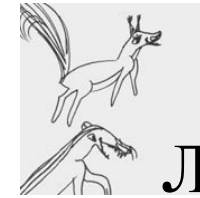
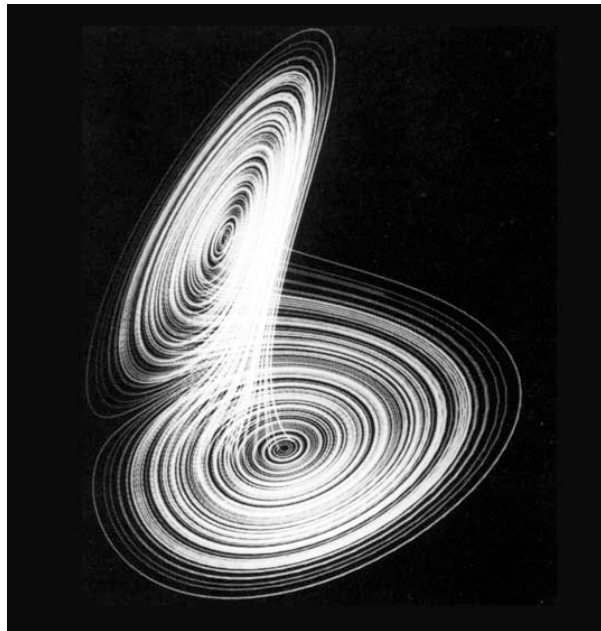


Г. Ю. Ризниченко



# ЛЕКЦИИ

по математическим моделям  
в биологии

*2-е издание, исправленное и дополненное*



Москва ♦ Ижевск

2010

УДК 577.3.01(075) + 517.91(075)  
ББК 28.071я73 + 22.161.61я73  
P498

**Ризниченко Г. Ю.**

Лекции по математическим моделям в биологии. — 2-е изд. испр. и доп. — М.–Ижевск: Институт компьютерных исследований, НИЦ «Регулярная и хаотическая динамика», 2010. — 560 с.

Книга представляет собой лекции по математическому моделированию биологических процессов и написана на основании материала курсов, читаемых на биологическом факультете Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова.

В 24 лекциях изложены классификация и особенности моделирования живых систем, основы математического аппарата, применяемого для построения динамических моделей в биологии, базовые модели роста популяций и взаимодействия видов, модели мультистационарных, колебательных и квазистохастических процессов в биологии.

Рассматриваются методы изучения пространственно-временного поведения биологических систем, модели автоволновых биохимических реакций, распространения нервного импульса, модели раскраски шкур животных и другие. Особое внимание уделено важному для моделирования в биологии понятию иерархии времен, современным представлениям о фракталах и динамическом хаосе. Последние лекции посвящены современным методам математического и компьютерного моделирования процессов фотосинтеза. Лекции предназначены для студентов, аспирантов и специалистов, желающих ознакомиться с современными основами математического моделирования в биологии.

**ISBN**

© Г. Ю. Ризниченко, 2010  
© НИЦ «Регулярная и хаотическая динамика», 2010

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

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие ко второму изданию.....	5
Предисловие к первому изданию .....	7
Лекция 1. Введение. Математические модели в биологии .....	9
Лекция 2. Модели биологических систем, описываемые одним дифференциальным уравнением первого порядка .....	31
Лекция 3. Модели роста популяций.....	45
Лекция 4. Модели, описываемые системами двух автономных дифференциальных уравнений .....	79
Лекция 5. Исследование устойчивости стационарных состояний нелинейных систем второго порядка .....	99
Лекция 6. Проблема быстрых и медленных переменных. Теорема Тихонова. Типы бифуркаций. Катастрофы.....	115
Лекция 7. Мультистационарные системы .....	137
Лекция 8. Колебания в биологических системах.....	155
Лекция 9. Модели взаимодействия двух видов.....	179
Лекция 10. Динамический хаос. Модели биологических сообществ. ....	203
Примеры фрактальных множеств .....	
Лекция 11. Моделирование микробных популяций .....	235
Лекция 12. Модель воздействия слабого электрического поля на нелинейную систему трансмембранного переноса ионов .....	257
Лекция 13. Распределенные биологические системы. Уравнение реакция–диффузия .....	279
Лекция 14. Решение уравнения диффузии. Устойчивость гомогенных стационарных состояний.....	293

