)y/q}{1-xy} + p \frac{(q+1)y^2/q^2}{1-xy} + \dots \quad (13.25)$$

Разобьем область I, в свою очередь, на следующие подобласти:

1) $xy > 1$; 2) $xy \sim 1$; 3) $xy < 1$.

В подобласти (1) уравнение (13.24) заменится следующим укороченным уравнением:

$$\frac{dy}{dx} \approx -p. \quad (13.26)$$

Его решение есть

$$y = p(C - x). \quad (13.27)$$

В подобласти (2) ($xy \sim 1$)

$$\frac{dx}{dy} = \frac{xy - 1}{pq}. \quad (13.28)$$

Решение этого уравнения $x(y)$ ищем в виде ряда по степеням $1/y$. При этом получаем

$$x = \frac{1}{y} - \frac{pq}{y^3} + \dots \quad (13.29)$$

В подобласти (3) ($xy < 1$) укороченное уравнение будет иметь вид:

$$\frac{dy}{dx} = -p(q+1),$$

а его решение

$$y = (C_1 - x)p(q+1). \quad (13.30)$$

Сошьем решения (13.29) и (13.30) так, чтобы они касались друг друга. При этом определяется константа C_1 :

$$C_1 = 2/\sqrt{p(q+1)}. \quad (13.31)$$

Точка сшивания имеет координаты

$$x_3 = 1/\sqrt{p(q+1)}, \quad y_3 = \sqrt{p(q+1)}$$

(точка 3 на рис. 13.3). Константа C будет оценена ниже, а пока можно предположить, что решение (13.27) продолжается до непосредственной окрестности оси Oy . Поэтому оно сшивается с решением (13.29) в окрестности точки 2:

$$x_2 \approx 0, \quad y_2 \approx y_{\max} \approx Cp. \quad (13.32)$$

Рассмотрим теперь решение уравнения (13.25) в области II ($y < q$). В зоне $xy \ll 1$ будет справедливо укороченное уравнение

$$\frac{dy}{dx} = py \left(x - \frac{q+1}{q} \right).$$

Его решение

$$y = C_0 \exp \left\{ p \left(\frac{x^2}{2} - \frac{q+1}{q} x \right) \right\}. \quad (13.33)$$

Константу C_0 можно грубо оценить из следующего соображения: продолжим решение (13.33) до границы областей I и II и будем считать, что оно при $y_4 \approx q$ встречается с решением (13.30); отсюда

$$C_0 = q \exp \left\{ -p \left(\frac{x_4^2}{2} - \frac{q+1}{q} x_4 \right) \right\}. \quad (13.34)$$

Координата x_4 определяется подстановкой $y_4 = q$ в (13.30):

$$x_4 = \frac{2}{\sqrt{p(q+1)}} - \frac{q}{p(q+1)}. \quad (13.35)$$

Важно отметить, что решение (13.33) симметрично относительно линии $x = (q+1)/q$, т. е. вблизи $x \sim 0$ и $x \sim 2(q+1)/q$ оно принимает одинаковые значения. А так как при $x \sim 0$ функция (13.33) достигает границы $y = q$, то и при $x \sim 2(q+1)/q$ она также равна q . Следовательно, точку

$$x_{\max} \approx x_1 \approx 2(q+1)/q \quad (13.36)$$

можно считать точкой поворота траекторий и, значит, максимальным значением переменной $x(t)$.

Теперь нам остается оценить константу в решении (13.28) и формуле (13.32). Решения (13.33) и (13.28) встречаются в точке с координатой $x = x_{\max}$ и между значениями $y = 0$ и $y = q$, пусть для определенности — в точке $(x_{\max}, q)$. Отсюда

$$C \approx 2(q+1)/q \quad \text{и} \quad y_{\max} \approx y_2 = 2p(q+1)/q. \quad (13.37)$$

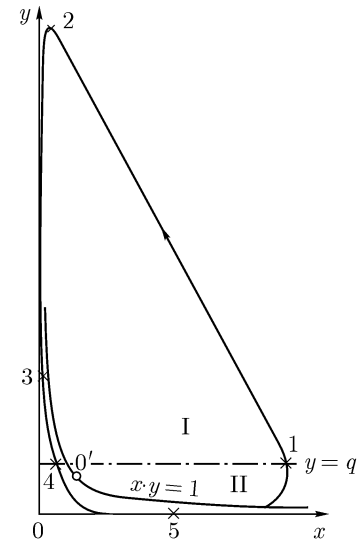


Рис. 13.3. Схематическое изображение областей аппроксимации I, II и предельного цикла с его характерными точками 1–5

Таким образом, параметры предельного цикла оценены. Его общий вид и основные «привязочные» точки указаны на рис. 13.3. При больших $x_{\max}$ и $y_{\max}$ предельный цикл можно считать прямоугольным треугольником.

Строго говоря, расчет участка предельного цикла между точками 3 и 4 правилен лишь при небольших значениях q . Более точный способ сшивания решений укороченных уравнений на границах областей приводит к необходимости рассматривать сложную трансцендентную систему уравнений относительно констант C_1, C_2, C_3 и т. д. Однако, как показали расчеты, проведенные М. С. Поляковой, основные параметры предельного цикла получаются такими же, как и при описанном способе сшивания. Это объясняется тем, что «истинный предельный цикл» проходит между координатными осями и изоклиной $y = 1/x$, которая близко прижимается к оси Oy почти на всем своем протяжении. Поэтому при больших величинах p и, следовательно, при больших амплитудах $y_{\max}$ любые приближения эквивалентны. Решения, соответствующие нижнему катету цикла и его гипотенузе, получаются во всех случаях одинаковыми.

Произведем теперь оценки отрезков времени, соответствующих движению изображающей точки на разных участках предельного цикла, и периода автоколебаний в целом. При движении изображающей точки по «гипотенузе» предельного цикла время движения $T_1 \sim 1/p$. Ввиду того, что $p \gg 1$, положим $T_1 = 0$. При движении изображающей точки по нижнему катету предельного цикла $dx/dt \sim 1$, а так как $x_{\max} \approx 2(q+1)/q$, время движения

$$T_2 = 2(q+1)/q. \quad (13.38)$$

При движении изображающей точки по боковому катету при $y > q$ имеем $dy/dt \approx -pq$. Следовательно,

$$T_3 \approx y_{\max}/pq = 2(q+1)/q^2. \quad (13.39)$$

Полный период равен, таким образом¹,

$$T_0 = T_2 + T_3 = 2(q+1)^2/q^2.$$

Определим скважности импульсов $x(y)$ и $y(t)$, соответственно, как

$$Q_y = T_0/T_3 = q+1, \quad Q_x = T_0/T_2 = (q+1)/q. \quad (13.40)$$

¹Время пребывания изображающей точки в зоне $y < y_3 = \sqrt{p(q+1)}$ — порядка $1/\sqrt{p}$. Так как $p \gg q$ и $p \gg 1$, то временем движения изображающей точки по боковому катету ниже точки $y = q$ можно пренебречь.

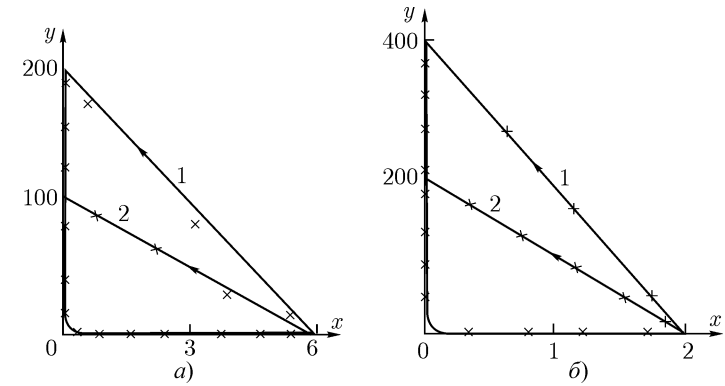


Рис. 13.4. Результаты расчетов предельных циклов на ЭВМ методом Рунге–Кутты для следующих случаев: а) $p = 20, q = 0,5, \varepsilon = 20$ (кривая 1); $p = 30, q = 0,5, \varepsilon = 30$ (кривая 2); б) $p = 100, q = 10, \varepsilon = 10$ (кривая 2); $p = 200, q = 10, \varepsilon = 20$ (кривая 1)

На рис. 13.4 представлены результаты расчетов предельных циклов для различных значений параметров p, q и ε . Линиями показаны результаты приближенных расчетов, а крестиками — результат расчета непосредственно первоначальной системы (13.6) на ЭВМ. Соответствующие колебания безразмерных концентраций $x(t)$ и $y(t)$ показаны на рис. 13.5. Они практически представляют собой последовательности импульсов в виде прямоугольных треугольников. При этом, когда $x(t) \sim 0, y(t) \neq 0$ и наоборот. Острые углы этих треугольников определяются с помощью отношений $x_{\max}/T_3$ и $y_{\max}/T_2$. Если в случае рис. 13.5 а (при q порядка единицы) скважность импульсов y еще невелика, то в случае рис. 13.5 б (при $q = 10$) скважность $Q_y = 11$. В целом результаты машинного счета достаточно хорошо соответствуют результатам, полученным методом сшивания.

Практически во всем желаемом диапазоне изменений параметров p и q можно пользоваться приближенными методами. Эти методы, помимо формы предельного цикла и функций $x(t)$ и $y(t)$, позволяют выяснить характер поведения системы при внешних воздействиях на нее и при взаимодействии таких систем.

Прежде чем перейти к этим вопросам, рассмотрим поведение интегральных кривых внутри предельного цикла. Качественно картину фазовой плоскости хорошо представляет осциллограмма, приведенная на рис. 13.6.

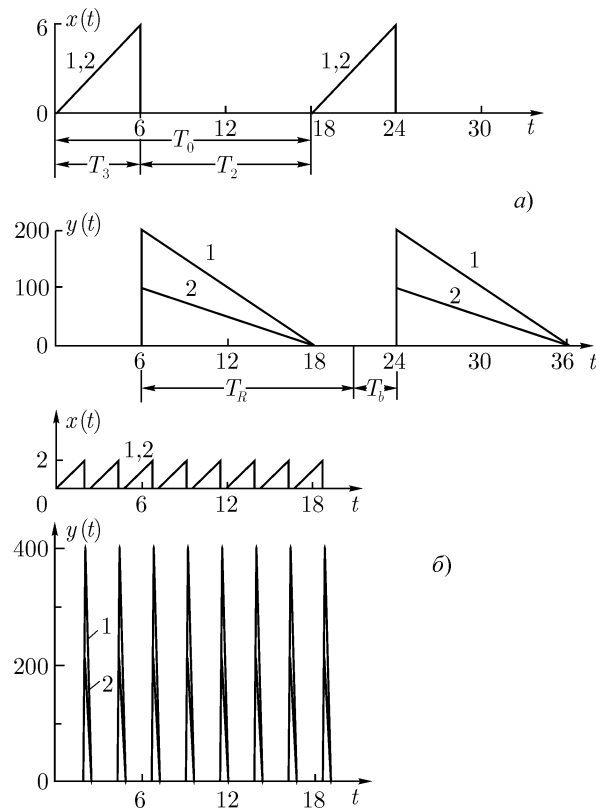


Рис. 13.5. Релаксационные колебания концентраций $x(t)$ и $y(t)$, соответствующие предельным циклам рис. 13.4. На рис. 13.5 а указаны характерные времена T_0 , T_2 , T_3 , T_R и T_b

Осциллограмма получена с экрана осциллографа на электронной моделирующей установке. Вдоль горизонтальной оси изменяется переменная $x(t)$, отклонения по вертикальной оси соответствуют переменной

$$z(t) = y(t) + \ln y(t).$$

При больших $y(t) \gg 1$ переменная $z(t)$ практически совпадает с $y(t)$, а при малых $y(t) \ll 1$ имеем $z(t) \approx \ln y(t)$. Безразмерная концентрация $y(t)$

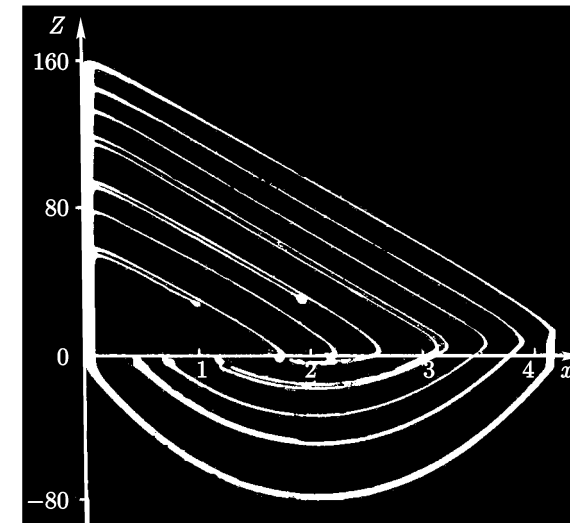


Рис. 13.6. Осциллограмма фазовой плоскости в координатах $z(t) = y(t) + \ln y(t)$ и $x(t)$. Значения параметров: $q = 1$, $p = 40$. Толщина линий дает представление о скоростях движения изображающей точки на разных участках траектории; чем тоньше линии — тем больше скорость

меняется от 10^{-80} до 160. Соответственно, на осциллограмме величина $z(t)$ меняется от -80 до 160. Координаты особой точки по-прежнему $\bar{x} = \bar{y} = \bar{z} = 1$. Из фотографии видно, что траектории изображающей точки, соответствующие различным начальным условиям, выходят на предельный цикл в течение одного периода. Практически почти вся площадь предельного цикла заполнена «быстрыми» участками интегральных кривых, представляющими собой отрезки прямых, параллельных «гипотенузе» предельного цикла. При этом «нижний катет» предельного цикла на плоскости xu очень близко подходит к оси Ox . Траектории, которые имеют своим началом точки, лежащие левее точки x_5 на рис. 13.3 (где $y(t)$ достигает минимума) и ниже изоклины вертикальных касательных, прижимаются к оси Ox , после чего круто поворачивают вверх и пересекают эту изоклину. Затем практически мгновенно за время порядка $T_1 \sim 1/p$ они достигают вертикального катета предельного цикла. При этом «генерируются» импульсы $\tilde{x}(t)$ и $\tilde{y}(t)$, по форме сходные с импульсами автоколебаний, но меньших амплитуд и «раньше», чем в автоколебательном режиме.

Можно ожидать, что даже малые флюктуационные выбросы концентрации $y(t)$ в то время, когда изображающая точка движется по нижнему «катету» от точки x_5 до точки поворота x_1 , будут вызывать мгновенно генерацию импульсов $\tilde{y}(t)$. Если же изображающая точка движется на участке нижнего катета при $x < x_5$, то флюктуация также приводит к преждевременной генерации импульса, но уже с задержкой на время, необходимое для достижения точки минимума x_5 . Флюктуации, действующие в то время, когда точка движется по вертикальному катету, практически останутся незамеченными. Действительно, если изображающая точка выталкивается с этого катета внутрь предельного цикла, то она мгновенно вернется на него по одной из «быстрых» траекторий. Если же флюктуации сбивают изображающую точку с любого из катетов цикла наружу, то ее траектория будет зажата в узком коридоре между координатными осями и предельным циклом.

Таким образом, зоной чувствительности по отношению к внешним флюктуациям является лишь половина нижнего катета от точки x_5 до x_1 . Все остальное время после генерации импульса система находится в состоянии рефрактерности. Время рефрактерности T_R равно

$$T_R = T_0 - (T_2/2) = (3q^2 + 7q + 2)/2q^2. \quad (13.41)$$

Соответственно, время возбудимости T_b системы будет

$$T_b = T_2/2 = (q + 1)/q. \quad (13.42)$$

Обратимся теперь к определениям возбудимой среды, которые приводились в § 2 главы 10 (стр. 234). Мы видим, что свойства кинетической автоколебательной системы типа Хиггинса достаточно точно описываются пунктами 1 и 3 этих определений. Иными словами, наша система является моделью элемента спонтанно возбудимой среды с временем активности¹ T_b и временем рефрактерности T_R . Ниже будет показано, что многие возбудимые элементы при наличии диффузионной связи между собой образуют среду, в которой могут происходить автоволновые процессы.

§ 4. Взаимная синхронизация двух связанных систем

Оценим величину внешнего воздействия $f(t)$ на систему, которое приводит к «мгновенному» выходу изображающей точки в область быстрых

¹В отличие от обычно постулируемого свойства точки возбудимой среды генерировать импульсы с постоянной амплитудой, построенная нами модель в ответ на внешнее воздействие будет генерировать импульсы с некоторым разбросом амплитуд.

движений, а следовательно, к преждевременной генерации импульса $\tilde{y}(t)$. Будем считать, что $f(t)$ является коротким импульсом с длительностью τ_n много меньшей, чем время возбудимости системы T_b ($\tau_n \ll T_b$). Так как такой импульс может оказать существенное влияние на систему лишь в зоне чувствительности, в качестве математической модели системы возьмем приближенные уравнения

$$\frac{dx}{dt} = 1, \quad \frac{dy}{dt} = py \left(x - \frac{q+1}{q} \right) + f(t). \quad (13.43)$$

Если за начало отсчета времени принять $t = 0$, когда $x \approx x_4 \approx 0$, то $x(t) \sim t$, и так как длительность τ_n мала, то

$$y(t) = C_0 \exp \left[p \left(\frac{t^2}{2} - \frac{q+1}{q} t \right) \right] = C_0 \exp \left[p \left(\frac{x^2}{2} - \frac{q+1}{q} x \right) \right] \quad (13.44)$$

при $t < t_f$ и

$$y(t) = c_0 \exp \left[p \left(\frac{t^2}{2} - \frac{q+1}{q} t \right) \right] + B(t_f) = C_0 \exp \left[p \left(\frac{x^2}{2} - \frac{q+1}{q} x \right) \right] + B(x_f)$$

при $t > t_f + \tau_n$.

Здесь t_f — момент начала импульса $f(t)$. Скачок $y(t)$ равен

$$B = \int_{t_f}^{t_f + \tau_n} f(t) dt.$$

Границей области быстрых движений является изоклина $y = 1/x$. Величина скачка, который должна совершить переменная $y(t)$ для того, чтобы преодолеть эту границу при $x_5 > x > x_1$, приближенно определяется как расстояние между изоклиной $1/x$ и «нижним катетом» предельного цикла. Поэтому величина скачка

$$B \geq \frac{1}{x} - C_0 \exp \left[p \left(\frac{x^2}{2} - \frac{q+1}{q} x \right) \right].$$

Константа C_0 , в свою очередь, определяется формулой (13.34). Величина x_4 в этой формуле приближенно может быть принята за нуль (см. координату точки 4 на рис. 13.3). Таким образом,

$$B \geq \frac{1}{x} - q \exp \left[p \left(\frac{x^2}{2} - \frac{q+1}{q} x \right) \right]. \quad (13.45)$$

На границе между рефракторной зоной и зоной чувствительности

$$x = x_5 = \frac{q+1}{q} \text{ и } B = \frac{1}{x_5} - q \exp\left[-p \frac{(q+1)^2}{2q^2}\right] \approx \frac{q}{q+1},$$

так как p велико. Там, где изоклины и предельный цикл пересекаются (в окрестности точки $x_1 \approx 2(q+1)/q$), величина B стремится к нулю.

Итак, если мощность импульса $f(t)$ (или количество вещества Y , вносимого со стороны в сферу реакции за время τ_n) такова, что выполняется неравенство (13.45), изображающая точка за короткое время $\sim \tau_n$ попадает в область быстрых движений. При этом генерируется импульс $\tilde{y}(t)$ с амплитудой

$$\tilde{y}_{\max} = y_{\max} x_f q / 2(q+1) = p x_f. \quad (13.46)$$

Теперь представим себе, что в качестве источника $f(t)$ используется система, аналогичная данной. Такая ситуация осуществляется, если имеются два объема с полным внутренним перемешиванием, в каждом из которых происходят автоколебания. Между объемами идет диффузия вещества Y с коэффициентом α . Пусть скважность колебаний в первом объеме $y_1(t)$ велика. Тогда, согласно (13.40), должно выполняться неравенство $q_1 \gg 1$. Если импульс одного генератора $y_1(t)$ приходит на второй генератор в тот момент, когда он находится в состоянии чувствительности (при этом $y_2(t) \approx 0$), то величина $f(t)$ представляется в виде

$$f(t) = \alpha(y_1 - y_2) \approx \alpha y_1(t). \quad (13.47)$$

Тогда величина B оценивается как площадь импульса $\alpha y_1(t)$ (см. рис. 13.5) и равна

$$B = \alpha \int_{t_f}^{t_f + \tau_n} y_1(t) dt = \alpha \int_0^{T_3} y_1(t) dt = \alpha \frac{y_{\max} T_3}{2} \approx 2p_1 \frac{\alpha}{q_1}. \quad (13.48)$$

Здесь p_1 и q_1 — параметры процесса $y_1(t)$; T_3 определяется по формуле (13.39), а $y_{\max}$ — по формуле (13.37). Воспользовавшись (13.45), мы получаем при $q \gg 1$ условие вынужденной генерации импульса $y_2(t)$ под действием $y_1(t)$:

$$\alpha \geq \frac{q_1}{2p_1} \left\{ \frac{1}{x} - q_2 \exp\left[p_2 \left(\frac{x^2}{2} - \frac{q_2+1}{q_2} x \right) \right] \right\} = \alpha_*. \quad (13.49)$$

Здесь q_2 и p_2 — параметры процесса $y_2(t)$.

При $x = x_5 = (q_2 + 1)/q_2$ имеем

$$\alpha_* = \frac{q_1 q_2}{2p_1(q_2 + 1)}. \quad (13.50)$$

Если же x стремится к координате точки пересечения предельного цикла и гиперболы $y = 1/x$, то $\alpha \rightarrow 0$. Но так как p велико (порядка сотни), то в непосредственной близости от точки пересечения экспонента в формуле (13.49) близка к нулю. Поэтому практически почти во всей зоне возбудимости на участке $[x_5, x_1]$ за критическое значение α можно принять величину α_* (13.50).

Важно отметить, что импульс $y_2(t)$ генерируется с некоторым запаздыванием τ_3 после момента прихода первого импульса $y_1(t)$. Это запаздывание сверху можно оценить через длительность импульса $y_1(t)$:

$$\tau_3 \leq \tau_n = 2/q_1. \quad (13.51)$$

Запишем теперь систему уравнений, описывающую автоколебания в двух диффузионно связанных объемах:

$$\begin{aligned} \frac{dx_1}{dt} &= 1 - x_1 y_1, \\ \frac{dy_1}{dt} &= p_1 \left(x_1 y_1 - \frac{q_1 + 1}{q_1 + y_1} y_1 \right) + \alpha(y_2 - y_1), \\ \frac{dx_2}{dt} &= 1 - x_2 y_2, \\ \frac{dy_2}{dt} &= p_2 \left(x_2 y_2 - \frac{q_2 + 1}{q_2 + y_2} y_2 \right) + \alpha(y_1 - y_2). \end{aligned} \quad (13.52)$$

Будем считать, что первый генератор имеет большую собственную частоту, чем второй, т. е. $T_{01} < T_{02}$. Область синхронизации первого порядка системы (13.52) можно оценить из следующих соображений. Пусть начальные фазы импульсов $y_1(t)$ и $y_2(t)$ совпадают. Тогда для того чтобы высокочастотный (ведущий) генератор смог бы «толкнуть» следующим своим импульсом второй генератор и вызвать преждевременное появление его импульса, необходимо, чтобы импульс ведущего генератора пришел на второй генератор, когда тот находится в состоянии чувствительности. Это означает, что период T_{01} не может быть меньше, чем $T_{02} - T_{R2}$, и больше, чем T_{02} .¹ Таким образом,

$$T_{02} - T_{R2} \leq T_{01} \leq T_{02}. \quad (13.53)$$

¹ В случае, когда $T_{01} > T_{02}$, ведущий и ведомый генератор меняются своими ролями.

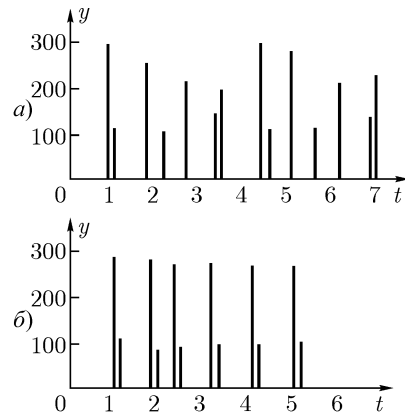


Рис. 13.7. Колебания связанных релаксаторов (13.52) (расчет на ЭВМ). Вертикальные линии соответствуют фронтам импульсов. а) Режим биений. б) Синхронный режим; первые два периода — время установления синхронизма

Если $q_2 \gg 1$, то выражение (13.53) упрощается, а именно:

$$T_{02}/2 \leq T_{01} \leq T_{02}. \quad (13.54)$$

При этом внутри полосы синхронизации выполняется условие (13.49). Для иллюстрации на рис. 13.7а показан случай биений (синхронизации нет), а на рис. 13.7б — случай, когда система синхронна.

С целью проверки полученных оценок для полосы синхронизации был проведен машинный эксперимент. На ЭВМ решалась непосредственно система (13.52). На рис. 13.8 представлены результаты расчета на машине и указана граница полосы синхронизации, определенная по формуле (13.49). Оценочная граница показана сплошной кривой. Крестики стоят, если режима синхронизации нет, а точки — если наблюдается синхронизация. Параметры высокочастотного генератора оставались неизменными: $p_1 = 231$,

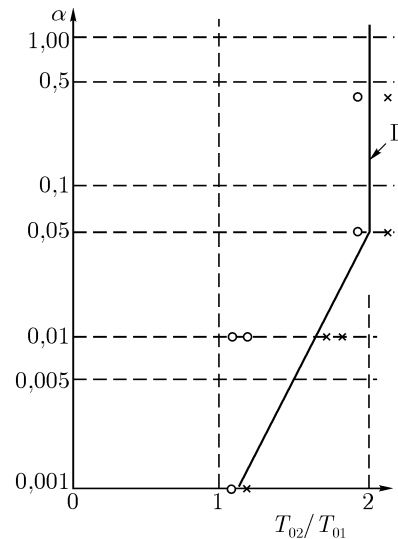


Рис. 13.8. Область взаимной синхронизации двух генераторов. Граница Γ оценена по формуле (13.49)

$q_1 = 10$, $\varepsilon_1 = 20$. Параметры второго генератора брались следующие: $q_2 = 2; 3; 4$ и $p_2 = 63; 84; 105$. Величина $\varepsilon_2 = 20$ для всех значений p_2 и q_2 ; соответствующие отношения периодов $T_{02}/T_{01} = 1,85; 1,57; 1,28$.

