

КАЗАНСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

ИНСТИТУТ ФИЗИКИ
Кафедра радиоэлектроники

А.И. СКОРИНКИН

**МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ
ПРОЦЕССОВ**

Учебно-методическое пособие

Казань – 2015

УДК 51-76+57.03
ББК

*Принято на заседании кафедры радиоэлектроники
Протокол № 6 от 14 мая 2015 года*

Рецензент:

доктор биологических наук,
проф., **Ситдикова Г.Ф.**

Скоринкин А.И.

Математическое моделирование биологических процессов / А.И.

Скоринкин.– Казань: Казан. ун-т, 2015. – 86 с.

Моделирование является одним из основных средств исследования как в физике, так и в биологии. Во многих практически важных случаях только базирующаяся на известных экспериментальных данных модель позволяет понять происходящие в объекте и оценить неизмеримые непосредственно процессы. Современная теория динамических систем дает принципиальную возможность описания сложных типов динамического поведения, однако для описания каждой конкретной биологической системы требуется большая работа по формулировке модели, идентификации ее параметров, исследованию возможных типов ее поведения.

© Скоринкин А.И., 2015
© Казанский университет, 2015

Содержание

1. Введение	5
1.1. <i>Понятие модели</i>	5
1.2. <i>Примеры моделей</i>	7
1.3. <i>Типы моделей</i>	9
1.4. <i>Классификация математических моделей</i>	12
1.5. <i>Примеры имитационных моделей</i>	16
1.6. <i>Специфика моделей живых систем</i>	21
2. Модели биологических систем, описываемые одним дифференциальным уравнением первого порядка	23
2.1. <i>Стационарное состояние (точка покоя, особая точка, состояние равновесия)</i>	24
2.2. <i>Устойчивость состояния равновесия</i>	24
2.3. <i>Аналитический метод исследования устойчивости стационарного состояния (метод Ляпунова). Линеаризация системы в окрестности стационарного состояния</i>	25
2.4. <i>Логистическое уравнение</i>	27
3. Модели роста популяции	28
3.1. <i>Уравнение экспоненциального роста</i>	29
3.2. <i>Ограниченный рост</i>	30
3.3. <i>Модель популяции с наименьшей критической численностью</i>	32
3.4. <i>Дискретные модели популяций</i>	34
3.5. <i>Уравнения с запаздыванием</i>	35
4. Модели, описываемые системами двух автономных дифференциальных уравнений	36
4.1. <i>Фазовая плоскость</i>	36
4.2. <i>Метод изоклин</i>	38
4.3. <i>Устойчивость стационарного состояния</i>	39

4.4. <i>Линейные системы</i>	40
4.5. <i>Исследование устойчивости стационарных состояний нелинейных систем второго порядка</i>	42
4.6. <i>Метод функций Ляпунова исследования устойчивости стационарного состояния</i>	45
5. Основы биохимической кинетики	47
5.1. <i>Закон действующих масс. Порядок химической реакции</i>	47
5.2. <i>Молекулярность реакции</i>	49
5.3. <i>Открытые системы</i>	50
5.4. <i>Катализ, ферментативный катализ</i>	50
4.5. <i>Примеры</i>	53
6. Численное решение систем обыкновенных дифференциальных уравнений	59
6.1. <i>Задача Коши</i>	60
6.2. <i>Сведение дифференциального уравнения высшего порядка к системе дифференциальных уравнений первого порядка</i>	61
6.3. <i>Метод Эйлера-Коши</i>	61
6.4. <i>Метод Адамса. Метод Рунге-Кутты</i>	62
7. Межклеточные взаимодействия	65
7.1. <i>Многоклеточный организм, необходимость информационных потоков</i>	65
7.2. <i>Потенциал покоя</i>	65
7.3. <i>Электровозбудимые клетки, потенциал действия</i>	73
7.4. <i>Синаптическая передача</i>	76
7.5. <i>Моделирование действия нейромедиатора на постсинаптические рецепторы</i>	78
7.6. <i>Кинетическая модель ионотропного холинорецептора</i>	81
7.7. <i>Возможные задачи модельного исследования</i>	84
8. Литература	85

1. ВВЕДЕНИЕ

1.1. Понятие модели

Слово «модель» встречается очень часто – и не только в научной литературе, но и в научно-популярной, в СМИ и даже в художественных произведениях. Однако в большинстве случаев люди, употребляющие этот термин, не вполне четко представляют себе, что это такое. И это не удивительно, так как ответить на вопрос: «Что же такое модель?» не так-то просто. (Попробуйте сделать это самостоятельно, никуда не заглядывая.)

Многочисленные определения, приводимые в литературе, «упускают», к сожалению, многие важные аспекты понятия модели. В «Википедии», например, даются следующие определения модели:

«Модель – это упрощенное представление реального устройства и/или протекающих в нем процессов, явлений. Модель (техника) – упрощенное представление реального объекта и/или протекающих в нем процессов. Модель (наука) – мысленный упрощенный объект, сохраняющий лишь важнейшие свойства реально существующего объекта или системы, и предназначенный для их изучения. Модель (теория моделей) – теоретико-множественная структура, наделяющая содержанием формулы и высказывания формальной теории. Модель – уменьшенная копия предмета.»

В более близкой по тематике к данному курсу книге Г.Ю. Ризниченко (Лекции по математическим моделям в биологии, Москва-Ижевск, 2002) предлагается следующее определение: «модель – это копия объекта, в некотором смысле «более удобная», допускающая манипуляции в пространстве и во времени».

Из этих определений понятно разное применение понятия модели в разных областях знания, однако непонятно что есть модель «сама по себе», а также непонятно, в чем же заключается упомянутая процедура «упрощения» и каким образом модель становится «более удобной» для исследования. Попробуем построить понятие модели так, чтобы с ним можно было работать.

Прежде всего, зафиксируем два базовых принципа.

1. Модель объекта (O_1 на рис. 1) в свою очередь является объектом (O_2 на рис. 1), другим вообще говоря объектом, материальным (реже) или знаковым (чаще всего).

2. Независимый объект (O_2) становится моделью тогда, когда мы отождествляем некоторые его свойства (A', B', C' на рис. 1) с некоторыми свойствами исходного объекта (A, B, C на рис. 1).

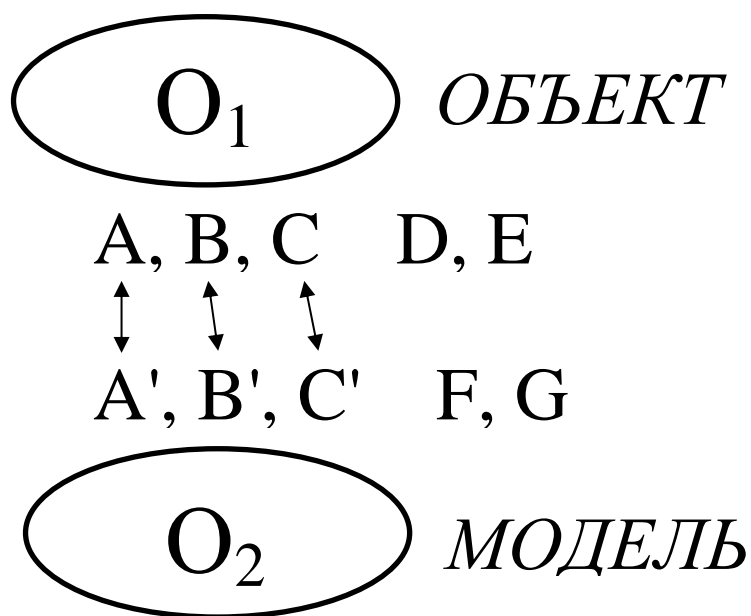


Рисунок 1. Модель (O_2) объекта (O_1). A, B, C ... D, E – наблюдаемые свойства объекта, A', B', C' ... F, G – наблюдаемые свойства модели. Между свойствами объекта A, B, C и свойствами модели A', B', C' установлено соответствие.

Рассмотрим подробнее, что следует из этих принципов.

Прежде всего, необходимо предельно четко описывать те свойства, которые отождествляются у объекта и модели во избежание недоразумений. Так, например, формула $I = U/R$ НЕ ЯВЛЯЕТСЯ законом Ома (знаковой моделью процесса протекания тока через резистор) ДО ТЕХ ПОР, пока мы не зафиксируем, что значение переменной I отражает величину тока через резистор, значение переменной U отражает напряжение на резисторе, а

значение переменной R отражает сопротивление резистора. Потому что, вообще говоря, эту формулу можно использовать и для моделирования множества других объектов, ну хотя бы в качестве второго закона Ньютона; привычное буквенное выражение этого закона $a = F/m$ является не более чем данью традиции, «роль» любых букв не может быть задана раз и навсегда.

Кроме того, поскольку модель сама по себе является объектом, она может обладать некоторыми собственными свойствами (F и G на рис. 1), не имеющими отношения к моделированию. И здесь заключается опасность возникновения одной из частых ошибок при моделировании – когда исследуются те свойства модели, которые не отождествлялись со свойствами объекта и к моделированию, собственно, отношения не имеют (выход за границы применимости модели). Встречаются, к сожалению, даже публикации в солидных журналах, где исследуются именно те свойства сложных математических моделей, которые не имеют отношения к моделируемому объекту.

Также не следует забывать, что НЕ ВСЕ свойства объекта отождествляются со свойствами модели, практически всегда остается набор свойств объекта (D и E на рис. 1), моделью не отражаемый. И об этой стороне поведения объекта модель НИЧЕГО сказать не может.

1.2. Примеры моделей

Из вышесказанного ясно, что модель не может возникнуть случайно, моделирование всегда – целенаправленное действие. При моделировании, то есть при выборе и формулировке модели, определяющими обстоятельствами являются объект, метод (средства), цель моделирования и набор моделируемых свойств объекта. Рассмотрим вначале несколько простых примеров.

1. Портрет. Пусть некто заказывает художнику написать чей-то портрет. Объектом моделирования в данном случае является изображаемый человек. Метод (средства) – краски, кисти, холст. Эмаль, если портрет будет сделан на медальоне, как это было принято в прошлые века. Фотоаппарат и пленка.

Рекламный щит, если некто хочет, чтобы его даму видели все, кто проезжает по оживленной магистрали. Обложка журнала или экран телевизора. Наконец, сам художник, фотограф или рекламное агентство в лице своих дизайнеров.

Целью в данном случае является некая манипуляция с пространством и временем. Сохранить облик человека во времени. Другая возможная цель – воспроизведение изображения объекта с целью сделать модель доступной некоторому кругу людей. Или многократно тиражировать, если некто хочет, чтобы образ увидели миллионы.

Моделируется, конечно, в данном случае только внешний вид объекта. Портрет не позволяет, например, судить уверенно о характере или уме нарисованного лица. С другой стороны, выцветание или растрескивание красок со временем не значит, что изображенный был столь бледным или растресканным.

2. *Аквариум.* В аквариуме можно моделировать водную экосистему – речную, озерную, морскую, заселить ее некоторыми видами фито-и зоопланктона, рыбами, поддерживать определенный состав воды, температуру, даже течения. И строго контролировать условия эксперимента. Какие компоненты естественной системы будут воспроизведены и с какой точностью, зависит от цели моделирования.

3. *Бислойная липидная мембрана.* Еще «более модельным» примером является изучение процессов ионного трансмембранного переноса на искусственной бислойной липидной мембране. Понятно, что в реальных биологических объектах мембраны содержат встроенные белки и другие компоненты, поверхность их не является плоской и обладает множеством других индивидуальных особенностей. Однако чтобы изучить законы образования поры, через которую ион проходит сквозь мембрану внутрь клетки или органеллы, необходимо создать «чистую» модельную систему, которую можно изучать экспериментально и для которой можно использовать хорошо разработанное наукой физическое описание.

4. *Популяция дрозофилы* является классическим объектом моделирования микроэволюционного процесса и примером исключительно удачно найденной модели. Еще более удобной моделью являются *вирусы*, которые можно размножить в пробирке. Хотя не вполне ясно, справедливы ли эволюционные закономерности, установленные на вирусах, для законов эволюции высших животных. Хорошей моделью микроэволюционных процессов являются также микробные популяции в проточном культиваторе.

1.3. Типы моделей

Как уже упоминалось в разделе 1.1, все модели можно разделить на материальные (физические) и знаковые (математические).

Физическая модель представляет собой физический объект, «назначенный» моделью другого объекта. Например, небольшой кусок пластмассы будет представлять собой модель какого-то автомобиля, если соотношение размеров его деталей совпадает с соотношением размеров деталей этого автомобиля. Все приведенные в разделе 1.2 примеры моделей являются именно физическими моделями. Из приведенных примеров видно, что любая физическая модель обладает конкретными свойствами физического (в т.ч. биологического) объекта. В этом ее преимущества, но в этом и ее ограничения. С одной стороны, физическая модель может точнее передавать характеристики моделируемого объекта. С другой стороны, физическая модель в исследовании может быть столь же сложна, как и объект.

Как остроумно заметил один из создателей кибернетики, «... лучшей моделью кролика является кролик ... и лучше всего – тот же самый кролик!».

Математические модели описывают целый класс процессов или явлений, которые обладают сходными свойствами или являются изоморфными. Наука конца XX века – синергетика – показала, что сходными уравнениями описываются процессы самоорганизации самой разной природы: от образования скоплений галактик до образования пятен планктона в океане. Если удастся сформулировать «хорошую» математическую модель, для ее

исследования можно применить весь арсенал науки, накопленный за тысячелетия. Недаром многие классики независимо высказывали одну и ту же мудрую мысль: «Область знания становится наукой, когда она выражает свои законы в виде математических соотношений». С этой точки зрения, самая «научная» наука – физика. Она использует математику в качестве своего естественного языка. Все физические законы выражаются в виде математических формул или уравнений. В химию математика пришла в тридцатые годы XX века вместе с химической кинетикой и физической химией. Сейчас книги по химии, в особенности по химической кинетике, физической химии, квантовой химии полны математическими символами и уравнениями.

Чем более сложными являются объекты и процессы, которыми занимается наука, тем труднее найти математические абстракции, подходящие для описания этих объектов и процессов. В биологию, геологию и другие «описательные науки» математика пришла по-настоящему только во второй половине XX века (а может быть и не пришла до сих пор?). Первые попытки математически описать биологические процессы относятся к моделям популяционной динамики. Эта область математической биологии и в дальнейшем служила математическим полигоном, на котором «отрабатывались» математические модели в разных областях биологии. В том числе модели эволюции, микробиологии, иммунологии и других областей, связанных с клеточными популяциями.

Самая первая известная модель, сформулированная в биологической постановке, – знаменитый ряд Фибоначчи, который приводит в своем труде Леонардо из Пизы в XIII веке. Это ряд чисел, описывающий количество пар кроликов, если кролики начинают размножаться со второго месяца и каждый месяц дают потомство в виде пары кроликов. Ряд представляет последовательность чисел:

1, 1, 2, 3, 5, 8, 13, 21, 34, 55, 89, ... ,

в которой каждый следующий элемент равен сумме двух предыдущих. Интересно, что по неизвестным причинам отношение последующего члена ряда

Фибоначчи к предыдущему очень быстро стремится к значению т.н. «числа фи» или «золотого сечения»: $(\sqrt{5} + 1)/2 \approx 1.618\dots$

Следующая известная истории модель – модель Мальтуса (1798), описывающая размножение популяции со скоростью, пропорциональной ее численности ($N_{i+1} = q \cdot N_i$; или, в непрерывной форме, $dN/dt = r \cdot N$). В дискретном виде этот закон представляет собой геометрическую прогрессию, а записанный в виде дифференциального уравнения, представляет собой модель экспоненциального роста популяции и хорошо описывает рост клеточных популяций в отсутствие какого-либо лимитирования.

На этих простейших моделях видно, насколько примитивны математические модели по сравнению с биологическими объектами, каждый из которых, к примеру, популяция, – это совокупность сложно организованных индивидуальных особей – организмов. В свою очередь, каждый организм состоит из органов, тканей и клеток, осуществляет процессы метаболизма, двигается, рождается, растет, размножается, стареет и умирает. И каждая живая клетка – сложная гетерогенная система, объем которой разграничен мембранами и содержит субклеточные органеллы и так далее, вплоть до биомакромолекул, аминокислот и полипептидов. На всех уровнях живой материи мы встречаем сложную пространственно-временную организацию, гетерогенность, индивидуальность, подвижность, потоки массы, энергии и информации. Ясно, что для таких систем любая математика дает лишь грубое упрощенное описание.

Дело существенно продвинулось с использованием компьютеров, которые позволяют имитировать достаточно сложные системы, однако и здесь, как правило, речь идет именно о моделях, т.е. о некоторых идеальных копиях живых систем, отражающих лишь некоторые их свойства, причем схематически. **Компьютерные модели** представляют собой подтип математических моделей и содержат «знания» об объекте в виде математических формул, таблиц, графиков, баз данных. Они позволяют изучать поведение системы при изменении внутренних характеристик и внешних

условий, проигрывать сценарии, решать задачу оптимизации. Однако каждая компьютерная реализация соответствует конкретным, заданным параметрам системы.

Сейчас биологические журналы полны математическими формулами и результатами компьютерных симуляций. Имеются специальные журналы, посвященные работам в области математических моделей: *Journal of Theoretical Biology*; *Biosystems*; *Mathematical Ecology*, *Mathematical Biology*, *System Biology* etc. Работы по математическому моделированию печатаются практически во всех российских биологических журналах. В основном, модели являются инструментом изучения конкретных систем, и работы по моделированию печатают в журналах, посвященных той области биологии, к которой относится объект моделирования. Это означает, что модель должна быть интересна, полезна и понятна специалистам-биологам. В то же время она должна быть, естественно, профессионально сделана с точки зрения математики.

Наиболее успешные модели сделаны в содружестве специалистов-математиков или физиков и биологов, хорошо знающих объект моделирования. При этом наиболее трудная часть совместной работы – это формализация знаний об объекте (как правило, в виде схемы) на языке, который может затем быть переформулирован в математическую или компьютерную модель.

1.4. Классификация математических моделей

Условно все математические модели биологических систем можно разделить на регрессионные, качественные и имитационные.

Регрессионные зависимости – это формулы, описывающие связь различных характеристик системы, но не претендующие на объяснение физического или биологического смысла этих зависимостей. Для построения регрессионной модели достаточно статистически достоверных корреляций между переменными или параметрами системы.

Пример: скорость поглощения кислорода опадом листьев (из книги Д. Джефферс «Введение в системный анализ: применение в экологии», М., 1981):

$$\lg(Y + 1) = 0.561 - 8.701 \cdot 10^{-4} \cdot D + 3.935 \cdot 10^{-7} \cdot D^2 + 7.187 \cdot 10^{-4} \cdot B + 0.0398 \cdot T,$$

где Y – поглощение кислорода, измеренное в мкл/г·ч, D – число дней, в течение которых выдерживались образцы, B – процентное содержание влаги в образцах, T – температура в °С. Эта формула дает оценки для скорости поглощения кислорода во всем диапазоне дней, температур и влажностей, которые наблюдались в эксперименте, со средним квадратичным отклонением в поглощении кислорода, равном 0.319. Коэффициенты в регрессионных моделях обычно определяются с помощью процедур идентификации параметров моделей по экспериментальным данным. При этом чаще всего минимизируется сумма квадратов отклонений теоретической кривой от экспериментальной для всех точек измерений.

Имитационные модели. По меткому выражению Р. Шеннона (1978) имитационное моделирование – это нечто промежуточное между искусством и наукой, направление, появление которого целиком обязано бурному росту возможностей вычислительной техники. Суть имитационного моделирования заключается в исследовании сложной математической модели с помощью вычислительных экспериментов и обработки результатов этих экспериментов. При этом, как правило, создатели имитационной модели пытаются максимально использовать всю имеющуюся информацию об объекте моделирования, как количественную, так и качественную.