Лекция 15. Распространение концентрационной волны в системах с диффузией .....	311
Лекция 16. Устойчивость однородных стационарных решений системы двух уравнений типа реакция–диффузия. Диссипативные структуры .....	323
Лекция 17. Реакция Белоусова–Жаботинского.....	345
Лекция 18. Модели распространения нервного импульса. Автоволновые процессы и сердечные аритмии .....	363
Лекция 19. Распределенные триггеры и морфогенез. Модели раскраски шкур животных .....	383
Лекция 20. Пространственно-временные модели взаимодействия видов...399	
Лекция 21. Колебания и периодические пространственные распределения величины pH и электрического потенциала вдоль клеточной мембраны гигантских водорослей <i>Chara corallina</i> .....	423
Лекция 22. Модели фотосинтетического электронного транспорта. Перенос электрона в мультиферментном комплексе .....	439
Лекция 23. Кинетические модели процессов фотосинтетического электронного транспорта .....	467
Лекция 24. Прямые компьютерные модели процессов в фотосинтетической мембране.....	497
<b>Нелинейное естественно-научное мышление и экологическое сознание .....</b>	<b>533</b>
<b>Стадии эволюции сложных систем .....</b>	<b>545</b>

## Предисловие ко второму изданию

Предлагаемая читателю книга «Лекции по математическим моделям в биологии» состоит из двух частей. Первая часть представляет собой исправленные и частично переработанные «Лекции», которые вышли в издательстве РХД в 2002 г. и стали библиографической редкостью. В ней рассматриваются базовые модели, описывающие поведение биологических систем во времени и, в основном, представляющие собой системы обыкновенных дифференциальных уравнений малой размерности.

Вторая часть посвящена моделям поведения биологических систем во времени и в пространстве. Здесь базовыми являются модели, представляющие собой системы уравнений в частных производных. Как и в первой части, первые несколько лекций второй части посвящены математическим основам моделирования. Изложение построено на базе материала, входящего в общий курс высшей математики для биологических факультетов, и доступно студентам биологических, химических, медицинских и сельскохозяйственных вузов.

Как правило, модели распределенных систем слишком сложны для аналитического решения. Модели взаимодействия биологических популяций, модели распространения нервного импульса и сердечных аритмий, модели раскраски шкур животных и другие обсуждаемые в лекциях модели исследованы путем проведения вычислительных экспериментов. Однако в лекциях 13–15 приведены методы аналитического решения и исследования простейших систем, позволяющие понять «математическую сущность» решений, дающих разнообразные паттерны пространственно-временного поведения нелинейных пространственно распределенных систем.

В лекциях наряду с тематическим иллюстративным материалом приведены портреты и краткие сведения о некоторых (к сожалению, не всех) ученых, имена которых упоминаются в тексте. Этими портретами мне хотелось показать читателю, что система знаний и представлений, в которой живет современный человек, сформирована «по кирпичику» разными людьми: и всемирно известными учеными-классиками науки и нобелевскими лауреатами, и простыми научными сотрудниками и аспирантами. Каждый из этих людей внес свою лепту в построение здания современного знания, реализовал свое творческое начало, которое делает осмысленной и счастливой жизнь людей, посвятивших себя научному творчеству.

Книгу завершают две статьи, касающиеся общих идей нелинейной динамики и синергетики применительно к естественным и гуманитарным наукам и жизни. Эти статьи были опубликованы в разных изданиях, и многие преподаватели вузов

и школ и вузов при встречах говорили мне, что часто используют их в занятиях со студентами и школьниками. Поэтому я решила поместить их в Лекции в качестве приложения.