Как это видно из рис. 13.8, машинный эксперимент достаточно хорошо согласуется со сделанными оценками для полосы взаимной синхронизации двух автоколебательных систем с треугольными предельными циклами.

§ 5. Ведущие центры в распределенной системе

Рассмотрим одномерный реактор длины $2t_0$, в каждой точке которого протекает реакция типа (13.6). Вдоль оси r идет диффузия вещества Y с коэффициентом диффузии D_y . Будем для простоты считать, что $D_x = 0$.

Разберем сначала случай постоянных параметров p и q , не зависящих от r . Пусть в точке $r = 0$ процесс находится в фазе, когда $x(t)$ приближается к $x_{\max}$, а во всех других точках реактора фаза автоколебаний такова, что $x(t)$ приближается к границе зоны чувствительности. Когда в точке $r = 0$ начинает резко нарастать импульс $y(0, t)$ [$dy/dt \sim p$], то от начала координат в обе стороны пойдет волна возбуждения со скоростью [см. формулу (10.6)]

$$U \approx \sqrt{D_y p}. \quad (13.55)$$

Эта волна будет распространяться до тех пор, пока она не достигнет координат $r = \pm r_0$. Безразмерное расстояние r_0 определяется из равенства¹

$$r_0 = UT_0/2 = U(q+1)/q \approx U. \quad (13.56)$$

В точках $r = \pm r_0$ распространяющийся импульс встретится с импульсом, спонтанно и синхронно генерируемым во всех точках пространства, где $|r| > r_0$. Это лишь приближенное описание явлений. Здесь не учтено обратное влияние точек, где в данный момент происходит генерация импульса, например r_1 , на точки, где уже волна прошла ($r_2 < r_1$). Импульс в точке r_1 не может вызвать генерацию в «соседней» точке $r_2 < r_1$, так как в ней процесс находится в стадии рефрактерности, а точнее — в стадии T_3 . Однако в результате диффузии вещества y из r_1 в r_2 процесс уменьшения $y(t, r_2)$ будет замедлен. Это вызовет сближение разности фаз в точках r_1 и r_2 . Поэтому следует ожидать, что если в точке $r = 0$ произошла

¹Для реакции гликолиза с безразмерными параметрами $p = 400$ и $q = 10$, размерным периодом 100 сек и коэффициентом молекулярной диффузии $D_y \sim 10^{-5}$ см²/сек скорость $U \sim 10^{-2}$ см/сек, а $r_0 = 0,5$ см. Такие величины r_0 вполне можно оценить экспериментально в опытах in vitro.

флюктуация фазы, то от нее распространится несколько волн на расстояние порядка r_0 , после чего все пространство будет колебаться синхронно. Опыты Жаботинского, а также машинный эксперимент, поставленный Поляковой и Васильевым [10], вполне подтверждают это обстоятельство. Таким образом, в гомогенной однородной системе, точечной математической моделью которой являются уравнения (13.6), устойчивых ведущих центров, описанных нами в гл. 10, возникнуть не может.

Легко построить модель пространственнеоднородной системы с устойчивым ведущим центром. Для этого следует считать, что в точке $r = 0$ параметры p_0 и q_0 таковы, что частота автоколебаний в ней выше, а период T_0 ниже, чем во всех других точках пространства, где период $T_{0r} > T_0$. Если в пространстве имеется несколько точек r_i , где $T_{0i} \neq T_{0r}$, то следует ожидать, что волны, приходящие из наиболее высокочастотного ведущего центра, «захватят» своей частотой другие, более низкочастотные центры. При этом расстояние, на которое распространяется волна, уже не обязательно меньше r_0 и теоретически может равняться размерам реактора. Машинный эксперимент с распределенной системой Тьюринга [10], также имеющей треугольный предельный цикл, полностью соответствует представленной картине.

Авторы работы [10] показали, что устойчивые ведущие центры (ВЦ) могут возникнуть и в гомогенной среде, если там имеет место многокомпонентная диффузия, такая, что «взаимные» коэффициенты диффузии отличны от нуля. Это происходит в том случае, когда диффузия одного вещества зависит от градиента другого вещества. Можно ли применить модель многокомпонентной диффузии для объяснения возникновения ведущих центров в гомогенных распределенных реакциях Жаботинского, должны показать дальнейшие исследования.

Из работ [8, 9] следует, что возможен еще один механизм образования ВЦ в однородной среде. Представим себе, что в двух смежных элементарных объемах, в которых происходят совершенно идентичные релаксационные автоколебания, в результате флюктуации возникает сдвиг фаз. Тогда, если объемы связаны диффузией вещества Y , в каждом из них начинаются биения. Частота биений может превосходить частоту свободных автоколебаний почти в два раза. Пример биений $y_1(t)$ и $y_2(t)$, рассчитанный А. В. Перепелицыным, показан на рис. 13.9.

Такой режим хотя и не устойчив, но может существовать достаточно долго (при малых помехах — несколько десятков периодов). Поэтому от таких связанных объемов по всем направлениям будут распространяться волны с повышенной частотой. В плоских (двумерных) реакторах (например, таких, которые применялись в опытах Жаботинского — Заикина) пары

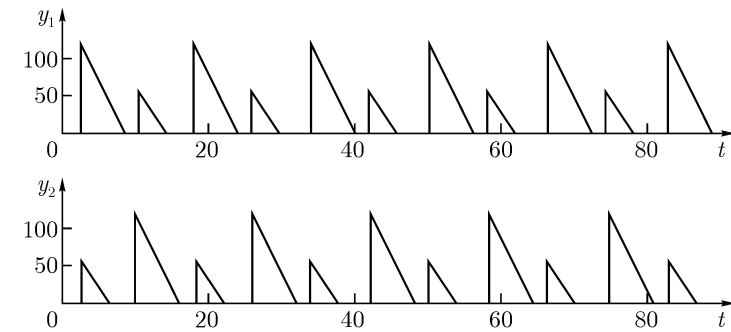


Рис. 13.9. Квазистойчивый режим биений

связанных объемов (ВЦ) могут располагаться в два этажа. Мы увидим ниже, что в толщине двумерного слоя как раз укладывается несколько элементарных объемов полного внутреннего перемешивания. Расчеты показывают, что устойчивые ВЦ также могут возникнуть в однородной системе с тремя независимыми кинетическими переменными.

Остановимся теперь на вопросе о критической величине D_y , при которой возможно распространение волн. В предыдущем параграфе мы видели, что один высокочастотный процесс, происходящий в объеме с полным внутренним перемешиванием, может синхронизовать процесс, протекающий в другом объеме, если коэффициент связи удовлетворяет неравенству (13.49) или формуле (13.50). Разобьем мысленно наш узкий и длинный реактор длины $2l_0$ на $2n$ элементарных объемов. Тогда, как это следует из формулы (11.3), коэффициент связи между отдельными объемами равен $\alpha = D_y(n^2/l_0^2)$. Если в распределенной системе величины l_0 и D_y заданы, то число разбиений n остается произвольным. Эту величину можно оценить из тех соображений, чтобы размеры элементарного объема были достаточно малы. «Малость» объема должна обеспечивать возможность полного внутреннего перемешивания и синхронного протекания в нем всего релаксационного процесса $y(t)$ [и $x(t)$]. В § 3 главы 14 будет показано, что размеры реактора для обеспечения полного внутреннего перемешивания должны не превосходить величины

$$l_* \approx \sqrt{2D_y/\omega_*}. \quad (13.57)$$

Частота ω_* — это верхняя частота спектра импульса $y(t)$. Она может быть оценена как величина, обратная времени нарастания фронта T_1 , т. е. $\omega_* \sim \pi/T_1 \sim \pi\rho$.

Для реакции Жаботинского $T_0 \sim 30$ сек, время нарастания фронта $T_1 \sim 5$ сек, $D_y \approx 10^{-5}$ см²/сек. Поэтому $l_* \sim 10^{-2}$ см. Для реакции гликолиза $T_1 \sim 600$ сек, $\omega_* \sim 10^{-1}$ сек⁻¹ и $D_y \sim 10^{-5}$ см²/сек. Поэтому $l_* \sim 10^{-1}$ см. Если, например, $l_0 = 10$ см и $l_* \approx 10^{-2}$ см, то $n = 10^4$ и $\alpha \approx D_y \cdot 10^4 \approx 10$ сек⁻¹. Соответствующее безразмерное значение $\alpha \sim 500$ заведомо больше критического значения α_* , определяемого по формуле (13.50). Следовательно, в одномерном реакторе даже при наличии лишь молекулярной диффузии смогут свободно протекать релаксационные автоволновые процессы, наблюдаться захват одних ведущих центров другими и т. п.

Сформулируем основной вывод настоящего параграфа.

В активной среде, точечной моделью которой является возбудимый элемент — автоколебательная система с треугольным предельным циклом, могут распространяться волны со скоростью, определяемой величинами D_y и p . Таким образом, можно построить модели кинетических распределенных систем, свойства которых полностью соответствуют свойствам гипотетической возбудимой среды. Параметры кинетических моделей определяются из физических характеристик среды; в этом отношении они предпочтительнее формализованных моделей возбудимых сред.

ГЛАВА 14

Автоколебательные системы, связанные через общую среду

§ 1. Биологические предпосылки

До сих пор мы интересовались установлением синхронных режимов в автоколебательных системах, состоящих из реакторов (клеток), каждый из которых связан лишь со своими ближайшими соседями. Часто встречаются и такие биологические объекты, модель которых можно представить себе следующим образом. Имеется много реакторов, в каждом из которых протекает автоколебательная реакция с участием веществ X и Y . Реакторы погружены в некую нейтральную среду (раствор), в которую могут проникать молекулы X и Y из каждого реактора и, наоборот, из среды в реактор. Реакторы считаем неподвижными, молекулы X и Y могут диффундировать в среде. В частном случае, когда в среде происходит полное внутреннее перемешивание, концентрации этих веществ «мгновенно» выравниваются по всему объему среды.

Мы будем интересоваться следующей проблемой: при каких условиях автоколебания во всех реакторах будут происходить синхронно?

Ярким примером синхронизации автоколебаний в живых клетках, помещенных в один раствор, служат пульсации размеров ядер в клетках асцитной карциномы Эрлиха. Авторы работы [1] показали, что размеры ядер этих клеток изменяются в среднем в 1,5 раза с периодом около часа¹. Период репродукции клеток порядка суток. В последующих экспериментах [2] было обнаружено, что, помимо размеров ядер, колеблются и размеры самих клеток, а также проницаемость плазматических мембран.

То, что синхронизация наблюдалась именно на раковых клетках, не кажется удивительным. Во-первых, проницаемость мембран клеток злокачественных образований весьма велика. Во-вторых, все процессы, в том

¹ Пульсации ядер, возможно, связаны с интенсивным переносом информационных молекул от хромосом клетки к ее протоплазме.

числе и митоз, в таких клетках протекают весьма интенсивно. Вместе с тем известно, что большой процент клеток в любой опухоли не делится, клетки находятся в «законсервированном» состоянии. Можно высказать следующее правдоподобное предположение. Пусть митоз и другие важнейшие процессы в различных раковых клетках происходят синхронно с периодическим выделением в среду некоторых активных веществ. Тогда эти вещества могут проникать в протоплазму покоящихся клеток и побуждать их к делению. Таким образом, благодаря синхронизму в процесс митоза будут вовлекаться и некоторые клетки, которые сами по себе не делились, и интенсивность роста опухоли при наличии синхронизации увеличивается.

В главах 8 и 11 мы уже обсуждали проблему жизненного цикла клетки. Если, например, жизненные циклы клеток растущей злокачественной опухоли специально засинхронизовать, то это открывает новые возможности для борьбы с раком¹.

В работе [4] экспериментально показано, что в синхронной культуре обычных (не злокачественных) клеток китайского хомячка активность ряда ферментов меняется волнообразно на протяжении жизненного цикла, причем колебание ферментативной активности коррелирует с периодическим увеличением размеров клеток.

Особую роль может играть синхронизация автоколебаний через общую среду в первичных жизненных циклах на ранних стадиях эволюции жизни (см. главу 3). Автоколебания в таких циклах описываются с помощью модели типа Хиггинса. Переменными в простейшем жизненном цикле являются концентрации нуклеотидов в среде и число нуклеотидов, присоединяющихся к биополимеру (например, молекуле ДНК), находящемуся в процессе редупликации. Взаимная синхронизация роста отдельных молекул биополимеров приводит к образованию синхронных кластеров, способствует редупликации и повышает ее продуктивность. С другой стороны, синхронный кластер в «первичном бульоне» уже можно рассматривать как прообраз некоторого образования типа клетки.

Автоколебания в иммунной системе целого организма, рассмотренные нами в § 4 главы 9, по-видимому, также возникают в результате взаим-

¹Успешный эксперимент такого рода описан в [3]. Ребенку, больному лейкемией (и считавшемуся безнадежным), вводился цитозинарабиназид — препарат, задерживающий развитие раковых клеток в предмитозной фазе. Как показали измерения митотического индекса, через трое суток раковые клетки оправляются от действия препарата и переходят в фазу митоза, но уже синхронно. В этот момент вводится винкристин — сильнодействующий токсический препарат. После трех подобных циклов ребенок полностью выздоровел. Успех был достигнут потому, что, благодаря выбору оптимальной фазы воздействия, доза токсического препарата, необходимая для ликвидации опухоли, была практически безвредной для остальных клеток организма.

ной синхронизации отдельных процессов, протекающих в селезенке и различных лимфатических узлах. Связь между пространственноразнесенными органами осуществляется через кровь, в которой обеспечивается полное внутреннее перемешивание.

Другим замечательным примером взаимодействия через среду (в культуре *sellular slime molds*) является распространение «волн организации». Такой термин был введен Гудвином и Коэном [5, 8]. Кратко это явление может быть описано следующим образом. Амебы помещаются в тонкий слой агара, при этом начальное расстояние между клетками много больше размеров клеток. Предоставленные самим себе, они начинают двигаться по направлению к избранным точкам и сходятся в них, образуя агрегаты. Оказывается, что движением амеб управляют импульсные сигналы, которые представляют собой всплески концентрации особого вещества — акразина. Импульсы акразина вырабатываются или генерируются сначала избранными клетками спонтанно с периодом порядка нескольких минут. В результате диффузии акразина распространяется от клетки к клетке. Если концентрация акразина на внешней стороне мембраны амебы превышает некоторую критическую величину, то эта амеба вырабатывает индуцированный импульс акразина. Индуцированная генерация происходит с задержкой, которая равна 0,05–0,1 от периода спонтанной генерации.

В результате синхронного взаимодействия клеток в слое агара формируется волна концентрации акразина, которая с определенной скоростью распространяется по всему пространству, заполненному амебами. Именно под действием такой «волны организации» клетки начинают двигаться по направлению к тем отдельным клеткам, которые «излучают» импульсы акразина с наибольшей частотой. Такие высокочастотные клетки фактически являются ведущими центрами. Имеются сведения о том, что и после того, как амебы собираются в агрегаты, автоволновые процессы продолжают внутри таких агрегатов. Естественно предположить, что волны организации сродни процессам синхронизации ритма деления клеток в эмбрионе под действием «клеточных часов», о которых мы говорили в § 3 главы 11.

Описанные явления осложнены и обогащены многими дополнительными чертами. Во-первых, оказывается, что существует вещество — акриназа, выделяемое всеми клетками-амебами в межклеточную среду. Это вещество разлагает акразин, и тем самым осуществляется регулирование интенсивности и скорости распространения волны организации. Во-вторых, существует критическая концентрация амеб, в среде с концентрацией ниже критической сигналы распространяться не могут. В-третьих, существенную роль при движении амеб к ведущему центру играет эффект Доплера. В самом деле,

частота сигналов, воспринимаемых движущимися клетками, отличается от частоты, которую воспринимали бы покоящиеся амёбы.

Эти и другие интересные факты изложены в работах [9, 10]. Сходными проблемами занимается последнее время Ф. Крик и его сотрудники [6, 7]. Они интересуются различными механизмами передачи сигналов-организаторов при морфогенезе. Можно согласиться с этими авторами, что простая диффузия веществ не может обеспечить реальных времен распространения сигналов и установления нужных градиентов концентраций в среде и что необходимо учитывать и взаимодействие клеток-соседей, и изменение интенсивности индукторов в процессе морфогенеза. Упомянутые работы, к сожалению, не содержат каких-либо конкретных математических моделей взаимодействия генетических аппаратов клеток или их метаболических систем.

К настоящей проблеме относится и экологический вопрос о «синхронизации» периодов спаривания животных. Спаривание многих животных определяется прежде всего временем года и вообще годовым ритмом. Однако существует и другой механизм, который увеличивает вероятность встреч самцов и самок, а тем самым и вероятность появления потомства. Это связано с тем, что в этот период животное оставляет многочисленные метки во внешней среде; «концентрация» животных увеличивается в данном районе, а следовательно, увеличивается вероятность встреч. Таким образом, существование менструального цикла может само по себе приводить к синхронизации периодов оплодотворения со всеми вытекающими отсюда последствиями.

Из краткого обзора биологических феноменов взаимодействия клеток через среду следует, что в них явление синхронизации играет существенную, если не определяющую роль. Поэтому мы обращаемся к теории такой синхронизации [11–13]. Начнем с простейшего случая, когда в среде происходит полное внутреннее перемешивание.

§ 2. Случай с полным перемешиванием

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_p . Обозначим через x_i и y_i концентрации веществ X и Y в i -м реакторе, а через $x(t)$ и $y(t)$ — концентрации этих веществ в среде¹. Среда имеет объ-

¹Здесь $x_i(t)$ и $y_i(t)$ — знакопеременные величины. Как и прежде, будем считать, что они имеют смысл отклонений от некоторых положительных стационарных концентраций $\bar{X}$ и $\bar{Y}$.

ем v_c . Тогда уравнения, описывающие нашу систему, запишутся следующим образом:

$$\begin{aligned} \frac{dx_i}{dt} &= y_i + \beta_+(x - x_i), \\ \frac{dy_i}{dt} &= -\omega_i^2 x_i + 2(\delta_0 - \delta_2 x_i^2) y_i + \alpha_+(y - y_i), \\ \frac{dx}{dt} &= \beta_- \sum_{j=-n/2}^{n/2} (x_j - x), \quad \frac{dy}{dt} = \alpha_- \sum_{j=-n/2}^{n/2} (y_j - y). \end{aligned} \quad (14.1)$$

Нумерация реакторов для удобства дальнейших выкладок введена от $-n/2$ до $n/2$ (т. е. $i = -n/2, \dots, -1, 0, 1, \dots, n/2$). В уравнениях (14.1) 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_+ , α_+ , β_- и α_- существуют следующие соотношения:

$$\beta_- = \beta_+ v_p / v_c, \quad \alpha_- = \alpha_+ v_p / v_c. \quad (14.2)$$

Будем считать, что генераторы отличаются друг от друга лишь частотами и что

$$\beta_+ \ll \delta_0 \ll \omega_i, \quad \beta_+ \ll \delta_2 \ll \omega_i, \quad \beta_+ \sim \alpha_+.$$

Последние два уравнения системы (14.1) являются линейными. Поэтому dx/dt и dy/dt можно выразить приближенно через x_i и y_i . Если в системе установилась синхронная частота ω_c и решение записано в виде

$$x_i(t) = A_i(t) \cos[\omega_c t + \varphi_i(t)], \quad (14.3)$$

то

$$\begin{aligned} \frac{dx_i}{dt} &\approx \varepsilon_x \omega_c \sum_{j=-n/2}^{n/2} A_j \cos[\omega_c t + \varphi_j + \vartheta_x], \\ \frac{dy_i}{dt} &\approx -\varepsilon_y \omega_c \sum A_j \sin[\omega_c t + \varphi_j + \vartheta_y]. \end{aligned} \quad (14.4)$$

Здесь ϑ_x, ϑ_y — малые сдвиги фаз (если $v_c \geq v_p$):

$$\begin{aligned} \vartheta_x &= \pi/2 - \arctg(\omega_c / n\beta_-), & \vartheta_y &= \pi/2 - \arctg(\omega_c / n\alpha_-), \\ \varepsilon_x &= \beta_- / \sqrt{\omega_c^2 - n^2 \beta_-^2}, & \varepsilon_y &= \alpha_- / \sqrt{\omega_c^2 - n^2 \alpha_-^2}. \end{aligned} \quad (14.5)$$

Преобразуем теперь систему (14.1). Воспользовавшись выражениями (14.4) и пренебрегая членами порядка $\varepsilon_x \beta_+ \delta_0 / \omega_c$, $\alpha_+ \beta_+ \varepsilon_x \varepsilon_y$, получим следующее уравнение для $x_i[\omega_c t + \varphi_i(t)]$:

$$\frac{d^2 x_i}{dt^2} + \Omega_i^2 x_i = -2\beta_+ \delta_2 x_i^2 + 2 \frac{dx_i}{dt} (\delta - \delta_2 x_i^2) + \omega_c \varepsilon \sum_{j=-n/2}^{n/2} x_j [\omega_c t + \varphi_j + \vartheta_x]. \quad (14.6)$$

Здесь

$$\Omega_i^2 = \omega_i^2 - 2\beta_+ \delta_0 - \beta_+ \alpha_+, \quad \delta = \delta_0 - (\alpha_+ + \beta_+)/2, \quad \varepsilon = \beta_+ \varepsilon_x + \alpha_+ \varepsilon_y.$$

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, сигналы $x_j[\vartheta_x]$ под знаком суммы сдвинуты на малую фазу ϑ (для простоты считаем, что $\vartheta = \vartheta_x = \vartheta_y$). Хотя уравнение (14.6) получено из наглядной модели взаимодействующих через диффузию автоколебательных реакций, оно фактически описывает поведение достаточно общей системы из многих генераторов, связанных по принципу «каждый с каждым». Примеры подобных систем приведены в обзоре [14].

Напишем систему укороченных уравнений для $A(t)$ и $\varphi_i(t)$:

$$\begin{aligned} \frac{dA_i}{dt} &= \delta A_i - \frac{\delta_2}{4} A_i^3 + \frac{\varepsilon}{2} \sum_{j=-n/2}^{n/2} A_j \sin(\varphi_j - \varphi_i + \vartheta), \\ A_i \frac{d\varphi_i}{dt} &= A_i \frac{\Omega_i^2 - \omega_c^2}{2\omega_c} + \frac{3}{4} \frac{\beta_+ \delta_2}{\omega_c} A_i^3 - \frac{\varepsilon}{2} \sum_{j=-n/2}^{n/2} A_j \cos(\varphi_j - \varphi_i + \vartheta). \end{aligned} \quad (14.7)$$

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 $A = 2\sqrt{\delta/\delta_2}$. Поправки на амплитуду можно определить по методу Р. В. Хохлова, так как $\delta \gg \varepsilon n$. Во-вторых, частоты несвязанных генераторов ω_i будем считать симметрично распределенными относительно некоторой центральной частоты ω_0 . Далее 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.

Дальнейший расчет основан на предположении, что стационарные фазы синхронно работающих генераторов будут распределены так, что

$$\bar{\varphi}_i = -\bar{\varphi}_{-i}. \quad (14.8)$$

Это предположение проверялось методом электронного моделирования. Оказалось, что для трех и четырех генераторов $\bar{\varphi}_i = -\bar{\varphi}_{-i}$, с той точностью, с какой удалось произвести измерения ($\approx 5\%$). Так как α_+ и β_+ малы, можно представить стационарную амплитуду i -го генератора в виде $\bar{A}_i = \bar{A} + \bar{a}_i$. Тогда из уравнения для амплитуды системы (14.7) получим выражение для стационарного значения поправки $\bar{a}_i$:

$$\bar{a}_i = \frac{\varepsilon \bar{A}}{2\delta} \sin(\vartheta - \bar{\varphi}_i) \sum_{j=1}^{n/2} \cos \bar{\varphi}_j. \quad (14.9)$$

Здесь учтено равенство (14.8).

С помощью второго уравнения системы (14.7) получим:

$$\begin{aligned} \frac{d\varphi_i}{dt} - \frac{d\varphi_{-i}}{dt} &= 2 \frac{d\varphi_i}{dt} = \Delta_i - \frac{3}{4} \frac{\beta_+ \delta_2}{\omega_c} \bar{A} (\bar{a}_i - \bar{a}_{-i}) - \\ &- \frac{\varepsilon}{2} \sum_{j=-n/2}^{n/2} [\cos(\varphi_j - \varphi_i + \vartheta) - \cos(\varphi_j + \varphi_i + \vartheta)]. \end{aligned} \quad (14.10)$$

В (14.10) отброшены члены, умноженные на малый множитель $\sim \beta_+/\delta$. Расстройка $\Delta_i = \omega_i - \omega_{-i}$.