Грубо говоря, процесс построения имитационной модели можно представить следующим образом. Мы записываем в любом доступном для компьютера формализованном виде (в виде уравнений, графиков, логических соотношений, вероятностных законов) все, что знаем о системе, а потом проигрываем на компьютере варианты того, что может дать совокупность этих знаний при тех или иных значениях внешних и внутренних параметров системы. Если вопросы, задаваемые нами модели, относятся не к выяснению фундаментальных законов и причин, определяющих динамику реальной системы, а к бихевиористскому (поведенческому) анализу системы, как

правило, выполняемому в практических целях, имитационная модель оказывается исключительно полезной.

Особенно привлекательным оказалось применение имитационных моделей для описания экологических систем – необычайно сложных образований, включающих множество биологических, геологических, метеорологических и прочих факторов. Благодаря возможности проигрывать различные «сценарии» поведения и управления имитационная модель может быть успешно использована для выбора оптимальной стратегии эксплуатации природной экосистемы или оптимального способа создания искусственной экосистемы.

При создании имитационной модели можно позволить себе высокую степень подробности при выборе переменных и параметров модели. При этом модель может получиться разной у различных авторов, поскольку точные формальные правила ее построения отсутствуют. Результаты машинных экспериментов зависят не только от заложенных в модели соотношений, но и от организации комплекса реализующих модель программ и от механизма проведения машинных экспериментов. Поэтому воплощением идеи имитационного моделирования следует считать систему человек-машина, обеспечивающую проведение имитационных экспериментов в режиме диалога между лицом, проводящим эксперимент, и «машиной», т. е. комплексом программ.

Основные этапы построения имитационной модели следующие.

- Формулируются основные вопросы о поведении сложной системы, ответы на которые мы хотели бы получить. В соответствии с задачами моделирования задается вектор состояния системы. Вводится системное время, моделирующее ход времени в реальной системе. Временной шаг модели также определяется целями моделирования.
- Производится декомпозиция системы на отдельные блоки, связанные друг с другом, но обладающие относительной независимостью. Для

каждого блока определяют, какие компоненты вектора состояния должны преобразовываться в процессе его функционирования.

- Формулируют законы и гипотезы, определяющие поведение отдельных блоков и связь этих блоков друг с другом. Для каждого блока множество законов функционирования дополняется множеством логических операторов, формализующих опыт наблюдения за динамикой процессов в системе. При необходимости вводится «внутреннее системное время» данного блока модели, позволяющее моделировать более быстрые или более медленные процессы. Если в блоке используются случайные параметры, задаются правила отыскания на каждом шаге некоторых их реализаций.
- Разрабатываются программы, соответствующие отдельным блокам. Каждый блок верифицируется по фактическим данным, и при этом его информационные связи с другими блоками «замораживаются». Обычно последовательность действий при верификации блоков такова: часть имеющейся информации используется для оценки параметров модели, а затем по оставшейся части информации сравнением расчетных данных с фактическими проверяется адекватность модели.
- Производится объединение разработанных блоков имитационной модели на базе стандартного или специально созданного математического обеспечения. Апробируются и отрабатываются различные схемы взаимодействия блоков. На этом этапе всю «большую модель» удобно рассматривать как комплекс автоматов с памятью или без нее, детерминированных или стохастических. Работа с моделью тогда представляет собой изучение коллективного поведения автоматов в случайной или детерминированной среде.
- Производятся верификация имитационной модели в целом и проверка ее адекватности. Этот процесс еще менее может быть формализован, чем верификация отдельных блоков. Здесь решающими оказываются знания экспертов-специалистов, хорошо знающих реальную систему.

- Планируются эксперименты с моделью. При анализе их результатов используются статистическая обработка информации, графические формы выдачи данных и пр. Результаты экспериментов пополняют информационный фонд (банк данных) и используются при дальнейшей работе с моделью.

На каждом из этапов могут возникнуть трудности, для преодоления которых необходимо перестраивать модель, расширять список фазовых переменных, уточнять вид их взаимодействий. По существу, создание имитационной модели включает путь последовательных приближений, в процессе которых получается новая информация об объекте моделирования, усовершенствуется система наблюдений, проверяются гипотезы о механизмах тех или иных процессов в рамках общей имитационной системы.

Таким образом, основные задачи имитационного моделирования:

- проверка гипотез о взаимодействии отдельных элементов и подсистем;
- прогноз поведения при изменении внутренних характеристик и внешних условий;
- оптимизация управления.

Ясно, что разработка имитационной модели сложной системы и работа с этой моделью требуют усилий целого коллектива специалистов, как в области машинной математики, так и в предметной области. К настоящему времени в литературе имеются тысячи имитационных моделей биологических систем самого разного уровня, многие модели представлены в ИНТЕРНЕТ.

1.5. Примеры имитационных моделей

1. Молекулярная динамика. На протяжении всей истории науки стоял вопрос о том, можно ли, зная координаты всех атомов и законы их взаимодействия, описать все процессы, происходящие во Вселенной. Вопрос не нашел своего однозначного ответа. Квантовая механика утвердила понятие неопределенности на микроуровне. Более того, существование квазистохастических типов поведения в детерминированных системах делает

практически невозможным предсказание поведения некоторых детерминированных систем и на макроуровне.

Следствием первого вопроса является второй: вопрос «сводимости». Можно ли, зная законы физики, т.е. законы движения всех атомов, входящих в состав биологических систем, и законы их взаимодействия, описать поведение живых систем. В принципе, на этот вопрос можно ответить с помощью имитационной модели, в которую заложены координаты и скорости движения всех атомов какой-либо живой системы и законы их взаимодействия. Для любой живой системы такая модель должна содержать огромное количество переменных и параметров и практически неосуществима, но попытки моделировать с помощью такого подхода функционирование элементов живых систем – биомакромолекул – делаются, начиная с 70-х годов.

«Молекулярная динамика» – весьма быстро и активно развивающееся направление науки. Функциональные свойства белков, в том числе их ферментативная активность, определяются их способностью к конформационным перестройкам. Внутренние движения атомов и атомных групп глобулярных белков происходят с характерными временами порядка $10^{-13} \div 10^{-15}$ с и амплитудой порядка 0.02 нм. Существенные изменения конформации, например, открытие «кармана» реакционного центра для образования фермент-субстратного комплекса, требует коллективных согласованных движений, характерные времена которых на много порядков больше, а амплитуды составляют десятки ангстрем. Проследить, каким образом физические взаимодействия отдельных атомов реализуются в виде макроскопических конформационных движений, стало возможным благодаря методам молекулярной динамики. Начальные координаты и скорости частиц задаются с учетом данных рентгеновской спектроскопии и ядерного магнитного резонанса. Значения параметров атом-атомных взаимодействий определяются эмпирически из условия максимального соответствия рассчитанных по потенциалу и экспериментально измеренных спектральных, термодинамических и структурных характеристик низкомолекулярных

компонент биологических макромолекул. На экране компьютера можно наблюдать траектории отдельных атомов и внутреннюю подвижность макромолекулы.

Первые вычислительные эксперименты для белковой молекулы – ингибитора трипсина панкреатической железы – были проведены по методу молекулярной динамики в 1977 г. Дж. А. МакКэмоном с сотрудниками. Молекула состоит из 58 аминокислотных остатков и содержит 454 тяжелых атома, в структуру также включали четыре внутренних молекулы воды, локализованные согласно кристаллографическим данным. Удалось воспроизвести основной элемент вторичной структуры белка – антипараллельную скрученную β -структуру, а также короткий α -спиральный сегмент.

В последние годы выполнены расчеты молекулярной динамики сотен белков, моделировали также перенос электрона в белковых комплексах. В расчетах наблюдалась значительная подвижность области белок-белкового контакта, в том числе перемещение ароматической группы белка в область контакта за времена 100 пс. Результаты молекулярной динамики подтверждают роль флуктуации в электронно-конформационных взаимодействиях, сопровождающих процессы транспорта электронов, миграции и трансформации энергии, ферментативного катализа.

2. Модели продукционного процесса растений. Имитационные модели продукционного процесса растений (агробиоценозов) для разных культур являются одними из первых имитационных моделей. Практическая задача моделирования – выбор оптимальной стратегии проведения сельскохозяйственных мероприятий: орошения, полива, внесения удобрений с целью получения максимального урожая. Существует большое число моделей разных культур, как упрощенных, предназначенных для решения конкретных вопросов управления, так и очень подробных, используемых в основном для исследовательских целей. Подробные модели имеют иерархическую блочную структуру. Среди биотических процессов выделяют блок фотосинтеза, блок

корневого питания, блок роста и развития, блок почвенной микрофлоры, блок развития болезней сельскохозяйственной культуры и другие. Рассматриваются также геофизические процессы: формирование теплового и водного режима, концентрации и передвижения биогенных и токсических солей, концентрации CO_2 в посевах и других.

3. *Модели водных экосистем.* Водная среда гораздо более однородна, чем сухопутные биогеоценозы, и имитационные модели водных систем успешно создаются начиная с 70-х годов XX века. Описание обменных процессов в водной среде включает описание усвоения азота, фосфора и других биогенных элементов, рост фито- и зоопланктона. При этом важно учитывать гидробиологические процессы в рассматриваемых водоемах, которые, как правило, являются неоднородными и при моделировании разбиваются на ряд компартментов. Много имитационных моделей посвящено разработке оптимальной стратегии вылова рыбы.

Модели глобальной динамики сыграли особую роль в становлении имитационного моделирования. Именно для этих моделей был разработан формализм представления системы в виде узлов и потоков между ними, который затем в разных видах использовался практически во всех моделях сложных систем. Первая глобальная модель была создана Д. Форрестером и Д. Медоузом с соавторами по заказу Римского клуба в 60-е годы XX века. [J. W. Forrester, *World dynamics*, Cambridge: Wright-Allen Press, 1972.] Полученные с ее помощью результаты были опубликованы в знаменитой переведенной на 35 языков книге «Пределы роста» и впервые послужили предостережением человечеству в том, что Земля – ограниченная система, безудержный прогресс ведет к истощению ее ресурсов и человечество ждет глобальный экологический кризис.

Вторая знаменитая глобальная модель – модель ядерной зимы – была создана под руководством Н.Н. Моисеева в России. Ее результаты наглядно показали, что глобальная ядерная война приведет к уничтожению как побежденных, так и победителей, так как после нее небо над всей Землей

закроется тучами и настанет ядерная зима на период в несколько десятков лет. Поэтому победа в такой войне будет бессмысленной.

В настоящее время активно разрабатываются глобальные модели, позволяющие рассчитать «парниковый эффект» и другие процессы, протекающие в глобальном масштабе. Ясно, что разработка имитационной модели сложной системы и работа с этой моделью требуют усилий целого коллектива специалистов как в области машинной математики, так и в предметной области. Всякая сложная система при своем функционировании подчиняется физическим, химическим и биологическим законам. Однако нам известны не все законы. Одна из целей математического моделирования и заключается в установлении этих законов путем проверки альтернативных гипотез физических (или биологических) механизмов того или иного явления. Другой, более практической, является уже упоминаемая нами цель оптимального управления производственным процессом.

Таким образом, приступая к построению математической модели системы, необходимо взглянуть на эту систему под определенным углом зрения, который в значительной мере определяет вид модели. Необходимо сформулировать основные вопросы о поведении системы, ответы на которые мы хотим получить с помощью модели. Это позволяет из множества законов, управляющих поведением системы, отобрать те, влияние которых существенно при поиске ответов на поставленные вопросы. В дополнение к этим законам, если необходимо, для системы в целом или ее частей формулируются определенные гипотезы о функционировании. Гипотезы, как и законы, формулируются в виде определенных математических соотношений.

Дальнейшая работа состоит в исследовании полученных соотношений с применением аналитических или вычислительных методов, приводящих к ответу на поставленные перед моделью вопросы. Если модель хороша, полученные на модели ответы могут быть отнесены к самой моделируемой системе. Более того, с помощью такой модели можно расширить круг представлений о системе, например, выбрав одну из альтернативных гипотез о

механизмах ее функционирования и отбросив остальные, неправдоподобные. Если же модель плохая, т.е. недостаточно адекватно описывает систему с точки зрения поставленных перед ней вопросов, ее следует усовершенствовать. Критерием адекватности служит практика, эксперимент, и критерий этот не может быть полностью формализован.

1.6. Специфика моделей живых систем

Несмотря на разнообразие живых систем, все они обладают следующими специфическими чертами, которые необходимо учитывать при построении моделей.

1. Сложные системы. Все биологические системы являются сложными многокомпонентными, пространственно структурированными, элементы которых обладают индивидуальностью. При моделировании таких систем возможны два подхода. Первый – агрегированный, феноменологический. В соответствии с этим подходом выделяются определяющие характеристики системы (например, общая численность видов) и рассматриваются качественные свойства поведения этих величин во времени (устойчивость стационарного состояния, наличие колебаний, существование пространственной неоднородности). Такой подход является исторически наиболее древним и свойственен динамической теории популяций.

Другой подход – подробное рассмотрение элементов системы и их взаимодействий, рассмотренное выше имитационное моделирование. Имитационная модель обычно не допускает аналитического исследования, но ее параметры имеют ясный физический и биологический смысл; при хорошей экспериментальной изученности фрагментов системы она может дать количественный прогноз ее поведения при различных внешних воздействиях.

2. Размножающиеся системы (способные к авторепродукции). Это важнейшее свойство живых систем определяет их способность перерабатывать неорганическое и органическое вещество для биосинтеза биологических макромолекул, клеток, организмов. В феноменологических моделях это

свойство выражается в наличии в уравнениях автокаталитических членов, определяющих возможность роста (в нелимитированных условиях – экспоненциального), возможность неустойчивости стационарного состояния в локальных системах (необходимое условие возникновения колебательных и квазистохастических режимов) и неустойчивости гомогенного стационарного состояния в пространственно распределенных системах (условие неоднородных в пространстве распределений и автоволновых режимов).

Важную роль в развитии сложных пространственно-временных режимов играют процессы взаимодействия компонентов (биохимические реакции) и процессы переноса, как хаотического (диффузия), так и связанного с направлением внешних сил (гравитация, электромагнитные поля) или с адаптивными функциями живых организмов (например, движение цитоплазмы в клетках под действием микрофиламентов).

3. *Открытые системы*, постоянно пропускающие через себя потоки вещества и энергии. Биологические системы далеки от термодинамического равновесия, и потому описываются нелинейными уравнениями. Линейные соотношения Онзагера, связывающие силы и потоки, справедливы только вблизи термодинамического равновесия.

4. *Биологические объекты имеют сложную многоуровневую систему регуляции*. В биохимической кинетике это выражается в наличии в схемах петель обратной связи, как положительной, так и отрицательной. В уравнениях локальных взаимодействий обратные связи описываются нелинейными функциями, характер которых определяет возможность возникновения и свойства сложных кинетических режимов, в том числе колебательных и квазистохастических. Такие нелинейности при учете пространственного распределения и процессов переноса обуславливают паттерны стационарных структур (пятна различной формы, периодические диссипативные структуры) и различные типы автоволнового поведения (движущиеся фронты, бегущие волны, ведущие центры, спиральные волны и др.).

На уровне органа, организма, популяции живая система также является гетерогенной, и это ее основополагающее свойство необходимо учитывать при создании математической модели. Само возникновение пространственной структуры и законы ее формирования представляют одну из задач теоретической биологии. Один из подходов решения такой задачи — математическая теория морфогенеза.

В нашем курсе объектами моделирования будут биологические процессы разного уровня организации. Поскольку процессы всегда разворачиваются во времени, методами моделирования в нашем случае будут методы теории динамических систем. Средства – дифференциальные уравнения с производными по времени (динамические модели), их качественный анализ и/или компьютерная симуляция.

Обычные цели моделирования биологических процессов:

- Выяснение механизмов взаимодействия элементов системы (включая ненаблюдаемые экспериментально элементы).
- Идентификация и верификация параметров модели по экспериментальным данным.
- Оценка устойчивости модели (само понятие устойчивости требует формализации).
- Прогноз поведения модели, в т.ч. при различных внешних воздействиях.

2. МОДЕЛИ БИОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМ, ОПИСЫВАЕМЫЕ ОДНИМ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫМ УРАВНЕНИЕМ ПЕРВОГО ПОРЯДКА

Изучение математических моделей биологических систем начнем с систем первого порядка, которым соответствует одно дифференциальное уравнение первого порядка:

$$dx/dt = f(x, t).$$

Если система автономная, то правая часть уравнений не зависит явно от времени и уравнение имеет вид:

$$dx/dt = f(x).$$

Состояние таких систем в каждый момент времени характеризуется одной единственной величиной – значением переменной x в данный момент времени t . Решениями уравнения $x(t)$ являются кривые на плоскости t, x , называемые интегральными кривыми. Пусть заданы начальные условия $x = x_0$ при $t = t_0$. Если для уравнения выполнены условия теоремы Коши, то имеется единственное решение, удовлетворяющее этим начальным условиям, и через точку (t_0, x_0) проходит одна единственная интегральная кривая $x(t)$. Интегральные кривые не могут пересекаться. Решения одного автономного дифференциального уравнения либо уходят в бесконечность (чего не бывает в реальных системах), либо асимптотически приближаются к стационарному состоянию.

2.1. Стационарное состояние (точка покоя, особая точка, состояние равновесия)

В стационарном состоянии значения переменных в системе не меняются со временем. На языке дифференциальных уравнений это означает:

$$dx/dt = 0.$$

Если левая часть уравнения равна нулю, значит равна нулю и его правая часть:

$$f(x^*) = 0.$$

Корни этого алгебраического уравнения x^* суть стационарные состояния дифференциального уравнения. Реальные биологические системы испытывают многочисленные флуктуации, поэтому при построении модели важно знать, устойчивы ли стационарные состояния модели.

2.2. Устойчивость состояния равновесия

Каждый имеет интуитивное представление об устойчивости. Устойчивое состояние равновесия можно определить так: если при достаточно малом

отклонении от положения равновесия система никогда не уйдет далеко от особой точки, то особая точка будет устойчивым состоянием равновесия, что соответствует устойчивому режиму функционирования системы. Иначе говоря, для устойчивого (по Ляпунову) состояния равновесия справедливо утверждение: если в момент времени t_0 отклонение от состояния равновесия мало ($|x(t_0) - x^*| < \delta$), то в любой последующий момент времени $t > t_0$ отклонение решения системы от состояния равновесия будет также мало: $|x(t) - x^*| < \varepsilon$. Другими словами: стационарное состояние называется устойчивым, если малые отклонения не выводят систему слишком далеко из окрестности этого стационарного состояния. Пример – шарик в ямке (с трением или без трения).

Стационарное состояние называется асимптотически устойчивым, если малые отклонения от него со временем затухают. Пример – шарик в ямке в вязкой среде.

Стационарное состояние называется неустойчивым, если малые отклонения со временем увеличиваются. Пример: шарик на горке.

Устойчивое стационарное состояние представляет собой простейший тип аттрактора. Аттрактором называется множество, к которому стремится изображающая точка системы с течением времени (притягивающее множество).

В нашем курсе мы рассмотрим следующие типы аттракторов:

- устойчивая точка покоя;
- предельный цикл – режим колебаний с постоянными периодом и амплитудой (начиная с размерности системы 2).

2.3. Аналитический метод исследования устойчивости стационарного состояния (метод Ляпунова). Линеаризация системы в окрестности стационарного состояния

Метод Ляпунова приложим к широкому классу систем различной размерности, точечным системам, которые описываются обыкновенными

дифференциальными уравнениями, и распределенным системам, описываемым уравнениями в частных производных, непрерывным и дискретным. Рассмотрим метод линеаризации Ляпунова для одного автономного дифференциального уравнения первого порядка. Пусть x^* – стационарное решение уравнения:

$$dx/dt = f(x).$$

Пусть система, первоначально находившаяся в стационарном состоянии, отклонилась от него и перешла в близкую точку с координатой $x = x^* + \Delta$, причем $\Delta/x \ll 1$. Перейдем в уравнении от переменной x к переменной Δ , т.е. новой переменной будет отклонение системы от стационарного состояния. Получим:

$$d(x^* + \Delta)/dt = f(x^* + \Delta).$$

Правую часть разложим в ряд Тейлора по x в точке x^* :

$$dx^*/dt + d\Delta/dt = f(x^*) + f'(x^*) \cdot \Delta + (1/2) \cdot f''(x^*) \cdot \Delta^2 + \dots$$

Учтем, что $dx^*/dt = f(x^*) = 0$ по определению стационарного состояния и отбросим члены порядка 2 и выше. Останется линейное уравнение:

$$d\Delta/dt = f'(x^*) \cdot \Delta,$$

которое носит название линеаризованного уравнения или уравнения первого приближения. Интеграл этого уравнения находится сразу:

$$\Delta(t) = C \cdot \exp(f'(x^*) \cdot t),$$

где C – произвольная постоянная. Следовательно, знак $f'(x^*)$ определяет устойчивость равновесия данной системы.