Лекции 12, 21–24 посвящены моделированию систем, изучение которых в течение ряда лет осуществлялось в группе математического моделирования кафедры биофизики биологического факультета МГУ. Это, в первую очередь, модели процессов в фотосинтетической мембране, экспериментальное и теоретическое изучение которой представляет традиционную тему научных исследований кафедры биофизики под руководством члена-корреспондента РАН Андрея Борисовича Рубина. Я приношу огромную благодарность Андрею Борисовичу за его глубокое понимание проблем математического моделирования, за многолетнее руководство и помощь в работе, постоянные плодотворные дискуссии, оригинальные идеи.

Материал лекции 22 и первой половины лекции 23 уже приобрел канонический характер и давно используется в занятиях со студентами. Вторая половина лекции 23 и лекции 22, 24 — результат наших работ последних лет. Этот материал используется в спецкурсах и практикумах для студентов-биофизиков и включен в состав лекций для того, чтобы читатель представлял себе живую ткань научной работы. Ведь научная работа отличается от решения учебных задач тем, что у поставленных задач нет пока еще ответа.

Я благодарю всех сотрудников, аспирантов и студентов, принимавших участие в наших исследованиях, в особенности Татьяну Николаевну Воробьеву, Елену Николаевну Храброву, Галину Владимировну Лебедеву, Татьяну Юрьевну Плюснину, Наталью Евгеньевну Беляеву, Ладугу Джураевну Терлову, Илью Борисовича Коваленко, Дмитрия Михайловича Устинина, Сергея Сергеевича Хрущева, Анну Михайловну Абатурову. Особую благодарность я хочу выразить Полине Викторовне Фурсовой и Александре Никитичне Дьяконовой, которые очень помогли мне в редактировании и оформлении настоящего издания лекций.

Я хочу также поблагодарить всех моих коллег — сотрудников кафедры биофизики, в особенности Сергея Ивановича Аксенова, Ольгу Романовну Кольс, Татьяну Евгеньевну Кренделеву, Сергея Иосифовича Погосьяна, Владимира Захаровича Пашенко, Александра Александровича Бульчева, Дмитрия Николаевича Маторина, Георгия Владимировича Максимова, Елизавету Эммануиловну Граевскую, Ольгу Валентиновну Яковлеву, Сергея Николаевича Горячева, Владимира Александровича Веселовского, Татьяну Владимировну Веселову за научные дискуссии, совместную работу, многолетнюю дружбу и поддержку.

## Предисловие к первому изданию

Настоящее издание представляет собой лекции «Математические модели в биологии», которые автор в течение многих лет читает в качестве базового курса лекций студентам второго курса биологического факультета, внося, естественно, каждый год определенные изменения, связанные с быстрым развитием математического моделирования биологических процессов. В последующие годы обучения этот курс имеет продолжение в виде спецкурсов для разных кафедр по моделированию биологических процессов различной природы.

С нашей точки зрения, базовый курс по математическому моделированию для студентов-нематематиков должен преследовать две цели. Во-первых, дать некоторые базовые знания и представления о возможностях математического моделирования, классификации математических моделей и области их применимости, показать, на какие принципиальные качественные вопросы может ответить математическая модель, в виде которой формализованы знания о биологическом объекте. Для этого необходимо включение в курс основ математического аппарата качественной теории дифференциальных уравнений, которая лежит в основе современной теории сложных систем, теории катастроф, синергетики. На базе этих знаний рассматриваются основные типы (паттерны) временного и пространственного динамического поведения, присущие биологическим системам разного уровня, от биохимических систем внутриклеточного метаболизма до динамики биологических видов. Возможности математического моделирования иллюстрируются примерами удачных моделей, которые можно считать классическими. Эта часть курса является базовой.

Во-вторых, нужно дать современный обзор возможностей метода математического моделирования как универсального метода формализации знаний независимо от уровня организации моделируемых объектов. В связи с быстрым развитием различных методов математического моделирования и круга объектов, для описания которых используются математические и компьютерные методы, эта часть курса по необходимости оказывается иллюстративной и год от года существенно изменяется.

Данное издание включает в себя первую часть базовой основы курса. В него входят лекции, посвященные классификации математических моделей в биологии, основные понятия качественной теории дифференциальных уравнений, необходимые для работы с динамическими моделями, и модели, описывающие динамические типы поведения биологических систем во времени, в том числе мультистационарные, автоколебательные и квазистохастические. В ближайшее

время планируется издание второй части, посвященной пространственно-временным типам поведения биологических систем.