Подставляя (14.9) в (14.10) и полагая $d\varphi_i/dt = 0$, получим для стационарных значений фаз уравнения

$$\Delta_i = \bar{\varepsilon} \sigma \sin \bar{\varphi}_i, \quad (14.11)$$

где

$$\bar{\varepsilon} = 2\varepsilon \left[3\beta_+ \frac{\cos \vartheta}{\omega_c} + \sin \vartheta \right], \quad \sigma = \sum_{j=1}^{n/2} \cos \bar{\varphi}_j = \sum_{j=1}^{n/2} \sqrt{1 - \sin^2 \bar{\varphi}_j}. \quad (14.12)$$

Синхронную частоту ω_c можно определить из уравнения для «нулевой» фазы ($d\varphi_0/dt = 0$). Считая, что $\varepsilon \sim 2\beta_+ \beta_- / \omega_c$, получим

$$\omega_c^2 - \Omega_0 \omega_c - (3/4) \beta_+ \delta_2 \bar{A}^3 + 2\beta_+ \beta_- \sigma \bar{A} = 0, \quad (14.13)$$

откуда при условии, что $\delta_0 \gg \beta_+$, $\Omega_0 \gg \bar{A}\delta_2\beta_+$ и $\omega_c \sim \Omega_0$, имеем

$$\omega_c \approx (\Omega_0/2) + \sqrt{(\Omega_0/2)^2 + 3\bar{A}\delta_2\beta_+}. \quad (14.14)$$

Здесь

$$\Omega_0 = \frac{1}{n+1} \sum_{j=-n/2}^{n/2} \Omega_j.$$

Для того чтобы вычислить $\bar{\varphi}_i$, необходимо узнать величину σ . С ее помощью также можно определить полосу синхронизации следующим образом. Наибольшая расстройка получается из формулы (14.12):

$$\Delta_{n/2} = \omega_{n/2} - \omega_{-n/2} = -\bar{\varepsilon}\sigma \sin \bar{\varphi}_{n/2}. \quad (14.15)$$

Тогда полоса синхронизации Δ_c равна:

$$\Delta_c = \max \Delta_{n/2} = \max(-\bar{\varepsilon}\sigma \sin \bar{\varphi}_{n/2}) = -\bar{\varepsilon}\sigma_c \sin \bar{\varphi}_c. \quad (14.16)$$

Из (14.11) и (14.16) следует, что

$$\sin \bar{\varphi}_i = \sin \bar{\varphi}_c \cdot \Delta_i / \Delta_c. \quad (14.17)$$

Подставляя эту величину в выражение для σ (14.12), имеем

$$\sigma_c = \sum_{j=1}^{n/2} \sqrt{1 - \sin^2 \bar{\varphi}_c \cdot \Delta_j^2 / \Delta_c^2}.$$

В силу эквидистантности частот $\Delta_j = 2\Delta_c j/n$. Если n велико, то σ_c можно представить в виде интеграла:

$$\sigma_c = \int_0^{n/2} \sqrt{1 - \sin^2 \bar{\varphi}_c \frac{4j^2}{n^2}} dj = \frac{n}{2 \sin \bar{\varphi}_c} \left(\frac{\sin 2\bar{\varphi}_c}{2} + \bar{\varphi}_c \right). \quad (14.18)$$

Чтобы найти $\bar{\varphi}_c$, нужно исследовать на устойчивость систему уравнений для амплитуды из системы (14.7) и фазы (14.10) вблизи стационарных значений $\bar{\varphi}_i$ и $\bar{A}_i$. Если обозначить малые отклонения от стационарной амплитуды и фазы

$$\xi_i(t) = A_i - \bar{A}_i, \quad \eta_i(t) = \varphi_i - \bar{\varphi}_i,$$

получим в результате линеаризации:

$$\begin{aligned} \frac{d\xi_i}{dt} &= -2\delta\xi_i - \varepsilon\bar{A}\sigma \cos(\vartheta - \bar{\varphi}_i)\eta_i - \varepsilon\bar{A}\sin(\vartheta - \bar{\varphi}_i) \sum_{j=1}^{n/2} \sin \bar{\varphi}_j \cdot \eta_j, \\ \frac{d\eta_i}{dt} &= \frac{3}{4} \frac{\delta_2\beta_+}{\omega_c} \bar{A}(\xi_i - \xi_{-i}) - \varepsilon \sin \vartheta \left(\sigma \cos \bar{\varphi}_i \cdot \eta_i - \sin \bar{\varphi}_i \sum_{j=1}^{n/2} \sin \bar{\varphi}_j \cdot \eta_j \right). \end{aligned} \quad (14.19)$$

По амплитуде рассматриваемая система (14.19) всегда устойчива в силу неравенства $\delta \gg \varepsilon\bar{A}n$, которое является следствием условий малости β_+ . Поэтому устойчивость будет определяться уравнениями для отклонений фазы η_i :

$$\frac{d\eta_i}{dt} = -\frac{\bar{\varepsilon}}{2} \left(\sigma \cos \bar{\varphi}_i \cdot \eta_i - \sin \bar{\varphi}_i \sum_{j=1}^{n/2} \sin \bar{\varphi}_j \cdot \eta_j \right). \quad (14.20)$$

Характеристическое уравнение системы (14.20) представится в виде:

$$\begin{vmatrix} E_1 & e_{12} & \dots & e_{1k} & \dots & e_{1,n/2} \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ e_{k1} & e_{k2} & \dots & E_k & \dots & e_{k,n/2} \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ e_{n/2,1} & e_{n/2,2} & \dots & e_{n/2,k} & \dots & E_{n/2} \end{vmatrix} = 0. \quad (14.21)$$

Здесь

$$e_{ij} = \sin \bar{\varphi}_i \sin \bar{\varphi}_j, \quad E_k = -\cos \bar{\varphi}_k \cdot \sigma + e_{kk} - 2\frac{p}{\bar{\varepsilon}}.$$

Пользуясь теоремой Гантахера [15] об областях локализации собственных чисел p_i , 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_i принимает только действительные значения. Согласно упомянутой теореме все p_i будут иметь отрицательные значения, если

$$\sigma \cos \bar{\varphi}_i \geq \sin \bar{\varphi}_{n/2} \sum_{j=1}^{n/2} \sin \bar{\varphi}_j. \quad (14.22)$$

Эти неравенства означают, что все круги Гантахера лежат в левой полуплоскости p и, таким образом, неравенства (14.22) являются достаточными

условиями устойчивости. Так как, согласно (14.17), $\sin \bar{\varphi}_i$ растет вместе с Δ_i , а $\cos \bar{\varphi}_i$ убывает, то неравенства (14.22) выполняются, если

$$\sigma \cos \bar{\varphi}_{n/2} \geq \sin \bar{\varphi}_{n/2} \sum_{j=1}^{n/2} \sin \bar{\varphi}_j. \quad (14.23)$$

Вычисляем сумму в (14.23):

$$\sum_{j=1}^{n/2} \sin \bar{\varphi}_j = \frac{2}{n} \sin \bar{\varphi}_{n/2} \sum_{j=1}^{n/2} j = \frac{n}{4} \sin \bar{\varphi}_{n/2}.$$

Подставляя эту величину и значение σ из (14.18) в неравенство (14.23), получим формулу для определения $\bar{\varphi}_c$:

$$\bar{\varphi}_c = -\operatorname{tg} \bar{\varphi}_c \cos 2\bar{\varphi}_c. \quad (14.24)$$

Графическое решение этого трансцендентного уравнения дает значение $\bar{\varphi}_c \approx \pm 0,347$. Подставляя $\bar{\varphi}_c = -0,347$ в формулу (14.16), имеем

$$\Delta_c \approx 0,37\bar{\varepsilon}n. \quad (14.25)$$

Если рассмотреть совместно формулы (14.25) и (14.12), то можно отметить, что Δ_c при малых углах ϑ имеет порядок $\beta_+^3 n^2 v_c / \omega_c^2 v_p$. Сравним величину Δ_c для генераторов, имеющих эквидистантное распределение собственных частот, с полосой синхронизации в следующих случаях:

а) имеется $n/2$ генераторов с частотой ω_1 и $n/2$ генераторов с частотой ω_2 ; тогда $\Delta_c = \max(\omega_2 - \omega_1) = 0,25\bar{\varepsilon}n$;

б) если $(n-2)$ генератора работают на частоте ω , а два имеют частоты, соответственно, $\omega - \Delta\omega$ и $\omega + \Delta\omega$, то $\Delta_c \approx 0,5\bar{\varepsilon}n$.

Случай (а) легко сводится к расчету взаимной синхронизации двух генераторов с частотами ω_1 и ω_2 . В случае (б) $(n-2)$ генератора фактически захватывают частоты крайних генераторов.

Таким образом, 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. Приведем здесь лишь оценку для Δ_c в гармоническом режиме реакции Жаботинского. Если принять для таких реакций отношение $\beta_+ / \omega_c \sim 10^{-1}$, то $\Delta_c / \omega_c \sim 10^{-3} v_p n / v_c$.

Конечно, эта величина может быть меньше, чем относительный разброс собственных частот отдельных химических генераторов¹.

Покажем, что у релаксационных автоколебательных систем, связанных через общую среду, Δ_c может быть значительно больше. Для этого выберем простейшую модель системы с прямоугольным предельным циклом, которая рассматривалась в гл. 12 [см. уравнения (12.1), (12.5)]. Если отдельные реакторы связаны со средой лишь диффузией вещества X , то уравнений для $2n+1$ таких систем примут вид:

$$\frac{dz_i}{dt} = \pm \bar{b}_i - \bar{\alpha}_+(z - z_i), \quad \frac{dz}{dt} = \bar{\alpha}_- \sum_{j=-n/2}^{n/2} (z_j - z). \quad (14.26)$$

Здесь переменные z_i и коэффициенты $\bar{\alpha}_+$, $\bar{\alpha}_-$, соответственно, равны:

$$z_i = \varepsilon_* x_i, \quad \bar{\alpha}_+ = \alpha_+ \varepsilon_* / \omega, \quad \bar{\alpha}_- = \alpha_- \varepsilon_* / \omega$$

[здесь ε_* эквивалентно величине ε_1 в формулах (12.5)].

Будем искать решение z_i в виде

$$z_i(t) = z_0(\Omega t + \varphi_i),$$

где z_0 — функция пилообразной формы (см. рис. 12.4). Вообще говоря, можно провести рассмотрение для системы (14.26), полностью аналогичное сделанному выше для случая квазигармонических автоколебаний. Однако, чтобы избежать громоздких вычислений, ограничимся более простой приближенной оценкой. Для этого заменим функцию $z_0(t)$ ее первой гармоникой в разложении Фурье. Тогда укороченные уравнения для разностей фаз первых гармоник будут отличаться от системы (14.10) только коэффициентами. Конечно, ожидаемый результат при решении такой системы для разностей фаз первых гармоник будет отличаться от действительного множителем порядка единицы. Практически для наших оценок это не важно. Несложные вычисления, вполне аналогичные тем, которые были проделаны при исследовании устойчивости системы для разностей фаз (14.10), приводят к следующему результату:

$$\frac{(\Delta_c)_{\text{рел}}}{(\Delta_c)_{\text{гарм}}} \approx \varepsilon_*. \quad (14.27)$$

¹Приведенные оценки величин Δ_c можно считать нижней границей полосы синхронизации.

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.

Однако величина полосы синхронизации и для релаксационных систем может оказаться недостаточной для обеспечения синхронизации различных периодических процессов, происходящих в изолированных и взвешенных в среде клетках. При ассоциативных процессах отдельные клетки могут «слипаться» между собой, образуя непосредственные контакты клеточных мембран. Полоса синхронизации в таких слипшихся комках клеток сильно возрастает за счет того, что Δ_c становится пропорциональной α/ω , а не $(\alpha/\omega)^3$, как это имеет место при связи через среду.

В частности, ассоциация злокачественных клеток приводит к тому, что взаимная синхронизация их жизненных циклов становится более вероятной. Синхронный кластер таких клеток может заставить делиться и те клетки, которые находятся в состоянии «покоя» и сами не размножаются. В целом этот механизм приводит к интенсификации роста злокачественных образований.

Задача синхронизации автоколебаний в реакторах, связанных через среду, решается и в том случае, когда в среде нет полного перемешивания, а связь осуществляется с помощью диффузии. К этому вопросу мы и переходим.

§ 3. Среда с диффузией

Для простоты мы ограничимся случаем одномерной среды. Пусть имеется узкая и длинная трубка (капилляр), поверхность которой образуется из стенок отдельных реакторов (клеток). Схематический чертеж такой системы показан на рис. 14.1. В сечении с координатой r_0 с трубкой сообщаются $(n+1)$ генераторов. При этом предполагается, что отдельные генераторы непосредственно со своими соседями не связаны, т.е. их стенки проницаемы лишь со стороны трубки. В каждом генераторе происходит такая же автоколебательная реакция с участием молекул X и Y , как и в случае, рассмотренном в предыдущем параграфе. Молекулы X и Y , попадая в капилляр, могут диффундировать вдоль него. Трубка узкая, поэтому можно считать, что в каждом ее сечении происходит «полное перемешивание». Это означает, что в любой точке сечения с координатой r концентрации $x(t, r)$ и $y(t, r)$ одинаковы. Пусть на единицу длины трубки приходится m штук «обойм» генераторов. Все $(n+1)$ генераторов в одной обойме имеют разные частоты ω_i , а все обоймы одинаковы.

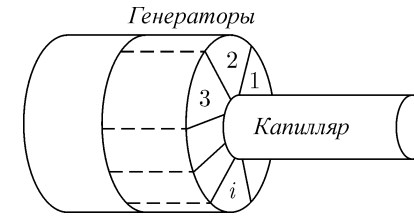


Рис. 14.1. Схематическое изображение одномерного реактора

При сделанных предположениях система связанных генераторов будет описываться следующими уравнениями:

$$\begin{aligned}\frac{\partial x_i}{\partial t} &= y_i + \beta_+(x - x_i), \\ \frac{\partial y_i}{\partial t} &= -\omega_i^2 x_i + 2(\delta_0 - \delta_2 x_i^2)y_i + \alpha_+(y - y_i), \\ \frac{\partial x}{\partial t} &= D_x \frac{\partial^2 x}{\partial r^2} + \beta_- \sum_{j=-n/2}^{n/2} (x_j - x), \\ \frac{\partial y}{\partial t} &= D_y \frac{\partial^2 y}{\partial r^2} + \alpha_- \sum_{j=-n/2}^{n/2} (y_i - y) \\ (i &= -n/2, \dots, -1, 0, +1, \dots, +n/2).\end{aligned}\tag{14.28}$$

Чтобы облегчить выкладки, не изменив сути дела, будем считать, что $D_x = \beta_+ = \beta_- = 0$, т.е. проникают в канал и диффундируют лишь молекулы Y . Между величинами α_+ и α_- будет существовать соотношение, подобное (14.2):

$$\alpha_- = \alpha_+ v_p / v'_c.$$

Здесь v_p — объем реактора, v'_c — объем «отсека» капилляра, который непосредственно граничит с генераторами из одной обоймы.

Вообще говоря, система (14.28) должна решаться при определенных краевых условиях. Здесь мы рассмотрим случай бесконечной трубки. Такое рассмотрение опять же не обедняет задачу, так как для длинных трубок краевые эффекты будут сказываться лишь вблизи их торцов.

Итак, пусть в нашей системе установился синхронный автоколебательный режим с некоторой частотой ω_c . Будем искать решение для i -го гене-

ратора в сечении r_0 в виде

$$y_i(r_0, t) = A_i(r_0, t) \cos[\omega_c t + \varphi_i(r_0, t)]. \quad (14.29)$$

Так же, как и в § 2 настоящей главы, мы считаем, что $\alpha_+ \ll \delta_0 \ll \omega_i$.

Найдем решение уравнения диффузии для $y(r, t)$ в предположении, что синхронный режим установился, т. е. $\bar{A}_i(r)$ и $\bar{\varphi}_i(r)$ не зависят от времени. Для этого сначала решим вспомогательную задачу: найдем изменение $y(r_1, t)$, если в сечении r_1 имеется всего лишь один генератор. Напишем уравнение для этого частного случая:

$$\frac{\partial y(r, t)}{\partial t} - D_y \frac{\partial^2 y(r, t)}{\partial r^2} + \alpha_-(n+1)y(r, t) = \delta(r-r_1)\alpha_- A_i(r_1) \cos[\omega_c t + \varphi(r_1)]. \quad (14.30)$$

Здесь $\delta(r-r_1)$ — дельта-функция. Решение $y(r, t)$ ищем в следующем виде:

$$y(r-r_1, t) = \alpha_- A_i \exp[\pm a(r-r_1)] \cos[\omega_c t + \varphi_i(r_1) \pm b(r-r_1)]. \quad (14.31)$$

Знак плюс перед a и b выбирается, если $r < r_1$, и минус — если $r > r_1$. Такой вид решения автоматически удовлетворяет условиям в точке $r = r_1$. Для отыскания величин a и b подставим (14.31) в уравнение (14.30). Получим

$$-\omega_c \sin \psi_i = D_y \{a^2 \cos \psi_i - 2ab \sin \psi_i - b^2 \cos \psi_i\} - \alpha_-(n+1) \cos \psi_i. \quad (14.32)$$

Здесь

$$\psi_i = \omega_c t \pm b(r-r_1) + \varphi_i(r_1).$$

Приравнявая коэффициенты при синусе и косинусе, получим два алгебраических уравнения, определяющих a и b :

$$ab = \omega/2D_y, \quad a^2 - b^2 = \alpha_-(n+1)/D_y. \quad (14.33)$$

Решая систему (14.33), получаем:

$$\begin{aligned} b^2 &= (1/2D_y) [-(n+1)\alpha_- + \sqrt{\omega_c^2 + \alpha_-^2(n+1)^2}], \\ a^2 &= (1/2D_y) [(n+1)\alpha_- + \sqrt{\omega_c^2 + \alpha_-^2(n+1)^2}]. \end{aligned} \quad (14.34)$$

Ввиду малости величины $\alpha_-(n+1) \ll \omega_c$ имеем

$$a \approx b \approx \sqrt{\omega_c/2D_y}. \quad (14.35)$$

Знаки в (14.34) выбраны, исходя из физических соображений, которые требуют, чтобы в решении (14.31) a и b были действительными величинами.

Если теперь в сечении r_1 имеется целая «обойма» из $(n+1)$ генераторов, то решение для $y(r-r_1, t)$ примет вид:

$$y(r-r_1, t) = \alpha_- \sum_{j=-n/2}^{n/2} \bar{A}_j(r_1) \exp[\pm a(r-r_1)] \cos \psi_j. \quad (14.36)$$

Для того чтобы найти уравнение для i -го генератора в произвольном сечении, нужно выражение (14.36) подставить во второе уравнение системы (14.28) и исключить из него $y_i(r, t)$ с помощью первого уравнения. Получим

$$\frac{\partial^2 x_i}{\partial t^2} + \omega_i^2 x_i + 2(\delta - \delta_2 x_i^2) \frac{\partial x_i}{\partial t} = D_y \alpha_- \sum_{j=-n/2}^{n/2} \bar{A}_j(r_1) \exp[\pm a(r-r_1)] \cos \psi_j, \quad (14.37)$$

где $\delta = \delta_0 - D_y/2$.

Теперь будем считать, что обоймы генераторов расположены сплошь вдоль канала. Чтобы учесть действие всех генераторов на i -й генератор, находящийся в сечении r , необходимо проинтегрировать правую часть уравнения (14.37) по всем r_1 , учитывая то обстоятельство, что на единицу длины капилляра приходится m штук обойм. При интегрировании мы будем полагать, что $\bar{A}_j(r_1) = \bar{A}_j$ и $\bar{\varphi}_j(r_1) = \bar{\varphi}_j$ не зависят от r_1 в силу полного равноправия всех сечений трубки.

Вычислим сначала сумму интегралов

$$\begin{aligned} J_j &= \int_{-\infty}^r \exp[-a(r-r_1)] \cos[\omega_c t + \bar{\varphi}_j - b(r-r_1)] dr_1 - \\ &\quad - \int_r^{\infty} \exp[a(r-r_1)] \cos[\omega_c t + \bar{\varphi}_j + b(r-r_1)] dr_1. \end{aligned} \quad (14.38)$$

Введем обозначение $s = r - r_1$. Тогда (14.38) примет вид:

$$\begin{aligned} J_j &= 2 \int_0^{\infty} \exp(-as) \cos(\omega_c t + \bar{\varphi}_j - bs) ds = \\ &= -\frac{2}{a^2 + b^2} [a \cos(\omega_c t + \bar{\varphi}_j) + b \sin(\omega_c t + \bar{\varphi}_j)]. \end{aligned} \quad (14.39)$$

Так как $a \approx b \approx \sqrt{\omega_c/2D_y}$ (см. (14.35)), то

$$J_j \approx \sqrt{\frac{2D_y}{\omega_c}} [\cos(\omega_c t + \bar{\varphi}_j) + \sin(\omega_c t + \bar{\varphi}_j)]. \quad (14.40)$$

Примем, что собственные частоты автогенераторов в сечении эквидистантны, а $\bar{\varphi}_j = -\bar{\varphi}_{-j}$, согласно (14.8). Перейдем от уравнения (14.37) к уравнениям для амплитуды $A_i(t)$ и фазы $\varphi_i(t)$. По аналогии с (14.7) получим:

$$\begin{aligned} \frac{dA_i}{dt} &= \delta A_i - \frac{\delta_2}{4} A_i^3 + \frac{\varepsilon_1}{2} \sum_{j=-n/2}^{n/2} A_j [\sin(\varphi_j - \varphi_i) + \cos(\varphi_j - \varphi_i)], \\ A_i \frac{d\varphi_i}{dt} &= A_i \frac{\omega_i^2 - \omega_c^2}{2\omega_c} - \frac{\varepsilon_1}{2} \sum_{j=-n/2}^{n/2} A_j [\cos(\varphi_j - \varphi_i) + \sin(\varphi_j - \varphi_i)]. \end{aligned} \quad (14.41)$$

Здесь

$$\varepsilon_1 = \sqrt{2\alpha_+ \alpha_-} m \sqrt{D_y/\omega_c^3}.$$

Во втором уравнении (14.41), в отличие от (14.7), нет члена, зависящего от A_i^3 . Поэтому поправки на амплитуды в уравнении для фазы мы вправе не учитывать ввиду их малости и все стационарные амплитуды в уравнении для фазы положить

$$\bar{A}_i \approx 2\sqrt{\delta/\delta_2} = \bar{A}.$$

По аналогии с (14.10) из уравнений для фаз получаем

$$\frac{d\varphi_i}{dt} = \frac{\Delta_{i,-i}}{2} - \frac{\varepsilon_1}{4} \sum_{j=-n/2}^{n/2} [\cos(\varphi_j - \varphi_i) - \cos(\varphi_j + \varphi_i) + \sin(\varphi_j - \varphi_i) - \sin(\varphi_j + \varphi_i)]. \quad (14.42)$$

Здесь $\Delta_{i,-i} = \omega_i - \omega_{-i}$. Произведя суммирование, получим

$$\frac{d\varphi_i}{dt} = \frac{\Delta_{i,-i}}{2} + \varepsilon_1 \sin \varphi_i \sum_{j=1}^{n/2} \cos \varphi_j. \quad (14.43)$$

Так же, как и в § 2, стационарные значения равны:

$$\sin \bar{\varphi}_j = -\frac{\Delta_{i,-i}}{\varepsilon_1 \sigma}, \quad \sigma = \sum_{j=1}^{n/2} \cos \bar{\varphi}_j. \quad (14.44)$$

Исследование устойчивости разностей стационарных фаз и определение полосы синхронизации проводится точно так же, как и в § 2. Поэтому мы вправе сразу написать формулу для полосы синхронизации:

$$\Delta_c \approx 0,37n\varepsilon_1. \quad (14.45)$$

Синхронная частота в первом приближении равна

$$\omega_c = \frac{1}{n+1} \sum_{j=-n/2}^{n/2} \omega_j. \quad (14.46)$$

Можно провести более точный расчет, учитывающий различие коэффициентов a и b в формуле (14.39). Однако это дает лишь поправки второго порядка к полученным формулам (14.45) и (14.46).

Задача поддается решению и в том случае, когда могут диффундировать и молекулы X . Это приведет к необходимости учитывать поправки на стационарные значения амплитуд, как это делалось в § 2. Все эти усложнения не приводят к появлению принципиально новых результатов.

Обратимся к физическим и биологическим выводам из полученных формул.

1. Основное влияние на автоколебания, происходящие в реакторах (обоймах) с координатой r , оказывают лишь близлежащие реакторы. В самом деле, «функция влияния» (14.31) затухает в e раз при

$$\tilde{s} = r - r_1 \approx 1/a = \sqrt{2D_y/\omega_c}. \quad (14.47)$$

Будем считать, что в капилляре имеется лишь тепловая диффузия и $D_y \sim 10^{-5}$ см²/сек. Для ферментативных реакций типа гликолиза $\omega_c \sim 10^{-1}$ сек⁻¹ и $\tilde{s} \sim 10^{-2}$ см. Для темновых реакций фотосинтеза $\omega_c \sim 10^{-3}$ сек⁻¹ и $\tilde{s} \sim 10^{-1}$ см. Для оценки размеров синхронных кластеров достаточно учесть лишь те клетки, которые лежат друг от друга не далее чем на расстоянии порядка $\tilde{s}$.

2. Несложные выкладки показывают, что полоса синхронизации при фиксированном общем числе реакторов n в случае среды с полным внутренним перемешиванием в n раз больше полосы синхронизации в случае среды с диффузией. Интересно отметить, что этот результат не зависит от коэффициента диффузии, так как внутри отрезка канала длиной $\tilde{s}$ фактически осуществляется полное внутреннее перемешивание.

3. Генераторы внутри данной обоймы могут оставаться синхронными, если даже другие генераторы, отстоящие от данной обоймы далее чем на

расстояние $\tilde{s}$, будут с ними не синхронны. Все наше однородное пространство разбивается на области с размерами порядка $\tilde{s}$, в каждой из которых возможен свой синхронный режим. Генераторы, расположенные на противоположных краях области, имеют сдвиг фаз синхронных колебаний $\bar{\theta}_s = \bar{\varphi}_r - \bar{\varphi}_{r_1} \sim 2a\tilde{s} \lesssim \pi$. Вспомним, что синхронизм в цепочках связанных реакторов (см. главу 11) устанавливается таким образом, что наибольший сдвиг фаз у крайних генераторов также не превышает π .

4. Сравним теперь линейные размеры максимальных объемов полного смешения (МОПС) для различных уже рассмотренных случаев. Вспомним, что в распределенной автоколебательной системе скорость распространения сигнала определяется формулой (см. § 4 главы 11 и § 4 главы 13):

$$U = \sqrt{\delta D} \quad \text{или} \quad U = \sqrt{pD}.$$

Следовательно, если время прохождения сигнала на расстояние l_* сравнимо с периодом колебаний, то l_* можно принять за размер МОПС. Таким образом, если

$$\frac{l_*}{U} = \frac{l_*}{\sqrt{\delta D}} \approx T = \frac{2\pi}{\omega},$$

то

$$l_* \approx \frac{2\pi}{\omega} \sqrt{\delta D}. \quad (14.48)$$

Эта величина меньше, чем критическая длина волны λ_* гармонического возмущения, которое может нарастать в системе [см. формулу (10.21)]. В самом деле,

$$l_* \approx \lambda_* \frac{\delta}{\omega}.$$

Для релаксационной системы при $\delta \approx \omega$ имеем $l_* = \lambda_*$. Если $\delta \gg \omega$, то l_* определяется по формуле (13.57).