Какие дифференциальные уравнения можно решать аналитически? Лишь для ограниченных классов дифференциальных уравнений разработаны аналитические методы решения. Подробно они изучаются в курсах дифференциальных уравнений. Отметим основные из них:

- 1. Уравнения с разделяющимися переменными решаются в интегралах.*
- 2. Линейные дифференциальные уравнения (не обязательно автономные).*
- 3. Некоторые специальные виды уравнений.*

2.4. Логистическое уравнение

Рассмотрим пример, который относится к классическим моделям математической экологии. Логистическое уравнение было предложено Ферхюльстом в 1838 г. Оно имеет вид:

$$dx/dt = r \cdot x \cdot (1 - x/K).$$

Это уравнения более реально, чем уравнение Мальтуса (см. 1.3), так как учитывает ограниченность ресурсов, не позволяющее виду размножаться неограниченно. Уравнение Ферхюльста обладает двумя важными свойствами. При малых x численность вида возрастает, при больших – приближается к определенному пределу K . Данное уравнение можно решить аналитически. Ход решения следующий. Произведем разделение переменных:

$$K \cdot dx/[x \cdot (K - x)] = r \cdot dt.$$

Представим левую часть в виде суммы и проинтегрируем:

$$[1/x + 1/(K - x)] \cdot dx = r \cdot dt;$$

$$\ln(x) - \ln(K - x) = r \cdot t + \ln(C).$$

Переходя от логарифмов к переменным, получим:

$$x/(K - x) = C \cdot \exp(r \cdot t).$$

Здесь C – произвольная постоянная, которая определяется начальным значением; при $x(0) = x_0$ получим решение – зависимость численности от времени:

$$x(t) = x_0 \cdot K \cdot \exp(r \cdot t) / (K - x_0 + x_0 \cdot \exp(r \cdot t)).$$

График этой функции при разных начальных значениях численности популяции представлен на рисунке 2. Если начальное значение $x_0 < K/2$, кривая роста имеет точку перегиба. Если $x_0 > K$, численность со временем убывает.

В приведенном примере в правой части уравнения стоит полином второй степени. Если в правой части – более сложная нелинейная функция, алгебраическое уравнение для стационарных значений может иметь несколько корней. Какое из этих решений реализуется в этом случае, будет зависеть от начальных условий.

В дальнейшем мы, как правило, не будем искать аналитическое решение для наших моделей. Для более сложных нелинейных уравнений это и невозможно. Однако важные заключения относительно свойств моделей можно сделать и на основании качественного их исследования, в первую очередь, путем исследования устойчивости стационарных состояний и типов поведения системы вблизи этих состояний. При этом следует иметь в виду, что с помощью одного автономного дифференциального уравнения могут быть описаны только монотонные изменения переменной, и, следовательно, ни периодические, ни хаотические процессы не могут быть описаны. Для описания более сложного поведения необходимо либо переходить к системам большей размерности (2, 3 порядка и выше), либо вводить время в явном виде в правую часть уравнения.

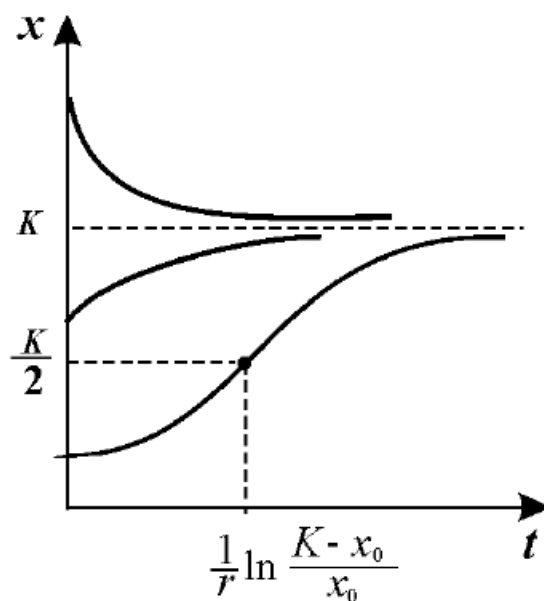


Рисунок 2. Динамика численности в логистической модели при разных начальных значениях.

3. МОДЕЛИ РОСТА ПОПУЛЯЦИИ

Численность популяции может меняться во времени различным образом: расти, совершать колебания, падать, и причины этого могут быть различны.

Здесь мы рассмотрим простейшие модели роста популяций и математический аппарат, позволяющий описывать динамику численности разных популяций.

3.1. Уравнение экспоненциального роста

Всемирно известной математической моделью, в основу которой положена задача о динамике численности популяции, является классическая модель неограниченного роста – геометрическая прогрессия в дискретном представлении:

$$N_{i+1} = q \cdot N_i,$$

или экспонента – в непрерывном:

$$dN/dt = r \cdot N.$$

Модель предложена Мальтусом в 1798 г. в его классическом труде «О законе роста народонаселения». Томас Роберт Мальтус (1766-1834) – известный английский демограф и экономист, обратил внимание на тот факт, что численность популяции растет по экспоненте (в геометрической прогрессии), в то время как производство питания растет со временем линейно (в арифметической прогрессии), из чего сделал справедливый вывод, что рано или поздно экспонента обязательно «обгонит» линейную функцию и наступит голод. На основании этих выводов Мальтус говорит о необходимости ввести ограничения на рождаемость, в особенности для беднейших слоев общества. «Экономический пессимизм», следующий из прогнозов предложенной им модели, в основу которой положен анализ эмпирических данных, Мальтус противопоставлял модным в начале XIX века оптимистическим идеям гуманистов: Жана-Жака Руссо, Уильяма Годвина и других, предсказывающих человечеству грядущее счастье и процветание. Можно говорить о том, что Мальтус был первым ученым «алармистом», который на основании результатов моделирования «бил тревогу» и предупреждал человечество об опасности следования развитию по используемым ранее сценариям прогресса. Во второй половине XX века такую «алармистскую» роль сыграли работы Римского клуба и, в первую очередь, «модель глобального роста» Дж. Форрестера (см. 1.5).

Обсуждению важности вывода Мальтуса для популяционной динамики великий Дарвин посвятил несколько страниц своего дневника, указывая, что поскольку ни одна популяция не размножается до бесконечности, должны существовать факторы, препятствующие такому неограниченному размножению. Среди этих факторов может быть нехватка ресурса (продовольствия), вызывающая конкуренцию внутри популяции за ресурс, хищничество, конкуренция с другими видами. Результатом является замедление скорости роста популяции и выход ее численности на стационарный уровень. В соответствии с экспоненциальным законом изолированная популяция развивалась бы в условиях неограниченных ресурсов. В природе такие условия встречаются крайне редко. Примером может служить размножение видов, завезенных в места, где имеется много пищи и отсутствуют конкурирующие виды и хищники (кролики в Австралии).

3.2. Ограниченный рост

Впервые системный фактор, ограничивающий рост популяции, описал Ферхюльст в уравнении логистического роста, рассмотренном нами выше. Как уже было отмечено, логистическое уравнение обладает двумя важными свойствами. При малых значениях x численность возрастает экспоненциально (как в уравнении Мальтуса), при больших – приближается к определенному пределу K . Эта величина, называемая емкостью экологической ниши популяции, определяется ограниченностью пищевых ресурсов, мест для гнездования, многими другими факторами, которые могут быть различными для разных видов. Таким образом, емкость экологической ниши представляет собой системный фактор, который определяет ограниченность роста популяции в данном ареале обитания. Уравнение Ферхюльста можно также переписать в виде:

$$dx/dt = r \cdot x - \delta \cdot x^2.$$

Здесь δ – коэффициент внутривидовой конкуренции (за пищевой ресурс, убежища и т.п.). Аналитическое решение данного уравнения мы получили

ранее. Известны примеры экспериментально наблюдаемой динамики популяций, развивающихся по логистическому закону.

При изучении более сложных систем мы не будем искать решение в явном виде, а ограничимся исследованием устойчивости стационарных состояний. Проведем такое исследование и для логистического уравнения. Легко видеть, что уравнение стационарных состояний $f(x^*) = 0$ в данном случае имеет два корня: $x^* = 0$ и $x^* = K$. Посмотрим, будут ли эти корни устойчивыми. Для этого вначале воспользуемся аналитическим методом Ляпунова. Введем новую переменную Δ , обозначающую отклонение переменной x от ее стационарного значения: $\Delta = x - x^*$. Запишем линеаризованное уравнение:

$$d\Delta/dt = a \cdot \Delta, \text{ где } a = f'(x^*).$$

Напомним, что знак величины $a(x^*)$ определяет устойчивость соответствующей особой точки:

$$f'(x^*) = r - 2 \cdot r \cdot x^*/K.$$

Подставив в это выражение значение первого корня $x^* = 0$, мы получим $a(x^*) = r$. Поскольку r – коэффициент естественной скорости роста популяции – величина положительная, $x^* = 0$ – неустойчивая особая точка. Если же мы подставим $x^* = K$, то получим $a(x^*) = -r$ – отрицательную величину. Это дает нам право утверждать, что стационарное решение уравнения Ферхюльста $x^* = K$ соответствует устойчивому стационарному режиму существования популяции в ограниченной среде.

Несмотря на схематичность положенных в ее основу представлений, логистическая кривая оказалась очень хорошим приближением для описания кривых роста численности многих популяций. В природе внутривидовая конкуренция не удерживает естественные популяции на строго неизменном уровне, но действует в широком диапазоне начальных значений плотности и приводит их к гораздо более узкому диапазону конечных значений, определяя, таким образом, тенденцию к поддержанию плотности в определенных пределах.

3.3. Модель популяции с наименьшей критической численностью

В рассмотренных моделях прирост численности (биомассы) популяции представлен линейным членом $r \cdot x$, пропорциональным численности. Строго говоря, это соответствует лишь тем популяциям, размножение которых происходит путем деления или самооплодотворения (микроорганизмы). Если же в основе размножения лежит скрещивание, предполагающее встречи между особями разных полов одного и того же вида, то прирост будет тем выше, чем больше количество встреч между особями, а последнее пропорционально второй степени x . Таким образом, для разнополой популяции в условиях неограниченных ресурсов можно записать:

$$dx/dt = r \cdot x^2.$$

Это уравнение хорошо описывает тот факт, что при низких плотностях популяций скорость размножения резко падает, так как вероятность встречи двух особей разных полов уменьшается при понижении плотности популяции пропорционально квадрату плотности. Однако при больших плотностях популяций скорость размножения лимитирует уже не число встреч особей противоположного пола, а число самок в популяции; формула, учитывающая эти оба эффекта, имеет вид:

$$dx/dt = \alpha \cdot \beta \cdot x^2 / (\beta + \tau \cdot x).$$

В действительности плотность популяции не должна опускаться ниже некоторой критической величины. При падении плотности популяции ниже критической среднее время, в течение которого может состояться оплодотворение, становится больше времени жизни отдельной особи, точнее времени, в течение которого особь способна к размножению. В этом случае популяция вымирает. Этот эффект может быть учтен, если в формулу ввести член, пропорциональный численности и описывающий смертность. Зависимость скорости роста популяции от ее численности при этом примет вид:

$$dx/dt = \alpha \cdot \beta \cdot x^2 / (\beta + \tau \cdot x) - d \cdot x.$$

Уравнение имеет два стационарных решения: $x^* = 0$ и $x^* = d \cdot \beta \cdot (\alpha \cdot \beta - d \cdot \tau) = L$. При этом анализ показывает, что решение $x^* = 0$ устойчивое, а $x^* = L$ –

неустойчивое. При начальных численностях $x_0 < L$ популяция вырождается, $x \rightarrow 0$, причем тем быстрее, чем меньше x_0 . Величина нижней критической плотности L различна для разных видов. Наблюдения биологов показали, что это всего лишь одна пара особей на тысячу квадратных километров в случае ондатры и сотни тысяч особей для американского странствующего голубя. Заранее трудно было предугадать, что столь многочисленный вид перешел через критическую границу своей численности и обречен на вырождение. Однако это произошло, несмотря на все усилия по охране этих птиц. Для голубых китов критическая граница общей численности оказалась равной десяткам-сотням. Хищническое истребление этих гигантских животных привело к тому, что их осталось слишком мало в Мировом океане. И хотя охота на них запрещена, надежд на восстановление популяции голубых китов практически нет.

Наиболее общая формула, учитывающая как нижнюю границу численности, так и внутривидовую конкуренцию, имеет вид:

$$dx/dt = \alpha \cdot \beta \cdot x^2 / (\beta + \tau \cdot x) - d \cdot x - \delta \cdot x^2.$$

Одной из стационарных точек по-прежнему является $x^* = 0$, но при некоторых соотношениях констант здесь появляются еще 2 положительные стационарные точки (отрицательные значения переменных для данного типа моделей неинтересны), K и L , причем $x^* = 0$ и $x^* = K$ ($K > L$) – устойчивые стационарные состояния, $x^* = L$ – неустойчивое, разделяющее области притяжения устойчивых состояний равновесия. Величины L и K различны для разных популяций и могут быть определены только из наблюдений и экспериментов.

При любых промыслах особый интерес представляет величина нижней критической границы, при переходе через которую популяция уже не сможет восстановиться. Модель позволяет дать некий методический рецепт определения не самой критической границы, но степени близости к ней численности вида.

3.4. Дискретные модели популяций

Численность популяции не изменяется непрерывно, а представляет собой дискретную величину, что соответствует экспериментальным данным по переписи реальных популяций. Если предположить, что численность N зависит от численностей в некоторые предшествующие моменты времени, то для описания динамики численности популяций можно применить аппарат разностных уравнений (отображений).

Если при этом внешние и внутренние факторы, определяющие развитие популяции, остаются во времени неизменными, то численность популяции в момент времени t может быть описана при помощи разностного уравнения в виде:

$$N_t = F(N_{t-1}, N_{t-2}, \dots, N_{t-k}).$$

Здесь функция F зависит от численности популяции в k предшествующих моментах времени.

Особенно просто выглядит разностное уравнение в случае, когда численность каждого следующего поколения в популяции N_{t+1} зависит лишь от предыдущего поколения N_t . Это справедливо для многих видов насекомых. Их взрослые особи живут непродолжительное время, достаточное для откладывания яиц, и к моменту появления на свет нового поколения (на стадии взрослой особи) предшествующее поколение прекращает свое существование. То же имеет место для некоторых видов зоопланктона, рыб, птиц. Про эти виды можно сказать, что поколения в них не перекрываются во времени. Опыт показывает, что в таких системах при малых численностях N растет от одной генерации к другой, а при высоких – падает. Это свойство в экономике проявляется как закон «бумов» и «спадов». В таких случаях функция $N_{t+1} = F(N_t)$ – одноэкстремальная функция и в зависимости от крутизны графика $F(N_t)$ в системе могут возникать различные режимы: монотонное и колебательное приближение к равновесию, колебательные изменения – циклы разной длины и квазистохастическое поведение – хаос.

Если поколения перекрываются – появляются дискретные возрастные группы (стадии развития). Для их описания обычно используются тоже дискретные, но более сложные матричные модели.

3.5. Уравнения с запаздыванием

В реальных системах всегда имеется некоторое запаздывание в регуляции численности, вызванное разными причинами. Например, развитие любой взрослой особи из оплодотворенного яйца требует определенного времени. Поэтому если какое-нибудь изменение внешних факторов, например, увеличение ресурсов, вызовет повышение продуктивности взрослых особей, то соответствующее изменение численности произойдет лишь по прошествии времени T . Это означает, что уравнение:

$$dx/dt = f(x),$$

где x – число взрослых особей в момент времени t , следует заменить уравнением:

$$dx/dt = f(x(t-T)).$$

Логистическое уравнение с запаздыванием может быть записано в виде:

$$dx(t)/dt = r \cdot x(t) \cdot (1 - x(t-T)/K).$$

Такого типа уравнения могут уже иметь колебательные решения. Например, простое линейное уравнение с запаздыванием:

$$dN(t)/dt = (-\pi/2 \cdot T) \cdot N(t-T)$$

имеет периодическое решение $N(t) = A \cdot \cos(\pi \cdot t/2 \cdot T)$.

Решение уравнений с запаздыванием демонстрирует замечательное разнообразие динамических режимов, в том числе колебания и динамический хаос, в зависимости от значений параметров системы. В технике хорошо известно, что запаздывание в регуляции системы может привести к возникновению колебаний переменных. Если система регулируется петлей обратной связи, в которой происходит существенная задержка, то весьма вероятно возникновение колебаний. (В экономике – причина бумов и спадов.) Если продолжительность задержки в петле обратной связи больше

собственного времени системы, могут возникнуть колебания с нарастающей амплитудой, нарушаются их период и фаза.

Принято считать, что малое запаздывание слабо сказывается на поведении системы. Однако в работах последних лет показано, что интуитивное представление о том, что чем больше запаздывание, тем больше его дестабилизирующий эффект, неправильно. В некоторых системах взаимодействующих видов оказалось, что малые времена запаздывания наиболее опасны для стабильности системы.

4. МОДЕЛИ, ОПИСЫВАЕМЫЕ СИСТЕМАМИ ДВУХ АВТОНОМНЫХ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫХ УРАВНЕНИЙ

4.1. Фазовая плоскость

Наиболее интересные результаты по качественному моделированию свойств биологических систем получены на моделях из двух дифференциальных уравнений, которые допускают качественное исследование с помощью метода фазовой плоскости. Рассмотрим систему двух автономных обыкновенных дифференциальных уравнений общего вида:

$$dx/dt = P(x, y), \quad dy/dt = Q(x, y),$$

где $P(x, y)$, $Q(x, y)$ – непрерывные функции, определенные в некоторой области G и имеющие в этой области непрерывные производные порядка не ниже первого. Область G может быть как неограниченной, так и ограниченной. Если переменные x , y имеют конкретный биологический смысл (концентрации веществ, численности видов), чаще всего область G представляет собой положительный квадрант правой полуплоскости. Концентрации веществ или численности видов также могут быть ограничены сверху объемом сосуда или площадью ареала обитания.

Переменные x , y во времени изменяются в соответствии с указанной системой уравнений, так что каждому состоянию системы соответствует пара

значений переменных (x, y) . Обратно, каждой паре переменных (x, y) соответствует определенное состояние системы.

Рассмотрим плоскость с осями координат, на которых отложены значения переменных x, y . Каждая точка M этой плоскости соответствует определенному состоянию системы. Такая плоскость носит название фазовой плоскости и изображает совокупность всех состояний системы. Точка $M(x, y)$ называется изображающей или представляющей точкой.

Пусть в начальный момент времени $t = t_0$ координаты изображающей точки $M_0(x(t_0), y(t_0))$. В каждый следующий момент времени t изображающая точка будет смещаться в соответствии с изменениями значений переменных $x(t), y(t)$. Совокупность точек $M(x(t), y(t))$ на фазовой плоскости, положение которых соответствует состояниям системы в процессе изменения во времени переменных $x(t), y(t)$ согласно уравнениям, называется фазовой траекторией.

Совокупность фазовых траекторий при различных начальных значениях переменных дает легко обозримый «портрет» системы. Построение фазового портрета позволяет сделать выводы о характере изменений переменных x, y без знания аналитических решений исходной системы уравнений.

Для изображения фазового портрета необходимо построить векторное поле направлений траекторий системы в каждой точке фазовой плоскости. Задавая приращение $\Delta t > 0$, получим соответствующие приращения Δx и Δy из выражений:

$$\Delta x = P(x, y) \cdot \Delta t, \Delta y = Q(x, y) \cdot \Delta t.$$

Направление вектора dy/dx в точке (x, y) зависит от знака функций $P(x, y), Q(x, y)$ и может быть задано таблицей.