Приведенная к лекциям литература включает в себя книги и оригинальные статьи, которые заложили фундамент современной математической биологии. Знакомство с этими работами классиков чрезвычайно полезно любому молодому человеку, который входит в мир науки и мысли, независимо от особенностей его дальнейшего жизненного пути.

На одной из лекций студент задал мне вопрос: «В чем сверхзадача Вашего курса?» Нелинейное естественно-научное мышление, которое лежит в основе нашего курса и всего современного естествознания, оказывает влияние на образ мыслей и действий любого современного человека и имеет мировоззренческое значение. Ответ на заданный вопрос частично содержится в статье, которая является приложением к лекциям.

Большую помощь в подготовке лекций к изданию оказали мои сотрудники и ученики: Н. Е. Беляева, И. Б. Коваленко, А. И. Лаврова, Г. В. Лебедева, Т. Ю. Плюснина, Л. Д. Терлова, которым я очень благодарна.

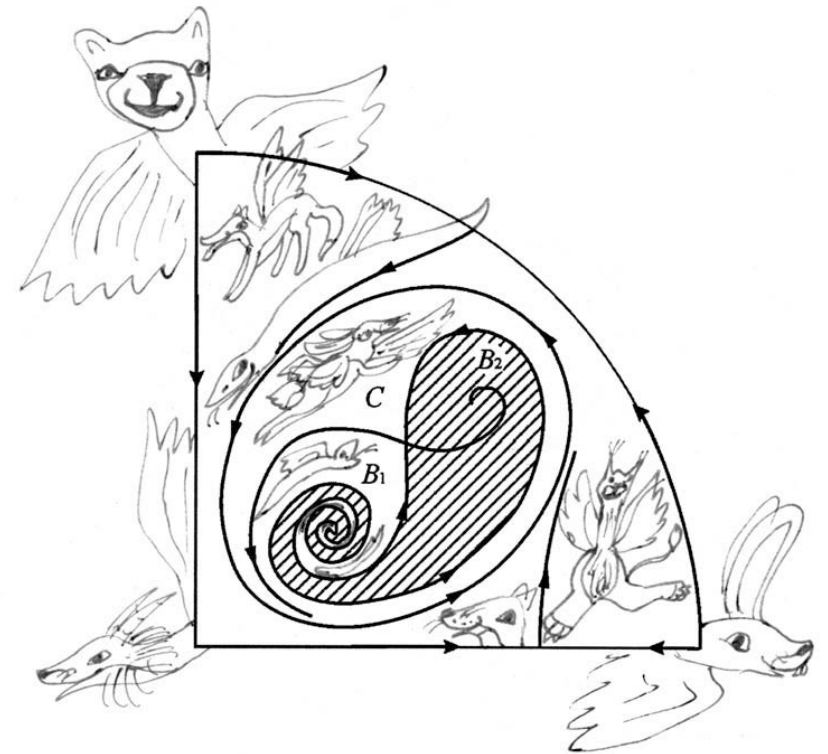
Хочу выразить свою глубокую признательность моим учителям и друзьям Ю. М. Романовскому, Д. С. Чернавскому, Н. В. Степановой, А. М. Молчанову, С. П. Курдюмову, Ю. Л. Климонтовичу, идеи которых во многом лежат в основе современного нелинейного естественно-научного мышления.

Особую благодарность я выражаю заведующему кафедрой биофизики биологического факультета МГУ А. Б. Рубину за многолетнее руководство, соавторство и сотрудничество.

Я благодарю свою дочь, художника А. Б. Орешину, за оформление книги, и внучку Викторию Сочивко за художественные комментарии к научным рисункам, а также коллектив издательства «Регулярная и хаотическая динамика», взявшего на себя труд по изданию книги.