Можно легко показать, что критические величины $\lambda_{\min}$ и $\lambda_{\max}$, определяющие характерные размеры ДС (см. § 6 главы 10), приближенно равны:

$$\lambda_{\min} \approx \tilde{s} \approx \sqrt{2D/\omega}, \quad \lambda_{\max} \approx \lambda_* = 2\pi\sqrt{D/\delta}.$$

Наконец, число разбиений, необходимое для замены распределенной системы длины l_0 на систему связанных МОПС, в разных случаях можно определить по формулам

$$n = \frac{l_0}{l_*} \quad \text{или} \quad n = \frac{l_0}{\tilde{s}}.$$

Часть V

СТАТИСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ БИОЛОГИЧЕСКОЙ КИНЕТИКИ

ГЛАВА 15

Флюктуации в кинетических системах

Все математические модели биологических и химических процессов, рассмотренные в предыдущих главах, основывались на кинетических уравнениях, получаемых в результате статистического усреднения. Само понятие скорости процесса или реакции уже относится к некоторым средним величинам, таким как концентрация или численность особей определенного вида в данном районе и т. п. В таких усредненных моделях (мы будем называть их детерминированными) размеры популяции или концентрации реагирующих веществ в момент времени t определяются начальными условиями. Как правило, детерминированным моделям могут соответствовать вероятностные модели, в которых кинетические взаимодействия выражаются через вероятности определенных элементарных событий, происходящих за малые интервалы времени.

Одной из первых работ, в которых изучались вероятностные модели кинетики популяций, является книга Феллера [1]; большое число таких моделей рассмотрено в [2]. Многие авторы, занимающиеся математическими проблемами популяционной генетики, также рассматривают вероятностные модели, где роль осредненных величин играют «частоты генов» (см., например, [3, 17]).

Статистические модели дают для соответствующих средних величин уравнения, совпадающие с кинетическими уравнениями детерминированных моделей. Но, кроме того, они позволяют также исследовать флюктуации этих величин вблизи средних значений. Если число взаимодействующих объектов велико (в химических реакциях оно может быть порядка числа Авогадро), флюктуационные отклонения величин от средних пренебрежимо малы. В этом случае детерминированные модели вполне пригодны для описания кинетики. Однако внутри клетки число реагирующих молекул может быть не велико; в экологических задачах или в эволюционных задачах также число рассматриваемых объектов в конечных «объемах» может быть не слишком большим. Особую роль флюктуации начинают играть, если поведение системы носит триггерный характер. Флюктуации также ответ-

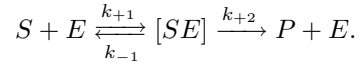
ственны за нарушения синхронизма автоколебательных процессов, протекающих в пространстве¹.

По своей природе флуктуации вызываются различными причинами. Простейшей причиной является то обстоятельство, что число молекул в данном элементарном объеме (а следовательно, и концентрация) изменяется из-за тепловой и турбулентной диффузии через воображаемые или вполне реальные стенки элементарного объема. Такими стенками могут, например, являться оболочки клеток или внутриклеточные мембраны.

Однако, если даже число объектов внутри малого объема не меняется за счет проницаемости его границ, вероятностный характер взаимодействия все равно не устраняется. Для того чтобы разобраться в этом, рассмотрим конкретный пример хорошо известной простейшей ферментативной реакции [5, 16].

§ 1. Статистическая модель ферментативной реакции

В § 1 главы 2 мы уже подробно изучали математическую детерминированную модель ферментативной реакции с одним субстратом:



Так же, как и в работе [5], введем следующие обозначения: E_0 — количество молекул фермента, участвующих в реакции, x — число молекул комплекса $[SE]$, z — количество молекул продукта P . Первоначальное количество молекул субстрата обозначим через S_0 .² Тогда число молекул свободного субстрата S выражается через S_0 , x и z как $S = S_0 - x - z$, а число молекул свободного фермента $E = E_0 - x$. Предположим, что за промежуток времени dt

1) вероятность перехода $(x, z) \rightarrow (x + 1, z)$ равна

$$k_{+1}(E_0 - x)(S_0 - x - z)dt;$$

2) вероятность перехода $(x, z) \rightarrow (x - 1, z)$ равна

$$k_{-1}x dt;$$

3) вероятность перехода $(x, z) \rightarrow (x - 1, z + 1)$ равна

$$k_{+2}x dt.$$

¹Одним из первых еще в 1930 г. указал на роль флуктуации в живой клетке А. Н. Цветков [4].

²Если реакции происходят в фиксированном объеме, то S_0 , E_0 , x , z и т. п. пропорциональны концентрациям.

Приведенная схема позволяет вывести уравнение для вероятности $w(x, z, t)$ того, что в момент времени t в системе присутствует x молекул комплекса Михаэлиса и z молекул продукта. Это уравнение имеет вид¹

$$\begin{aligned} \frac{\partial w(x, z, t)}{\partial t} = & k_{+1}[(E_0 - x + 1)(S_0 - x + 1 - z)w(x - 1, z, t) - \\ & - (E_0 - x)(S_0 - x - z)w(x, z, t) + k_{-1}[(x + 1)w(x + 1, z, t) - xw(x, z, t)] + \\ & + k_{+2}[(x + 1)w(x + 1, z - 1, t) - xw(x, z, t)]. \end{aligned} \quad (15.1)$$

Для пояснения структуры правой части (15.1) скажем, что ее первый член равен произведению вероятности $w(x - 1, z, t)$ и соответствующей вероятности перехода $(x - 1, z, t) \rightarrow (x, z, t)$. Остальные члены имеют аналогичный смысл.

Определим статистический момент $\langle x^k z^l \rangle$ степени $k + l$ как двойную сумму:

$$\langle x^k z^l \rangle = \sum_{x, z} x^k z^l w(x, z, t). \quad (15.2)$$

Здесь двойное суммирование производится по x и z , при этом значения x и z изменяются от 1 до некоторого $x_{\max}$ и от 1 до $z_{\max}$ соответственно.

С помощью (15.1) можно легко получить систему уравнений для степенных моментов. Для этого умножим правую и левую части (15.1) на $x^k z^l$ и произведем двойное суммирование. Получим следующую систему:

$$\begin{aligned} \frac{d\langle x^k z^l \rangle}{dt} = & k_{+1}\langle (E_0 - x)(S_0 - x - z)[(x + 1)^k z^l - x^k z^l] \rangle + \\ & + k_{-1}\langle x[(x - 1)^k z^l - x^k z^l] \rangle + k_{+2}\langle x[(x - 1)^k (z + 1)^l - x^k z^l] \rangle. \end{aligned} \quad (15.3)$$

Заметим сразу, что если в левую часть уравнения входят моменты степени $k + l$, то в правую часть, помимо этих моментов, входят также моменты степени $k + l + 2$ и $k + l + 1$. Это обстоятельство затрудняет математический анализ подобных уравнений. Однако в простейших случаях, как мы покажем, удается получить необходимые результаты.

Введем новые переменные:

$$\begin{aligned} s_0 = S_0/E_0, \quad x_1 = x/E_0, \quad z_1 = z/E_0, \\ t' = k_{+1}E_0t, \quad \varepsilon = k_{+2}/k_{+1}E_0, \quad \gamma = k_{-1}/k_{+1}E_0. \end{aligned}$$

¹Уравнение (15.1) можно понимать как систему различных уравнений, отличающихся друг от друга параметрами x и z .

Запишем в новых переменных уравнения для степенных моментов первого и второго порядков:

$$\begin{aligned}
 \frac{d\langle x_1 \rangle}{dt'} &= \langle (1 - x_1)(s_0 - x_1 - z_1) \rangle - (\varepsilon + \gamma)\langle x_1 \rangle, \\
 \frac{d\langle z_1 \rangle}{dt'} &= \varepsilon\langle x_1 \rangle, \\
 \frac{d\langle x_1^2 \rangle}{dt'} &= 2\langle x_1(1 - x_1)(s_0 - x_1 - z_1) \rangle - 2(\varepsilon + \gamma)\langle x_1^2 \rangle + \\
 &\quad + [(\langle (1 - x_1)(s_0 - x_1 - z_1) \rangle) + (\varepsilon + \gamma)\langle x_1 \rangle] \frac{1}{E_0}, \\
 \frac{d\langle x_1 z_1 \rangle}{dt'} &= \langle z_1(1 - x_1 - z_1) \rangle - (\varepsilon + \gamma)\langle x_1 z_1 \rangle + \varepsilon\langle x_1^2 \rangle - \frac{\varepsilon}{E_0}\langle x_1 \rangle, \\
 \frac{d\langle z_1^2 \rangle}{dt'} &= 2\varepsilon\langle x_1 z_1 \rangle + \frac{\varepsilon}{E_0}\langle x_1 \rangle.
 \end{aligned} \tag{15.4}$$

Далее сделаем одно важное допущение. Будем считать, что x_1 и z_1 мало отличаются от средних значений $\langle x_1 \rangle$ и $\langle z_1 \rangle$. Это значит, что x_1 и z_1 можно представить в виде: $x_1 = \langle x_1 \rangle + \Delta_x$, $z_1 = \langle z_1 \rangle + \Delta_z$, причем средние значения отклонений $\langle \Delta_x \rangle = \langle \Delta_z \rangle = 0$, а дисперсии

$$\langle \Delta_x \Delta_z \rangle = \tilde{m}_{xz}, \quad \langle \Delta_x \Delta_x \rangle = \tilde{m}_{xx}, \quad \langle \Delta_z \Delta_z \rangle = \tilde{m}_{zz}.$$

Степенные моменты порядка выше второго будем выражать через $\tilde{m}_{xx}$, $\tilde{m}_{zz}$, $\tilde{m}_{xz}$ по формулам гауссова приближения. При этом система (15.4) примет вид:

$$\begin{aligned}
 \frac{d\langle x_1 \rangle}{dt'} &= (1 - \langle x_1 \rangle)(s_0 - \langle x_1 \rangle - \langle z_1 \rangle) - (\varepsilon + \gamma)\langle x_1 \rangle + \tilde{m}_{xx} + \tilde{m}_{xz}, \\
 \frac{d\langle z_1 \rangle}{dt'} &= \varepsilon\langle x_1 \rangle, \\
 \frac{d\tilde{m}_{xx}}{dt'} &= -2\left(s_0 + 1 - 2\langle x_1 \rangle - \langle z_1 \rangle + \varepsilon + \gamma - \frac{1}{2E_0}\right)\tilde{m}_{xx} - \\
 &\quad - 2\left(1 - \langle x_1 \rangle - \frac{1}{2E_0}\right)\tilde{m}_{xz} + \\
 &\quad + \frac{1}{E_0}[(1 - \langle x_1 \rangle)(s_0 - \langle x_1 \rangle - \langle z_1 \rangle) + (\varepsilon + \gamma)\langle x_1 \rangle], \\
 \frac{d\tilde{m}_{xz}}{dt'} &= \varepsilon\tilde{m}_{xx} - (s_0 + 1 + \varepsilon + \gamma - 2\langle x_1 \rangle - \langle z_1 \rangle)\tilde{m}_{xz} - \\
 &\quad - (1 - \langle x_1 \rangle)\tilde{m}_{zz} - \frac{1}{E_0}\varepsilon\langle x_1 \rangle, \\
 \frac{d\tilde{m}_{zz}}{dt'} &= 2\varepsilon\tilde{m}_{xz} + \frac{\varepsilon}{E_0}\langle x_1 \rangle.
 \end{aligned} \tag{15.5}$$

Предполагая $E_0 \gg 1$, будем искать дисперсии $\tilde{m}_{xx}$, $\tilde{m}_{zz}$, $\tilde{m}_{xz}$ в виде:

$$\begin{aligned}
 \tilde{m}_{xx} &= m_{xx}/E_0 + m'_{xx}/E_0^2 + \dots, \\
 \tilde{m}_{xz} &= m_{xz}/E_0 + m'_{xz}/E_0^2 + \dots, \\
 \tilde{m}_{zz} &= m_{zz}/E_0 + m'_{zz}/E_0^2 + \dots
 \end{aligned}$$

Поправкой $\tilde{m}_{xx} + \tilde{m}_{xz}$ в уравнении для $d\langle x_1 \rangle/dt'$, имеющей порядок $1/E_0$, пренебрежем. Кроме того, обозначим $\varepsilon + \gamma = A$, $\varepsilon = AB$. В результате система уравнений для средних и дисперсий приводится к следующему виду, удобному для математического исследования:

$$\begin{aligned}
 \frac{d\langle x_1 \rangle}{dt'} &= (1 - \langle x_1 \rangle)(s_0 - \langle x_1 \rangle - \langle z_1 \rangle) - A\langle x_1 \rangle, \\
 \frac{d\langle z_1 \rangle}{dt'} &= AB\langle x_1 \rangle, \\
 \frac{dm_{xx}}{dt'} &= -2(s_0 + 1 + A - 2\langle x_1 \rangle - \langle z_1 \rangle)m_{xx} - 2(1 - \langle x_1 \rangle)m_{xz} + \\
 &\quad + (1 - \langle x_1 \rangle)(s_0 - \langle x_1 \rangle - \langle z_1 \rangle) + A\langle x_1 \rangle, \\
 \frac{dm_{xz}}{dt'} &= ABm_{xx} - (s_0 + 1 + A - 2\langle x_1 \rangle - \langle z_1 \rangle)m_{xz} - \\
 &\quad - (1 - \langle x_1 \rangle)m_{zz} - AB\langle x_1 \rangle, \\
 \frac{dm_{zz}}{dt'} &= 2ABm_{xz} + AB\langle x_1 \rangle.
 \end{aligned} \tag{15.6}$$

Начальные условия, при которых рассматривается система:

$$\langle x_1 \rangle = \langle z_1 \rangle = m_{xx} = m_{xz} = m_{zz} = 0 \quad \text{при} \quad t' = 0.$$

Для того чтобы решать систему (15.6), нужно задаться значениями коэффициентов A и B , которые могут быть взяты лишь из данных эксперимента. Величины A и B для типичных реакций *in vitro* можно, например, взять из книги [6]. Так, для реакции сахарозы с инвертазой дрожжей $A = 0,03/M$, $B = 0,7$; для реакции бензоил-*L*-аргинина с трипсином $A = 10^{-5}/M$, $B = 0,4$. Здесь M — число грамм-молекул фермента в одном литре раствора. Развиваемая здесь теория имеет смысл, когда число молекул фермента в замкнутом объеме полного перемешивания имеет порядок десятков и более. Если при этом размеры реактора принять порядка размеров клетки («диаметр» клеток 0,25–2,5 мк), то число M оказывается порядка $10^{-5} - 10^{-9}$.

Безразмерный коэффициент A при этом может принимать всевозможные значения от единицы для малых клеток до 10^8 в случае больших клеток.

Заметим, что внутри клетки на скорости некоторых ферментативных реакций могут влиять различные структурные факторы. Например, окислительные реакции связаны с объемами порядка величины митохондрий. Многие превращения происходят на мембранных поверхностях. При этом предположения о гомогенности системы становятся несправедливыми. Поэтому уточнить порядок величины A in vitro не представляется возможным. Поэтому мы исследовали асимптотическое поведение решений системы (15.6) как при $A \rightarrow \infty$, так и при $A \rightarrow 0$.

Для случая $A \rightarrow \infty$ проведем в (15.6) замену переменных

$$s_2 = s_0/A, \quad \varepsilon_2 = 1/A, \quad \langle z_2 \rangle = \langle z_1 \rangle/A, \quad \langle x_2 \rangle = \langle x_1 \rangle, \quad \mu_{zz} = m_{zz}/A.$$

В результате получим систему, содержащую при некоторых производных малый параметр. Заменяя такие уравнения алгебраическими, согласно теореме Тихонова, как это мы неоднократно делали, получим уравнения:

$$(1 - \langle x_2 \rangle)(s_2 - \varepsilon_2 \langle x_2 \rangle - \langle z_2 \rangle) - \langle x_2 \rangle = 0,$$

$$\frac{d\langle z_2 \rangle}{dt'} = B\langle x_2 \rangle,$$

$$Bm_{xx} = -[(1 + s_2 - \langle z_2 \rangle) + \varepsilon_2(1 - 2\langle x_2 \rangle)]m_{xz} - (1 - \langle x_2 \rangle)\mu_{zz} - B\langle x_2 \rangle = 0, \quad (15.7)$$

$$-2[1 + s_2 - \langle z_2 \rangle + \varepsilon_2(1 - 2\langle x_2 \rangle)]m_{xx} - 2\varepsilon_2(1 - \langle x_2 \rangle)m_{xz} + \langle x_2 \rangle + (1 - \langle x_2 \rangle)(s_2 - \langle z_2 \rangle - \varepsilon_2 \langle x_2 \rangle) = 0,$$

$$\frac{d\mu_{zz}}{dt'} = 2Bm_{xz} + B\langle x_2 \rangle.$$

При дальнейшем упрощении положим в (15.7) $\varepsilon_2 = 0$ и получим оценки величин $\langle x_1 \rangle$, $\langle z_1 \rangle$, m_{xx} , m_{xz} , m_{zz} в виде:

$$Bt' = \ln \frac{s_0}{s_0 - \langle z_1 \rangle} - \frac{\langle z_1 \rangle}{A}, \quad \langle x_1 \rangle = \frac{(s_0 - \langle z_1 \rangle)/A}{1 + (s_0 - \langle z_1 \rangle)/A},$$

$$m_{xx} = \frac{\langle x_1 \rangle}{1 + (s_0 - \langle z_1 \rangle)/A}, \quad m_{xz} = \frac{m_{zz}}{A[1 - (s_0 - \langle z_2 \rangle)/A]} - B\langle x_1 \rangle m_{xx},$$

$$m_{zz} = \langle x_1 \rangle^2 \left\{ \langle z_1 \rangle + 2A(1 - B) \ln \frac{s_0}{s_0 - \langle z_1 \rangle} + \frac{A^2 \langle z_1 \rangle}{s_0(s_0 - \langle z_1 \rangle)} \right\}. \quad (15.8)$$

Формулы (15.8) дают представление о величине возможных отклонений кинетических кривых реакций от вычисленных согласно детерминированным уравнениям для средних. Наибольший интерес представляют флуктуации величин $z_1 = z/E_0$ (отношение числа молекул продукта к числу молекул фермента в системе). В характерной точке $z_1 = 1$ (когда молекулы фермента прошли в среднем один оборот превращений и количество образовавшегося продукта равно количеству молекул фермента) относительный разброс величины z_1 при $A \gg s_0$ составляет

$$\Delta z_1/z_1 \sim 1/\sqrt{E_0}.$$

При $E_0 = 100$ имеем $\Delta z_1/z_1 = 0,1$.

При $A \sim s_0$ подобной оценкой служит отношение

$$\Delta z_1/z_1 \sim \sqrt{(1 + B/2)E_0}.$$

При $A \sim s_0$ относительные флуктуации величины $x_1 = x/E_0 = [ES]/E_0$ близки к флуктуациям z_1 , а при $s_0 \ll A$ они значительно больше.

Оценка погрешности, с которой получены асимптотические решения (15.8), является достаточно сложной математической задачей. Поэтому было проведено сравнение результатов (15.8) с решениями системы (15.6) на ЭВМ. В качестве примера на рис. 15.1 представлена зависимость $m_{zz} = m_{zz}(t')$, полученная путем машинного решения системы (15.6) при $A = 10$; $B = 0,5$; $s_0 = S_0/E_0 = 5$. Видно, что уже при $A = 10$ формулы (15.8) служат удовлетворительными оценками решений системы (15.6). С ростом A точность асимптотических оценок возрастает.

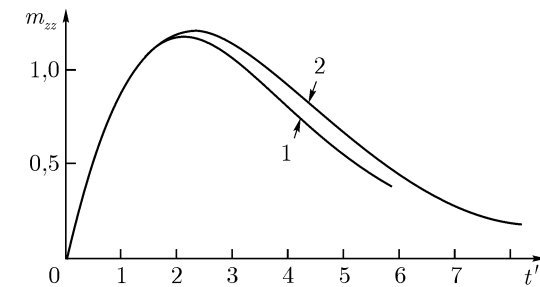


Рис. 15.1. Зависимость дисперсии m_{zz} от безразмерного времени t' при $A = 10$; $B = 0,5$; $s_0 = 5$. Кривая 1 построена по формуле (15.8), кривая 2 рассчитана на ЭВМ путем решения системы (15.6)

Система (15.6) исследовалась также в другом случае, когда $A \rightarrow 0$ [5]. Приведем здесь только результаты. Зависимость решений (15.6) от времени оказывается различной в случае $0 < \langle z_1 \rangle < s_0 - 1$ и в случае $s_0 - 1 < \langle z_1 \rangle < s_0$.

А именно, при $0 < t' < t'_*$

$$\langle x_1 \rangle = 1, \quad \langle z_1 \rangle = Bt', \quad m_{xx} = m_{xz} = 0, \quad m_{zz} = Bt', \quad (15.9)$$

а при $t' > t'_*$

$$\begin{aligned} \langle x_1 \rangle &= \exp[-B(t' - t'_*)], \quad \langle z_1 \rangle = s_0 - \exp[-B(t' - t'_*)], \\ m_{xx} = m_{zz} &= -m_{xz} = \exp[-B(t' - t'_*)]\{1 + (s_0 - 2) \exp[-B(t' - t'_*)]\}. \end{aligned} \quad (15.10)$$

Здесь $t'_* = (s_0 - 1)B$.

Расчеты на ЭВМ показывают, что уже при $A \leq 0,03$, $B = 0,7$, $s_0 = 5$ формулы (15.9) и (15.10) являются вполне удовлетворительными оценками решений системы (15.6).

Так же, как и при $A \rightarrow \infty$, при $A \rightarrow 0$ наиболее существенны флуктуации величины z_1 . При $\langle z_1 \rangle \sim 1$

$$\frac{\Delta z_1}{\langle z_1 \rangle} \sim \frac{1}{\sqrt{\langle z_1 \rangle}}.$$

Итак, на основании проведенного математического анализа можно сделать следующий вывод. Уровень флуктуаций «выхода» реакции, а именно флуктуаций количества продукта в сфере реакции, наибольший, когда фермент проделал всего один оборот. Если продукт отводится из сферы реакции или подвергается последующим превращениям достаточно быстро, то в сумме флуктуации количества его молекул могут достигать 20%. Такое число получается, если в данном элементарном объеме количество молекул фермента ~ 100 и кроме флуктуаций за счет тепловой диффузии учитываются флуктуации за счет стохастического характера взаимодействий между молекулами.

Можно предположить, что случайное изменение числа молекул продукта отдельной реакции при малых его концентрациях может оказать существенное влияние на ход метаболизма в «узких» местах всей цепи. В частности, флуктуации могут вызвать спонтанное переключение «генетических триггеров», когда выбросы концентрации метаболитов¹, находящегося в минимуме, сравнимы с порогом переключения триггеров (или, как мы говорили в § 3 главы 5, с амплитудой триггера). Накопление таких спонтанных переключившихся триггеров внутри клетки или накопление клеток

¹Заметим, что амплитуды отдельных, хотя и редких выбросов какой-либо случайной функции могут существенно превышать средний уровень флуктуаций.

со спонтанно изменившимся метаболизмом может привести к далеко идущим биологическим последствиям.

Конечно, внешние воздействия на метаболизм посредством облучения или химических агентов могут вызвать более быстрые переключения, но роль спонтанных механизмов также исключить нельзя. Особенно это относится к тем состояниям метаболитических триггерных систем, когда они находятся вблизи бифуркационных точек, или в «тотепатентном состоянии» (см. главу 5).

§ 2. Среднее время жизни системы «хищник – жертва»

Особую роль могут играть флуктуации численностей животных, объединенных в экологические системы. Случайные изменения численностей переменных в уравнениях Вольтерра могут вообще привести к вырождению системы (к полной гибели жертв, а следовательно, и хищников). В работе Алексеева и Костина [7] определяется среднее время существования системы «хищник – жертва». Подобные расчеты имеют вполне определенный практический смысл. В частности, они указывают на вероятность вырождения системы при уменьшении средней численности особей взаимодействующих видов. Приведем здесь основные результаты этой работы.

Точно так же, как это было сделано в случае ферментативной реакции, можно построить вероятностную модель системы Вольтерра. Пусть в некоторый момент времени t популяция насчитывает x зайцев (жертв) и y рысей (хищников). За время dt в такой системе могут произойти следующие события:

- 1) рождение одного зайца с вероятностью $\alpha x dt$;
- 2) рождение рыси с вероятностью $\beta xy dt$;
- 3) гибель зайца с вероятностью $\gamma xy dt$;
- 4) гибель рыси с вероятностью $\delta y dt$.

Обозначим через $w(x, y, t)$ вероятность того, что в системе в момент t насчитывается x зайцев и y рысей. Для $w(x, y, t)$ можно написать систему уравнений, аналогичную (15.1):

$$\begin{aligned} \frac{\partial w(x, y, t)}{\partial t} &= \alpha[(x-1)w(x-1, y, t) - xw(x, y, t)] + \\ &+ \beta x[(y-1)w(x, y-1, t) - yw(x, y, t)] + \gamma y[(x+1)w(x+1, y, t) - xw(x, y, t)] + \\ &+ \delta[(y+1)w(x, y+1, t) - yw(x, y, t)]. \end{aligned} \quad (15.11)$$

По сути дела, вероятностная модель (15.11) ничем не отличается от статистической модели ферментативной реакции (15.1). При рассмотрении

последней мы пошли по пути получения усредненных уравнений для моментов. В частности, получили уравнения для среднего значения, дисперсии и коэффициентов корреляции для числа различных молекул, участвующих в реакции. Эти уравнения описывают эволюцию моментов во времени и тем самым позволяют решать нестационарную задачу. Заметим, что в известных работах школы Пригожина [9] также исследуются флуктуации в бимолекулярных реакциях, однако находятся лишь дисперсии в «стационаре», вне зависимости от времени.