Задача построения векторного поля упрощается, если получить выражение для фазовых траекторий в аналитическом виде. Для этого разделим второе из уравнений системы на первое:

$$dy/dx = Q(x, y)/P(x, y).$$

Решение этого уравнения $y = y(x, c)$, или в неявном виде $F(x, y) = c$, где c – постоянная интегрирования, дает семейство интегральных кривых – фазовых траекторий системы на плоскости x, y .

4.2. Метод изоклин

Для построения фазового портрета пользуются методом изоклин – на фазовой плоскости наносят линии, которые пересекают интегральные кривые под одним определенным углом. Уравнение изоклин: $dy/dx = Q(x, y)/P(x, y) = A$, где A – определенная постоянная величина. Значение A представляет собой тангенс угла наклона касательной к фазовой траектории и может принимать значения от $-\infty$ до $+\infty$.

Уравнение изоклин определяет в каждой точке плоскости единственную касательную к соответствующей интегральной кривой за исключением точки, где $P(x, y) = 0, Q(x, y) = 0$, в которой направление касательной становится неопределенным, так как при этом становится неопределенным значение производной. Эта точка является точкой пересечения всех изоклин — особой точкой. В ней одновременно обращаются в нуль производные по времени переменных x и y . Таким образом, в особой точке скорости изменения переменных равны нулю. Следовательно, особая точка дифференциальных уравнений фазовых траекторий соответствует стационарному состоянию системы, а ее координаты суть стационарные значения переменных x и y .

Особый интерес представляют главные изоклины (нуль-изоклины):

$dy/dx = 0, P(x, y) = 0$ – изоклина горизонтальных касательных

и

$dy/dx = \infty, Q(x, y) = 0$ – изоклина вертикальных касательных.

Построив главные изоклины и найдя точку их пересечения, координаты которой удовлетворяют условиям $P(x, y) = 0, Q(x, y) = 0$, мы найдем тем самым точку пересечения всех изоклин фазовой плоскости, в которой направление касательных к фазовым траекториям неопределенно. Это особая точка, которая соответствует стационарному состоянию системы. Система обладает столькими

стационарными состояниями, сколько точек пересечения главных изоклин имеется на фазовой плоскости.

Каждая фазовая траектория соответствует совокупности движений динамической системы, проходящих через одни и те же состояния и отличающихся друг от друга только началом отсчета времени. Таким образом, фазовые траектории системы – это проекции интегральных кривых в пространстве всех трех измерений x, y, t , на плоскость x, y .

Если условия теоремы Коши выполнены, то через каждую точку пространства x, y, t , проходит единственная интегральная кривая. То же справедливо, благодаря автономности, для фазовых траекторий: через каждую точку фазовой плоскости проходит единственная фазовая траектория.

4.3. Устойчивость стационарного состояния

Пусть система находится в состоянии равновесия. Тогда изображающая точка находится в одной из особых точек системы, в которых по определению:

$$dx/dt = 0, dy/dt = 0.$$

Устойчива или нет особая точка, определяется тем, уйдет или нет изображающая точка при малом отклонении от стационарного состояния. Применительно к системе из двух уравнений определение устойчивости выглядит следующим образом. *Состояние равновесия устойчиво, если для любой заданной области отклонений от состояния равновесия (ε) можно указать область $\delta(\varepsilon)$, окружающую состояние равновесия и обладающую тем свойством, что ни одна траектория, которая начинается внутри области δ , никогда не достигнет границы.*

Для большого класса систем – *грубых систем* – характер поведения которых не меняется при малом изменении вида уравнений, информацию о типе поведения в окрестности стационарного состояния можно получить, исследуя не исходную, а упрощенную линеаризованную систему. Но вначале надо рассмотреть линейную систему, состоящую из двух автономных обыкновенных дифференциальных уравнений.

4.4. Линейные системы

Рассмотрим систему двух линейных уравнений:

$$dx/dt = a \cdot x + b \cdot y,$$

$$dy/dt = c \cdot x + d \cdot y.$$

Здесь a, b, c, d – константы, x, y – координаты на фазовой плоскости. Общее решение будем искать в виде $x = K_1 \cdot \exp(\lambda \cdot t)$, $y = K_2 \cdot \exp(\lambda \cdot t)$. Подставим эти выражения в систему и сократим на $\exp(\lambda \cdot t)$:

$$\lambda \cdot K_1 = a \cdot K_1 + b \cdot K_2,$$

$$\lambda \cdot K_2 = c \cdot K_1 + d \cdot K_2.$$

Эта алгебраическая система уравнений с неизвестными K_1, K_2 имеет ненулевое решение лишь в том случае, если ее определитель, составленный из коэффициентов при неизвестных, равен нулю. Раскрывая этот определитель, получим характеристическое уравнение системы:

$$\lambda^2 - (a + d) \cdot \lambda + (a \cdot d - b \cdot c) = 0.$$

Пусть A – матрица, составленная из коэффициентов исходных уравнений:

$$A = \begin{vmatrix} a & b \\ c & d \end{vmatrix}.$$

Определитель (детерминант) этой матрицы будет равен: $\det(A) = a \cdot d - b \cdot c$, а след (трек) этой матрицы будет равен: $\text{tr}(A) = a + d$. Тогда характеристическое уравнение запишется в виде:

$$\lambda^2 - \text{tr}(A) \cdot \lambda + \det(A) = 0.$$

Корни этого уравнения находятся по формуле:

$$\lambda_{1,2} = \frac{\text{tr}(A)}{2} \pm \sqrt{\frac{\text{tr}^2(A)}{4} - \det(A)}.$$

Рассмотрим плоскость с прямоугольными декартовыми координатами $\text{tr}(A)$, $\det(A)$ и отметим на ней области, соответствующие тому или иному типу состояния равновесия, который определяется характером корней характеристического уравнения (Рис. 3).

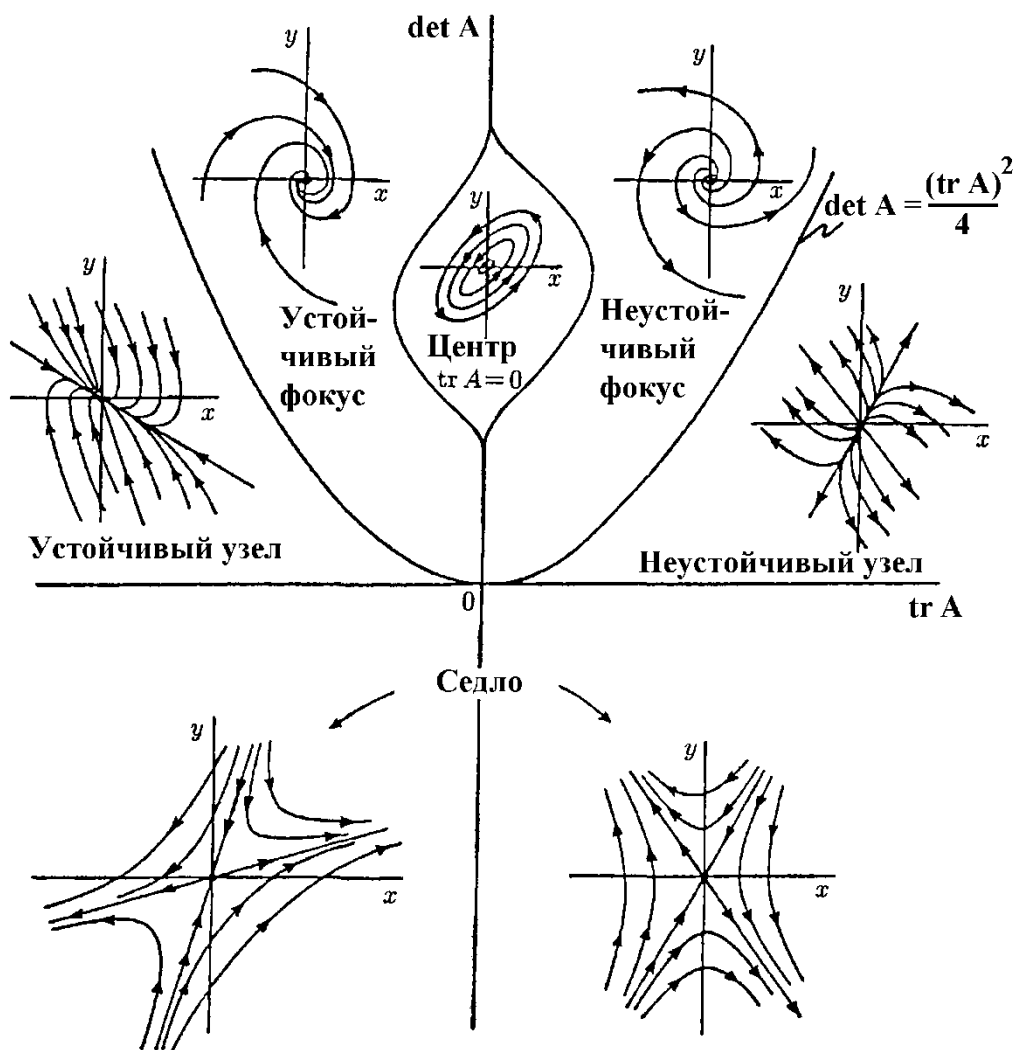


Рисунок 3. Бифуркационная диаграмма для системы линейных уравнений. A – матрица коэффициентов этой системы.

Условием устойчивости состояния равновесия будет наличие отрицательной действительной части у λ_1 и λ_2 . Необходимое и достаточное условие этого – выполнение неравенств $\text{tr}(A) < 0$, $\text{det}(A) > 0$. На диаграмме этому условию соответствуют точки, расположенные в левой верхней четверти плоскости параметров. Особая точка будет фокусом, если λ_1 и λ_2 комплексны. Этому условию соответствуют те точки плоскости, для которых $\text{det}(A) > \text{tr}^2(A)/4$. Точки полуоси $\text{tr}(A) = 0$, $\text{det}(A) > 0$ соответствуют состояниям равновесия типа центр. Аналогично, если λ_1 и λ_2 действительны, но разных

знаков, то особая точка будет седлом, это произойдет если $\det(A) < 0$, и т.д. В итоге мы получим диаграмму разбиения плоскости параметров $\det(A)$, $\text{tr}(A)$ на области, соответствующие различным типам состояния равновесия (Рис. 3).

Если коэффициенты линейной системы a , b , c , d зависят от некоторого параметра, то при изменении этого параметра будут меняться и величины $\text{tr}(A)$, $\det(A)$. При переходе через границы характер фазового портрета качественно меняется. Поэтому такие границы называются бифуркационными – по разные стороны от границы система имеет два топологически различных фазовых портрета и, соответственно, два разных типа поведения.

На диаграмме видно, как могут проходить такие изменения. Если исключить особые случаи – начало координат – то легко видеть, что седло может переходить в узел, устойчивый или неустойчивый при пересечении оси ординат. Устойчивый узел может перейти либо в седло, либо в устойчивый фокус и т.д. Отметим, что переходы устойчивый узел – устойчивый фокус и неустойчивый узел – неустойчивый фокус не являются бифуркационными, так как топология фазового пространства при этом не меняется.

При бифуркационных переходах меняется характер устойчивости особой точки. Например, устойчивый фокус через центр может переходить в неустойчивый фокус. Эта бифуркация называется бифуркацией Андронова-Хопфа по именам исследовавших ее ученых. При этой бифуркации в нелинейных системах происходит рождение предельного цикла, и система становится автоколебательной.

4.5. Исследование устойчивости стационарных состояний нелинейных систем второго порядка

Пусть биологическая система описывается системой двух автономных обыкновенных дифференциальных уравнений первого порядка общего вида:

$$dx/dt = P(x, y), \quad dy/dt = Q(x, y).$$

Стационарные значения переменных системы определяются из алгебраических уравнений:

$$P(x^*, y^*) = 0, Q(x^*, y^*) = 0.$$

Математический анализ поведения траекторий этой системы на фазовой плоскости связан с именами французского математика Анри Пуанкаре (1854-1912) и русского математика и механика Александра Михайловича Ляпунова (1857-1918). Ляпунов показал, что в большом числе случаев анализ устойчивости стационарного состояния нелинейной системы можно заменить анализом устойчивости системы, линеаризованной в окрестности стационарного состояния.

Рассмотрим характер поведения переменных при некотором небольшом отклонении системы от состояния равновесия. Введем вместо переменных x, y новые независимые переменные ξ, η , определив их как смещения относительно равновесных значений переменных:

$$x = x^* + \xi; y = y^* + \eta.$$

Подставив эти выражения в исходную систему, получим:

$$dx^*/dt + d\xi/dt = P(x^* + \xi, y^* + \eta); dy^*/dt + d\eta/dt = Q(x^* + \xi, y^* + \eta).$$

Здесь $dx^*/dt = dy^*/dt = 0$, так как x^*, y^* – координаты особой точки.

Предположим, что функции P и Q непрерывны и имеют непрерывные производные не ниже первого порядка. Тогда мы можем разложить правые части полученных уравнений в ряд Тейлора по переменным ξ, η :

$$d\xi/dt = P(x^*, y^*) + a \cdot \xi + b \cdot \eta + \text{нелинейные члены},$$

$$d\eta/dt = Q(x^*, y^*) + c \cdot \xi + d \cdot \eta + \text{нелинейные члены},$$

где $a = P'_x(x^*, y^*), b = P'_y(x^*, y^*), c = Q'_x(x^*, y^*), d = Q'_y(x^*, y^*)$.

Учтем, что по определению особой точки $P(x^*, y^*) = 0, Q(x^*, y^*) = 0$, и отбросим в уравнениях нелинейные члены. Получим систему линейных уравнений с постоянными коэффициентами – систему первого приближения:

$$d\xi/dt = a \cdot \xi + b \cdot \eta,$$

$$d\eta/dt = c \cdot \xi + d \cdot \eta.$$

Решение этой системы было рассмотрено ранее. Оно определяется корнями характеристического уравнения системы. Ляпунов показал, что в

случае, если оба корня имеют отличные от нуля действительные части, исследование уравнений первого приближения всегда дает правильный ответ на вопрос о типе устойчивости состояния равновесия в исходной системе. А именно:

- если оба корня имеют отрицательную действительную часть и, следовательно, все решения уравнений первого приближения затухают, то состояние равновесия устойчиво;

- если хотя бы один корень имеет положительную действительную часть, то есть система имеет нарастающие решения, то состояние равновесия неустойчиво.

Если действительные части обоих корней характеристического уравнения равны нулю или если один корень равен нулю, а другой отрицателен, то линеаризованные уравнения не дают ответа на вопрос об устойчивости состояния равновесия, и необходимо рассматривать члены более высокого порядка малости в разложении в ряд Тейлора.

В случае, когда оба корня характеристического уравнения имеют отличные от нуля действительные части (грубые системы), уравнение первого приближения определяют не только устойчивость стационарного состояния, но и характер фазовых траекторий в достаточно малой его окрестности. Как и в случае линейных уравнений, здесь возможны пять типов состояний равновесия: устойчивый узел, неустойчивый узел, устойчивый фокус, неустойчивый фокус и седло.

Грубым состояниям равновесия соответствуют все точки плоскости параметров, лежащие вне оси $\det(A) = 0$ и полуоси $\operatorname{tr}(A) = 0$, $\det(A) > 0$. Точкам оси $\det(A) = 0$ и полуоси $\operatorname{tr}(A) = 0$, $\det(A) > 0$ соответствуют негрубые состояния равновесия (негрубые особые точки). Их свойства могут быть изменены сколь угодно малыми изменениями правых частей исходных нелинейных уравнений за счет сколь угодно малых изменений функций $P(x, y)$, $Q(x, y)$ и их производных. Поэтому характер негрубых состояний равновесия (в частности,

устойчивость) уже не определяется значениями коэффициентов в правых частях уравнений первого приближения. В отличие от линейных систем, уже при небольших изменениях в правых частях содержащихся там нелинейных членов может произойти качественное изменение фазового портрета – бифуркация.

4.6. Метод функций Ляпунова исследования устойчивости стационарного состояния

При аналитическом исследовании устойчивости стационарного состояния часто используется метод подбора функции, линии уровня которой представляют собой замкнутые траектории – «ловушки» для фазовых траекторий системы. Этот метод применим к автономной системе уравнений n -го порядка

$$dx_1/dt = f_1(x_1, x_2, \dots, x_n),$$

$$dx_2/dt = f_2(x_1, x_2, \dots, x_n),$$

...

$$dx_n/dt = f_n(x_1, x_2, \dots, x_n),$$

где $f_i(0, 0, \dots, 0) = 0$ ($i = 1, 2, \dots, n$). Он состоит в непосредственном исследовании устойчивости ее стационарного состояния при помощи подходящим образом подобранной функции Ляпунова $V(x_1, x_2, \dots, x_n)$.

Метод основан на двух теоремах.

Теорема 1.

Если существует дифференцируемая функция $V(x_1, x_2, \dots, x_n)$, удовлетворяющая в окрестности начала координат следующим условиям:

а) $V(x_1, x_2, \dots, x_n) \geq 0$, причем $V(x_1, x_2, \dots, x_n) = 0$ лишь в начале координат;

б) $dV/dt = \Sigma(dV/dx_i) \cdot f_i(x_1, \dots, x_n) \leq 0$, причем $dV/dt = 0$ лишь при $x_1 = \dots = x_n = 0$;

то точка покоя системы устойчива.

Теорема 2.

Если существует дифференцируемая функция $V(x_1, x_2, \dots, x_n)$, удовлетворяющая в окрестности начала координат следующим условиям:

а) сколь угодно близко от начала координат имеются точки, в которых $V(x_1, x_2, \dots, x_n) > 0$;

б) $dV/dt = \sum(dV/dx_i) \cdot f_i(x_1, \dots, x_n) \geq 0$, причем $dV/dt = 0$ лишь при $x_1 = \dots = x_n = 0$;

то точка покоя системы неустойчива.

С доказательством этих теорем можно познакомиться в книге Л.Э. Эльсгольц «Теория дифференциальных уравнений» или в других учебниках по теории дифференциальных уравнений.

Общего метода построения функции Ляпунова не существует. Однако для линейных автономных систем ее следует искать в виде:

$$V = a \cdot x^2 + d \cdot y^2, \quad V = a \cdot x^4 + d \cdot y^4,$$

и т.п., подбирая надлежащим образом коэффициенты $a > 0$, $b > 0$. Для нелинейных систем a и b могут быть произвольных знаков.

Примеры.

1. Рассмотрим нелинейную систему:

$$dx/dt = -x + y, \quad dy/dt = 2 \cdot y^3 - x.$$

Выберем функцию Ляпунова: $V = x^2 + y^2$. Тогда:

$$dV/dt = 2 \cdot x \cdot (-x + y) + 2 \cdot y \cdot (-2 \cdot y^3 - x) = -2 \cdot (x^2 + 2 \cdot y^4).$$

Это выражение всегда отрицательно при $x, y \neq 0$, т. к. в скобках стоят четные степени. Следовательно, точка $(0, 0)$ устойчива.

2. Рассмотрим систему уравнений, описывающую конкуренцию видов, численности которых x и y . Каждый из видов размножается в соответствии с логистическим законом, а при встрече (произведения в правых частях уравнений), численность как одного, так и другого вида уменьшается.

$$dx/dt = x - x^2 - a \cdot x \cdot y, \quad dy/dt = \varepsilon \cdot (y - y^2 - b \cdot x \cdot y).$$

Исследуем ненулевое стационарное состояние, соответствующее сосуществованию видов:

$$x^* = (1 - a)/(1 - a \cdot b), y^* = (1 - b)/(1 - a \cdot b).$$

В. Вольтерра показал, что это стационарное состояние устойчиво для параметров системы $a > 0, b \leq 1$, построив функцию Ляпунова:

$$V(x, y) = x + y - (x^* + y^*) - x^* \cdot \ln(x/x^*) - y^* \cdot \ln(y/y^*).$$

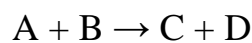
Ее производная отрицательна при малых значениях коэффициентов a, b и $x, y > 0$. Доказательство приведено в книге В. Вольтерра «Математическая теория борьбы за существование» (М., 1976).