*Г. Ю. Ризниченко*

## ВВОДНАЯ. МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ В БИОЛОГИИ



*Понятие модели. Объекты, цели и методы моделирования. Модели в разных науках. Компьютерные и математические модели. История первых моделей в биологии. Современная классификация моделей биологических процессов. Регрессионные, имитационные, качественные модели. Принципы имитационного моделирования и примеры моделей. Специфика моделирования живых систем.*

Информационные технологии в современном мире стали необходимым инструментом человеческой деятельности: в финансовой сфере, бизнесе, промышленности, образовании, сфере досуга. Благодаря компьютерам и Интернет люди всего мира свободно общаются друг с другом. Развивается мировая система GRID (система распределенных вычислений) — объединяющая вычислительные мощности компьютеров со всего мира, которая позволит решать вычислительные задачи практически любой сложности. Вот основные задачи, которые стало возможно решать с помощью компьютеров и компьютерных сетей.

1. Хранение, структурирование и быстрый поиск информации.

2. Моделирование. С помощью компьютеров возможно структурирование разнородной информации об изучаемых объектах в виде математических и компьютерных моделей. Изучение таких моделей в сравнении с данными экспериментов и наблюдений позволяет изучать механизмы взаимодействия элементов системы, проверять гипотезы относительно закономерностей, лежащих в основе организации сложных систем.

3. Прогнозирование. Компьютер позволяет строить имитационные модели сложных систем, проигрывать сценарии и делать прогнозы поведения этих систем.

4. Оптимизация. Любая человеческая деятельность, в том числе бытовая жизнь, требует постоянной оптимизации действий. В процессе эволюции сформировались биологические системы, которые оказываются оптимальными в том или ином смысле, например, в смысле наиболее экономичного использования энергии. Для того чтобы формализовать целевую функцию, то есть ответить на вопрос, что же является для системы оптимальным, необходимо сформулировать модель оптимизируемого процесса и критерии оптимизации. Компьютер позволяет проектировать и реализовать различные алгоритмы оптимизации.

Компьютер работает не с самой системой, а с моделью. Что же такое МОДЕЛЬ?

Наиболее простой и общий ответ на этот вопрос: *модель — это копия объекта, в некотором смысле «более удобная», допускающая манипуляции в пространстве и во времени.*

При моделировании, выборе и формулировке модели определяющими обстоятельствами являются *объект, цель и метод (средства)* моделирования.

В нашем курсе объектами моделирования будут биологические процессы разного уровня организации.

Методами моделирования служат методы динамической теории систем. Средства — дифференциальные и разностные уравнения, методы качественной теории дифференциальных уравнений, компьютерная симуляция.

Цели моделирования:

1. Выяснение механизмов взаимодействия элементов системы.
2. Идентификация и верификация параметров модели по экспериментальным данным.
3. Оценка устойчивости системы (модели). Само понятие устойчивости требует формализации.
4. Прогноз поведения системы при различных внешних воздействиях, различных способах управления и проч.
5. Оптимальное управление системой в соответствии с выбранным критерием оптимальности.

## Примеры моделей

**1. Портрет дамы.** Пусть некто заказывает художнику написать портрет любимой женщины. Рассмотрим объект, метод (средства) и цель моделирования. Объектом моделирования является женщина.



Рис. 1.1. Леонардо да Винчи. Мона Лиза.

Метод (средства) — краски, кисти, холст. Эмаль, если портрет будет сделан на медальоне, как это было принято в прошлые века. Фотоаппарат и видеосъемка, электронные носители информации. 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.

Цель. При моделировании целью, как правило, является манипуляция с пространством и временем. Сохранить облик дамы во времени. Повесить портрет

в гостиной или медальон с изображением любимой — на шею, как это делали в старину. Чтобы потомки восхищались красотой дамы и своим пращуром, которому удалось запечатлеть такую красоту.

Другая цель — воспроизведение изображения (модели) объекта с целью сделать модель доступной некоторому кругу людей. Или многократно тиражировать, если некто хочет, чтобы образ дамы увидели миллионы.

**2. Самолет в аэродинамической трубе.** Помещая самолет в аэродинамическую трубу и испытывая его в различных воздушных потоках, мы решаем задачу изучения взаимодействия системы с внешней средой. Это еще одна очень важная цель моделирования. При этом в корпусе самолета не обязательно должны находиться кресла, и тем более, стюардессы. Какие из свойств объекта необходимо учесть, а какие можно опустить, степень подробности воспроизведения моделью объекта определяется теми вопросами, на которые хотят ответить с помощью модели.