При изучении вероятностной модели Вольтерра (15.11) мы используем другой метод, который, в принципе, позволяет получить еще более полные нестационарные характеристики, такие как законы распределения вероятностей для числа взаимодействующих объектов. Он позволяет также вывести флуктуационные кинетические уравнения, а затем определить такие важные характеристики, как среднее время жизни или время существования экологической системы.

Для выполнения намеченной программы заменим систему (15.11) эквивалентным ей уравнением Колмогорова–Фоккера–Планка в случае, когда числа особей x и y достаточно велики. Если $x \gg 1$ и $y \gg 1$, то члены вида

$$(x \pm 1)w(x \pm 1, y, t) - xw(x, y, t)$$

можно заменить двумя первыми слагаемыми их разложения в ряд Тейлора:

$$\pm \frac{\partial}{\partial x}[xw(x, y, t)] + \frac{1}{2} \frac{\partial^2}{\partial x^2}[xw(x, y, t)].$$

Тогда (15.11) примет вид уравнения Колмогорова–Фоккера–Планка в частных производных:

$$\begin{aligned} \frac{\partial w(x, y, t)}{\partial t} = & \frac{\partial}{\partial x}[(\alpha x - \gamma xy)w(x, y, t)] - \frac{\partial}{\partial y}[(-\delta y + \beta xy)w(x, y, t)] + \\ & + \frac{1}{2} \frac{\partial^2}{\partial x^2}[(\alpha x + \gamma xy)w(x, y, t)] + \frac{1}{2} \frac{\partial^2}{\partial y^2}[(\delta y + \beta xy)w(x, y, t)]. \end{aligned} \quad (15.12)$$

В свою очередь, уравнению (15.12) можно поставить в соответствие систему флуктуационных уравнений [8]. Такая система имеет вид:

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} = & \alpha x - \gamma xy + \sqrt{\alpha x + \gamma xy} \xi_1(t) - \frac{\alpha + \gamma y}{4}, \\ \frac{dy}{dt} = & -\delta y + \beta xy + \sqrt{\delta y + \beta xy} \xi_2(t) - \frac{\delta + \beta x}{4}. \end{aligned} \quad (15.13)$$

Флуктуационные уравнения (15.13) почти совпадают с уравнениями детерминированной модели Вольтерра, отличаясь от них лишь наличием малых

флуктуационных членов, пропорциональных дельта-коррелированным случайным функциям $\xi_1(t)$ и $\xi_2(t)$, статистически независимым друг от друга:

$$\langle \xi_i(t) \xi_j(t + \tau) \rangle = \delta_{ij} \delta(\tau), \quad \langle \xi_i \rangle = 0 \quad (i, j = 1, 2).$$

Члены $(\alpha + \gamma y)/4$ и $(\delta + \beta x)/4$ в (15.13) также имеют «флуктуационное происхождение». По своему физическому смыслу они необходимы для компенсации корреляций белого шума $\xi_i(t)$ и переменных x и y так, чтобы флуктуационные члены обращались в нуль при статистическом усреднении. Регулярный способ вычисления таких членов указан в монографии [8]. Чтобы не загромождать изложения, здесь мы его приводить не будем.

Важно отметить, что «амплитуда» флуктуационных членов пропорциональна корню квадратному из детерминированных членов, поэтому вклад шума в динамику системы в конечном счете тем меньше, чем меньше отношения $\sqrt{x}/x$, $\sqrt{y}/y$. Качественно получается тот же результат, что и при решении вероятностного уравнения для ферментативных реакций, полученного в предыдущем параграфе. Точно так же, как и для системы Вольтерра, могут быть получены флуктуационные уравнения для любых химических систем. Напомним, что химическая система содержит лишь линейные и квадратичные члены (см. § 2 главы 1).

Вернемся теперь к проблеме вырождения системы Вольтерра. В отсутствие шумов количество жертв и хищников изменяется периодически около стационарного значения $\bar{x} = \delta/\beta$ и $\bar{y} = \alpha/\gamma$. Естественно предположить, что флуктуации наиболее опасны для данной экологической системы тогда, когда численности жертв или хищников минимальны. Если в результате флуктуаций число зайцев стало так мало, что их не хватит для прокорма потомства одной рыси, то все хищники вымрут. Теоретически при наличии флуктуаций в системе такое событие должно произойти, хотя бы и за очень большой промежуток времени. Поэтому интересно определить среднее время существования системы Вольтерра в зависимости от ее параметров.

Отсылая желающих разобраться в теории, которая дает оценочную формулу для среднего времени существования $T_{\text{сущ}}$ системы Вольтерра, к цитируемой работе [7], а также к работам [10, 11], приведем здесь лишь численные результаты, полученные по этой формуле¹. Результаты сведены в таблицу 15.2. Параметр $a = \sqrt{\alpha/\delta}$. Он определяет отношение амплитуды изменения числа жертв к амплитуде изменения числа хищников. Вблизи состояния равновесия системы $\bar{x} = \delta/\beta$ и $\bar{y} = \alpha/\gamma$ он показывает вытянутость почти эллиптических траекторий вдоль оси x . При $a = 1$ траектории в окрестности $\bar{x}$, $\bar{y}$ имеют форму окружности. В табл. 15.2 приведены

¹Расчеты произведены на ЭВМ И. К. Костиним.

значения $T_{\text{сущ}}$ для разных значений $\bar{x}$, $\bar{y}$ и a . Расчеты производились при условии, что при $t = 0$ система находилась в положении $\bar{x}$, $\bar{y}$. Время существования $T_{\text{сущ}}$ выражено в долях периода колебаний вблизи состояния равновесия $T_0 = \sqrt{\alpha\delta}$.

Таблица 15.2. Среднее время существования ($T_{\text{сущ}}$) системы Вольтерра, выраженное в периодах, как функция параметров $\bar{x}$, $\bar{y}$, a

$\bar{x}, \bar{y}$	a						
	0,125	0,25	0,50	1,0	2,0	4,0	8,0
10, 10	0,13	0,24	0,45	0,76	0,45	0,24	0,13
10, 100	0,64	1,2	2,2	1,4	0,65	0,32	0,17
10, 1000	1,1	2,2	4,0	1,5	0,70	0,35	0,19
100, 10	0,17	0,32	0,65	1,4	2,2	1,2	0,64
100, 100	2,7	4,9	8,8	15	8,8	4,9	2,7
100, 1000	9,7	17	33	29	12	5,3	2,7
1000, 10	0,19	0,35	0,70	1,5	4,0	2,2	1,1
1000, 100	2,7	5,3	12	29	33	17	9,7
1000, 1000	35	60	130	220	130	60	35

Из данных таблицы следует, что $T_{\text{сущ}}$ растет вместе с $\bar{x}$ и $\bar{y}$. Оно максимально для случая $a = 1$. Следовательно, максимальная жизнеспособность целой экологической системы достигается, когда $\alpha \approx \beta$, что соответствует при $\bar{x} = \bar{y}$ равенству вероятности рождения одного зайца вероятности гибели одной рыси. При $\bar{x} = \bar{y} = 1000T_{\text{сущ}} = 220$ периодов системы T_0 .

Конечно, здесь мы рассмотрели влияние «собственных», так сказать, естественных флуктуаций на время жизни системы. Такие оценки можно считать завышенными. На самом деле реальные биогеоценозы подвержены сильным случайным влияниям со стороны других биогеоценозов, капризов климата, деятельности человека и т. д. Если большие внешние толчки выведут систему на далекие от $\bar{x}$ и $\bar{y}$ траектории, то «собственные» шумы могут быстро привести всю систему к гибели.

Система взаимодействующих видов может являться автоколебательной. Модель такой системы рассматривалась нами в § 1 главы 8. Действие флуктуаций на автоколебательную систему будет определять случайные отклонения изображающей точки от предельного цикла, по которому она движется. Благодаря устойчивости движения по предельному циклу жизнестойкость такой системы будет выше, хотя вероятность вырождения системы все равно остается конечной.

§ 3. Шумы и синхронизация

Флуктуации кинетических переменных в распределенных автоколебательных системах приводят к случайным блужданиям фаз в отдельных элементарных объемах пространства. Если эти случайные блуждания велики, то синхронный режим автоколебаний в таких системах может быть нарушен. Вся система, в отсутствие шумов синхронная, разбивается теперь на отдельные области — кластеры конечных размеров, внутри каждой из которых наблюдается синхронизм. Однако между автоколебаниями в разных кластерах условия синхронизации не выполняются. Подобная картина складывается из рассмотрения результатов, полученных в цикле работ [12–14]¹, которые посвящены исследованию флуктуаций разности фаз в сетях многих диффузионносвязанных генераторов, являющихся дискретными аналогами распределенных систем.

Рассмотрим сначала цепочку из n генераторов, поведение которой в отсутствие шумов описывается системой уравнений Ван-дер-Поля типа (11.2). Если имеется диффузионная связь между отдельными одинаковыми генераторами как по переменной x , так и по переменной y и в каждом генераторе действуют широкополосные или «белые» шумы, то цепочка генераторов описывается следующей системой уравнений:

$$\begin{aligned} \frac{dx_1}{dt} &= \omega y_1 + \beta(x_1 - x_1) + \xi_1(t), \\ \frac{dy_1}{dt} &= -\omega x_1 + \varepsilon\omega(y_1 - \delta_2 y_1^3) + \alpha(y_2 - y_1) + \xi_{n+1}(t), \\ \frac{dx_k}{dt} &= \omega y_k + \beta(x_{k-1} - 2x_k + x_{k+1}) + \xi_k(t), \\ \frac{dy_k}{dt} &= -\omega x_k + \varepsilon\omega(y_k - \delta_2 y_k^3) + \alpha(y_{k-1} - 2y_k + y_{k+1}) + \xi_{n+k}(t), \quad (15.14) \\ \frac{dx_n}{dt} &= \omega y_n + \beta(x_{n-1} - x_n) + \xi_n(t), \\ \frac{dy_n}{dt} &= -\omega x_n + \omega\varepsilon(y_n - \delta_2 y_n^3) + \alpha(y_{n-1} - y_n) + \xi_{2n}(t) \\ &\quad (k = 2, 3, \dots, n-1), \end{aligned}$$

$$\langle \xi_i(t) \xi_j(t + \tau) \rangle = K \delta_{ij} \delta(\tau), \quad \text{где } i, j = 1, 2, \dots, 2n.$$

Здесь, как и в главе 11, ε , α , β — малые параметры. Интенсивность шума K , вообще говоря, как это мы видели в предыдущем параграфе, зависит

¹ См. также [15].

от концентраций реагирующих веществ. Если считать, что x и y — небольшие отклонения от некоторых стационарных концентраций $\bar{X}$ и $\bar{Y}$, то K как раз и будет приближенно выражаться через эти постоянные $\bar{X}$ и $\bar{Y}$. Поэтому $K \sim N$, где N имеет порядок среднего числа реагирующих молекул в элементарном объеме (или клетке). Будем искать решение системы (15.14) в виде:

$$\begin{aligned} x_i(t) &= A_i(t) \sin[\omega t + \varphi_i(t)], \\ y_i(t) &= \omega A_i \cos[\omega t + \varphi_i(t)], \end{aligned}$$

где $A_i(t)$ и $\varphi_i(t)$ — медленно меняющиеся функции времени. Пользуясь методом усреднения [8], получим систему укороченных уравнений для $A_i(t)$ и $\varphi_i(t)$:

$$\begin{aligned} \frac{d\varphi_1}{dt} &= \frac{\alpha + \beta}{2} \frac{A_2}{A_1} \sin(\varphi_2 - \varphi_1) + \frac{1}{A_1} \xi_1(t), \\ \frac{d\varphi_k}{dt} &= \frac{\alpha + \beta}{2} \left[\frac{A_{k-1}}{A_k} \sin(\varphi_{k-1} - \varphi_k) + \frac{A_{k+1}}{A_k} \sin(\varphi_{k+1} - \varphi_k) \right] + \frac{1}{A_k} \xi_k(t), \\ \frac{d\varphi_n}{dt} &= \frac{\alpha + \beta}{2} \frac{A_{n-1}}{A_n} \sin(\varphi_{n-1} - \varphi_n) + \frac{1}{A_n} \xi_n(t), \\ \frac{dA_1}{dt} &= \frac{\omega\varepsilon}{2} \left(A_1 - \frac{3}{4} \delta_2 A_1^3 \right) + \frac{\alpha + \beta}{2} [A_2 \cos(\varphi_2 - \varphi_1) - A_1] + \xi_{n+1}(t), \\ \frac{dA_k}{dt} &= \frac{\omega\varepsilon}{2} \left(A_k - \frac{3}{4} \delta_2 A_k^3 \right) + \frac{\alpha + \beta}{2} [A_{k-1} \cos(\varphi_{k-1} - \varphi_k) - 2A_k + \\ &\quad + A_{k+1} \cos(\varphi_{k+1} - \varphi_k)] + \xi_{n+k}(t), \\ \frac{dA_n}{dt} &= \frac{\omega\varepsilon}{2} \left(A_n - \frac{3}{4} \delta_2 A_n^3 \right) + \frac{\alpha + \beta}{2} [A_{n-1} \cos(\varphi_{n-1} - \varphi_n) - A_n] + \xi_{2n}(t) \\ &\quad (k = 2, 3, \dots, n-1). \end{aligned} \quad (15.15)$$

В отсутствие шума амплитуды A_i имеют определенные стационарные значения $\bar{A}_i$, которые с точностью до коэффициентов связи равны $\bar{A}_i = 2/\sqrt{3\delta_2}$. Условие малости коэффициентов связи: $(\alpha + \beta)/\omega \ll \varepsilon$. В свою очередь, $\varepsilon \ll 1$. Стационарными значениями разностей фаз являются при этом:

$$\bar{\varphi}_2 - \bar{\varphi}_1 = \bar{\varphi}_3 - \bar{\varphi}_2 = \dots = \bar{\varphi}_n - \bar{\varphi}_{n-1} = 0.$$

Стационарную фазу первого генератора $\bar{\varphi}_1$ положим равной нулю, тогда все $\bar{\varphi}_i = 0$.

Далее линеаризуем уравнения (15.15) в окрестностях стационарных значений $\bar{\varphi}_i$ и $\bar{A}_i = \bar{A}$. Для этого образуем разность $a_i = A_i - \bar{A}$ и, пренебрегая членами порядка $a_i(\alpha + \beta)$, получим:

$$\begin{aligned} \frac{d\varphi_1}{dt} &= \frac{\alpha + \beta}{2} (\varphi_2 - \varphi_1) + \frac{1}{\bar{A}} \xi_1(t), \\ \frac{d\varphi_k}{dt} &= \frac{\alpha + \beta}{2} (\varphi_{k-1} - 2\varphi_k + \varphi_{k+1}) + \frac{1}{\bar{A}} \xi_k(t), \\ \frac{d\varphi_n}{dt} &= \frac{\alpha + \beta}{2} (\varphi_{n-1} - \varphi_n) + \frac{1}{\bar{A}} \xi_n(t), \\ \frac{da_l}{dt} &= \omega\varepsilon a_l + \xi_{n+l}(t) \quad (k = 2, 3, \dots, n-1; l = 1, 2, \dots, n). \end{aligned} \quad (15.16)$$

Из вида этих уравнений непосредственно следует статистическая независимость (в приближении линеаризации) амплитудных и фазовых флуктуаций. Из уравнений для a_l следует, что

$$\langle a_i a_j \rangle = K \delta_{ij} / 2\omega\varepsilon.$$

Именно эта величина характеризует ширину коридора ошибок около невозмущенного предельного цикла для фазовых траекторий каждого автогенератора.

С целью исследования режима синхронизации займемся далее флуктуациями разностей фаз. Уравнения фазовых флуктуаций удобно представить в виде

$$\frac{d\varphi_i}{dt} = -\frac{\alpha + \beta}{4} \frac{\partial U}{\partial \varphi_i} + \frac{1}{\bar{A}} \xi_i(t), \quad (15.17)$$

где

$$U = -2 \cos(\varphi_2 - \varphi_1) - \dots - 2 \cos(\varphi_n - \varphi_{n-1}). \quad (15.18)$$

При этом (15.17) являются нелинейными уравнениями для фаз. Учитывая малость флуктуаций разностей фаз около нуля, вместо (15.18) можно записать квадратичную форму:

$$U = (\varphi_2 - \varphi_1)^2 + \dots + (\varphi_n - \varphi_{n-1})^2.$$

Тогда (15.17) будет соответствовать линеаризованной системе (15.16).

Решая уравнение Колмогорова–Фоккера–Планка, соответствующее флуктуационным уравнениям, можно найти стационарную плотность распределения:

$$\bar{w}(\varphi_1, \varphi_2, \dots, \varphi_n) = \text{const} \cdot \exp[-(\alpha + \beta) \bar{A}^2 U / K]. \quad (15.19)$$

Из вида (15.19) непосредственно следует, что разности фаз между соседними генераторами некоррелированы и имеют одинаковые дисперсии:

$$\langle (\varphi_k - \varphi_{k-1})^2 \rangle = \frac{K}{2(\alpha + \beta)\bar{A}^2}. \quad (15.20)$$

Результат (15.20) обобщается на случай, когда собственные парциальные частоты генераторов имеют небольшой разброс около синхронной частоты ω внутри полосы синхронизации, т. е. если $\nu_i = \omega + \Delta\nu_i$.

В главе 11 мы показали, что $\omega \approx \sum_{i=1}^n \nu_i/n$, т. е. сумма расстройк $\Delta\nu_1 \Delta\nu_2 + \dots + \Delta\nu_n = 0$. При наличии расстройк в синхронном режиме установятся также стационарные разности фаз $\bar{\theta}_j = \bar{\varphi}_{j+1} - \bar{\varphi}_j$ ($j = 1, 2, \dots, n-1$), которые могут быть вычислены по формулам (11.9). В результате действия шумов будут наблюдаться флуктуации около этих стационарных разностей.

Приведем здесь лишь окончательную формулу для дисперсии флуктуации разностей фаз θ_j (см. [12]):

$$\langle (\theta_j - \bar{\theta}_j)^2 \rangle = \frac{K}{2(\alpha + \beta)\bar{A}^2} \left[1 + 2 \frac{(\nu_1 + \nu_2 + \dots + \nu_{j-1})^2}{\alpha + \beta} \right]. \quad (15.21)$$

Из этой формулы видно, что расстройки генераторов по частоте могут в общем случае увеличить интенсивность фазовых флуктуаций. Однако если в цепочке можно выделить группу генераторов, такую, что их расстройки в сумме равны нулю, то флуктуации разностей фаз усилятся внутри такой группы и не изменятся за ее пределами. В частности, если расстроены по частоте два соседних генератора, так что $\Delta\nu_k = -\Delta\nu_{k+1}$, то увеличится лишь дисперсия $\langle (\theta_k - \bar{\theta}_k)^2 \rangle$, а в других звеньях цепочки флуктуации разностей фаз останутся без изменений.

Формулы (15.20) и (15.21) определяют дисперсии разностей фаз лишь между соседними генераторами. В рассматриваемом приближении флуктуации фаз между любыми двумя соседними генераторами независимы. Поэтому дисперсия разностей фаз между j -м и $(j+1)$ -м генератором цепочки будет определяться суммой дисперсий. Из (15.20) следует, что

$$\langle (\varphi_{j+m} - \varphi_j)^2 \rangle = \frac{Km}{2(\alpha + \beta)\bar{A}^2}. \quad (15.22)$$

Помимо оценок для флуктуаций разностей фаз в цепочках шумящих автогенераторов в работах [12, 13] были получены формулы для дисперсий

случайных изменений фаз в двумерных и трехмерных сетях диффузионно связанных между собой автогенераторов. Такие сети являются моделями двумерного и трехмерного пространства, в каждой точке которого протекает автоколебательная реакция. В отсутствие помех и расстройк в таких сетях генераторов устанавливаются синхронные режимы во всем пространстве в целом. Иными словами, размеры синхронного кластера не ограничены. Если же в каждом элементарном объеме пространства генератора имеются шумы с интенсивностью K , то разности фаз между двумя любыми генераторами в пространстве всегда будут флуктуировать, причем чем дальше друг от друга будут находиться генераторы, тем больше будут эти флуктуации. Условимся считать, например, что два генератора еще синхронны между собой, если дисперсия разностей фаз между ними не превосходит числа π^2 .

Исходя из этого определения, оценим размеры синхронного кластера для одномерной цепочки генераторов. Для этого воспользуемся формулой (15.22) и получим неравенство

$$\frac{Km}{2(\alpha + \beta)\bar{A}^2} \leq \pi^2.$$

Размер синхронного кластера в данном случае определяется числом синхронных генераторов

$$m \leq 2\pi^2(\alpha + \beta)\bar{A}^2/K. \quad (15.23)$$

Приведем теперь формулы, определяющие размеры синхронного кластера в двумерной и трехмерной сетях генераторов. Оказывается, что в случае трехмерного пространства кластер может быть безграничным, если интенсивность шумов

$$K < 2\pi^2(\alpha + \beta)\bar{A}^2 \left[\int_0^\infty I_0^3(\tau) e^{-3\tau} d\tau \right]^{-1}. \quad (15.24)$$

Здесь $I_0(\tau)$ — функция Бесселя нулевого порядка. Интеграл в формуле (15.24) может быть вычислен приближенно и равен 0,374.

В случае двумерной сети генераторов кластер может иметь лишь ограниченные размеры. На рис. 15.2 представлена двумерная сеть генераторов, на которой точками изображены генераторы и указаны границы кластеров при различных уровнях шума. Один из генераторов бесконечной сети мы условились обозначать нулевым индексом. Тогда координаты любого друго-

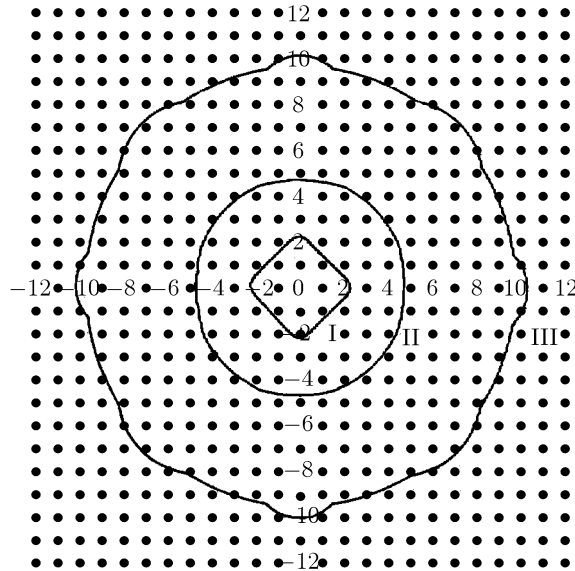


Рис. 15.2. Двумерное поле автогенераторов и границы синхронных кластеров I, II и III при $\Gamma = 0,75; 1,00; 1,25$ соответственно

го генератора легко определяются из рисунка. Дисперсия флуктуации разности фаз между нулевым генератором и генератором с координатами m_1 и m_2 вычисляется по формуле

$$\langle (\varphi_{m_1 m_2} - \varphi_{00})^2 \rangle = \frac{K}{2(\alpha + \beta)\bar{A}^2} \int_0^\infty [I_0^2(\tau) - I_{m_1}(\tau)I_{m_2}(\tau)] e^{-2\tau} d\tau. \quad (15.25)$$

На рис. 15.2 для иллюстрации изображены три замкнутые кривые, которые соответствуют величинам интегралов

$$\Gamma = \int_0^\infty [I_0^2(\tau) - I_{m_1}(\tau)I_{m_2}(\tau)] e^{-2\tau} d\tau = 0,75; 1,00; 1,25.$$

Соответствующие интенсивности шумов K , согласно (15.25), которые еще допускают синхронный режим внутри указанных границ кластеров, будут

задаваться формулой

$$K \leq 2\pi^2(\alpha + \beta)\bar{A}^2/\Gamma. \quad (15.26)$$

Заметим, что интеграл Γ при $m_1 = m_2 = m$ и $m \rightarrow \infty$ имеет асимптотическую оценку

$$\lim_{m \rightarrow \infty} \Gamma \rightarrow \text{const} + \frac{1}{2} \ln m.$$

В этом случае «радиус» синхронного кластера можно оценить по формуле

$$\ln m \lesssim 4\pi^2(\alpha + \beta)\bar{A}^2/K.$$

Опираясь на выводы главы 12, можно указать, что в случае, когда рассматриваются сети релаксационных генераторов с пилообразной формой изменения переменных, размеры синхронных кластеров должны существенно увеличиться по сравнению со случаем квазигармонических колебаний. Можно даже указать, какие поправки следует внести в формулы (15.23), (15.24), (15.26). В них необходимо вместо коэффициента β записать величину $\beta\epsilon'$ (параметр $\epsilon' \gg 1$ в случае релаксационных автоколебаний). Коэффициент α можно положить равным нулю. Тогда, например, формула (15.23) заменится оценочным выражением

$$m \lesssim 2\pi^2\epsilon'\beta\bar{A}^2/K. \quad (15.27)$$

Под $\bar{A}$ здесь следует понимать амплитуду пилообразных колебаний.

Для того чтобы распространить полученные результаты на распределенные автоколебательные системы, необходимо, во-первых, оценить число элементарных объемов полного перемешивания, на которые разбивается пространство, и, во-вторых, связать величины α и β с коэффициентами диффузии D_x и D_y и размерами реактора l_0 по формулам (12.10). Это целесообразно сделать для моделей каких-либо конкретных автоколебательных реакций.

Однако можно сопоставить один важный экспериментальный факт и выводы теории. Дело в том, что такие интересные процессы, связанные с несинфазностью всего пространства, как ведущие центры, ревербераторы, наблюдаются лишь в «плоских» реакторах (или двумерных сетях эквивалентных генераторов) (см. § 5 главы 13 и § 2 главы 10). В трехмерных макророботах можно получить лишь синфазные колебания во всем реакторе. Это подтверждает теоретическое положение о том, что синхронные трехмерные кластеры при достаточном уровне перемешивания безграничны.

Все выводы настоящего параграфа получены с помощью решения линеаризованных флуктуационных уравнений. Вообще, возможно построение более точной нелинейной теории [14].

ГЛАВА 16

Термодинамика и биология**§ 1. Основные задачи**

Для того чтобы четко сформулировать цель всего направления, сопоставим метод моделирования биологических процессов с методами механики и термодинамики. Никто не сомневается в том, что последние являются «настоящими науками», поскольку и в механике, и в термодинамике существуют общие принципы.