5. ОСНОВЫ БИОХИМИЧЕСКОЙ КИНЕТИКИ

Рассмотрим теперь один из основных источников возникновения нелинейных моделей в биологии – модели биохимической кинетики.

5.1. Закон действующих масс. Порядок химической реакции

Важным понятием химической кинетики является скорость химической реакции. Эта величина определяет, как изменяется концентрация компонентов реакции с течением времени. Скорость химической реакции – величина всегда положительная, поэтому если она определяется по исходному веществу (концентрация которого убывает в процессе реакции), то полученное значение домножается на -1. Например, для реакции:



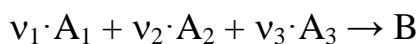
скорость можно выразить так:

$$v = dC/dt = -dA/dt.$$

В 1865 году Н.Н. Бекетовым и независимо в 1867 году К.М. Гульдбергом и П. Вааге был сформулирован закон действующих масс (кинетическое уравнение), согласно которому скорость химической реакции в каждый момент времени пропорциональна концентрациям реагентов, возведённым в некоторые степени. Реагентами называются вещества, молекулы которых вступают в реакцию и превращаются в некие иные молекулы (называемые

продуктами реакции). Так, для вышеприведенной реакции вещества А и В являются реагентами, а вещества С и D – продуктами.

В исходной формулировке К.М. Гульдберга и П. Вааге утверждалось, что скорость элементарной химической реакции пропорциональна произведению концентраций реагентов в степенях, равных стехиометрическим коэффициентам (ν) в уравнении реакции. То есть для реакции:



закон действующих масс может быть записан в виде кинетического уравнения вида:

$$v = k \cdot [A_1]^{\nu_1} \cdot [A_2]^{\nu_2} \cdot [A_3]^{\nu_3},$$

где v – скорость химической реакции, $[A_i]$ – концентрация вещества A_i , k – коэффициент пропорциональности, называемый константа скорости реакции. Константа скорости реакции представляет собой ненормированную вероятность того, что данная реакция произойдет при столкновении молекул реагентов. То есть мы не можем назвать величину этой вероятности, но при сравнении однотипных реакций можем утверждать, что вероятность взаимодействия молекул реагентов выше для той реакции, у которой константа скорости больше. Константа скорости реакции – величина размерная, ее размерность зависит от количества реагентов реакции.

Для сложных реакций в общем виде исходная формулировка закона действующих масс не верна. Тем не менее, многие сложные реакции условно можно рассматривать как ряд последовательных элементарных стадий с неустойчивыми промежуточными продуктами, формально эквивалентный переходу из начального состояния в конечное в «один шаг». Такие реакции называют формально простыми. Для формально простых реакций кинетическое уравнение может быть получено в виде:

$$v = k \cdot [A_1]^{n_1} \cdot [A_2]^{n_2} \cdot [A_3]^{n_3}$$

(для трех исходных веществ, аналогично приведенному выше уравнению). Здесь эмпирически находимые из экспериментов величины n_1 , n_2 и n_3

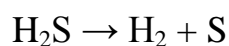
называются порядком реакции по веществам A_1, A_2, A_3 соответственно, а сумма $n = n_1 + n_2 + n_3$ называется общим (или суммарным) порядком реакции. n_1, n_2 и n_3 могут быть не равны стехиометрическим коэффициентам и не обязательно целочисленные. Порядок химической реакции по веществу совпадает со стехиометрическим коэффициентом реакции лишь в очень простых реакциях.

В подавляющем большинстве известных биохимических реакций порядок реакции по каждому веществу равен единице.

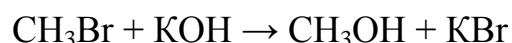
5.2. Молекулярность реакции

Молекулярность элементарной реакции – число частиц, которые, согласно экспериментально установленному механизму реакции, участвуют в элементарном акте химического взаимодействия.

Мономолекулярные реакции – реакции, в которых происходит химическое превращение одной молекулы (изомеризация, диссоциация и т.д.), например:



Бимолекулярные реакции – реакции, элементарный акт которых осуществляется при столкновении двух частиц (одинаковых или различных), например:



Тримолекулярные реакции – реакции, элементарный акт которых осуществляется при столкновении трех частиц, например:



Реакции с молекулярностью более трёх неизвестны.

Для элементарных реакций, проводимых при низких концентрациях исходных веществ, величины молекулярности и порядка реакции совпадают. Чётко определенной взаимосвязи между понятиями молекулярности и порядка реакции нет, так как порядок реакции характеризует кинетическое уравнение реакции, а молекулярность – механизм реакции.

5.3. Открытые системы

Биохимические реакции протекают в открытых системах, в которых всегда возможен как приток любых веществ извне, так и их отток вовне. С одной стороны это означает, что в биохимических реакциях почти никогда не действуют законы сохранения. Но с другой стороны именно за счет возможности притока и оттока концентрации многих веществ целенаправленно поддерживаются на постоянном уровне. Например, концентрация свободных ионов кальция в живых клетках тщательно поддерживается на низком уровне (около 100 наномоль/л) за счет откачки «лишнего» кальция вовне и в специальные «кальциевые депо». Это необходимо для нормального функционирования клеток, так как ионы кальция способны запускать множество внутриклеточных процессов, включая механизм «клеточной смерти», и допускаются лишь кратковременные ($10 \div 1000$ мс) возрастания концентрации ионов кальция во внутриклеточной среде. Также на постоянном уровне поддерживаются внутриклеточные концентрации ионов водорода и многих пептидов, участвующих в регулировке разных биохимических реакций.

Как правило, если не оговорено иное, «по умолчанию» предполагается, что концентрации веществ, обозначенных на кинетической схеме буквами из начала латинского алфавита (A, B, C, D ...), постоянны за счет работы клеточных регуляторов, концентрации же веществ, обозначенных на кинетической схеме буквами из окончания латинского алфавита (X, Y, Z), меняются произвольно.

5.4. Катализ, ферментативный катализ

Катализ – процесс, заключающийся в изменении скорости химических реакций в присутствии веществ, называемых катализаторами. Сами катализаторы при этом в реакции не вступают и не изменяются в ходе катализируемых реакций.

Положительным называют катализ, при котором скорость реакции возрастает, отрицательным (ингибированием) – при котором она убывает. Примером положительного катализа может служить процесс окисления аммиака на платине при получении азотной кислоты. Примером отрицательного – снижение скорости коррозии при введении в жидкость, в которой эксплуатируется металл, нитрита натрия, хромата и дихромата калия.

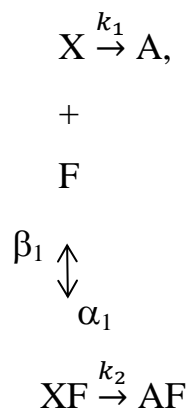
Положительный катализ встречается (и применяется) гораздо чаще, особенно в биохимии. Каталитические реакции – это реакции, протекающие практически только в присутствии катализаторов (в отсутствие катализаторов скорость таких реакций исчезающе мала).

Ферментативный катализ неразрывно связан с жизнедеятельностью организмов растительного и животного мира. Многие жизненно важные химические реакции, протекающие в клетке (что-то около десяти тысяч), управляются особыми органическими катализаторами, именуемыми ферментами или энзимами. Все известные ферменты представляют собой полипептиды, иногда с присоединенным к ним не-аминокислотными элементами.

Для некоторых ферментов установлены полный аминокислотный состав и последовательность расположения аминокислот в цепи, а также сложная пространственная структура. Но это все же очень часто не может помочь ответить на два главных вопроса: 1) почему ферменты так избирательны и ускоряют химические превращения молекул только вполне определенной структуры (которая обычно также известна); 2) каким образом фермент снижает энергетический барьер, то есть выбирает энергетически более выгодный путь, благодаря чему реакции могут протекать при обычной температуре.

Рассмотрим формальный механизм, с помощью которого фермент может менять скорость некоторой биохимической реакции. Пусть в среде протекает реакция превращения реагента X в продукт A, константа скорости этой реакции равна k_1 . Фермент F способен обратимо образовывать комплекс с реагентом X и

этот комплекс XF может превращаться в продукт AF со скоростью k_2 , α_1 и β_1 – константы скоростей образования и распада комплекса XF:



Вычислим зависимость эффективной константы скорости преобразования X в A $k_{эф}$ от концентрации фермента. Будем считать, что фермент находится в растворе длительное время, так что реакция комплексообразования ($X + F \leftrightarrow XF$) уже пришла в равновесие. Тогда «по вертикали» схемы $d[X]/dt = d[XF]/dt$, то есть $\alpha_1 \cdot [X] \cdot [F] = \beta_1 \cdot [XF]$. При этом общая концентрация реагента в обеих формах равна: $[X]_0 = [X] + [XF]$. Из двух последних равенств следует, что: $[X] = (\beta_1 / (\alpha_1 \cdot [F] + \beta_1)) \cdot [X]_0$, $[XF] = (\alpha_1 \cdot [F] / (\alpha_1 \cdot [F] + \beta_1)) \cdot [X]_0$.

Суммарная скорость синтеза продукта A в обеих формах равна: $d[A+AF]/dt = k_1 \cdot [X] + k_2 \cdot [XF] = ((\beta_1 \cdot k_1 + \alpha_1 \cdot [F] \cdot k_2) / (\alpha_1 \cdot [F] + \beta_1)) \cdot [X]_0 = k_{эф} \cdot [X]_0$. Логично, что при $[F] = 0$ $k_{эф} = k_1$, при $[F] \rightarrow \infty$ $k_{эф} \rightarrow k_2$. Зависимость $k_{эф}$ от $[F]$ представляет собой гиперболу.

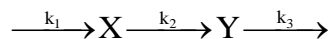
Если же предположить, что фермент F способен обратимо образовывать комплекс с комплексом XF и этот новый комплекс XFF может превращаться в продукт AFF со скоростью k_3 (α_2 и β_2 – константы скоростей образования и распада комплекса XFF), то суммарная скорость синтеза продукта A во всех формах будет равна: $d[A+AF+AFF]/dt = k_1 \cdot [X] + k_2 \cdot [XF] + k_3 \cdot [XFF]$. Если также предположить, что обе реакции комплексообразования ($X + F \leftrightarrow XF$ и $XF + F \leftrightarrow XFF$) уже пришли в равновесие, то с учетом $\alpha_1 \cdot [X] \cdot [F] = \beta_1 \cdot [XF]$, $\alpha_2 \cdot [XF] \cdot [F] = \beta_2 \cdot [XFF]$ и $[X]_0 = [X] + [XF] + [XFF]$ получим: $d[A+AF+AFF]/dt = ((\beta_1 \cdot \beta_2 \cdot k_1 + \alpha_1 \cdot \beta_2 \cdot [F] \cdot k_2 + \alpha_1 \cdot \alpha_2 \cdot [F]^2 \cdot k_3) / (\beta_1 \cdot \beta_2 + \alpha_1 \cdot \beta_2 \cdot [F] + \alpha_1 \cdot \alpha_2 \cdot [F]^2)) \cdot [X]_0 =$

$k_{эф} \cdot [X]_0$. Логично, что при $[F] = 0$ $k_{эф} = k_1$, при $[F] \rightarrow \infty$ $k_{эф} \rightarrow k_3$, $k_{эф} \approx k_2$ при «промежуточных» значениях $[F]$. Зависимость $k_{эф}$ от $[F]$ в данном случае представляет собой сложную нелинейную функцию.

5.5. Примеры

1. Система линейных химических реакций.

Вещество X притекает извне с постоянной скоростью, превращается в вещество Y и со скоростью, пропорциональной концентрации вещества Y , выводится из сферы реакции. Все реакции имеют первый порядок, за исключением притока вещества извне, имеющего нулевой порядок. Схема реакций имеет вид:



и описывается системой уравнений:

$$dx/dt = k_1 - k_2 \cdot x, \quad dy/dt = k_2 \cdot x - k_3 \cdot y.$$

Стационарные концентрации получим, приравняв правые части нулю:

$$x^* = k_1/k_2, \quad y^* = k_1/k_3.$$

Рассмотрим фазовый портрет системы. Разделим второе уравнение системы на первое.

$$dy/dx = (k_2 \cdot x - k_3 \cdot y)/(k_1 - k_2 \cdot x).$$

Это уравнение определяет поведение переменных на фазовой плоскости.

Уравнения изоклин вертикальных касательных:

$$dy/dx = \infty; \quad x = k_1/k_2.$$

Уравнения изоклин горизонтальных касательных:

$$dy/dx = 0; \quad y = k_1 \cdot x/k_3.$$

Особая точка (стационарное состояние) лежит на пересечении главных изоклин. Теперь определим, под каким углом пересекаются координатные оси интегральными кривыми. Если $x = 0$, то $dy/dx = (-k_3/k_1) \cdot y$. Таким образом, тангенс угла наклона касательной к интегральным кривым, пересекающим ось ординат $x = 0$, отрицателен в верхней полуплоскости (вспомним, что переменные x , y имеют значения концентраций, и поэтому нас интересует

только правый верхний квадрант фазовой плоскости). При этом величина тангенса угла наклона касательной увеличивается с удалением от начала координат.

Рассмотрим ось $y = 0$. В месте пересечения этой оси интегральными кривыми они описываются уравнением:

$$dy/dx = k_2 \cdot x / (k_1 - k_2 \cdot x).$$

При $0 < x < k_1/k_2$ тангенс угла наклона интегральных кривых, пересекающих ось абсцисс, положителен и увеличивается от нуля до бесконечности с увеличением x . Затем при дальнейшем увеличении тангенс угла наклона уменьшается по абсолютной величине, оставаясь отрицательным, и стремится к -1 при $x \rightarrow \infty$. Зная направление касательных к интегральным кривым на главных изоклинах и на осях координат, легко построить всю картину фазовых траекторий.

Характер устойчивости особой точки установим, пользуясь методом Ляпунова. Характеристическое уравнение системы имеет вид:

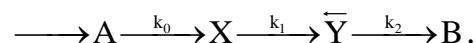
$$\lambda^2 + (k_2 + k_3) \cdot \lambda + k_2 \cdot k_3 = 0.$$

Корни этого уравнения

$$\lambda_{1,2} = (1/2) \cdot (-(k_2 + k_3) \pm \sqrt{(k_2 + k_3)^2 - 4 \cdot k_2 \cdot k_3})$$

оба действительны, так как дискриминант $D = (k_2 + k_3)^2 - 4 \cdot k_2 \cdot k_3 = (k_2 - k_3)^2$ положителен при любых значениях параметров. \sqrt{D} всегда меньше по модулю, чем $(k_2 + k_3)$, т.е. корни характеристического уравнения оба отрицательны. Следовательно, стационарное состояние системы представляет собой устойчивый узел. При этом концентрация вещества X стремится к стационарному состоянию всегда монотонно, концентрация вещества Y может проходить через \min или \max . Колебательные режимы в такой системе невозможны.

2. *Кинетические уравнения Лотки* (A.J. Lotka, Elements of Physical Biology, 1925). Лоткой была исследована гипотетическая химическая реакция:



Модель очень простая и служит хорошей иллюстрацией применения исследования устойчивости стационарного состояния системы методом линеаризации.

Пусть в некотором объеме находится в избытке вещество А. Молекулы А с некоторой постоянной скоростью k_0 превращаются в молекулы вещества Х. Вещество Х может превращаться в вещество Y, причем скорость этой реакции тем больше, чем больше концентрация вещества Y, – автокаталитическая реакция. В схеме это отражено обратной стрелкой над символом Y. Молекулы Y, в свою очередь, необратимо распадаются, в результате образуется вещество В. Запишем систему уравнений, описывающих реакцию:

$$dx/dt = k_0 - k_1 \cdot x \cdot y, \quad dy/dt = k_1 \cdot x \cdot y - k_2 \cdot y.$$

Здесь x , y – концентрации химических компонентов. Рассмотрим стационарное решение системы $dx/dt = 0$, $dy/dt = 0$. Из этих условий получим систему алгебраических уравнений, связывающих равновесные концентрации x^* , y^* , координаты особой точки будут:

$$x^* = k_2/k_1, \quad y^* = k_0/k_2.$$

Исследуем устойчивость этого стационарного состояния методом Ляпунова. Введем новые переменные ξ , η , характеризующие отклонения переменных от равновесных концентраций x^* , y^* : $x = x^* + \xi$; $y = y^* + \eta$. Линеаризованная система в новых переменных имеет вид:

$$d\xi/dt = -k_2 \cdot \xi - (k_1 \cdot k_0/k_2) \cdot \eta, \quad d\eta/dt = (k_1 \cdot k_0/k_2) \cdot \xi.$$

Отметим, что величины отклонений от стационарных значений переменных ξ , η могут менять знак, в то время как исходные переменные x , y , являющиеся концентрациями, могут быть только положительными.

Запишем характеристическое уравнение линеаризованной системы:

$$\lambda^2 + \lambda \cdot (k_1 \cdot k_0/k_2) + (k_1 \cdot k_0) = 0.$$

Корни характеристического уравнения:

$$\lambda_{1,2} = \frac{1}{2} \cdot \left[-\frac{k_1 \cdot k_0}{k_2} \pm \sqrt{\left(\frac{k_1 \cdot k_0}{k_2}\right)^2 - 4 \cdot k_0 \cdot k_1} \right].$$

При $4 \cdot k_2^2 > k_0 \cdot k_1$ подкоренное выражение отрицательно, и особая точка — фокус, при обратном соотношении — узел. И в том, и в другом случае особая точка устойчива, так как действительная часть обоих корней характеристического уравнения отрицательна.

Таким образом, в описанной выше химической реакции возможны разные режимы изменения переменных в зависимости от соотношения величин констант скоростей. Если $4 \cdot k_2^2 > k_0 \cdot k_1$, имеют место затухающие колебания концентраций компонентов, при обратном соотношении — бесколебательное приближение концентраций к стационарным.

Ясно, что в действительности такая система реализоваться не может, так как в ней при $t \rightarrow \infty$ концентрация вещества В стремится к бесконечности. Однако система, подобная системе реакций Лотки, может представлять собой фрагмент более сложной химической системы. Исследованные нами уравнения правильно описывают поведение компонентов x и y , если приток вещества x (скорость его постоянна и равна k_0) осуществляется из большого «резервуара», а отток вещества y — в большой «резервуар» (значение V очень велико). При этих предположениях на малых промежутках времени (по сравнению с временем существенного изменения заполненности емкости V) наше рассмотрение является вполне правомерным.

3. *Модель Вольтерра.* В качестве третьего примера рассмотрим классическую модель взаимодействия видов, которая впервые была предложена В. Вольтерра в тридцатые годы XX века для объяснения периодических изменений числа особей, так называемую вольтерровскую модель «хищник-жертва».

Пусть в некотором замкнутом районе живут хищники и жертвы, например, зайцы и волки. Зайцы питаются растительной пищей, имеющейся всегда в достаточном количестве. Волки могут питаться лишь зайцами. Обозначим число зайцев (жертв) x , а число волков (хищников) — y . Так как количество пищи у зайцев неограниченно, мы можем предположить, что они размножаются со скоростью, пропорциональной их числу: $\epsilon_x \cdot x$. Если

рождаемость зайцев превышает их смертность, $\varepsilon_x > 0$, то это выражение соответствует автокаталитической реакции первого порядка.

Пусть убыль зайцев пропорциональна вероятности встречи зайца с волком, т.е. пропорциональна произведению численностей $x \cdot y$. Можно предположить по аналогии с бимолекулярными реакциями, где вероятность появления новой молекулы пропорциональна вероятности встречи двух молекул, что и количество волков нарастает тем быстрее, чем чаще происходят их встречи с зайцами, а именно, пропорционально $x \cdot y$.

Кроме того, имеет место процесс естественной смертности волков, причем скорость смертности пропорциональна их количеству.