Рис. 1.2. Испытания модели самолета в аэродинамической трубе позволяют изучать его летные качества.

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



Рис. 1.3. Аквариум — модель водной экосистемы.

**4. Выделенные из листьев хлоропласты.** На выделенных системах часто изучают процессы, происходящие в живой системе. В этом смысле фрагмент



**Пóлинг Лайнус Карл** (Pauling Linus Carl, 1901–1994) — выдающийся американский физик, химик, биохимик, общественный деятель. Лауреат двух Нобелевских премий: по химии (1954) и премии мира (1962).

является моделью целой живой системы. Выделение более простой системы позволяет исследовать механизмы процессов на молекулярном уровне. При этом исключается регуляция со стороны более высоких уровней организации, в данном случае, со стороны растительной клетки, листа, наконец, целого растения. В большинстве случаев наблюдать процессы на молекулярном уровне в нативной (ненарушенной) системе не представляется возможным. Говорят, что изученные на выделенном хлоропласте первичные процессы фотосинтеза являются моделью первичных процессов фотосинтеза в живом листе. К сожалению, метод фрагментирования приводит к тому, что «...живой ковер жизни распускается по ниточкам, каждая ниточка досконально изучается, но волшебный рисунок жизни оказывается утрачен» (Л. Полинг).

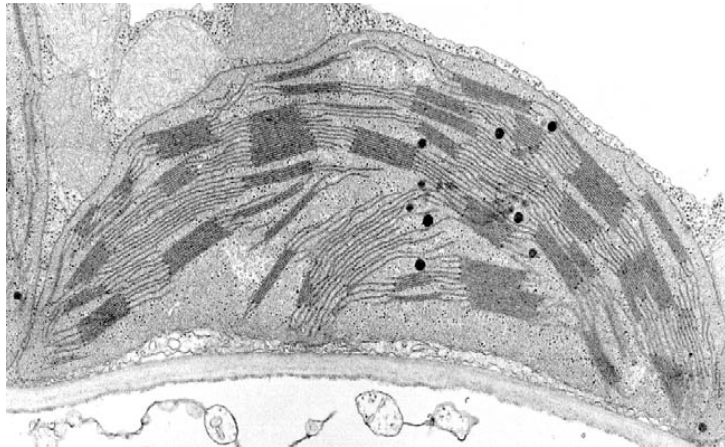


Рис. 1.4. Хлоропласт — модель живого листа.

**5. Популяция дрозофилы** является классическим объектом моделирования микроэволюционного процесса и примером исключительно удачно найденной модели. Еще более удобной моделью являются вирусы, которые можно размножать в пробирке (хотя не вполне ясно, справедливы ли эволюционные закономерности, установленные на вирусах, для законов эволюции высших животных). В лекции 11 мы увидим, что хорошей моделью микроэволюционных процессов являются также микробные популяции в проточном культиваторе.

Из приведенных примеров видно, что любая физическая (биологическая) модель обладает конкретными свойствами физического (биологического) объекта. В этом ее преимущества, но в этом и ее ограничения.

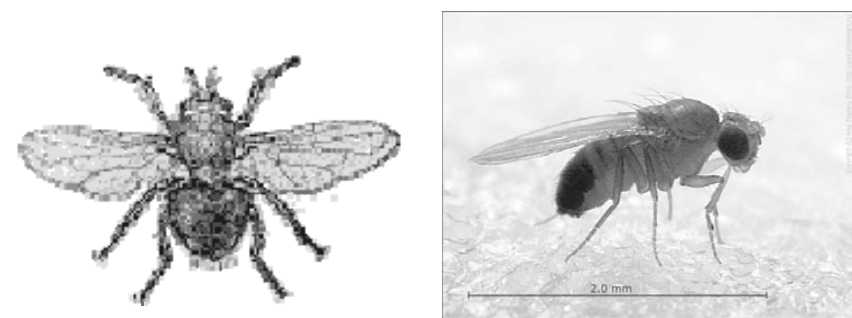


Рис. 1.5. Дрозофила — модельный объект генетики.