В механике динамические уравнения для любой конкретной задачи могут быть выведены из принципа минимального действия. Его можно сформулировать в следующем виде: система в своем развитии от момента времени t_1 до t_2 выбирает такую траекторию, на которой действие минимально. В такой формулировке принцип наименьшего действия имеет теленомический¹ оттенок: развитие системы подчиняется единой цели — достичь экстремума некоторой величины. Четкость, логичность и внутренняя замкнутость механики производят большое, в том числе эстетическое впечатление.

Распространено мнение о том, что принцип наименьшего действия является всеобщим и должен эффективно работать в любой конкретной задаче. Ниже мы увидим, что это не так, и принцип наименьшего действия хорошо описывает только обратимые во времени консервативные системы. В более общем случае он, по крайней мере, теряет свою эффективность.

Класс консервативных систем весьма узок по сравнению с более широким классом диссипативных систем. Можно сказать, что принцип наименьшего действия относится к некоторому предельному случаю. Ограниченность принципа наименьшего действия нельзя рассматривать как его слабость. Напротив, именно его ограниченность делает его эффективным и конструктивным.

¹ Термин «теленомическая» понимается в смысле: целесообразная с точки зрения конечной цели. Подробнее мы остановимся на этом ниже.

В частности, о любом консервативном процессе можно заранее, не решая уравнений, сказать, что он будет обратим во времени. Конструктивность принципа, по существу, означает возможность ограничения класса систем уравнений и их решений. В этом смысле конструктивность и общность того или иного принципа являются дополнительными свойствами.

В термодинамике общим принципом является второе начало, в термодинамике открытых систем — принцип Пригожина–Онзагера [1, 2]. Им также можно придать теленомический характер: замкнутая система стремится к состоянию с наибольшей энтропией; открытая (но близкая к термодинамическому равновесию) система стремится к состоянию с наименьшей продукцией энтропии. Имеется тенденция считать эти принципы всеобщими. Ниже мы увидим, что это не так. Второе начало и принцип Онзагера хорошо описывают только сильно диссипативные процессы и теряют свою эффективность для процессов промежуточного типа. В частности, принципом Онзагера–Пригожина не описываются колебательные процессы. Так же, как и в предыдущем случае, это свидетельствует об ограниченности принципа и, одновременно, о его конструктивности.

Сильно диссипативные процессы представляют собой другой — противоположный механике — предельный случай; класс таких процессов также узок по сравнению с классом возможных промежуточных процессов. Таким образом, о принципах термодинамики можно сказать то же, что и о принципе механики: они конструктивны в сравнительно узкой области и теряют эффективность вдали от нее.

Что касается процессов промежуточного типа, в том числе и биологических процессов, то ситуация здесь такая же, как в механике до формулировки принципа наименьшего действия или в учении о тепле до формулировки второго начала. Именно, решено много конкретных задач, построено много моделей, однако все они строились на основании конкретных данных, а не на основе общих принципов.

Возникает естественное желание сформулировать принципы, подобные принципам механики или термодинамики, справедливые только для биологических процессов. Дело в том, что биологические объекты тоже представляют собой в некотором смысле предельный случай. Они в процессе эволюции подвергались отбору, и выжили лишь лучшие варианты. Большинство биологических процессов на молекулярном уровне унифицированы, что также свидетельствует об их оптимальности.

В связи с этим можно считать, что строение и поведение живых объектов подчиняется «принципу оптимальности». Теленомическая формулировка такого принципа здесь даже более уместна, чем в случае механики или термодинамики. Принцип оптимальности можно рассматривать как след-

ствие положения Дарвина о естественном отборе, в результате которого остаются и развиваются лишь формы, наилучшим образом удовлетворяющие конечной цели — выжить.

Принцип оптимальности широко используется в биологии. Рашевский [3] предложил принцип оптимальной конструкции и продемонстрировал его эффективность при исследовании и описании строения и функционирования системы кровообращения. В несколько иной форме экстремальный принцип был использован в работах М. А. Ханина с сотрудниками [4]. Основываясь на «принципе максимальной численности вида», удалось описать процесс роста и развития высших животных. Весьма интересная попытка описать процесс эволюции биосферы (от простейших до современного состояния) на основе единого принципа была предпринята С. Э. Шнолем [5]. Вместе с тем формулировка общего принципа в достаточно четкой математической форме сейчас еще отсутствует. Например, принципом оптимальной конструкции или принципом максимальной численности вида практически невозможно пользоваться при исследовании биохимических процессов. В этом случае при обсуждении оптимальности режима приходится угадывать, какая именно величина должна быть экстремальной. Необходимость в четкой формулировке возникает, когда словесное описание биологического процесса оказывается недостаточным и появляется потребность в математической модели. Если бы существовала формулировка принципа оптимальности, столь же четкая, как, например, принцип минимального действия, то математическое моделирование биологических процессов превратилось бы в науку столь же строгую, как механика.

Кроме чисто эстетического удовольствия, это повлекло бы и практические выгоды. Во-первых, при параметрическом анализе любой уже построенной математической модели можно было бы указать оптимальную область параметров. По существу, это делается и сейчас, примеры подобного анализа приведены в предыдущих главах.

Во-вторых, существование общего принципа должно помочь при формулировке математической модели, т.е. на стадии записи динамических уравнений. Это требует большей четкости формулировки общего принципа, чем отыскание оптимальной области параметров. Дело в том, что когда система уравнений уже сформулирована и характер процесса уже ясен, потребность в общем руководящем принципе не так ощутима, как в начальной стадии.

На основании изложенного можно определить основную цель термодинамики биологических процессов. Эта цель — найти формулировку принципа оптимальности, из которой вытекали бы динамические уравнения математической модели процесса и оптимальные значения параметров.

При такой формулировке задачи ясно, что термин «термодинамика» здесь не оправдан и используется лишь в силу исторически сложившихся обстоятельств: в большинстве работ этого направления в качестве отправной точки использовались положения термодинамики.

§ 2. Термодинамика открытых систем

Главным исходным положением термодинамики является второе начало, согласно которому замкнутая система приходит в состояние с максимальной энтропией; последнее называется термодинамически равновесным. Этот постулат позволяет описать не только свойства равновесных систем, но и кинетику процессов стремления к равновесию (вблизи от равновесия).

Действительно, при переходе от неравновесного состояния к равновесному энтропия системы увеличивается. Увеличение энтропии за единицу времени (скорость продукции энтропии) тем меньше, чем ближе система к равновесию; в самом равновесном состоянии скорость продукции энтропии равна нулю. Скорости изменения динамических переменных x_i (например, отклонений величин, описывающих макросостояние, от их равновесных значений) вблизи равновесия, как показано Онзагером [2], подчиняются уравнениям типа

$$\frac{dx_i}{dt} = \mathcal{L}_{ij} A_j,$$

где A_j — величины сродства, связанные в линейном приближении с величинами x_i :

$$A_j = -K_{jl} x_l.$$

Матрицы $\mathcal{L}_{ij}$ и K_{ij} симметричны ($\mathcal{L}_{ij} = \mathcal{L}_{ji}$; $K_{jl} = K_{lj}$), а их диагональные элементы знакоопределенны, именно: $\mathcal{L}_{ii} > 0$, $K_{jj} > 0$.

Пригожиным было показано, что коэффициенты матрицы $\mathcal{L}_{ij}$ связаны со скоростью продукции энтропии σ , а именно, пропорциональны ее вторым производным:

$$\mathcal{L}_{ij} \sim \frac{\partial^2 \sigma}{\partial x_i \partial x_j}.$$

Замкнутая система кинетических уравнений имеет вид:

$$\frac{dx_i}{dt} = -L_{ij} x_j, \quad \text{где} \quad L_{ij} = \mathcal{L}_{il} K_{lj}. \quad (16.1)$$

Вследствие симметрии матриц $\mathcal{L}$ и K и знакоопределенности диагональных элементов все собственные значения матрицы L_{ij} [совпадающие с характеристическими числами системы (16.1)] вещественны и отрицательны. Это означает, что стационарное состояние системы (16.1) устойчиво и приближение к нему происходит аperiodически.

В простейших случаях, когда матрица K_{jl} диагональна и все ее элементы одинаковы: $K_{jl} = K\delta_{jl}$ (δ_{jl} — символ Кронекера), матрица $L_{ij} = K\mathcal{L}_{ij}$ симметрична. При этом уравнение (16.1) можно записать в виде

$$\frac{dx_i}{dt} = -\frac{\partial\sigma}{\partial x_i}, \quad (16.2)$$

откуда следует, что σ играет роль потенциала диссипативных сил.

Эти положения, безусловно, справедливы для закрытых систем при малом отклонении от положения равновесия. Поведение открытых систем, обменивающихся со средой веществом и энергией, зависит от степени их открытости; при этом можно выделить три типа систем:

I. Открытые системы, близкие к термодинамическому равновесию. К таковым относятся системы, в которых значения динамических переменных мало отличаются от равновесных значений.

II. Открытые системы, в которых скорости притока энергии во все степени свободы меньше или порядка скорости диссипации. Значения динамических переменных при этом могут сильно отличаться от равновесных.

III. Открытые системы, в которых скорости притока энергии превосходят скорость диссипации хотя бы для одной из степеней свободы. В таких системах значения динамических переменных заведомо сильно отличаются от равновесных.

Системы первого типа по своим свойствам близки к равновесным. Роль потенциала играет здесь скорость внутренней продукции энтропии. Для пояснения этого представим баланс энтропии открытой системы в виде

$$\Delta S = \Delta S_{\text{in}} + \Delta S_{\text{e}}, \quad (16.3)$$

где ΔS — изменение энтропии системы; ΔS_{in} — прирост энтропии за счет процессов внутри системы; ΔS_{e} — приток энтропии извне (точнее — разность между притоком и оттоком). Величина ΔS может быть как положительной, так и отрицательной (последнее имеет место в случае, если отток энтропии превышает как приток, так и продукцию). В стационарном состоянии $\Delta S = 0$. Величина ΔS_{in} всегда положительна (или равна нулю). Прирост энтропии в единицу времени $\sigma_{\text{in}} = \Delta S_{\text{in}}/\Delta t$ представляет собой скорость внутренней продукции энтропии.

В системах первого типа величина σ_{in} играет роль потенциала диссипативных сил; в стационарном состоянии она принимает минимальное значение, хотя и не равное нулю (в отличие от замкнутых систем). В системах первого типа допустимо разложение по степеням отклонений динамических переменных от стационарных значений. Это значит, что их поведение описывается линейными уравнениями типа (16.1), в которых все $L_{ij} > 0$, при этом приближение к стационару происходит аperiodически. Системы первого типа являются областью применимости линейной термодинамики.

Имеется немало попыток выйти за рамки линейной термодинамики и учесть нелинейные члены. Это можно сделать различными способами. Например, можно вместо линейной связи сродства A_i с концентрациями x_j использовать более точное нелинейное соотношение. Однако в нелинейной термодинамике основной вопрос заключается не в том, каков именно конкретный вид нелинейных членов, а в том, сохраняется ли потенциальный характер диссипативных сил. Можно думать, что в процессах второго типа это имеет место и они подчиняются уравнениям вида

$$\frac{\partial x_i}{\partial t} = -\frac{\partial \sigma_{\text{in}}}{\partial x_i}. \quad (16.4)$$

Строгого доказательства этого положения сейчас нет, и оно может рассматриваться как правдоподобная гипотеза.

В общем случае уравнения (16.4) нелинейны, хотя и могут быть линеаризованы вблизи стационарных состояний.

Уравнение (16.4) можно рассматривать как следствие принципа: «система наикратчайшим способом стремится к состоянию с наименьшей продукцией энтропии». (Слово «наикратчайшим» означает, что в каждый момент направление скорости совпадает с направлением наибольшего уменьшения величины σ_{in} .) В такой форме этот принцип был предложен в работах Циглера [6]; математический аспект его исследован в работах Преснова [7].

Отметим, что с точки зрения кинетики процесса не важно, фигурирует ли в правой части (16.4) скорость продукции энтропии или какая-либо другая функция состояния. Важно лишь то, что правая часть пропорциональна градиенту некоторой функции.

Сопоставляя этот принцип с принципом наименьшего действия, отметим следующее. Во-первых, все динамические переменные входят в функционал σ_{in} равноправно, в то время как в механике заранее они разбиваются на две группы канонически сопряженных переменных. Во-вторых, величина σ_{in} зависит от состояния и не зависит от пути, по которому система приходит в него. Оба отличия связаны с основным свойством сильно диссипативных систем: они быстро забывают о своем прошлом.

Нелинейные уравнения (16.4) допускают существование нескольких стационарных состояний, в каждом из которых σ_{in} принимает экстремальное значение. В случае если их несколько, хотя бы одно из них неустойчиво. Вблизи каждого из стационарных состояний система (16.4) может быть линеаризована и записана в виде (16.1). В точках минимума σ_{in} все L_{ij} положительны и характеристические числа отрицательны, что означает устойчивость таких стационаров.

В случае экстремума σ_{in} (но не минимума) коэффициенты L_{ij} могут быть отрицательными. При этом среди характеристических чисел найдутся положительные, что означает неустойчивость таких стационарных состояний.

В любом случае характеристические числа вещественны, что обеспечивается симметрией коэффициентов. Это значит, что системы типа (16.4) могут содержать неустойчивые узлы или седла, но стационарных точек типа фокуса появиться не может. Отсюда следует важный вывод: в системах первого и второго типа невозможны колебательные и автоколебательные режимы. Этот вывод не связан с линеаризацией и справедлив как для линейной, так и для нелинейной термодинамики. Действительно, колебательный режим означает, что изображающие точки движутся в фазовом пространстве по замкнутой траектории. С другой стороны, для удовлетворения (16.4) необходимо, чтобы проекция градиента на направление движения не меняла знака, т. е. чтобы при движении по траектории потенциал монотонно уменьшался, что в случае замкнутой траектории невозможно. Другими словами, в потенциальном поле невозможно двигаться все время «вниз» по замкнутой траектории.

Мы специально останавливались на этом, поскольку в биологии колебательные режимы играют весьма существенную роль.

Появление неустойчивых решений уравнений (16.4) обсуждалось в работах Пригожина и его школы [8]. Высказывалось мнение, что в результате неустойчивостей этого типа система вообще перестает подчиняться уравнениям (16.4). Это весьма важное утверждение, на наш взгляд, требует более детального обсуждения. Наличие отдельных неустойчивых решений, вообще говоря, не ведет к тому, что уравнения теряют смысл и справедливость.

Для иллюстрации сказанного рассмотрим простой пример.

Представим себе чашу, наполненную весьма вязкой жидкостью. Пусть дно чаши не ровно: имеются впадины, выпуклости, перешейки и т. п. Опишем его функцией $U(x_1, x_2)$, зависящей от двух пространственных переменных. Проследим за поведением тяжелого шарика, спущенного в чашу и движущегося вниз по дну чаши. Если диссипативные вязкие силы велики (много больше сил инерции) и энергия, связанная с уменьшением высоты,

успевает диссипировать, уравнение движения имеет вид:

$$\kappa \frac{dx}{dt} = F,$$

где κ — коэффициент вязкого трения. Сила F — сумма сил тяжести и реакции опоры — равна градиенту потенциального рельефа $U(x_1, x_2)$ с обратным знаком. Уравнение примет вид:

$$\frac{dx_i}{dt} = -\frac{\partial W}{\partial x_i}, \quad (16.5)$$

совпадающий по форме с (16.4). Здесь $W = U/\kappa$.

Если шарик находится близко от одной из впадин, так что разность высот много меньше характерных высот рельефа, функцию $U(x_1, x_2)$ можно представить в виде участка параболоида и уравнения становятся линейными. Если шарик расположен далеко от впадин и при движении попадает на гребень или седло, его движение становится неустойчивым и он сваливается в одну из соседних впадин. Это движение также описывается уравнением (16.5), но линеаризация его уже недопустима. Это аналог систем второго типа.

Пример можно слегка усложнить и рассмотреть открытую систему. Для этого представим, что шарик железный и система помещена в неоднородное магнитное поле, действующее на шарик с силой F_m . Наличие силы F_m не изменит потенциального характера сил, и уравнение (16.4) сохраняет вид. Пусть вначале шарик находился в одном из углублений. После включения поля возможны следующие явления. Если сила F_m мала, шарик займет новое стационарное состояние, близкое к прежнему; это аналог систем первого типа. Если сила F_m превосходит силу F , то шарик может уйти далеко от начального положения. При этом он может попасть на хребет или седло (т. е. пройти через неустойчивое состояние), прежде чем займет новое положение внутри углубления с более крутыми стенками. Это — аналог системы второго типа.

Из этого примера видно, что неустойчивости, появляющиеся в рамках уравнений типа (16.5), еще отнюдь не означают, что система перестает подчиняться этим уравнениям.

Для того чтобы на этом же примере проследить переход к системам третьего типа, необходимо учесть инерционные силы и рассмотреть поведение системы при различных значениях параметров — массы шара и вязкости жидкости. При малой массе и большой вязкости справедливо уравнение (16.5); при большой массе существенны члены, пропорциональные

второй производной, и в системе становятся возможными колебательные режимы. Ясно, однако, что это изменение характера системы совсем не связано с наличием или отсутствием неустойчивых решений уравнений (16.5).

Открытые системы третьего типа составляют весьма широкий класс; их в целом невозможно описать в рамках термодинамики. Это не означает, что термодинамика не должна учитываться в их описании. Отдельные части таких систем могут составлять подсистемы, близкие к равновесию, однако наряду с ними присутствуют «нетермодинамические» силы. В каждом конкретном случае можно выделить «нетермодинамические» степени свободы и ввести соответствующие им сторонние силы. Так что оставшиеся части можно рассматривать как равновесные (такой метод введения сторонних сил разработан Леоновичем [9]).

Этот прием фактически используется во многих работах, в частности при построении моделей конкретных биологических процессов¹. Однако этот прием требует конкретного подхода и заранее не накладывает ограничений [например, типа (16.1)] на кинетические модели.

Таким образом, принципы термодинамики в применении к открытым системам третьего типа не являются ни общими, ни конструктивными. Они не налагают ограничений на модели и не помогают при их построении.

Отметим, что в литературе часто не делают четкого различия между открытыми системами второго и третьего типа. В связи с этим возникает терминологическая путаница. Например, в работах Пригожина [1, 8] исследование систем второго и третьего типа именуется нелинейной термодинамикой (в отличие от линейной термодинамики, описывающей системы первого типа). Это представляется нецелесообразным, поскольку системы третьего типа отличаются от первых двух гораздо существеннее, чем вторые — от первых.

С нашей точки зрения, более отвечают истине следующие названия: описание систем первого типа — линейная термодинамика; систем второго типа — нелинейная термодинамика; систем третьего типа — вообще не термодинамика.

Ответить на вопрос, к какому классу относятся биологические системы, может лишь эксперимент; при этом возможны два пути. Первый заключается в том, чтобы измерить изменение скорости продукции энтропии при отклонении от стационарного состояния. Практически, однако, этого сделать невозможно без введения дополнительных предположений; несмотря

¹В частности, при выделении «быстрых» процессов часто оказывается, что они обратимы, а это означает, что соответствующая быстрой обратимой реакции подсистема находится в термодинамическом равновесии.

на это, такие попытки предпринимались и описаны в монография Зотина [10].

Было показано, что при развитии многоклеточных организмов их удельная теплопродукция (отнесенная к единице веса) с течением времени уменьшается, хотя и не монотонно. При этом полная теплопродукция, естественно, возрастает. Интерпретация этого результата весьма неоднозначна, поскольку в термодинамике речь идет о полной продукции энтропии, а понятие удельной продукции энтропии в случае, когда система существенно неоднородна, весьма неоднозначно. Более прямую и детальную информацию о скорости продукции энтропии из экспериментов извлечь не удастся.

Второй путь заключается в изучении кинетики биологических процессов; он дает более четкий ответ на поставленный вопрос. Действительно, для широкого класса биологических процессов характерен автоколебательный режим. Более того, нет ни одного примера целостного биологического объекта, который всегда работал бы в аperiodическом режиме (как упоминалось выше, клеточный цикл уже представляет собой автоколебательный процесс).

Это означает, что биологические процессы не могут быть отнесены к первому или второму типу; в приведенной классификации они относятся к «нетермодинамическим». (Не исключено, разумеется, что при этом отдельные биохимические процессы протекают вблизи термодинамического равновесия и, следовательно, относятся к первому типу.) В связи с этим уже сравнительно давно возникли попытки описать «нетермодинамические» системы на основе принципа минимального действия и использовать лагранжевы и гамильтоновы формализм. К ним относятся работы Гудвина [11], Дечева и Москоны [12], Рубина и Фохта [13] и ряд других.

Для некоторых моделей биологических процессов, например для моделей, обладающих свойством консервативности, таких как система Вольтерра, удастся найти гамильтониан и лагранжиан и переписать систему в виде уравнений Гамильтона или в эйлеровой форме. Однако этот прием является чисто формальным, и вводимый гамильтониан не имеет ничего общего с реальным энергосодержанием системы. Кроме того, этот прием мало помогает при формулировке и исследовании математической модели процесса. Как правило, гамильтониан удастся записать лишь после исследования системы уравнений обычными методами. Таким образом, работы в этом направлении пока не привели к серьезному успеху. Трудности связаны с тем, что гамильтонов метод приспособлен к описанию консервативных систем и обратимых во времени процессов. Биологические же системы и процессы диссипативны и необратимы во времени. Таким образом, они являются одновременно «нетермодинамическими» и «немеханическими».

§ 3. 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 подхода¹. 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 интерес 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 [14]. Дальнейшее развитие было осуществлено в работах Колмогорова и Синая [15, 16]. Применение этих идей к конкретным задачам (системе взаимодействующих нелинейных осцилляторов, задачам квантовой механики) содержится в работах [17, 24]. К сожалению, все направление недостаточно известно широкому кругу физиков, несмотря на то, что ему посвящены монографии и обзоры (см., например, [17–19]). Поэтому мы кратко изложим основные положения и результаты этой теории.

¹Точнее, 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. Например, становится неконструктивной и даже бессмысленной попытка описать систему из многих частиц на языке их траекторий. С другой стороны, принцип термодинамики $\Delta S_{\text{in}} \geq 0$ в применении даже к чисто механическим системам не нарушается (при этом $\Delta S = 0$), но теряет содержательный смысл и способность описывать явление.

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 ненаблюдаемы).

В действительности, однако, это не всегда так. Если решение какой-либо динамической задачи неустойчиво (будь то движение или стационарное состояние), то 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 теории, в том числе и классической механики, реализуются в действительности, только если они устойчивы. Сильно неустойчивые траектории не реализуются.

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 полная энергия, всегда устойчивы. Однако такое понятие, как траектория отдельной частицы, в случае сильной неустойчивости траектории теряет смысл. Точнее: в этом случае траекторию отдельной частицы можно и рассчитать, и измерить, но результаты расчета никогда даже приближенно не будут совпадать с измерениями.

В-третьих, в неустойчивых системах требует ревизии понятие 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. подразумевается 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 рассчитанной) зависит от направления возмущения. Однако исчезающе малые возмущения, как правило, не поддаются динамическому анализу; ни величину их, ни направление нельзя ни предсказать, ни измерить. К описанию поведения исчезающе малых возмущений применим вероятностный подход. В связи с этим появляется необходимость в неустойчивых системах применять вероятностное описание и к отклику. Таким образом, система переходит из разряда динамических в класс статистических.

Рассмотрим теперь проблему связи механики и статистики на основе изложенных соображений. Традиционной статистической системой считается сосуд с газом. Мы рассмотрим его упрощенную модель — сосуд с упруго соударяющимися шарами.

Пусть шары имеют радиус r , столкновения их полностью упруги и сосуд имеет объем $V \gg nr^3$. Взаимодействие шаров в случае, если их центры находятся на расстоянии, большем $2r$, отсутствует. Рассмотрим одно из точных решений и проследим за траекторией одного из шаров. Примем, что начальное угловое отклонение от траектории было мало, $\Delta\alpha_0 \ll 1$. Пусть перед i -м соударением отклонение от точной траектории было $\Delta\alpha_i$. Тогда угол между точной траекторией и отклоненной после i -го соударения будет таким:

$$\Delta\alpha_{i+1} = \gamma_i + \beta_{i+1} - \beta_i.$$

Углы γ_i , β_i и β_{i+1} приведены на рисунке 16.1 и равны

$$\gamma_i = a_i/2r, \quad a_i = (l_i \Delta\alpha_i)/\cos \beta_i, \quad \beta_{i+1} = \beta_i + \Delta\alpha_i + \gamma_i,$$

l_i — длина пути между соударениями шаров,

$$\Delta\alpha_{i+1} = \Delta\alpha_i \theta_i, \quad \theta_i = 1 + l_i/r \cos \beta_i. \quad (16.6)$$

К моменту времени t , когда произошло N соударений, отклонение будет

$$\Delta\alpha_N = \Delta\alpha_0 \prod_{i=1}^N \theta_i.$$

Поскольку величины $\theta_i > 1$, отклонение от траектории экспоненциально растет с ростом числа соударений и, следовательно, со временем. Вводя средние по времени величины, характеризующие данную траекторию, можно написать:

$$\Delta\alpha_N = \Delta\alpha_0 \exp\{\langle \ln \theta_i \rangle \nu t\}, \quad (16.7)$$

где ν — среднее по времени число соударений в единицу времени,

$$\langle \ln \theta_i \rangle = \langle \ln(1 + l_i/r \cos \beta_i) \rangle$$

— среднее по времени значение логарифма.

Таким образом, траектория является неустойчивой, время развития неустойчивости

$$\tau \sim (\nu \langle \ln \theta_i \rangle)^{-1}.$$

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 следует, что любая точка фазового пространства системы является неустойчивой. Можно показать, что каждая точка представляет собой аналог седла и, следовательно, фазовое пространство сплошь заполнено сепаратрисами. Этот тип глобальной неустойчивости отличается от рассмотренных выше; он возможен лишь в фазовом пространстве четвертого и более высокого порядков.