Эти рассуждения приводят к системе уравнений для изменений численности зайцев-жертв x и волков-хищников y :

$$dx/dt = \varepsilon_x \cdot x - \gamma_x \cdot x \cdot y, \quad dy/dt = \gamma_y \cdot x \cdot y - \varepsilon_y \cdot y.$$

Покажем, что эта система уравнений имеет на фазовой плоскости ненулевую особую точку типа центр. Координаты этой особой точки (x^*, y^*) легко найти, приравняв правые части уравнений системы нулю. Это дает стационарные ненулевые значения:

$$x^* = \varepsilon_y / \gamma_y, \quad y^* = \varepsilon_x / \gamma_x.$$

Так как все параметры положительны, точка (x^*, y^*) расположена в положительном квадранте фазовой плоскости. Линеаризация системы вблизи этой точки дает следующее:

$$d\xi/dt = -(\varepsilon_y \cdot \gamma_x / \gamma_y) \cdot \eta, \quad d\eta/dt = (\varepsilon_x \cdot \gamma_y / \gamma_x) \cdot \xi.$$

Здесь ξ, η – отклонения x, y численностей от их стационарных значений x^*, y^* . Характеристическое уравнение линеаризованной системы $\lambda^2 + \varepsilon_x \cdot \varepsilon_y = 0$ имеет чисто мнимые корни. Таким образом, исследование системы показывает, что траектории вблизи особой точки являются концентрическими эллипсами, а сама особая точка – центром. Как мы уже отмечали ранее, особая точка типа центр устойчива по Ляпунову, но не асимптотически. Это проявляется в том, что при сдвиге изображающей точки ближе к особой или

дальше от нее не происходит возврата к прежней траектории, а возникает новое устойчивое колебание иной амплитуды. В дальнейшем мы рассмотрим модели, описывающие устойчивые колебательные режимы, и покажем, что на фазовой плоскости такие асимптотически устойчивые периодические движения описываются предельными циклами.

Рассматриваемая модель Вольтерра и вдали от особой точки имеет замкнутые траектории, хотя форма этих траекторий уже отличается от эллипсоидальной и определяется параметрами системы. Изменения численности жертвы и хищника во времени представляют собой колебания, причем колебания численности хищника отстают по фазе от колебаний жертв.

В литературе имеются данные о колебаниях численности пушных зверей по данным компании Гудзонова залива о числе заготовленных шкурок. Во всех классических учебниках в течение многих лет колебательный характер этих изменений приводили как подтверждение гипотез, положенных в основу модели Вольтерра, которую мы только что рассмотрели. Действительно, периоды колебаний численности зайцев (жертв) и рысей (хищников) примерно одинаковы и составляют порядка 9-10 лет. При этом максимум численности зайцев опережает, как правило, максимум численности рысей на один год. Можно полагать, что мы видим регулярные колебания, осложненные случайными факторами, связанными с погодой и проч. Однако возможна и другая интерпретация этих данных наблюдений на основе моделей детерминированного хаоса.

Серьезным недостатком рассмотренной модели Вольтерра является неустойчивость решений по отношению к малым случайным воздействиям, приводящим к изменению переменных. Кроме того, в силу «негрубости» этой системы произвольно малое изменение вида правых частей уравнений (величин параметров системы) приведет к изменению типа особой точки и, следовательно, к изменению характера фазовых траекторий. Поскольку природные системы подвергаются огромному количеству случайных воздействий, реалистическая модель должна быть по отношению к ним

устойчивой. Поэтому негрубые системы не могут давать адекватное описание природных явлений. Различные модификации рассмотренной нами системы, изученные самим Вольтерра и другими авторами, лишены этих недостатков. Здесь мы остановимся на модели, которая учитывает самоограничение в росте обеих популяций. На ее примере видно, как может меняться характер решений при изменении параметров системы.

Итак, рассмотрим систему:

$$dx/dt = \varepsilon_x \cdot x - \gamma_x \cdot x \cdot y - \delta_x \cdot x^2, \quad dy/dt = \gamma_y \cdot x \cdot y - \varepsilon_y \cdot y - \delta_y \cdot y^2.$$

Новые квадратичные члены системы отражают тот факт, что численность популяции жертв не может расти до бесконечности даже в отсутствие хищников в силу ограниченности пищевых ресурсов, ареала существования и проч. Такие же «самоограничения» накладываются на популяцию хищников.

Система имеет два стационарных решения: нулевое и ненулевое. Анализ показывает, что нулевое решение представляет собой неустойчивый узел, а ненулевое решение при разных соотношениях параметров представляет собой либо устойчивый фокус, либо устойчивый узел. И в том, и в другом случае стационарное состояние асимптотически устойчиво и решение устойчиво к малым изменениям правых частей уравнений. Таким образом, самоограничение популяции приводит к устойчивости ее численности.

6. ЧИСЛЕННОЕ РЕШЕНИЕ СИСТЕМ ОБЫКНОВЕННЫХ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫХ УРАВНЕНИЙ

К сожалению, крайне редко решение получающейся в ходе построения модели биологического объекта системы дифференциальных уравнений может быть выражено через элементарные функции. Как правило, это случается в классических модельных ситуациях, уже давно и хорошо изученных в теоретическом плане. Также и описанные в главах 2 и 4 методы анализа применимы далеко не всегда: они неприменимы для негрубых систем, для

систем неавтономных дифференциальных уравнений (включающих независимую переменную в явном виде) и для систем размерности более двух (для систем бóльших размерностей также есть некоторые методы анализа, но они весьма сложны в применении). Однако любая в принципе разрешимая система дифференциальных уравнений может быть решена численно, для этого необходимо использовать специализированные математические компьютерные программы. Число таких программ велико, в качестве наиболее применимых можно назвать Matlab, Scilab, Mathcad, Mathematica и Maple. Синтаксис этих программ различен, но во всех них требуется задать координаты начальной точки в фазовом пространстве системы, выписать уравнения, позволяющие вычислять производные во всех точках фазового пространства, задать диапазон значений независимой переменной, на котором требуется получить решение, и шаг изменения этой переменной.

Недостатком численного решения является то, что мы получаем только одно решение, стартующее из конкретной начальной точки и при заданных численных значениях параметров. При этом не исключено, что решения, стартующие из других начальных точек и/или при иных значениях параметров могут демонстрировать принципиально иной тип поведения.

6.1. Задача Коши

Задача Коши заключается в решении системы обыкновенных дифференциальных уравнений первого порядка, представляемой в виде:

$$dy_i/dx = F_i(x, y_1, \dots, y_N), i = 1 \div N.$$

Решение этой системы сводится к нахождению зависимостей (интегральных кривых) $y_1(x)$, $y_2(x)$, ... $y_N(x)$, проходящих через точки, заданные начальными условиями (x^0, y_1^0) , (x^0, y_2^0) ... (x^0, y_N^0) . Разумеется, задача Коши не всегда имеет решение, это зависит от свойств функций F_i . Простейшее легко проверяемое условие такого рода гласит: если все F_i непрерывны по совокупности переменных, дифференцируемы по y_i и все производные $\partial F_i/\partial y_i$ ограничены, то задача Коши однозначно разрешима в некоторой окрестности

начальной точки. Более подробно условия существования и единственности решения задачи Коши можно посмотреть в любом учебнике по теории обыкновенных дифференциальных уравнений.

6.2. Сведение дифференциального уравнения высшего порядка к системе дифференциальных уравнений первого порядка

Любое дифференциальное уравнение высшего порядка может быть сведено к системе дифференциальных уравнений первого порядка за счет введения дополнительных переменных. Так уравнение n -го порядка вида:

$$y^{(n)} = F(x, y, y', y'', \dots, y^{(n-1)})$$

может быть сведено к системе первого порядка:

$$dy/dx = y_1,$$

$$dy_1/dx = y_2,$$

...

$$dy_{n-2}/dx = y_{n-1},$$

$$dy_{n-1}/dx = F(x, y, y_1, y_2, \dots, y_{n-1}).$$

Таким образом, одно дифференциальное уравнение n -го порядка превращается в n дифференциальных уравнений первого порядка. Аналогичным образом можно понизить до первого порядок системы дифференциальных уравнений n -го порядка – за счет увеличения количества уравнений в системе. Поэтому практически все методы численного решения разрабатывались для систем дифференциальных уравнений первого порядка – предполагается, что сведение к первому порядку уже произведено.

6.3. Метод Эйлера-Коши

Этот метод (иногда называется просто методом Эйлера) – простейший метод для численного решения систем дифференциальных уравнений. Он реализуется следующими рекуррентными формулами:

$$x_i = x_0 + h \cdot i,$$

$$y_{ji} = y_{j(i-1)} + h \cdot F_j(x_{i-1}, y_{1(i-1)}, y_{2(i-1)}, \dots, y_{N(i-1)}),$$

здесь $j = 1 \div N$ номер уравнения, i – номер шага решения, h – шаг по независимой переменной x , (x_0, y_0) – начальная точка расчетов в фазовом пространстве системы. Шаги повторяются до тех пор, пока x не достигнет требуемого конечного значения x_f (численное решение всегда осуществляется на конечном промежутке по независимой переменной x $[x_0, x_f]$).

Геометрический смысл метода Эйлера-Коши очевиден: для нахождения значения переменной y в следующей точке реальная зависимость $y(x)$ заменяется на линейную, причем вычисленное значение производной задает тангенс угла наклона этой прямой к оси x (Рис. 4).

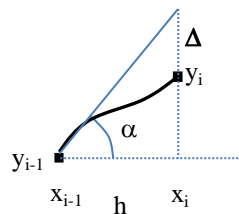


Рисунок 4. Геометрический смысл метода Эйлера-Коши. $\text{tg}(\alpha) = F(x_{i-1}, y_{i-1})$.

Жирная черная линия – реальная зависимость $y(x)$, Δ – ошибка вычисления.

Этот метод обладает большой погрешностью, которая пропорциональна h^2 , и может систематически накапливать ошибки, поэтому на практике он почти не используется. Преимущества метода – простота и геометрическая наглядность.

6.4. Метод Адамса. Метод Рунге-Кутты

Каждый из методов представляет собой реально целую группу методов (модификаций), объединенных общей идеей.

Идея явного метода Адамса заключается в аппроксимации $F(x, y)$ на отрезке $[x_{i-1}, x_i]$ полиномом, построенным по $q+1$ предшествующей точке – точкам $x_{i-1}, x_{i-2}, \dots, x_{i-q-1}$. Чем больше значение q тем точнее метод, но вначале необходимо как-то вычислить $q+1$ начальные точки. Первую точку обычно вычисляют методом Эйлера-Коши, каждую следующую – методом Адамса

более низкого порядка. Если известны координаты $q+1$ предшествующей точки, следующая точка вычисляется по формулам:

$$x_i = x_{i-1} + h,$$

$$y_{j,i} = y_{j,(i-1)} + h \cdot \sum_{k=1}^{q+1} \lambda_k \cdot F_j(x_{i-k}, y_{1,(i-k)}, y_{2,(i-k)} \dots, y_{N,(i-k)}),$$

где λ_k – квадратурные коэффициенты. Очевидно, что при $q = 0$ в качестве частного случая получается уже известная нам формула Эйлера-Коши (в этом случае $\lambda = 1$). Значения квадратурных коэффициентов для q от 1 до 3 приведены в таблице.

q	λ_k			
1	3/2	-1/2		
2	23/12	-16/12	5/12	
3	55/24	-59/24	37/4	-9/24

Методы Адамса (в разных формах, которые легко найти в справочниках) весьма устойчивы, погрешность их вычислений пропорциональна h^{q+2} . Достоинство многошаговых методов Адамса при решении обыкновенных дифференциальных уравнений заключается в том, что в каждом узле рассчитывается только одно значение функции $F(x, y)$. К недостаткам можно отнести невозможность старта многошагового метода из единственной начальной точки, так как для вычислений необходимо знание значения функции в $q+1$ узле. Другой проблемой является невозможность изменения шага в процессе решения, что легко реализуется в одношаговых методах.

Практически наиболее употребимыми являются одношаговые методы Рунге-Кутты, сочетающие простоту использования и высокую точность. При использовании этих методов производная вычисляется в $q+1$ точке, но все эти точки принадлежат промежутку $[x_{i-1}, x_i]$. При этом очередная точка вычисляется по формулам:

$$x_i = x_{i-1} + h,$$

$$y_{j,i} = y_{j,(i-1)} + \sum_{k=1}^{q+1} \omega_k \cdot F_{jk},$$

$$F_{j,1} = h \cdot F_j(x_{i-1}, y_{j,(i-1)}),$$

$$F_{j,2} = h \cdot F_j(x_{i-1} + c_2 \cdot h, y_{j,(i-1)} + a_{2,1} \cdot F_{j,1}),$$

...

$$F_{j,q+1} = h \cdot F_j(x_{i-1} + c_{q+1} \cdot h, y_{j,(i-1)} + a_{q+1,1} \cdot F_{j,1} + a_{q+1,2} \cdot F_{j,2} + \dots + a_{q+1,q} \cdot F_{j,q}).$$

Коэффициенты ω_k , c_k , $a_{k,m}$ определяются из требования, чтобы погрешность метода имела возможно более высокий порядок малости в сравнении с шагом h . Конкретные значения коэффициентов для разных вариантов метода Рунге-Кутты можно найти в справочниках, погрешность их вычислений пропорциональна h^{q+1} .

Наиболее распространенным на практике является метод Рунге-Кутты 4 порядка, его часто называют просто методом Рунге-Кутты, не упоминая о существовании других разновидностей метода.

При использовании этого метода очередная точка вычисляется по формулам:

$$x_i = x_{i-1} + h,$$

$$y_{j,i} = y_{j,(i-1)} + (F_{j,1} + 2 \cdot F_{j,2} + 2 \cdot F_{j,3} + F_{j,4})/6,$$

$$F_{j,1} = h \cdot F_j(x_{i-1}, y_{j,(i-1)}),$$

$$F_{j,2} = h \cdot F_j(x_{i-1} + h/2, y_{j,(i-1)} + F_{j,1}/2),$$

$$F_{j,3} = h \cdot F_j(x_{i-1} + h/2, y_{j,(i-1)} + F_{j,2}/2),$$

$$F_{j,4} = h \cdot F_j(x_{i-1} + h, y_{j,(i-1)} + F_{j,3}),$$

Существует еще множество методов численного решения систем обыкновенных дифференциальных уравнений, все они приводятся в соответствующих справочниках. В каждой из вышеупомянутых компьютерных программ уже «зашит» один из методов решения и все, что требуется при их использовании, это синтаксически правильно обратиться к подпрограмме решения систем обыкновенных дифференциальных уравнений.

7. МЕЖКЛЕТОЧНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

В данном разделе рассмотрена в качестве примера одна из возможных моделей реальной биологической системы – синапс химического типа.

7.1. Многоклеточный организм, необходимость информационных потоков

Любой многоклеточный организм состоит из громадного количества живых клеток, принадлежащих к разным типам. В ходе функционирования многоклеточного организма постоянно возникает необходимость обмена информацией между клетками с целью синхронизации их действий по достижению общей цели. Решение этой задачи в большинстве многоклеточных организмов «поручено» особому типу клеток, которые называются нейронами или нервными клетками. Нейроны посылают сигналы друг другу и другим типам клеток и таким образом управляют всеми действиями организма. Логично, что нейроны обладают некоторыми структурными, физиологическими и биохимическими особенностями, позволяющими им реализовать эту управляющую функцию. Эти особенности описаны в разделе 7.3, но прежде чем перейти к их описанию, рассмотрим общее электрофизиологическое свойство ВСЕХ живых клеток любого многоклеточного организма – наличие в них потенциала покоя.

7.2. Потенциал покоя

Чем живая клетка отличается от мертвой? Наверное, много чем, но с точки зрения электрофизиологии прежде всего – именно наличием потенциала покоя. Пока клетка жива, внутренняя поверхность клеточной мембраны имеет потенциал около -65 мВ (-45 ÷ -90, зависит от типа клеток) относительно внешней ее поверхности. Существование потенциала покоя обусловлено особыми свойствами клеточных мембран. Вообще говоря, в клетке есть разные типы мембран. Прежде всего – плазматическая мембрана, покрывающая клетку снаружи и стоящая «на границе» между клеткой и окружающей ее средой.

Кроме того, есть разные типы внутриклеточных мембран – ядерная, эндо- или саркоплазматического ретикулума и органелл (например, митохондрий). В действительности эти мембраны тесно соприкасаются, так что клетка – не «мешочек с жидкостью», а, скорее, «губка». Все эти мембраны имеют разный состав и строение, для рассматриваемого нами вопроса важна только плазматическая мембрана.

«Несущим элементом» биомембран являются липиды. По массе липиды составляют от 6% (у прокариотов) до 80% (в клетках нейроглии) клеточной мембраны, но чаще всего от 15 до 50%. В основном это фосфолипиды ($\approx 2/3$) и стероиды ($\approx 1/3$), совсем немного гликолипидов. Хотя необходимо подчеркнуть, что состав липидов в разных клетках ОЧЕНЬ разнообразен. Толщина липидного бислоя биомембраны $5 \div 10$ нм, толщина каждой конкретной мембраны зависит от ее состава и состояния.

Одна из функций плазматической мембраны – барьерная и для очень многих веществ прохождение липидного бислоя – гигантская проблема. Например, для ионов. Электрическое сопротивление липидного бислоя громадное $\sim 10^7 \div 10^8$ Ом на 1 см^2 , содержание заряженных ионов в липидном бислое в 10^{12} раз меньше, чем в окружающем электролите. Это значит, что для ионов липидная мембрана практически непроницаема. Также непроницаема она для многих органических веществ. В то же время, для каждой клетки жизненно важен обмен веществом с окружающей средой.

Конечно, есть вещества, для которых прохождение липидной мембраны не проблема – это амфифильные вещества, растворимые и в воде, и в липидах. Например, оксид азота, который синтезируется во многих клетках и важная роль которого как клеточного посредника выяснена относительно недавно, перекись водорода, спирты.

В плазматической мембране имеются также нелипидные компоненты, как примыкающие, так и находящиеся внутри или «пронзающие» мембрану. В основном это белки (есть небольшое количество углеводов, но они не играют роли в рассматриваемом нами вопросе). Белок вообще главная «рабочая

лошадь» клетки – за счет его уникальной структуры. Каждый белок имеет первичную структуру – последовательность составляющих его аминокислот, вторичную спиральную структуру и еще третичную глобулярную структуру, от которой и зависит его активность. И вот эта последняя структура у белка может меняться при некоторых воздействиях. У белка много заряженных групп, но при «сворачивании» в глобулу белок может либо убрать их внутрь (и тогда он будет липофилен), либо выставить наружу (и он станет гидрофилен). Белок может это все поменять в любой момент или сделать одну свою часть (а белок – ОЧЕНЬ большая молекула!) липофильной, другую – гидрофильной. На Рис. 5 мы видим белки, частично или полностью погруженные в липидный бислой или «пронизывающие» его (заштрихована липофильная часть белка). Обратите внимание, в последнем случае белок автоматически стабилизируется в таком положении поперек мембраны, при отклонениях он «заталкивается» на место. Размеры небольших белков 2÷5 нм, «пронизывающих» – примерно 5 нм в диаметре и до 25 нм длиной (поперек мембраны).

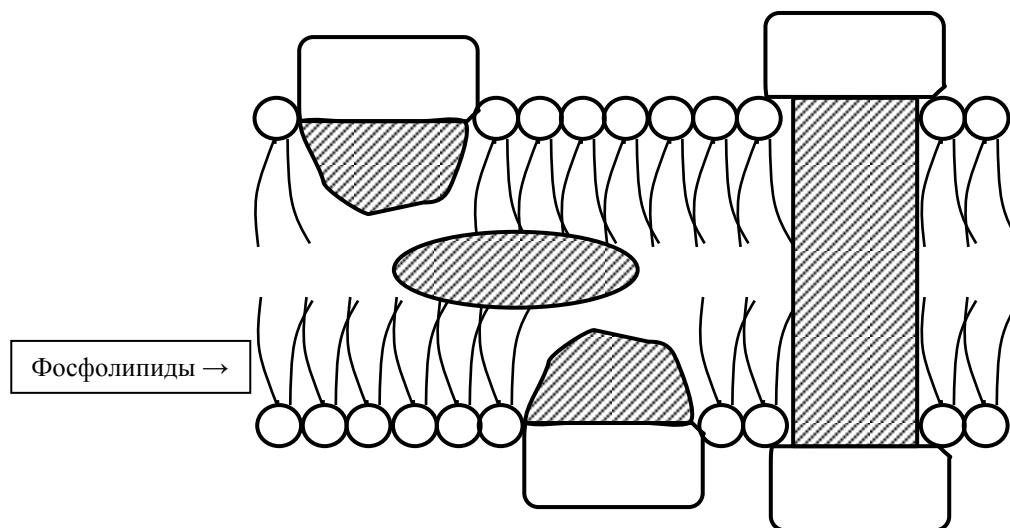


Рисунок 5. Белки, частично или полностью погруженные в липидный бислой или «пронизывающие» его (заштрихована липофильная часть белка).