**Компьютерные модели** содержат «знания» об объекте в виде математических формул, таблиц, графиков, баз данных и знаний. 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*. Наиболее общими и абстрактными являются математические модели.

**Математические модели** описывают целый класс процессов или явлений, которые обладают сходными свойствами, или являются изоморфными. Начавшая бурно развиваться в конце 20 века наука — 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» естественные науки математика пришла по-настоящему только во второй половине XX века.





**Фибоначчи**, Леонардо из Пизы (Fibonacci, Leonardo of Pisa, 1175–1250) — итальянский математик, родился в Пизе. Издавал книги по арифметике, алгебре и другим математическим дисциплинам. Первым предложил ввести в обиход изобретенные в Индии и принятые к тому времени в мусульманском мире арабские цифры.

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: 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, которые рождаются каждый месяц, 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, ...), каждое из которых равно сумме двух предыдущих.

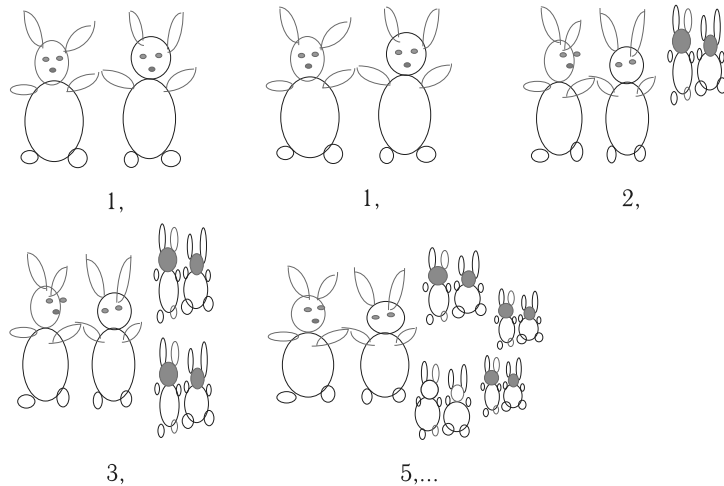


Рис. 1.6. Ряд Фибоначчи.

Следующая известная истории модель — формула Мальтуса (1798), описывающая размножение популяции со скоростью, пропорциональной ее численности.

В дискретном виде закон Мальтуса представляет собой геометрическую прогрессию. Для дискретных моментов времени  $t_n$  зависимость между численностью популяции в моменты времени  $t_n$  и  $t_{n+1}$  выражается формулой

$$N_{t+1} = qN_t \quad \text{или} \quad N_{t+1} = q^n N_0.$$

Этот закон, записанный в виде дифференциального уравнения, представляет собой модель экспоненциального роста популяции и хорошо описывает рост клеточных популяций в отсутствие какого-либо лимитирования:

$$\frac{dx}{dt} = rx.$$

Здесь  $r$  — коэффициент, аналогичный коэффициенту  $q$  в дискретной модели, — константа собственной скорости роста популяции, отражающая ее генетический потенциал.

На этих простейших моделях видно, насколько примитивны математические модели по сравнению с биологическими объектами. К примеру, популяция — это совокупность сложно организованных индивидуальных особей (организмов). В свою очередь, каждый организм состоит из органов, тканей и клеток, рождается, осуществляет процессы метаболизма, растет, двигается, 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, полипептидов и, наконец, атомов, из которых состоят эти «кирпичики» живой материи. 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 речь идет именно о *моделях*, т. е. о некоторых идеальных копиях живых систем, отражающих лишь некоторые их свойства, причем схематически.

Сейчас биологические журналы полны математическими формулами и результатами компьютерных симуляций. Имеются специальные журналы, посвященные теоретической биологии и биоинформатике. 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 схем) на языке, который может затем быть переформулирован в математическую или компьютерную модель.



**Томас Роберт Мальтус** (Thomas Robert Malthus, 1766–1834) — английский священник, демограф и экономист. Автор теории, согласно которой неконтролируемый рост народонаселения должен привести к голоду на Земле.