Отметим также, что число шаров (число степеней свободы системы) также не играло существенной роли; важно было лишь, что они соударяются выпуклыми стенками. Нетрудно показать, что неустойчивость, со всеми вытекающими последствиями, возникает даже в случае, если имеется один шар в сосуде, у которого хотя бы одна стенка выпукла (см. рис. 16.2). С другой стороны, можно привести примеры систем, развитие которых протекает устойчиво, несмотря на большое число степеней свободы. К таковым относятся системы частиц, взаимодействующих так, что эффективный радиус

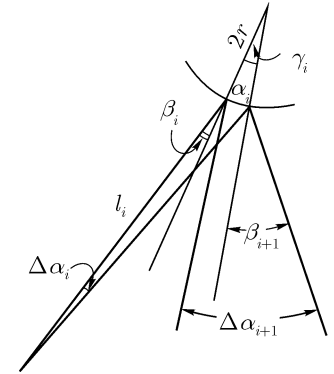


Рис. 16.1. Схема соударения шаров

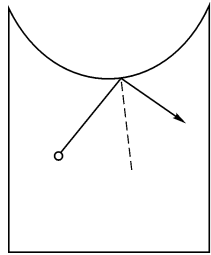


Рис. 16.2. Простейшая система, в которой все траектории шара неустойчивы

стремится к бесконечности (например, при кулоновском взаимодействии или гравитации). К примеру, устойчивой является Солнечная система. Отсюда следует, что большое число степеней свободы — вовсе не необходимое и не достаточное условие того, что система является 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 . Такое свойство можно назвать *глобальной неустойчивостью*. 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 это 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 котором 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 столкновений, изменений 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:

$$\frac{dn}{dt} = \frac{sv}{V}(n_0 - n)n, \quad (16.8)$$

где s — сечение шаров, v — их скорость, V — объем сосуда, n_0 — полное число шаров. Решая уравнение (16.8), получим

$$\frac{n}{n_0 - n} = \frac{1}{n_0} \exp(\nu t), \quad (16.9)$$

$\nu = n_0 sv/V$ — число соударений одного шара в единицу времени. Здесь время t отсчитывается от момента, когда катастрофически изменилась траектория одного из шаров, т. е. при $t = 0$, $n = 1$. При $n \ll n_0$ имеем

$$n \sim \exp(\nu t), \quad (16.10)$$

т. е. доля катастрофически нарушенных траекторий растет со временем экспоненциально. Время развития этой неустойчивости ν^{-1} того же порядка, что и в прежней задаче (поскольку фактор $\langle \ln \theta_i \rangle$ порядка единицы). При $n \rightarrow n_0$, т. е. когда $n_0 - n \ll n$, имеем

$$n_0 - n \sim \exp(-\nu t), \quad (16.11)$$

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 (16.11) 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 (16.11), 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 флуктуаций 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 микроскопическое 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 удастся четко разделить на две группы, устойчивые и одинаково сильно неустойчивые, то можно говорить о состоянии термодинамического равновесия по вторым 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. Столь же условным становится и понятие энтропии: можно говорить лишь

об энтропии, связанной с определенными степенями свободы (именно в этом смысле использовалось это понятие в гл. 5).

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. В том числе приобретают ее и относительно устойчивые степени свободы. Их движение уже не будет случайным, и на них эргодическая гипотеза распространяться не может.

В физике подобная ситуация также часто имеет место. Например, движение поршня в цилиндре рассматривается как механическое, а статистический подход распространяется лишь на газ в цилиндре. Это обычно специально не оговаривают, поскольку в этом случае разделение степеней свободы на механические и термодинамические не вызывает сомнения. В общем случае и, в особенности, в биологических системах это, однако, не так. Выделение термодинамических степеней свободы требует кропотливого анализа на устойчивость в каждом конкретном случае. Такая процедура необходима и при использовании метода Леонтовича, ибо, не выделив нетермодинамические степени свободы, невозможно ввести сторонние силы. Без этого понятие энтропии системы теряет смысл. С другой стороны, ясно, что подобная процедура слишком сложна, неконструктивна и не обладает общностью.

Нецелесообразность использования полной энтропии в биологии была отмечена Шмальгаузенем [20]. Вместо этого он предложил понятие «ценной» энтропии. Его можно ввести двояко. Во-первых, можно выделить энтропию, связанную с наиболее важными для рассматриваемого процесса степенями свободы. Примером такой «ценной» энтропии может служить выражение (4.31). Во-вторых, можно вводить коэффициент «ценности» и суммировать отдельные вклады в энтропию с учетом этого веса. Такая процедура предложена Волькенштейном [21].

Ценная энтропия оказывается полезной при анализе и интерпретации результатов исследования. При формулировке общего принципа соображения о ценности энтропии могут служить лишь в качестве наводящих. Нет никаких оснований распространять на ценную энтропию положения термодинамики, справедливые (вблизи равновесия) по отношению к полной энтропии. Поэтому сформулировать принцип экстремума ценной энтропии дедуктивно (не используя гипотез) невозможно.

Мы обсудим, тем не менее, один из возможных вариантов общего принципа, основываясь на гипотезе об аналогии между работой разделительных машин и биологическими процессами.

§ 4. Принцип разделения продуктов

В разделительных машинах¹ энтропия, связанная с различными степенями свободы, обладает различной ценностью. Наиболее ценной является энтропия разделения (или энтропия смешения с обратным знаком). Основным принципом при конструировании разделительных машин является максимальное уменьшение энтропии смешения. Стремление к уменьшению энтропии должно согласовываться с дополнительными условиями. В них входят: задание продуктивности машины, ее габариты, энергопотребление и т. п. (без учета этих условий, как правило, оказывается, что в условиях наименьшего смешения машины обладают нулевой продуктивностью). Абсолютная величина энтропии смешения очень мала по сравнению с полной продукцией энтропии — в последнюю основную вклад дает тепловыделение разделительной машины.

Участвующие в процессе вещества (на нашем языке — динамические переменные) четко делятся на три категории: «исходный субстрат», «продукт» и «отвал». Энтропия, связанная со смешением продукта и отвала, является наиболее ценной. Разделение продукта и отвала может происходить либо в пространстве, либо во времени. При разделении в пространстве машины обладают большей продуктивностью, но вместе с тем и большими габаритами; процесс разделения при этом протекает с постоянной скоростью. При разделении во времени габариты могут быть меньше, но процесс обязан быть периодическим. Из перечня этих свойств уже ясно, что между биологическими процессами и работой разделительных машин имеется глубокая аналогия (это обсуждалось в работе [22]).

Можно сказать, что основная задача любой биологической системы — разделение. При этом более ценный (богатый свободной энергией) продукт система оставляет себе или передает потомству, а «отвал» выделяет в среду. В каждом биологическом процессе можно выделить две категории динамических переменных, одна из которых связана с «продуктом», другая — с «отвалом». В частности (но отнюдь не во всех случаях), в качестве последнего может фигурировать выделяемое в окружающую среду тепло. Что именно представляет собою продукт, а что — отвал, зависит от главной функции рассматриваемого процесса, и природа продукта и отвала в разных случаях различна. Часто даже отвал одной из систем является исходным субстратом для другой. Определить, «что есть что», в каждом конкретном случае нетрудно, и для этого не нужно знать механизм всего процесса. Если известна основная функция системы, т. е. что и из чего она производит, то

¹Примером простейшей разделительной машины является, например, обыкновенное решето.

этим уже определяется продукт и субстрат, после чего нетрудно определить характер отвала. Ситуация здесь такая же, как в механике: общие принципы не дают возможности определить число и характер динамических переменных в каждом отдельном случае; они определяются, исходя из конкретных свойств рассматриваемой системы.

После того как определен характер продукта (обозначим концентрацию его x) и отвала (обозначим его y), условие минимальности смешения в общем случае имеет функциональный вид:

$$\min I = \min \frac{1}{\Delta t \cdot V} \int_{t_1}^{t_2} \int \varphi(x, y) dt dV, \quad \Delta t = t_2 - t_1. \quad (16.12)$$

Интегрирование здесь распределено по пространству и времени. Интегрирование по пространству существенно, если система неоднородна; в пространственно однородных системах остается только интеграл по времени. Величина и характер зависимости $\varphi(x, y)$ от x и y также определяются конкретными условиями (подобно тому как в механике вид лагранжиана диктуется условиями задачи). В простейшем случае можно считать, что φ пропорционально произведению концентраций:

$$\varphi = kxy \quad (16.13)$$

(k — коэффициент пропорциональности), поскольку смешение возникает при одновременном присутствии в данном месте как продукта, так и отвала.

На биологические процессы (как и на разделительные машины) накладываются дополнительные условия, главное из которых состоит в том, что продуктивность должна быть не ниже заданной. Если рассматриваемая система является частью более сложной, то эти условия диктуются потребностями всего организма в целом. Если рассматривается самостоятельный организм, то задание продуктивности диктуется условиями борьбы за существование. При этом должна быть велика интегральная продуктивность, т. е. система в общем случае может позволить себе уменьшение продуктивности в какой-либо промежуток времени (или в каком-либо месте) за счет увеличения ее в другой.

В связи с этим дополнительное условие также имеет интегральный характер:

$$\frac{1}{\Delta t \cdot V} \int_{t_1}^{t_2} \int f(x, \dot{x}, y, \dot{y}) dt dV \geq F_0. \quad (16.14)$$

Функция $f(x, \dot{x}, y, \dot{y})$ также должна быть определена на основании конкретных условий. Важно, что продуктивность может зависеть не только от динамических переменных, но и от их производных.

Отметим, что дополнительные условия отличаются по форме от используемых в механике. Главное отличие в том, что в механике они локальны, в то время как здесь они имеют интегральный характер. Это отличие связано с упомянутой выше спецификой биологических объектов: они могут временно «отступать» от заданных условий, с тем чтобы затем возместить упущенное. В частных случаях условие (16.14) может сводиться к локальному. После определения величин φ , f и F_0 задача сводится к отысканию таких функций $x(t)$ и $y(t)$, которые обеспечивают минимум функционала (16.12) при дополнительных условиях типа (16.14). В целом по своей форме постановка задачи близка к той, которая используется в механике и в теории оптимального регулирования.

Обсудим некоторые качественные выводы. Если система однородна в пространстве и условие минимальности смещения имеет вид (16.13), а вид функции f существенно отличается от φ , то оптимальным режимом будет автоколебательный. Для демонстрации этого рассмотрим простейший случай

$$f(x, y) = ax + by$$

и сопоставим автоколебательный режим со стационарным. В стационарном режиме $x(t) = \bar{x}$ и $y(t) = \bar{y}$, условие (16.14) накладывает на величины $\bar{x}$ и $\bar{y}$ одну связь типа

$$f(\bar{x}, \bar{y}) = \text{const} = F_0.$$

Условие минимума смещения принимает вид

$$\frac{\partial \varphi}{\partial \bar{x}} - \frac{\partial \varphi}{\partial \bar{y}} \frac{\partial f}{\partial x} \left(\frac{\partial f}{\partial y} \right)^{-1} = 0 \quad \text{или} \quad b\bar{y} - a\bar{x} = 0.$$

Отсюда определяются $\bar{x} = F_0/a$ и $\bar{y} = F_0/b$ величина I , которая в стационарном режиме равна

$$\bar{I} = \varphi(\bar{x}, \bar{y}) = kF_0^2/ab.$$

Всегда, однако, можно подобрать такой автоколебательный режим, в котором средние по периоду значения $\tilde{x}$ и $\tilde{y}$ совпадают с $\bar{x}$ и $\bar{y}$, и условие (16.14) удовлетворяется. Если при этом $x(t)$ и $y(t)$ колеблются в противофазе, то величина $\tilde{I}$ будет заведомо меньше $\bar{I}$. Это означает, что колебательный режим более выгоден.

Этот вывод, по существу, не нов, его мы уже обсуждали в гл. 4. Иное положение возникает в случае, когда $f(x, y)$ близко по виду к $\varphi(x, y)$. Это имеет место, если продуктивность велика только при большом смещении. Тогда колебательный режим может оказаться недопустимым из-за нарушения условия (16.14). В этом случае оптимизация процесса идет по пути разделения в пространстве. Из рассмотренного примера видно, что, зная функцию смещения и функцию продуктивности, уже можно многое сказать о характере процесса.

Пример позволяет также ответить на вопрос, в чем основная роль автоколебательных режимов. По этому поводу высказывались разные мнения. Никто не сомневается в том, что автоколебания свойственны биологическим процессам. Однако было не ясно, является ли этот режим естественным или возникает лишь в особых «трудных» условиях [23].

Приводились аргументы чисто интуитивного характера: колебательный режим возникает потому, что после работы нужен отдых. Обсуждались даже соображения, заимствованные из практики регулирования уличного движения: на перекрестке всегда осуществляется периодический режим; потоки машин идут то в одном, то в поперечном направлении, но не одновременно.

Сопоставляя эти соображения с принципом минимума смещения, можно сказать следующее. Колебательный режим является естественным, если исключены другие пути уменьшения смещения, например пространственное разделение. «Отдых», с биологической точки зрения, представляет собой процесс освобождения от вредных отходов, накопившихся в течение работы. Следовательно, эта аргументация просто совпадает с принципом разделения. То же можно сказать и о задаче регулятора — она сводится к тому, чтобы не допустить смещения поперечных потоков.

Таким образом, принципы, заимствованные из теории разделения, представляются достаточно общими и адекватными биологическим процессам.

Обсудим теперь, каким образом можно использовать принцип несмещения при формулировке математической модели процесса. Для этой цели мы обратимся к известной уже модели автоколебаний в гликолизе, исследованной Сельковым, и постараемся «вывести» систему уравнений, используя принцип несмещения и не прибегая к анализу конкретных химических реакций.

Основная функция моделируемого участка гликолитической цепи состоит в переработке субстрата — фруктозо-6-фосфата (обозначим его z) — в продукт — фруктозодифосфат (обозначим его x); отходом можно считать аденозиндифосфат — соединение с относительно низким энергосодержанием (обозначим его y). Важно, что в рассматриваемом интервале concentra-

ций на скорость переработки влияет только «отвал» и не влияет продукт. Характер влияния подробно проанализирован в работе [25]; показано, что в первом приближении скорость переработки пропорциональна выражению zy^2 . Мы, однако, не будем этим пользоваться, более того — попытаемся найти выражение для скорости переработки, используя принцип минимума смещения.

Рассмотрим систему, потребляющую субстрат z и производящую «отвал» y и продукт x . Скорость притока субстрата будем считать постоянной заданной величиной. Скорости оттоков продукта и отвала пропорциональны концентрациям x и y соответственно; коэффициенты пропорциональности κ_x и κ_y будем также считать постоянными и заданными. Скорость переработки субстрата обозначим $f(z, y)$.

Запишем модель в виде замкнутой системы из двух уравнений:

$$\frac{dz}{dt} = \nu - f(z, y), \quad \frac{dy}{dt} = f(z, y) - \kappa_y y. \quad (16.15)$$

Концентрация продукта будет определяться ведомым уравнением

$$\frac{dx}{dt} = f(z, y) - \kappa_x x, \quad (16.16)$$

которое легко решается, если известен вид функции $f(z, y)$ и решения системы (16.15), т. е. зависимости $z(t)$ и $y(t)$.

В системе (16.15) функционал продуктивности задан и равен $\Pi = \nu$. Функционал смещения I запишем в виде

$$I = \frac{k}{T} \int_0^T xy \, dt.$$

Для отыскания функции $f(z, y)$ можно использовать прямой вариационный метод, т. е. задать функцию $f(z, y)$, например, в виде

$$f(z, y) = \sum_{\alpha, \beta}^{\alpha_{\max}, \beta_{\max}} c_{\alpha\beta} z^\alpha y^\beta$$

и коэффициенты $c_{\alpha\beta}$ определить из условия минимума функционала смещения:

$$\frac{\partial I}{\partial c_{\alpha\beta}} = 0.$$

Такая процедура достаточно громоздка и может быть проведена лишь с помощью ЭВМ. Мы приведем результат, полученный при ряде упрощающих предположений, суть которых сводилась к следующему. Во-первых, исследовалась форма, содержащая лишь два варьируемых параметра c_{11} и c_{12} . Во-вторых, исследования проводились в области параметров, близкой к бифункции (что позволяет, используя метод Ван-дер-Поля, получить аналитические выражения для амплитуды цикла, положения его осей и, следовательно, для функционала смещения). В-третьих, находился не абсолютный минимум функционала смещения (который расположен вне области применимости метода Ван-дер-Поля), а те значения параметров, которые обеспечивают наиболее быстрое уменьшение его при удалении от бифункции. В результате было получено, что в оптимальной (в смысле принципа несмещения) модели должен оставаться только член $c_{12}zy^2$. Это означает, что простейшие формы модели, найденные на основе принципа несмещения и на основе экспериментальных данных о химизме процесса, в данном случае совпадают.

Этот пример позволяет думать, что принцип несмещения действительно определяет поведение некоторого класса биохимических систем. Кроме того, из этого примера видно, что принцип несмещения можно использовать как метод при конструировании моделей таких биохимических систем.

В качестве итога этой главы можно сказать следующее. Предложить достаточно обоснованные и апробированные общие принципы описания биологических процессов сейчас еще нельзя. Мы не сомневаемся, тем не менее, в том, что достаточно общие и в то же время конструктивные принципы будут найдены. Эти принципы должны отражать специфику биологического объекта, и их нельзя «вывести» ни из принципов механики, ни из начал термодинамики. Связано это с тем, что биологические системы не являются ни полностью динамическими, ни эргодическими. Это, однако, вовсе не означает, что упомянутые принципы биофизики будут противоречить законам физики. Дело просто в том, что в новой области, описывающей весьма специфические объекты, целесообразно сформулировать свою систему достаточно конструктивных исходных положений.

В заключение книги хотелось бы подчеркнуть то общее, что объединяет весьма различные, казалось бы, обсуждаемые в ней проблемы. Это общее — анализ эффектов, связанных с потерей устойчивости динамических решений.

На первый взгляд, эффекты, связанные с потерей устойчивости, представляются неожиданными и даже катастрофическими. Именно этот аспект

подчеркивается в «теории катастроф», развиваемой в работах Тома [26]. Познавательное значение математического моделирования неустойчивых процессов, так же, как и теории катастроф, заключается в том, что неожиданные явления становятся естественными и даже предсказуемыми.

Можно сказать, что чередование устойчивых и неустойчивых процессов обеспечивает гармонию необходимости и случайности, столь характерную для живых объектов.

Литература

К главе 1

- [1] Эмануэль Н. М., Кнорре Д. Г., Курс химической кинетики, «Высшая школа», 1962.
- [2] Вилли К., Биология, «Мир», 1964.
- [3] Яковлев В. А., Кинетика ферментативного катализа, «Наука», 1965.
- [4] Волькенштейн М. В., Физика ферментов, «Наука», 1967.
- [5] Чернавский Д. С., Физические модели биологического катализа, «Знание», 1972.
- [6] Спиринов А. С., Гаврилова Л. П., Рибосома, «Наука», 1971.
- [7] Дэгли С., Никольсон Д., Метаболические пути, «Мир», 1973.
- [8] Андронов А. А., Витт А. А., Хайкин С. Э., Теория колебаний, Физматгиз, 1959.
- [9] Понтрягин Л. С., Обыкновенные дифференциальные уравнения, изд. второе, «Наука», 1965.
- [10] Тихонов А. Н., Математический сборник **31**, 575 (1952).
- [11] Васильева А. Б., Бутузов В. Ф., Асимптотические разложения решений сингулярно возмущенных уравнений, «Наука», 1973.
- [12] Боголюбов Н. Н., Митропольский Ю. А., Асимптотические методы в теории нелинейных колебаний, Физматгиз, 1963.
- [13] Стрелков С. П., Введение в теорию колебаний, «Наука», 1964.
- [14] Жаботинский А. М., Корзухин М. Д., сб. «Колебательные процессы в биологических и химических системах», «Наука», 1967, стр. 223.

- [15] Корзухин М. Д., там же, стр. 231.
- [16] Корзухин М. Д., там же, стр. 242.
- [17] Цетлин М. Л., Исследования по теории автоматов и моделированию биологических систем, «Наука», 1969.
- [18] Рашиевски Н., Некоторые медицинские аспекты математической биологии, «Медицина», 1966.
- [19] Романовский Ю. М., Степанова Н. В., Чернавский Д. С., Что такое математическая биофизика, «Просвещение», 1971.
- [20] Чернавский Д. С., Чернавская Н. М., сб. «Проблемы теоретической физики», «Наука», 1972, стр. 455.
- [21] Эйген М., Самоорганизация материи и эволюция биологических макромолекул, «Мир», 1973.
- [22] Жаботинский А. М., Концентрационные автоколебания, «Наука», 1974.

К главе 2

- [1] Яковлев В. А., Кинетика ферментативного катализа, «Наука», 1965.
- [2] Чернавский Д. С., Физические модели биологического катализа, «Знание», 1972.
- [3] Чернавский Д. С., Иерусалимский Н. Д., Изв. АН СССР, серия биологическая, №5, 666 (1965).
- [4] Полетаев И. А., Журнал общей биологии **34**, №1, 43 (1973).

К главе 3

- [1] Кальвин М., Химическая эволюция, «Мир», 1971.
- [2] Ленинджер Г., Биохимия, «Мир», 1973.
- [3] Кастлер Г., Возникновение биологической организации, «Мир», 1967.
- [4] Эйген М., Самоорганизация материи и эволюция биологических макромолекул, «Мир», 1973.

- [5] Kuhn H., Angew. Chemie **84**, 838 (1972).
- [6] Чернавская Н. М., Чернавский Д. С., сб. «Теоретическая и экспериментальная биофизика», Калининград, 1974, стр. 3.
- [7a] Опарин А. И., Возникновение жизни на Земле, Изд. АН СССР, 1957.
- [7b] Опарин А. И., сб. «Происхождение предбиологических систем», М., 1966, стр. 335.
- [8] Fox S. W., Naturwissenschaften **56**, 1 (1969).
- [9] Оно С., Генетические механизмы прогрессивной эволюции, «Мир», 1973.
- [10] Orgel L., J. Mol. Biol. **38**, 381 (1968).

К главе 4

- [1] Кастлер Г., Возникновение биологической организации, «Мир», 1967.
- [2] Эйген М., Самоорганизация материи и эволюция биологических макромолекул, «Мир», 1973.
- [3] Касинов В. Б., О симметрии в биологии, «Наука», Л., 1973.
- [4] Гаузе Г. Ф., Асимметрия протоплазмы, М., 1940.
- [5] Алексеев В. В., Водные ресурсы, №3, 156 (1973).
- [6] Кирпичников В. С., Успехи современной биологии **74**, 231 (1972).
- [7] Базыкин А. Д., сб. «Проблемы эволюции», т. 1, Новосибирск, 1968, стр. 219, 224.
- [8] Блюменфельд Л. А., Проблемы биологической физики, «Наука», 1974.
- [9] Оно С., Генетические механизмы прогрессивной эволюции, «Мир», 1973.
- [10] Четвериков С. С., Журнал эксп. биологии (серия А) **2**, вып. 1 (1926).
- [11] Margulis L., Sci. Am., p. 2 (1971).

К главе 5

- [1] Гёрден Дж., Пересадка ядер и дифференцировка клеток, «Знание», 1971.
- [2] Лопашов Г. В., Механизмы развития зачатков глаз в эмбриогенезе позвоночных, Изд. АН СССР, 1960.
- [3] Лопашов Г. В., Ранние этапы развития организма, «Знание», 1970.
- [4] Кафиани К. А., Тимофеева М. Я., сб. «Клеточная дифференцировка и индукционные механизмы», «Наука», 1965, стр. 61.
- [5] Моно Ж., Жаков Ж., сб. «Регуляторные механизмы клетки», «Мир», 1964, стр. 278 и 477.
- [6] Андреев В. М., Физическая химия **36**, 42 (1962).
- [7] Кэксер К., сб. «Моделирование в биологии», ИЛ, 1963, стр. 55.
- [8] Чернавский Д. С., Григоров Л. Н., Полякова М. С., сб. «Колебательные процессы в биологических и химических системах», «Наука», 1967, стр. 138.
- [9] Григоров Л. Н., Полякова М. С., Чернавский Д. С., Молекулярная биология **1**, 410 (1967).
- [10] Zeno S., J. Theor. Biol. **8**, 258 (1965).
- [11] Heinmetz P., in «Electronic Aspects Biochemistry», New-York – London, 1964, p. 413.
- [12] Варшавский А. Я., Молекулярная биология **2**, 13 (1968).
- [13] Tsanev R., Sendov Bl., J. Theor. Biol. **23**, 124 (1969).
- [14] Tsanev R., J. Theor. Biol. **26**, 105 (1972).

К главе 6

- [1] Иерусалимский Н. Д., Основы физиологии микробов. Изд. АН СССР, 1963.

- [2] Monod J., Recherches sur la Croissance des Cultures Bactériennes, Paris, 1942.
- [3] Monod J., Ann. Inst. Pasteur **79**, 390 (1950).
- [4] Иерусалимский Н. Д., Неронова Н. М., ДАН СССР **161**, №6, 1437 (1965).
- [5] Andrews J. F., Biotechnology and Bioengineering **10**, 707 (1968).
- [6] Сельков Е. Е., сб. «Некоторые проблемы биокibernетики; применение электроники в биологии, медицине», под ред. Амосова Н. Н., т. 1, «Наукова думка», Киев, 1966, стр. 81.
- [7] Verhulst P. F., Nouveaux mémoires de l'Academie royale des sciences et belles-lettres de Bruxelles **18**, 1 (1845).
- [8] Herbert D., Some principles of continuous culture, in «Recent Progress in Microbiology», Stockholm, 1959, p. 381.
- [9] Степанова Н. В., Романовский Ю. М., Иерусалимский Н. Д., ДАН СССР **163**, №5, 1266 (1965).
- [10] Tsuchiya H. M., Fredrickson A. G., Aris R., Adv. in Chemical Engineering **6**, 125 (1966).
- [11] «Непрерывное культивирование микроорганизмов», сб. под ред. Малека И. и Фенция З., Изд. «Пищевая промышленность», 1968.
- [12] Noack D., Biophysikalische Prinzipien der Populationsdynamik in der Mikrobiologie, Leipzig, 1968.
- [13] Крылов Ю. М., Кантере В. М., Басканьян П. Я., Крылова Н. Г., Ефремов Ю. В., Микробиологический синтез **9**, 38 (1969).
- [14] Кожешник Я., Биофизика **16**, 270 (1971).
- [15] Knorre W. A., Analogcomputer in Biologie und Medizin, Jena, 1971.
- [16] Bergter F., Wachstum von Microorganismen, Jena, 1972.
- [17] Печуркин Н. С., Терсков И. А., Автоселекционные процессы в непрерывной культуре микроорганизмов, «Наука», Новосибирск, 1973.
- [18] Музыченко Л. А., Микробиол. промышленность **2 (98)**, 32 (1973).
- [19] «Математическое моделирование микробиологических процессов», сб. под ред. А. М. Безбородова, И. Г. Минкевича и В. А. Самойленко, Пушино-на-Оке, 1973.