Мембранные белки имеют самые разные функции. Например, среди них есть белки-маркеры (позволяющие опознать клетку), белки-якоря (структурные белки, к ним крепятся другие элементы), белки-каналы (способные при некоторых условиях пропускать молекулы, неспособные пройти через липидный бислой), белки-рецепторы (активирующие некие элементы внутри клетки в ответ на взаимодействие с веществом вовне), белки-переносчики и т.д. и т.п.

В 1902 г. Юлиус Бернштейн выдвинул первую удовлетворительную гипотезу о происхождении потенциала покоя в нервных и мышечных волокнах (и, кстати, совершенно неудовлетворительную гипотезу о происхождении потенциалов действия, опровергнутую позднее Ходжкиным и Хаксли). Какие же свойства ЖИВОЙ плазматической мембраны согласно этой гипотезе (теперь, впрочем, можно считать ее уже теорией) позволяют клетке создавать потенциал покоя? Таких свойств два.

1. Способность плазматической мембраны создавать и поддерживать градиент концентраций основных ионов между внутри- и внеклеточной средой. На нижеследующей таблице приведены данные для мышечной клетки, у всех клеток градиент примерно такой же.

Ионы	Концентрация в саркоплазме (ммоль)	Концентрация вне клетки (ммоль)
K^+	140	2.5
Na^+	10	120
Cl^-	3-4	120
Ca^{2+}	< 0.001	2
A^- (полипептиды)	140	0

В принципе, все ионы играют какую-то роль в создании потенциала покоя (и потенциала действия у электровозбудимых клеток), но главных для этого процесса ионов два – K^+ и Na^+ . Во всех клетках специальный Na-K насос (или Na-K АТФаза) осуществляет постоянную перекачку ионов K^+ и Na^+ ПРОТИВ градиента концентраций с затратой энергии АТФ. Итогом работы Na-K насоса является то, что внутри клетки много K^+ и мало Na^+ , снаружи наоборот. Но одного градиента концентрации ионов недостаточно для возникновения потенциала покоя, необходимо еще, чтобы выполнялось условие 2:

2. Клеточная мембрана должна быть проницаема для ионов, как минимум хотя бы для K^+ . И эту проницаемость обеспечивают вышеупомянутые белки – ионные каналы, очень важный класс белков.

Здесь следует сказать несколько слов о ионных каналах. Это само по себе громадная тема, упомянем пока только то, что нужно нам в нашем рассмотрении. Белки – ионные каналы «пронизывают» мембрану насквозь и способны при некоторых условиях открывать внутри себя канал, пропускающий ионы сквозь клеточную мембрану. Эти каналы могут быть различны в отношении их селективности и способа активации.

Через неселективные каналы (называются также мембранными порами) могут идти любые более-менее подходящие по размеру ионы и даже мелкие незаряженные молекулы.

Селективные каналы могут быть строго селективными, пропускающими практически только один вид ионов, либо нестрого селективными (например, катионными или анионными). Селективность достигается за счет конфигурации электрического поля в канале. Мы будем далее говорить только о селективных K- и Na-каналах.

По способу активации различают три типа каналов.

Стохастические – открываются случайным образом, практически неуправляемы, обеспечивают базовую проводимость биомембран для ионов. Именно K^+ – и частично Na^+ – стохастические каналы являются главным источником потенциала покоя живых клеток.

Потенциалзависимые – открываются при деполяризации (или гиперполяризации) мембран и служат в основном для генерации электрической активности – т.е. потенциалов действия – в нейронах и мышечных клетках.

И, наконец, лигандзависимые – открываются в ответ на посадку на «внешнюю» часть определенных веществ (агонистов). То есть эти каналы являются одновременно и рецепторами и их называют также ионотропными рецепторами или рецепторно-канальными комплексами.

Итак, для того чтобы на мембране поддерживалась разность потенциалов, необходимо как минимум разное содержание ионов K^+ внутри и снаружи клетки и некоторая (не очень большая) проницаемость плазматической мембраны для этих ионов. С помощью уравнения Нернста можно рассчитать для этого случая равновесный трансмембранный потенциал для K^+ , который и определяет значение потенциала покоя. Это уравнение имеет вид:

$$E_K = \frac{R \cdot T}{z \cdot F} \cdot \ln \frac{K_o}{K_i},$$

где E_K – калиевый равновесный потенциал, т.е. такая трансмембранная разность потенциалов, при которой нет преобладающего перехода ионов калия через мембрану в каком-то одном направлении, так что система находится в равновесии; K_o и K_i – концентрация калия снаружи и внутри клетки соответственно; R – универсальная газовая постоянная; T – абсолютная температура; z – валентность иона; F – постоянная Фарадея. При 20 °С E_K -75 мВ.

Однако это уравнение никак не проясняет сути процесса возникновения потенциала покоя. Для понимания этой сути рассмотрим протекающие на плазматической мембране процессы при наличии созданного насосами градиента K^+ . Общее число + и - зарядов в мире одинаково, то есть заряды на мембране могут возникать только вследствие их РАЗДЕЛЕНИЯ. Насос разделения не создает (в первом приближении), так как качает одинаковые + заряды туда и оттуда. И если мембрана непроницаема – потенциала покоя не будет даже при наличии калиевого и натриевого градиента. Каждый катион K^+

имеет уравнивающий его анион A^- . Но K^+ может проходить сквозь мембрану, в отличие от большинства его больших органических анионов. Стохастические каналы проницаемы для K^+ в обе стороны, но снаружи ионов калия почти нет, а внутри их очень много. Тогда вероятность выхода иона K^+ будет существенно выше вероятности входа и возникнет т.н. «диффузионный поток» по градиенту концентрации. K^+ выходит, его анионы большей частью остаются внутри – потенциал внутри клетки становится отрицательным. По мере роста этого потенциала растет электрическая сила (сила Фарадея), которая гонит катионы K^+ внутрь клетки, возникает встречный, «электрический» поток. При каком-то потенциале на мембране потоки уравниваются и ситуация стабилизируется, суммарный поток K^+ через мембрану равен нулю. Вот этот потенциал, при котором потоки уравниваются, и описывает уравнение Нернста. Расчетное его значение, как уже указано выше, -75 мВ.

Но значение потенциала покоя полностью не совпадает с E_K , так как в создании его участвуют и другие ионы, в первую очередь Na^+ . Клеточная мембрана проницаема и для Na^+ , хотя в гораздо меньшей степени. Однако если мы подсчитаем равновесный потенциал мембраны для Na^+ :

$$E_{Na} = \frac{R \cdot T}{z \cdot F} \cdot \ln \frac{Na_o}{Na_i},$$

он будет около $+55$ мВ. Так какой же потенциал будет на мембране?

Вот такая простая электрическая схема позволяет это понять (Рис. 6).

E_K и E_{Na} можно представить как две батарейки, включенные в мембране встречно и имеющие свои сопротивления (R_K и R_{Na} соответственно). Закон Ома позволяет найти мембранный потенциал по формуле:

$$U_{mem} = \frac{E_K + E_{Na} \cdot \frac{R_K}{R_{Na}}}{1 + \frac{R_K}{R_{Na}}}.$$

В покое плазматическая мембрана ГОРАЗДО более проницаема для K^+ чем для Na^+ , т.е. $R_{Na} \gg R_K$, и $R_K/R_{Na} \ll 1$, $U_{mem} \approx E_K$, «вклад» ионов Na^+ в потенциал покоя невелик ($5 \div 10$ мВ). Однако на графике (Рис. 7) видно, что при изменении

соотношения R_K/R_{Na} U_{mem} может меняться практически от E_K до E_{Na} . И здесь, собственно, мы переходим от потенциала покоя к потенциалу действия.

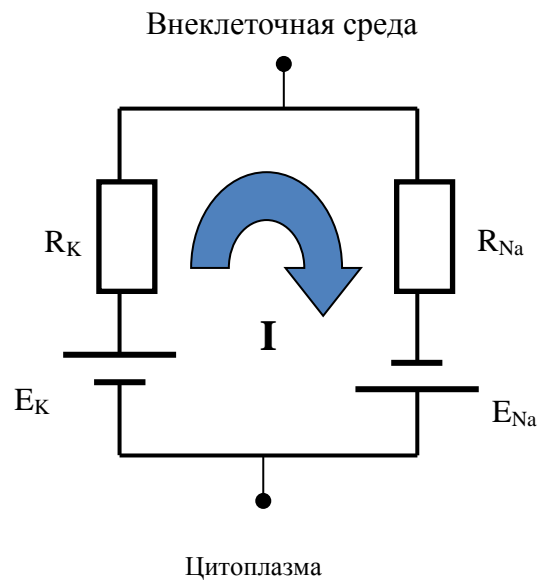


Рисунок 6. Эквивалентная схема плазматической мембраны в покое.

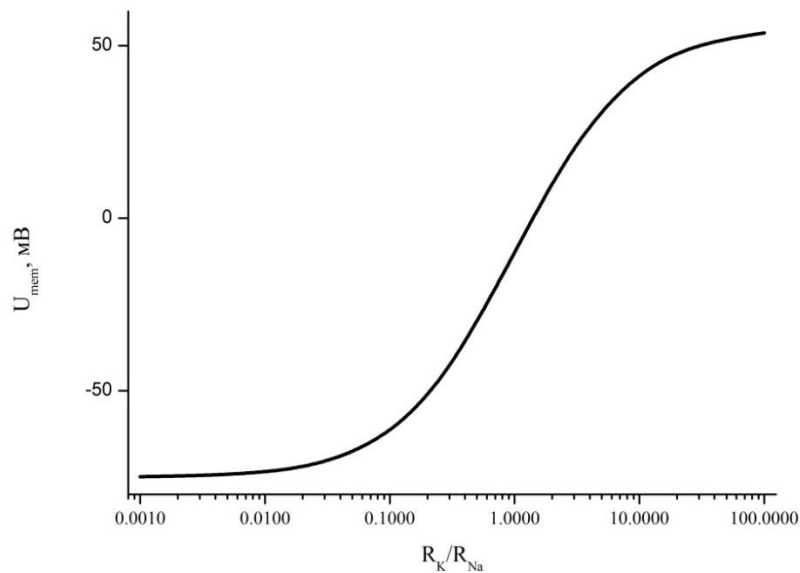


Рисунок 7. Зависимость мембранного потенциала от соотношения электрических сопротивлений мембраны для калия и натрия.

7.3. Электровозбудимые клетки, потенциал действия

Прежде всего, следует подчеркнуть, что потенциал действия есть только у т.н. «электровозбудимых» клеток, т.е. нейронов и мышечных клеток, потенциал покоя же есть у ВСЕХ живых клеток.

Электровозбудимые клетки имеют в плазматической мембране кроме стохастических Na^+ и K^+ каналов еще и потенциалвозбудимые Na^+ и K^+ каналы, открывающиеся при деполяризации мембраны (то есть при сдвиге потенциала в сторону +). Они имеют разную кинетику, натриевые быстрее открываются и быстрее закрываются, после срабатывания они на некоторое время теряют способность открываться (рефрактерность).

Рассмотрим последовательные фазы потенциала действия (Рис. 8). В состоянии покоя все потенциалзависимые каналы закрыты (1). Активация лигандзависимых каналов (синаптические входы) обеспечивает начальную деполяризацию клеточной мембраны до уровня примерно -50 мВ (2). После этого начинают открываться потенциалзависимые Na-каналы, причем работает «положительная обратная связь» – открытие каналов вызывает дополнительную деполяризацию и как следствие открытие новых каналов, процесс идет лавинообразно, мембранный потенциал быстро сдвигается к E_{Na} (3). Длительность потенциала действия в мышечном волокне составляет около 5 мс, в нервном – $0.5 \div 2$ мс. Затем Na-каналы начинают закрываться, а более медленные K-каналы открываются, потенциал действия быстро спадает (4). В принципе для спада потенциала действия достаточно закрытия Na-каналов, но открытие K-каналов ускоряет спад и вызывает «овершут» – потенциал мембраны на короткое время падает ниже потенциала покоя (5). Затем потенциалзависимые K-каналы также закрываются и мембрана возвращается в невозбужденное состояние (1).

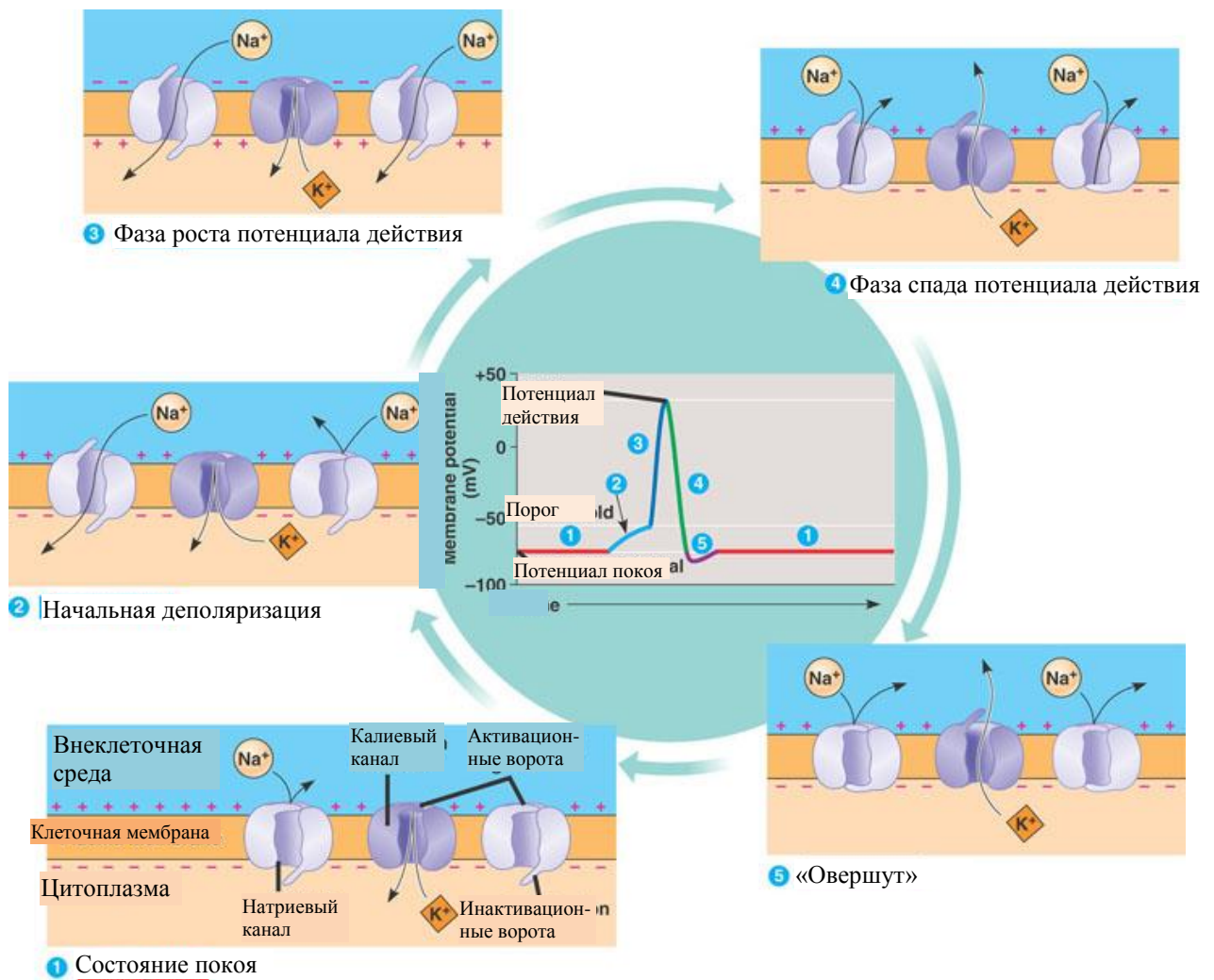


Рисунок 8. Последовательные фазы развития потенциала действия в электровозбудимой клетке. Пояснения в тексте.

Следует отметить, что времена абсолютной рефрактерной фазы (фазы, когда мембрана совсем невосприимчива к раздражению, независимо от его интенсивности), и относительной рефрактерной фазы (фазы, когда возбудимость возможна при повышенной силе раздражающего стимула) для мышечных волокон составляют порядка 2.5 мс и 12 мс соответственно, для нервных волокон – обе фазы около 1 мс.

Те же фазы развития потенциала действия, что приведены на Рис. 8, можно показать и на зависимости мембранного потенциала от соотношения электрических сопротивлений мембраны для калия и натрия (Рис. 9).

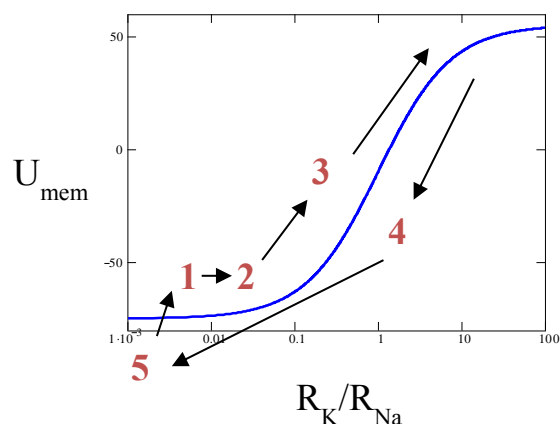


Рисунок 9. Последовательные фазы развития потенциала действия в электровозбудимой клетке.

Если электровозбудимая клетка накапливает натрий во время восходящей фазы потенциала действия и теряет калий во время нисходящей фазы, то можно ожидать, что внутриклеточные концентрации калия и натрия а также E_K и E_{Na} будут изменяться. В этом случае после нервного импульса мембранный потенциал не должен сразу возвращаться к своему исходному уровню. Степень изменения концентрации зависит от того, какое количество ионов понадобится для сдвига мембранного потенциала на приблизительно +110 мВ. Фактически оно так мало, что, как правило, при коротких сериях импульсов изменениями внутриклеточных концентраций можно пренебречь. Это можно показать двумя способами; путем простого расчета и прямыми измерениями (см. Э. Кэндел, Клеточные основы поведения). Не будем вдаваться в подробности, но и расчеты, и измерения поглощения и выделения радиоактивных ионов калия и натрия одиночными нервными волокнами во время нервного импульса показывают, что для сдвига, соответствующего амплитуде потенциала действия, примерно лишь один из каждых 3 000÷10 000 000 ионов калия должен быть заменен на натрий. Таким образом, даже продолжительная серия импульсов вызовет лишь небольшие изменения внутриклеточной концентрации калия и E_K и E_{Na} можно считать постоянными.

7.4. Синаптическая передача

Термин «синапс» был введен выдающимся английским физиологом Чарльзом Шерингтоном в 1897 году после пионерских морфологических работ Рамон-и-Кахала, в которых впервые были получены свидетельства о том, что нервная система состоит из изолированных нервных клеток – нейронов. Слово синапс переводится с греческого как соединение, связь. В настоящее время под синапсом понимают специфическое место контакта (межклеточного мембранного соединения) нервной клетки с другой клеткой (в т.ч. и с другой нервной клеткой), в котором происходит процесс передачи информации путем изменения потенциала мембраны. Основным в нервной системе является химический синапс, названный так потому, что в этом виде соединений в процессе передачи информации участвует медиатор (синонимы – нйромедиатор, трансмиттер, передатчик, посредник, агонист). Вещество – предшественник медиатора – попадает в нейрон или его окончание из крови или спинномозговой жидкости, подвергается биохимическому превращению в медиатор под действием специализированного фермента, транспортируется в синаптические везикулы размером 30÷60 нм при помощи систем активного транспорта. В таких синапсах одна клетка (пресинаптическая) обладает способностью синтезировать и выделять медиатор в окружающую среду (точнее, в узкую щель между мембранами клеток – синаптическую щель), а другая (постсинаптическая) – воспринимать и отвечать на это вещество специфической реакцией в виде изменения своего мембранного потенциала (поляризацией) и возникновением постсинаптического потенциала. В настоящее время в центральной и периферической нервной системе обнаружено большое число медиаторов. Классическим представителем группы химических синапсов является нервно-мышечный синапс скелетной мускулатуры позвоночных. Если у низших животных контакт между пресинаптическим и постсинаптическим элементом осуществляется посредством всего одного синапса (моносинаптическая форма связи), то в процессе филогенеза осуществляется переход к полисинаптической форме связи,

когда указанный выше контакт осуществляется посредством большого числа синапсов. В самом общем виде комплекс сложнейших биохимических и биофизических молекулярных процессов, происходящих в синапсе, представлен на Рис. 10. Это схема холинергического синапса (медиатор – ацетилхолин), но аналогичным образом синаптическая передача осуществляется с помощью таких медиаторов, как глутамат, гаммааминомасляная кислота, глицин и биогенные амины (классические медиаторы). В пептидергических синапсах непосредственной передачи возбуждения обычно не происходит, а секретируемые пептиды изменяют (модулируют) возбудимость нервных клеток, их чувствительность к классическим медиаторам, изменяют их метаболизм.

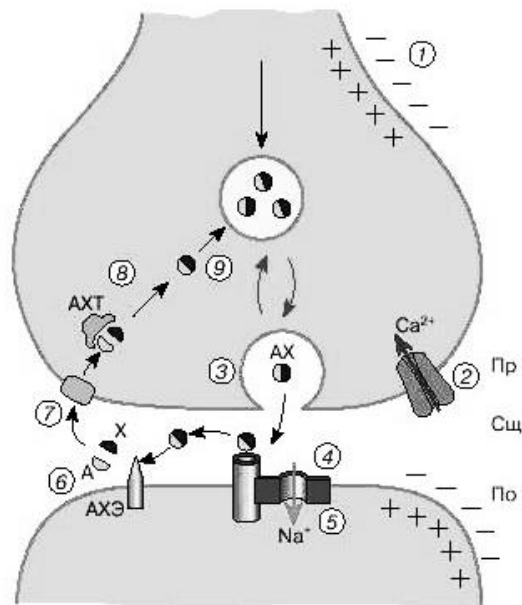


Рисунок 10. Последовательность основных процессов при передаче возбуждения в холинергическом синапсе (медиатор – ацетилхолин). Пр – пресинаптическая мембрана, По – постсинаптическая мембрана, Сщ – синаптическая щель. Главные этапы отмечены цифрами 1-7.

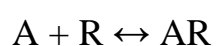
Возбуждение нервного окончания сопровождается изменением мембранного потенциала (1) и открытием потенциалозависимых кальциевых

каналов, что вызывает вход ионов кальция в нервное окончание (2). Увеличение внутриклеточной концентрации ионов кальция, которые связываются с белками экзоцитоза, вызывает слияние везикулярной и пресинаптической мембран и освобождение ацетилхолина (АХ) из синаптических везикул в синаптическую щель (3) с последующей рециклизацией везикул. Ацетилхолин диффундирует через синаптическую щель и взаимодействует с рецепторами постсинаптической мембраны (4), результатом чего является открытие каналов и деполяризация постсинаптической мембраны (5). Под действием фермента ацетилхолинэстеразы (АХЭ) ацетилхолин в синаптической щели разрушается до ацетата (А) и холина (Х) (6), который при помощи активного транспорта поступает обратно в нервное окончание (7). В нервном окончании осуществляется синтез ацетилхолина из холина и ацетата (катализируется ферментом ацетилхолинтрансферазой – АХТ) (8). Ацетилхолин снова поступает в синаптические везикулы (9).

Таким образом, синаптическая передача является очень сложным процессом, разные фазы которого могут быть промоделированы. В рамках данного курса мы сосредоточим свое внимание на постсинаптической части – действии нейромедиатора на постсинаптические рецепторы.

7.5. Моделирование действия нейромедиатора на постсинаптические рецепторы

Собственно, математическое моделирование процессов, лежащих в основе функционирования нервно-мышечного синапса, началось вскоре после первых электрофизиологических исследований синаптических механизмов – и началось оно с кинетических моделей. Первая попытка математического описания взаимодействия веществ с рецепторами была сделана Кларком (Clark, 1926). Кларк исходил из представлений о том, что действие веществ (А) обусловлено их связыванием со специфическими рецепторами (R):



и этот процесс аналогичен взаимодействию двух химических веществ в растворе и при его описании можно использовать закон действующих масс. В случае лиганд-рецепторного взаимодействия одно из веществ фиксировано на поверхности клетки, но Кларк при создании своей теории опирался на работу известного физика Лангмюра (Langmuir, 1916), в которой было показано, что при адсорбционном взаимодействии газа с гладкой металлической поверхностью может быть применен закон действующих масс. С тех пор по аналогии считается, что при описании лиганд-рецепторного взаимодействия также можно применять закон действующих масс.

В реальном синапсе концентрация агониста различна в разных точках над поверхностью клетки. Но в первом приближении можно считать, что концентрация агониста во всех точках над активной постсинаптической зоной в каждый момент одинакова («средняя» концентрация агониста). Тогда для приведенной кинетической схемы изменение концентрации комплекса AR будет описываться дифференциальным уравнением:

$$\frac{d[AR]}{dt} = k_+ \cdot [A] \cdot [R] - k_- \cdot [AR],$$

где k_+ и k_- – константы скоростей реакций комплексообразования и распада комплекса соответственно. Кроме того, в такой системе должен действовать закон сохранения общего количества находящихся в разных состояниях рецепторов: $[R] + [AR] = [R_0]$.

При решении такого типа уравнений удобнее работать не с абсолютными, а с относительными количествами находящихся в разных состояниях рецепторов. Для перехода к относительным величинам все уравнения нужно разделить на общее количество рецепторов $[R_0]$, величины $[R]/[R_0]$ и $[AR]/[R_0]$ обозначат относительные количества рецепторов, находящихся в свободном и связанном с агонистом состояниях, соответственно. Часто эти величины трактуют также как вероятности нахождения рецепторов в этих состояниях P_R и P_{AR} .

Для многих ионотропных рецепторов показано, что они имеют несколько мест для посадки агониста и ионный канал в них открывается только после занятия агонистом всех или части этих мест. Соответственно, эти рецепторы имеют целый набор состояний, куда входит свободное состояние (R), некоторое количество состояний с закрытым ионным каналом и разным числом занятых мест ($AR \div A_iR$) и одно или несколько состояний с открытым каналом ($A_nR^o \div A_{n-i}R^o$). Традиционно места посадки агониста на рецептор считаются идентичными и независимыми, в этом случае в кинетической схеме не выделяют несколько состояний с одинаковым числом связанных молекул агониста, а объединяют их в одно (правда, это влечет за собой некоторые кратные зависимости между константами скоростей реакций).

Таким образом, пользуясь законом действующих масс, любую кинетическую схему можно превратить в систему дифференциальных уравнений вида $dP_i/dt = \sum Q_{ij} \cdot P_j$ для вероятностей нахождения рецептора в разных состояниях. Для каких же целей можно использовать поученную таким образом модель? И как это сделать?

В эксперименте мы не можем измерить непосредственно долю открытых каналов. Но при работе в режиме фиксации потенциала мы можем зарегистрировать трансмембранный ток и можем измерить его параметры – чаще всего это амплитуда, постоянная времени спада и иногда время роста. Можно также зафиксировать, как изменяются эти параметры при некотором воздействии. И есть вот такая формула:

$$I(t) = (V - V_{eq}) \cdot \sigma \cdot N \cdot P_{open}(t),$$

где $I(t)$ – ток через клеточную мембрану, V – потенциал на мембране, V_{eq} – т.н. «равновесный» потенциал на мембране (определяется экспериментально для каждого типа каналов), σ – проводимость одного канала, N – общее количество каналов в мембране, $P_{open}(t)$ – вероятность существования рецептора в состоянии с открытым каналом. По сути, это просто закон Ома, но он позволяет связать экспериментально измеренный ток и вычисленную при моделировании вероятность нахождения каналов в открытом состоянии. Чаще всего мы не

знаем точных значений входящих в формулу констант, но это и не важно. Мы не можем напрямую сравнивать амплитуды экспериментального и модельного сигналов, но мы можем сравнивать их временные характеристики (которые от амплитуд не зависят) и мы можем сравнивать изменения амплитуд в ходе воздействия в эксперименте и модели. То есть модель может показать, какие изменения в кинетике взаимодействий приводят к экспериментально наблюдаемым изменениям токовых ответов.

Правда, следует отметить, что модель показывает лишь как может быть – и как не может. То есть с помощью модели можно точно опровергнуть некоторые из предполагаемых механизмов. А вот для повышения достоверности позитивного результата необходимо, чтобы модель воспроизводила как можно больший набор экспериментальных данных разного типа, полученных в разных условиях.

7.6. Кинетическая модель ионотропного холинорецептора

Для описания реакций взаимодействия распространенного нейромедиатора ацетилхолина с ионотропным холинорецептором (ИХР) традиционно используется следующая кинетическая схема:



экспериментально измеренные константы скоростей реакций для ИХР мышечного и нейронального ($\alpha_3\beta_4$) типов приведены в таблице. Следует отметить, что константа скорости закрытия канала ИХР является потенциалзависимой и вычисляется по формуле $\alpha(V) = \alpha(0) \cdot e^{V/H}$, где V – мембранный потенциал в мВ, H – константа потенциалзависимости (для ИХР $H = 156$ мВ). В таблице приведено значение $\alpha(-70)$, для ИХР нейронального типа $\alpha(0) = 0.045$ мс⁻¹, для ИХР мышечного типа $\alpha(0) = 2.7$ мс⁻¹.

	k_1^+ , ММОЛЬ ⁻¹ ·МС ⁻¹	k_1^- , МС ⁻¹	k_2^+ , ММОЛЬ ⁻¹ ·МС ⁻¹	k_2^- , МС ⁻¹	β , МС ⁻¹	α , МС ⁻¹
мышечный тип	160	18	80	36	36.7	1.7
нейрональный тип ($\alpha_3\beta_4$)	40.8	4.2	20.4	8.4	0.46	0.03

Для написания математической модели, описывающей данную кинетическую схему, кроме величин констант скоростей реакций необходимо также знать, как именно меняется концентрация агониста во времени и пространстве в окрестностях ИХР. В случае, когда агонист подается к клетке по системе быстрой перфузии, концентрация подаваемого агониста известна и практически одинакова во всех точках вокруг исследуемой клетки, временной же ход ее изменения можно непосредственно измерить. Для этого необходимо подвести микропипетку к клетке (не создавая контакта), зафиксировать напряжение на сопротивлении кончика пипетки на уровне нескольких мВ и вместо агониста подать по системе быстрой перфузии дистиллированную воду. Так как электрическое сопротивление воды много выше сопротивления физиологического раствора, возникнет скачок тока, форма которого будет соответствовать ходу изменения концентрации агониста около клетки при его подаче по этой же системе быстрой перфузии. Таким образом можно реконструировать функцию $[A](t)$ для дальнейшего использования в модели. В принципе, в первом приближении можно для этого случая задавать $[A](t)$ просто как прямоугольник высоты A_0 и длительности T .

Сложнее найти концентрацию агониста при работе с нервномышечным препаратом, поскольку непосредственно измерить эту концентрацию в синаптической щели шириной около 50 нм невозможно. Специально проведенные расчеты позволили получить формулу, хорошо описывающую изменение «средней» концентрации агониста в синаптической щели:

$$[A](t) = A_0 \cdot K \cdot \left(1 - e^{-\frac{t}{rt}}\right)^n \cdot e^{-\frac{t}{\tau}}. \quad (2)$$

Здесь A_0 – максимальная (амплитудная) концентрация агониста, rt – величина, задающая время роста сигнала, τ – постоянная времени спада сигнала, n – положительная величина больше единицы, задающая форму переднего фронта, K – коэффициент, автоматически масштабирующий сигнал при изменениях rt , τ и n :

$$K = \left(1 + \frac{rt}{\tau \cdot n}\right)^n \cdot \left(1 + \frac{\tau \cdot n}{rt}\right)^{\frac{rt}{\tau}}.$$

При моделировании холинергического нервномышечного синапса рекомендуется использовать значения $A_0 = 0.16$ мМ, $rt = 0.12$ мс, $\tau = 0.25$ мс, $n = 3$.

Если $[A](t)$ известно, то математическая модель заданных схемой (1) процессов включает в себя три обыкновенных дифференциальных уравнения для концентраций рецепторов, находящихся в разных состояниях, и уравнение сохранения общего количества рецепторов на мембране:

$$\frac{d[AR]}{dt} = k_1^+ \cdot [R] \cdot [A] - k_1^- \cdot [AR] + k_2^- \cdot [A_2R] - k_2^+ \cdot [AR] \cdot [A];$$

$$\frac{d[A_2R]}{dt} = \alpha \cdot [A_2R^0] - \beta \cdot [A_2R] - k_2^- \cdot [A_2R] + k_2^+ \cdot [AR] \cdot [A];$$

$$\frac{d[A_2R^0]}{dt} = \beta \cdot [A_2R] - \alpha \cdot [A_2R^0];$$

$$[R] + [AR] + [A_2R] + [A_2R^0] = [R_0].$$

С этой системой гораздо удобнее работать, если поделить каждое уравнение на общую концентрацию рецепторов и обозначить относительные количества (или вероятности) находящихся в разных состояниях рецепторов как $[R]/[R_0] = r$, $[AR]/[R_0] = x$, $[A_2R]/[R_0] = y$, $[A_2R^0]/[R_0] = z$. Тогда система запишется в виде:

$$\frac{dx}{dt} = k_1^+ \cdot r \cdot [A] - k_1^- \cdot x + k_2^- \cdot y - k_2^+ \cdot x \cdot [A];$$

$$\frac{dy}{dt} = \alpha \cdot z - \beta \cdot y - k_2^- \cdot y + k_2^+ \cdot x \cdot [A]; \tag{3}$$

$$\frac{dz}{dt} = \beta \cdot y - \alpha \cdot z;$$

$$r + x + y + z = 1.$$

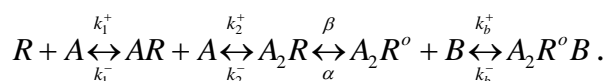
Получаемая в результате расчетов функция $z(t)$ будет пропорциональна в каждый момент времени количеству открытых ионных каналов и, следовательно, трансмембранному току в условиях фиксации мембранного потенциала.

7.7. Возможные задачи модельного исследования

I. Используя уравнения (2) и (3) и таблицу констант для ИХР мышечного типа, приведенные в разделе 7.6, построить график зависимости вероятности состояния с открытым каналом от времени ($z(t)$).

II. Задать $[A](t)$ как прямоугольник высоты A_0 и длительности T . T считать постоянным (10 мс), A_0 придавать значения 0.001, 0.003, 0.01, 0.03, 0.1, 0.3, 1, 3, 10 ммоль. Используя уравнения (3) и таблицу констант для ИХР мышечного типа, приведенные в разделе 7.6, построить график зависимости амплитуды ответа $z(t)$ от концентрации агониста A_0 (т.н. зависимость доза-эффект). График построить в полулогарифмических координатах – линейная ось абсцисс, логарифмическая ось ординат. Найти по графику приблизительное значение параметра EC_{50} – концентрацию агониста, при которой ответ равен половине максимального.

III. Исследовать действие блокатора открытого канала на работу ИХР. Для этого схема (1) модифицируется как:



Относительное количество заблокированного рецептора описывается как $p(t)$, последние два уравнения в системе (3) заменяются на:

$$\begin{aligned} \frac{dz}{dt} &= \beta \cdot y - \alpha \cdot z - k_b^+ \cdot z \cdot [B] + k_b^- \cdot p; \\ \frac{dp}{dt} &= k_b^+ \cdot z \cdot [B] - k_b^- \cdot p; \\ r + x + y + z + p &= 1. \end{aligned}$$

Значения констант блокирования и деблокирования примем за: $k_b^+ = 20 \text{ ммоль}^{-1} \cdot \text{мс}^{-1}$, $k_b^- = 2 \text{ мс}^{-1}$. Задать $[A](t)$ как прямоугольник высоты A_0 и длительности T . T считать постоянным (10 мс), A_0 также считать постоянным (0.3 ммоль). Используя модифицированные уравнения (3) и таблицу констант для ИХР мышечного типа, построить график зависимости амплитуды ответа $z(t)$ от концентрации блокатора $[B]$ (использовать значения 0.001, 0.003, 0.01, 0.03, 0.1, 0.3, 1, 3, 10 ммоль). График построить в полулогарифмических координатах – линейная ось абсцисс, логарифмическая ось ординат. Найти по графику приблизительное значение параметра IC_{50} – концентрацию блокатора, при которой ответ равен половине максимального.

8. ЛИТЕРАТУРА

8.1. Основная литература

1. Братусь, А.С. Динамические системы и модели в биологии. // А.С. Братусь, А.С. Новожилов, А.И. Платонов / М.: ФИЗМАТЛИТ, 2009.- 400 с.
e.lanbook.com/view/book/2119/page392/

2. Волькенштейн, М.В. Биофизика. // М.В. Волькенштейн / М.: Лань, 2012.- 608 с.
e.lanbook.com/books/element.php?pl1_id=3898

3. Поршневу, С.В. Компьютерное моделирование физических процессов в пакете MATLAB. // С.В. Поршневу / М.: Лань, 2011.- 736 с.
e.lanbook.com/books/element.php?pl1_id=650

4. Чоркендорф, И. Современный катализ и химическая кинетика. // И. Чоркендорф, Х. Наймантсведрайт / Долгопрудный: Интеллект, 2013.- 500 с.

8.2. Дополнительная литература

1. Варфоломеев, С.Д. Биокинетика. // С.Д. Варфоломеев, К.Г. Гуревич / М., 1999.- 716 с.

2. Корниш-Боуден, Э. Основы ферментативной кинетики. // Э. Корниш-Боуден / М.: Мир, 1979.- 280 с.
3. Краснов, М.Л. Вся высшая математика: Т. 6 // М.Л. Краснов, А.И. Киселев, Г.И. Макаренко, Е.В. Шикин, В.И. Заляпин / М.: Едиториал УРСС, 2003.- 256 с.
4. Кэндел, Э. Клеточные основы поведения. // Э. Кэндел / М.: Мир, 1980.- 598 с.
5. Мушкамбаров, Н.Н. Аналитическая биохимия. // Н.Н. Мушкамбаров / М.: Экспедитор, 1996.- 1310 с.
6. Николс, Дж.Г. От нейрона к мозгу. // Дж.Г. Николс, А.Р. Мартин, Б.Дж. Валлас, П.А. Фукс / М.: Едиториал УРСС, 2003.- 672 с.
7. Ризниченко, Г.Ю. Лекции по математическим моделям в биологии. // Г.Ю. Ризниченко / Москва-Ижевск: РХД, 2002.- 232 с.
8. Ризниченко, Г.Ю. Математические модели в биофизике и экологии. // Г.Ю. Ризниченко / Москва-Ижевск: Институт компьютерных исследований, 2003.- 184 с.
9. Тарасевич, Ю.Ю. Математическое и компьютерное моделирование. // Ю.Ю. Тарасевич / М.: Едиториал УРСС, 2003.- 144 с.

Учебное издание

Скоринкин Андрей Иванович

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ

Дизайн обложки

М.А. Ахметов

Подписано в печать 14.05.2015.

Бумага офсетная. Печать цифровая.

Формат 60x84 1/16. Гарнитура «Times New Roman». Усл. печ. л. .

Тираж экз. Заказ

Отпечатано с готового оригинал-макета
в типографии Издательства Казанского университета

420008, г. Казань, ул. Профессора Нужи́на, 1/37

тел. (843) 233-73-59, 233-73-28