К главе 7

- [1] «Непрерывное культивирование микроорганизмов», сб. под ред. И. Малека и З. Фенцля, Изд. «Пищевая промышленность», 1968.
- [2] Bryson V., Szibalsky W., Science **116**, 45 (1952).
- [3] Novick A., Szilard L., Proceedings Nath. Acad. Sci. USA **36**, 708 (1950).
- [4] Fencel Z., Proc. 2nd Symp. Continuous Cultiv. Microorg., Praga, 1964, p. 109.
- [5] Herbert D., A theoretical analysis of continuous culture systems. Society chemical industry, Monograph №12, 1960, p. 21.
- [6] Степанова Н. В., Романовский Ю. М., Иерусалимский Н. Д., сб. «Управляемый биосинтез», «Наука», 1966, стр. 24.
- [7] Минкевич И. Г., Степанова Н. В., Иерусалимский Н. Д., Микробиология **37**, вып. 2, 298 (1968).
- [8] Минкевич И. Г., Степанова Н. В., Федорова Т. А., Микробиология **38**, вып. 1, 159 (1969).
- [9] Минкевич И. Г., Степанова Н. В., Федорова Т. А., Шмальгаузен В. И., Биофизика **15**, вып. 5, 867 (1970).
- [10] Степанова Н. В., Федорова Т. А., Биофизика **16**, вып. 5, 841 (1971).
- [11] Файкин И. М., Николаев Л. И., Кантере В. М., Цирлин А. И., Микробиологический синтез **8**, 40 (1969).
- [12] Кантере В. М., Крылов Ю. М., Басканьян Н. А. и др., Микробиол. промышленность **6**, 1 (1970).
- [13] Безбородов А. М., Бирюков В. В., Васильев Н. Н., Музыченко Л. А., Прикл. биохимия и микробиология **7**, 251 (1971).
- [14] Печуркин Н. С., Терсков И. А., Автоселекционные процессы в непрерывной культуре микроорганизмов, «Наука», Новосибирск, 1973.

К главе 8

- [1] Четвериков С. С., Журнал эксп. биологии (серия А) **2**, вып. 1 (1926).

- [2] Lotka A. J., Elements of physycal biology, Baltimora, 1925.
- [3] Андронов А. А., Витт А. А., Хайкин С. Э., Теория колебаний, Физматгиз, 1959, стр. 164.
- [4] Алексеев В. В., Человек и биосфера (курс лекций), Изд. МГУ, 1973.
- [5] Алексеев В. В., сб. «Кибернетические аспекты биологии» под ред. А. А. Ляпунова, Новосибирск, 1973, стр. 127.
- [6] Меницуткин В. В., Математическое моделирование популяций и сообществ водных животных, «Наука», Л., 1971.
- [7] Finn R. K., Wilson R. E., J. Agric. and Food Chemie **2**, 66 (1956).
- [8] Sikita B., Slizak J., Biochim., Biophys. Acta **100**, №1, 311 (1965).
- [9] Иерусалимский Н. Д., Известия АН СССР, сер. биол. №3, 339 (1967).
- [10] Степанова Н. В., Чернавский Д. С., Иерусалимский Н. Д., сб. «Колебательные процессы в биологических и химических системах», «Наука», 1967, стр. 317.
- [11] Иерусалимский Н. Д., Степанова Н. В., Чернавский Д. С., Биофизика **13**, №2, 313 (1968).
- [12] Maaløe O., Kjeldgaard N. O., Control of macromolecule synthesis, New-York–Amsterdam, 1966.
- [13] Noack D., Biophysikalische Prinzipien der Populationsdynamik in der Mikrobiologie, Leipzig, 1968.
- [14] Ramkrishna D., Fredrikson A. G., Tshuchiya H. M., J. of Ferm. Technol. **44**, 203 (1966).
- [15] Минкевич И. Г., Степанова Н. В., сб. «Прикладная математика и кибернетика», «Наука», 1973, стр. 76.
- [16] Назаренко В. Г., Сельков Е. Е., сб. «Математическое моделирование микробиологических процессов», Пущино-на-Оке, 1973, стр. 113.
- [17] Минкевич И. Г., Чернавский Д. С., Циклическая возрастная синхронизация проточных культур микроорганизмов, М., ВИНТИ, №311-71, 1971.
- [18] Минкевич И. Г., см. [16], стр. 127.
- [19] Bergter F., Wachstum von Microorganismen, Jena, 1972.

К главе 9

- [1] Бойд В., Введение в иммунохимическую специфичность, ИЛ, 1963.
- [2] Вернет Ф., Клеточная иммунология, «Мир», 1971.
- [3] Makela O., Nossal G. J. V., J. Exp. Medicine **115**, 231 (1962).
- [4] Смирнова О. А., Степанова Н. В., Вестник Моск. университета (серия физики и астрономии), вып. 5, 520 (1971).
- [5] Смирнова О. А., Степанова Н. В., сб. «Колебательные процессы в биологических и химических системах», т. 2, Пущино-на-Оке, 1971, стр. 247.
- [6] Hege I. S., Cole L. I., J. Immunology **97**, №1, 34 (1966).
- [7] Jilek M., Ursinyova Z., Folia microbiologica **15**, №4, 294 (1970).
- [8] Jilek M., Ursinyova Z., Folia microbiologica **15**, №6, 432 (1970).
- [9] Jilek M., Šterzl J., «Developmental aspects of antibody formation and structure», v. 2, Academia, Praga, Academic Press, New-York, 1970, p. 963.
- [10] Jilek M., Folia microbiologica **16**, №1, 12 (1971).
- [11] Jilek M., Folia microbiologica **16**, №2, 83 (1971).
- [12] Jilek M., Ursinyova Z., Folia microbiologica **16**, №6, 532 (1971).
- [13] Bell G. J., J. Theor. Biol. **29**, 191 (1970).
- [14] Bell G. J., J. Theor. Biol. **33**, 339 (1971).
- [15] Bell G. J., J. Theor. Biol. **33**, 379 (1971).
- [16] Bell G. J., Mathem. Biosciences **16**, 291 (1973).
- [17] Молчанов А. М., Биофизика **16**, вып. 3, 482 (1971).
- [18] Молчанов А. М., Назаренко В. Г., Щатурский И. Г., Биофизика **16**, вып. 4, 565 (1971).
- [19] Леви М. И., Басова Н. Н., Дурихин К. В. и др., Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии, №1, 42 (1972).

К главе 10

- [20] Levi M. I., Durikhin K. V. at al., Folia microbiologica **18**, 273 (1973).
 - [21] Носсел Г., Антитела и иммунитет, «Медицина», 1973.
 - [22] Davis B. D., Dulbecco R., Eisen H. N. at al., Microbiology, New-York, 1968.
 - [23] Eisen H. N., Siskind G. W., Biochemistry **3**, 996 (1964).
 - [24] Чертков Н. Л., Фриденштейн А. Я., Успехи современной биологии **74**, вып. 2, 292 (1972).
 - [25] Смирнова О. А., Степанова Н. В., Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии, №11, 50 (1974).
 - [26] Леви М. И., Басова Н. Н., Дурихин К. В., Журнал микробиологии, №10, 19 (1972).
 - [27] Леви М. И., Лившиц М. М., Сакаян Н. Н., Журнал микробиологии, №3, 114 (1972).
-
- [1] Шемякин Ф. М., Михалев П. Ф., Физико-химические периодические процессы, Изд. АН СССР, 1938.
 - [2] Зельдович Я. Б., Тодес О. М., ЖФХ **23**, 180 (1949).
 - [3] Зельдович Я. Б., Баренблатт Г. И., Соланик Р. Л., ДАН СССР **140**, 1281 (1961).
 - [4] Франк-Каменецкий Д. А., Диффузия и теплопередача в химической кинетике, «Наука», 1967.
 - [5] Fisher R. A., Ann. Eugen. **7**, 355 (1937).
 - [6] Колмогоров А. Н., УМН, вып. 5, 5 (1938). [Перевод из Math. Ann. **104**, 415 (1931).]
 - [7] Петровский И. Г., Пискунов П. С., Бюлл. Моск. университета (серия А) **1**, №6, 1 (1937).
 - [8] Моран П., Статистические процессы эволюционной теории, «Наука», 1973.

- [9] Базыкин А. Д., сб. «Проблемы эволюции», т. 2, «Наука», 1972, стр. 215.
- [10] Жаботинский А. М., Концентрационные автоколебания, «Наука», 1974.
- [11] Jost W. Z., Phys. Chemie **193**, 332 (1944).
- [12] Weinberg A. M., Bull. Math. Biophys. **1**, 191 (1938).
- [13] Rashevsky N., Bull. Math. Biophys. **10**, 159, 201 (1948).
- [14] Hearon J. Z., Bull. Math. Biophys. **15**, 121 (1953).
- [15] Turing A. M., Philos. Trans. Roy. Soc. **B237**, 37 (1952).
- [16] Белоусов Б. П., Сборник рефератов по радиационной медицине за 1958 г., Медгиз, 1959, стр. 145.
- [17] Сельков Е. Е., Математический анализ механизма одночастотных колебаний гликолитических интермедиатов. Кандидатская диссертация, Пущино-на-Оке, 1972.
- [18] Сб. «Колебательные процессы в биологических и химических системах», «Наука», М., 1967.
- [19] Сб. «Колебательные процессы в биологических и химических системах», т. 2, Пущино-на-Оке, 1971.
- [20] Винер Н., Розенблюм А., Кибернетический сборник, №3, ИЛ, 1961.
- [21] Гельфанд И. М., Цетлин М. Л., ДАН СССР **181**, 1242 (1960).
- [22] Кринский В. И., сб. [19], стр. 284.
- [23] Кринский В. И., сб. «Проблемы кибернетики», т. 20, 1968, стр. 59.
- [24] Лукашевич И. П., Биофизика **8**, 715 (1963).
- [25] Markin V. S., Chismadjev Yu. A., J. Theor. Biol. **36**, 61 (1972).
- [26] Берестовский Г. Н., сб. «Биофизика клетки», «Наука», 1965, стр. 186.
- [27] Льюис Э., Труды института инженеров по электротехнике и радиоэлектронике (перевод с англ.) **56**, 46 (1968) («Мир», 1968).
- [28] Маркин В. С., Биофизика **15**, 120, 681 (1970).

- [29] Неймарк Ю. И., Городецкий Ю. И., Леонов Н. И., Известия вузов (радиофизика) **2**, 967 (1959).
- [30] Неймарк Ю. И., ДАН СССР **127**, 961 (1959).
- [31] Полякова М. С., Романовский Ю. М., Сидорова Г. А., Вестник Моск. университета (серия физики и астрономии) №6, 86 (1968).
- [32] Романовский Ю. М., Чернавский Д. С., сб. [19], стр. 296.
- [33] Малафеев В. М., Полякова М. С., Романовский Ю. М., Изв. вузов (радиофизика) **13**, 936 (1970).
- [34] Полякова М. С., Романовский Ю. М., Труды V Международной конференции по нелинейным колебаниям (Киев, август 1969), Киев, 1970, стр. 413.
- [35] Полякова М. С., Романовский Ю. М., Сидорова Г. А., сб. «Прикладная математика и кибернетика», «Наука», 1973, стр. 95.
- [36] Чернавский Д. С., Чернавская Н. М., сб. [18], стр. 51.
- [37] Белястина Л. Н., Кокина Г. А., сб. [18], стр. 67.
- [38] Chance B., Hess B., Betz A., Biochem. and Biophys. Res. Commun. **16**, 182 (1964).
- [39] Hess B., Brand K., Pye K., Biochem. and Biophys. Res. Commun **26**, 102 (1966).
- [40] Боголюбов Н. Н., Митропольский Ю. А., Асимптотические методы в теории нелинейных колебаний, Физматгиз, 1963.
- [41] Андронов А. А., Витт А. А., Хайкин С. Э., Теория колебаний, Физматгиз, 1959.
- [42] Жаботинский А. М., Корзухин М. Д., сб. [18], стр. 223.
- [43] Полякова М. С., Романовский Ю. М., Вестник Моск. университета (серия физики и астрономии), №4, 441 (1971).
- [44] Полякова М. С., сб. [19], стр. 292.
- [45] Полякова М. С., Вестник Моск. университета (серия физики и астрономии) **15**, 643 (1974).

- [46] Григоров Л. Н., Полякова М. С., Чернавский Д. С., Молекулярная биология **1**, 3, 410 (1967).
- [47] Пригожин И., Николис Ж., УФН **109**, 517 (1973).
- [48] Фомин С. В., Беркинблит М. Б., Математические проблемы в биологии, «Наука», 1973.
- [49] Гленсдорф П., Пригожин И., Термодинамическая теория структуры, устойчивости и флуктуаций, «Мир», 1973.
- [50] Лопашев Г. В., Механизмы развития зачатков глаз в эмбриогенезе позвоночных, Изд. АН СССР, М., 1960.
- [51] Романовский Ю. М., Сидорова Г. А., сб. [18], стр. 258.

К главе 11

- [1] Басов Н. Г., Беленов Э. П., Летохов В. С., ЖТФ **35**, 1098 (1965).
- [2] Зельдович Б. Я., Кузнецова Т. И., УФН **106**, 47 (1972).
- [3] Уткин Г. М., Радиотехника и электроника **12**, 1993 (1959).
- [4] Шноль С. Э., сб. «Колебательные процессы в биологических и химических системах», т. 2, Пущино-на-Оке, 1971, стр. 20.
- [5] Шноль С. Э., сб. «Колебательные процессы в биологических и химических системах», «Наука», М., 1967, стр. 22.
- [6] Хургин Ю. И., Чернавский Д. С., Шноль С. Э., см. [5], стр. 42.
- [7] Волькенштейн М. В., Физика ферментов, «Наука», 1967.
- [8] Малафеев В. М., Полякова М. С., Романовский Ю. М., Изв. вузов (радиофизика) **13**, 936 (1970).
- [9] Полякова М. С., Романовский Ю. М., Труды V Международной конференции по нелинейным колебаниям (Киев, август 1969), Киев, 1970, стр. 413.
- [10] Хохлов Р. В., ДАН СССР **97**, 3, 411 (1954).
- [11] Полякова М. С., Вестник Моск. университета (серия физики и астрономии) №3, 340 (1971).

- [12] Романовский Ю. М., Степанова Н. В., Чернавский Д. С., Что такое математическая биофизика, «Просвещение», 1971.
- [13] Жаботинский А. М., см. [5], стр. 252.
- [14] Гудвин Б., Временная организация клетки, «Мир», 1966.
- [15] Сельков Е. Е., см. [4], стр. 5.
- [16] Mano Y., Dev. Biol. **22**, 433 (1970).
- [17] Романовский Ю. М., Сидорова Г. А., см. [5], стр. 258.
- [18] Koppel N., Howard L. N., Science **180**, 1171 (1973).

К главе 12

- [1] Вавилин В. А., Жаботинский А. М., Ягужинский Л. С., сб. «Колебательные процессы в биологических и химических системах», «Наука», М., 1967, стр. 181.
- [2] Сельков Е. Е., там же, стр. 93.
- [3] Боголюбов Н. Н., Митропольский Ю. А., Асимптотические методы в теории нелинейных колебаний, Физматгиз, 1963, § 17.
- [4] Гантмахер Ф. Р., Теория матриц, «Наука», 1966.
- [5] Костин И. К., Романовский Ю. М., Известия вузов (радиофизика), **18**, 34 (1975).

К главе 13

- [1] Chance B., Hess B., Bets A., Biochem. and Biophys. Res. Commun. **16**, 182 (1964).
- [2] Hess B., Brand K., Pye K., там же, **26**, 102 (1966).
- [3] Сельков Е. Е., Математический анализ механизма одночастотных колебаний гликолитических интермедиатов. Кандидатская диссертация, Пущино-на-Оке, 1972.

- [4] *Ефимцев Е. И.*, сб. «Колебательные процессы в биологических и химических системах», т. 2, Пущино-на-Оке, 1971, стр. 110.
- [5] *Higgins J. J.*, Ind. Eng. Chem. **59**, 19 (1967).
- [6] *Перепелицын А. В., Романовский Ю. М.*, Вестник Моск. университета (серия физики и астрономии) **15**, 611 (1974).
- [7] *Боголюбов Н. Я., Митропольский Ю. А.*, Асимптотические методы в теории нелинейных колебаний, Физматгиз, 1963, § 11.
- [8] *Перепелицын А. В., Пентегова Л. И., Романовский Ю. М.*, Вестник Моск. университета (серия физики и астрономии) **16**, №3 (1975).
- [9] *Сидорова Г. А., Романовский Ю. М.*, см. [4], стр. 319.
- [10] *Васильев В. А., Полякова М. С.*, Вестник Моск. университета (серия физики и астрономии), **16**, 99 (1975).

К главе 14

- [1] *Митюшин В. М., Литинская Л. Л., Каминир Л. Б.*, сб. «Колебательные процессы в биологических и химических системах», «Наука», 1967, стр. 325.
- [2] *Векслер А. М., Костенко Г. А., Литинская Л. Л., Эйдус Л. Х.*, Тезисы докладов IV Международного биофизического конгресса, М., 1972, стр. 92.
- [3] *Lampkin B. C., Nagao I., Mauier A. M.*, Nature **222**, 1275 (1969).
- [4] *Kheveez R. R., Ruddle F. H.*, Science **159**, №3815, 634 (1968).
- [5] *Cohen M. H.*, in «Control Mechanisms of Growth and Differentiation», Symposia of the society for experimental biology, v. 25, p. 455, Cambridge, 1971.
- [6] *Munro M., Crick F. H. C.*, см. [5], стр. 439.
- [7] *Crick F. H. C.*, см. [5], стр. 429.
- [8] *Goodwin B. C., Cohen M. H.*, J. Theor. Biol. **25**, 49 (1969).

- [9] *Cohen M. H., Robertson A.*, J. Theor. Biol. **31**, 101 (1971).
- [10] *Cohen M., Robertson A.*, J. Theor. Biol. **31**, 119 (1971).
- [11] *Романовский Ю. М., Чернавский Д. С.*, Тезисы докладов IV Международного биофизического конгресса, М., 1972, стр. 51.
- [12] *Романовский Ю. М.*, Известия вузов (радиофизика) **15**, 718 (1972).
- [13] *Романовский Ю. М., Чернавский Д. С.*, сб. «Колебательные процессы в биологических и химических системах», т. 2, Пущино-на-Оке, 1971, стр. 296.
- [14] *Клибанова Н. М., Малахов А. Н., Мальцев А. А.*, Известия вузов (радиофизика) **14**, 173 (1971).
- [15] *Гантмахер Ф. Р.*, Теория матриц, «Наука», 1966, стр. 415.
- [16] *Боголюбов Н. Н., Митропольский Ю. А.*, Асимптотические методы в теории нелинейных колебаний, Физматгиз, 1963.

К главе 15

- [1] *Феллер В.*, Введение в теорию вероятностей и ее приложения, т. 1, «Мир», 1967.
- [2] *Баруча-Рид А. Т.*, Элементы теории марковских процессов и их применения, «Наука», 1969.
- [3] *Моран П.*, Статистические процессы эволюционной теории, «Наука», 1973.
- [4] *Цветков А. Н.*, ДАН СССР **11**, 267 (1930).
- [5] *Костин И. К., Романовский Ю. М.*, Биофизика **19**, 410 (1974).
- [6] *Яковлев В. А.*, Кинетика ферментативного катализа, «Наука», 1965.
- [7] *Алексеев В. В., Костин И. К.*, сб. «Биологические системы в земледелии и лесоводстве», «Наука», 1974, стр. 105.
- [8] *Стратонович Р. Л.*, Избранные вопросы теории флуктуаций в радиотехнике, «Сов. радио», 1961.

- [9] *Nicolis G., Babloyant A.*, J. Chem. Phys. **51**, 6, 2633 (1969).
- [10] *Ланда П. С., Стратонович Р. Л.*, Вестник Моск. университета (серия физики и астрономии) №1, 33 (1962).
- [11] *Разевич В. Д.*, Известия вузов (радиофизика) **13**, 1211 (1970).
- [12] *Костин И. К., Романовский Ю. М.*, Вестник Моск. университета (серия физики и астрономии), 698 (1972).
- [13] *Костин И. К., Романовский Ю. М.*, там же, 337 (1973).
- [14] *Костин И. К., Романовский Ю. М.*, Известия вузов (радиофизика) **16**, 36 (1973).
- [15] *Малахов А. Н., Мальцев А. А.*, ДАН СССР **196**, 1065 (1971).
- [16] *Костин И. К., Романовский Ю. М.*, сб. «Биофизические аспекты загрязнения биосферы», «Наука», 1973, стр. 75.
- [17] «Динамическая теория биологических популяций», под ред. Р. А. Полуэктова, изд. «Наука», 1974.

К главе 16

- [1] *Пригожин И.*, Введение в термодинамику необратимых процессов, ИЛ, 1961.
- [2] *Onsager L.*, Phys. Rev. **37**, 405 (1931); **38**, 2265 (1931).
- [3] *Рашиевски Н.*, Некоторые медицинские аспекты математической биологии, «Медицина», М., 1966.
- [4] *Ханин М. А., Дорфман Н. Л.*, Журнал общей биологии **25**, №3, 1225 (1972).
- [5] *Шноль С. Э.*, Журнал общей биологии **34**, №3, 331 (1973).
- [6] *Циглер Г.*, Экстремальные принципы термодинамики необратимых процессов и механики сплошных сред, «Мир», 1965.
- [7] *Преснов Е. В.*, Журнал физ. химии **47**, №11, 2902 (1973).

- [8] *Пригожин И., Николис К.*, Биологический порядок, структура и неустойчивости, УФН **109**, 517 (1973).
- [9] *Леонтович М. А.*, Введение в термодинамику, Изд. АН СССР, М., 1939.
- [10] *Zotin A. I.*, Thermodynamic Aspects of Developmental Biology, S. Karger, 1972.
- [11] *Гудвин Б.*, Временная организация клетки, «Мир», 1966.
- [12] *Дечев Г., Москона А.*, ДАН СССР **162**, 201, 447, 685 (1965).
- [13] *Рубин А. Б., Фохт А. С.*, Биофизика **12**, 45 (1968).
- [14] *Крылов Н. С.*, Работы по обоснованию статистической физики, Изд. АН СССР, 1950.
- [15] *Колмогоров А. Н.*, ДАН СССР **119**, 861 (1958).
- [16] *Синай Я. Г.*, ДАН СССР **158**, 1261 (1963); *Аносов Д. В., Синай Я. Г.*, УМН **22**, №5 (1967).
- [17] *Заславский Г. М., Чириков Б. В.*, Стохастическая неустойчивость нелинейных колебаний, УФН **105**, №3, 3 (1971).
- [18] *Заславский Г. М.*, Статистическая необратимость в нелинейных системах, «Наука», 1970.
- [19] *Чернавский Д. С.*, О динамических и статистических теориях, сб. «Материалы восьмой зимней школы ЛИЯФ», т. 1, Л., 1973, стр. 113.
- [20] *Шмальгаузен И. И.*, Кибернетические вопросы биологии, «Наука», Новосибирск, 1968.
- [21] *Волькенштейн М. В.*, ДАН СССР **215**, №3 (1974).
- [22] *Чернавская Н. М., Чернавский Д. С.*, сб. «Проблемы теоретической физики», «Наука», 1972, стр. 455.
- [23] *Молчанов А. М.*, сб. «Колебательные процессы в биологических и химических системах», «Наука», 1967, стр. 274.
- [24] *Пухов Н. М., Чернавский Д. С.*, Теоретическая и математическая физика **7**, 219 (1971).
- [25] *Сельков Е. Е.*, см. ссылку [3] к гл. 13.
- [26] *Thom R.*, Stabilité structurelle et morphogénèse, N. Y., 1972.

Интересующие Вас книги нашего издательства можно заказать почтой или электронной почтой:

subscribe@rcd.ru

Внимание: дешевле и быстрее всего книги можно приобрести через наш Интернет-магазин:

<http://shop.rcd.ru>

Книги также можно приобрести:

1. Москва, ФТИАН, Нахимовский проспект, д. 36/1, к. 307,
тел.: 332–48–92 (почтовый адрес: Нахимовский проспект, д. 34).
2. Москва, ИМАШ, ул. Бардина, д. 4, корп. 3, к. 414, тел. 135–54–37.
3. МГУ им. Ломоносова (ГЗ, 1 этаж).

4. Магазины:

Москва: «Дом научно-технической книги» (Ленинский пр., 40)

«Московский дом книги» (ул. Новый Арбат, 8)

«Библиоглобус» (м. Лубянка, ул. Мясницкая, 6)

С.-Пб.: «С.-Пб. дом книги» (Невский пр., 28)

**Романовский Юрий Михайлович,
Степанова Наталья Вячеславовна,
Чернавский Дмитрий Сергеевич**

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ В БИОФИЗИКЕ

*Дизайнер М. В. Ботя
Технический редактор А. В. Ширококов
Компьютерная верстка С. В. Высоцкий
Корректор М. А. Ложкина*

Подписано в печать 12.03.03. Формат 60 × 84¹/₁₆.

Печать офсетная. Усл. печ. л. 24,65. Уч. изд. л. 24,73.

Гарнитура Таймс. Бумага офсетная №1.

Тираж 1000 экз. Заказ №

АНО «Институт компьютерных исследований»

426034, г. Ижевск, ул. Университетская, 1.

Лицензия на издательскую деятельность ЛУ №084 от 03.04.00.

<http://rcd.ru> E-mail: borisov@rcd.ru

Отпечатано в полном соответствии с качеством
предоставленных диапозитивов в ФГУИПП «Вятка».

610033, г. Киров, ул. Московская, 122.