## Классификация моделей

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

**Качественные (базовые) модели.** Для понимания законов взаимодействия элементов системы, основных закономерностей, лежащих в основе наблюдаемых в системе процессов, необходимо построить относительно простую модель, воспроизводящую основные черты динамического поведения системы. Модели, объясняющие качественное поведение системы (например, наличие колебаний, пространственной неоднородности, хаоса), называют качественными, или базовыми, моделями. Базовые модели в силу своей относительной простоты, допускают качественное исследование при разных значениях параметров. В дальнейшем они могут быть использованы как основа для построения более детальных моделей целого класса сходных систем. Часто при моделировании сложной системы используют несколько базовых моделей. Основная часть нашего курса будет посвящена изучению качественных (базовых) моделей и методов их исследования.

**Регрессионные модели.** Регрессионными зависимостями называются формулы, описывающие связь различных характеристик системы, не претендующие на физический или биологический смысл этих зависимостей. Для построения регрессионной модели достаточно статистически достоверных наблюдаемых корреляций между переменными или параметрами системы.

## ПРИМЕРЫ

**1. Зависимость между количеством производителей хамсы и количеством молоди от каждого нерестившегося производителя в Азовском море (используется в большой имитационной модели динамики рыбного стада Азовского моря [Горстко, 1985]):**

$$S = 4.95 / x^2 + 27.78 / x - 0.078; \sigma = 0.24.$$



Рис. 1.7. Хамса.

Здесь  $S$  — количество сеголеток (штуки) на каждого нерестившегося производителя;  $x$  — количество зашедших весной из Черного моря в Азовское море производителей хамсы (млрд штук);  $\sigma$  — среднеквадратичное отклонение.

**2. Скорость поглощения кислорода опадом листьев** (Из книги: Дж. Джефферс «Введение в системный анализ: применение в экологии»):

$$\lg(Y + 1) = 0.561 - 8.701D10^{-4} + 3.935D^210^{-7} + 7.187B10^{-4} + 0.0398T$$

$Y$  — поглощение кислорода, измеренное в мкл  $(0.25 \text{ г})^{-1} \text{ ч}^{-1}$ ,

$D$  — число дней, в течение которых выдерживались образцы,

$B$  — процентное содержание влаги в образцах,

$T$  — температура, измеренная в градусах  $^{\circ}\text{C}$ .

Эта формула дает несмещенные оценки для скорости поглощения кислорода во всем диапазоне дней, температур и влажностей, которые наблюдались в эксперименте. Среднее квадратичное отклонение в поглощении кислорода равно  $\sigma = 0.319 \pm 0.321$ .

**Имитационные модели (simulation).** По меткому выражению Р. Шеннона, имитационное моделирование — это нечто промежуточное между искусством и наукой, направление, появление которого целиком обязано бурному росту возможностей вычислительной техники [8, 30].

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, которые мы задаем 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 — чрезвычайно 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.

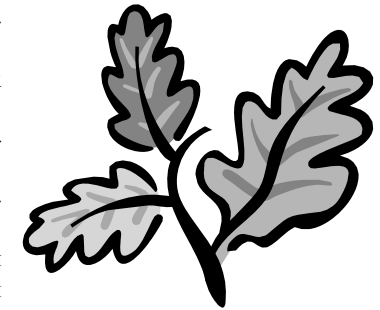


Рис. 1.8. Осенние листья.

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 компьютерных экспериментов зависят не только от заложенных в модели соотношений, но и от организации комплекса реализующих модель программ, и от алгоритма проведения компьютерных экспериментов. Таким образом, имитационное моделирование — это диалог между лицом, проводящим компьютерный эксперимент, и компьютером, т. е. комплексом программ.

В построении имитационной модели можно выделить следующие основные этапы.

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 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, апробируются и отрабатываются различные схемы взаимодействия блоков. 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. 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 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:

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

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

## ПРИМЕРЫ

### 1. Молекулярная динамика

На протяжении всей истории западной 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. В лекциях 10–12 мы увидим, что 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. 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 – 10–15 с амплитудой порядка 0.02 нм. Существенные изменения конформации, например, открытие «кармана» реакци-

онного 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.

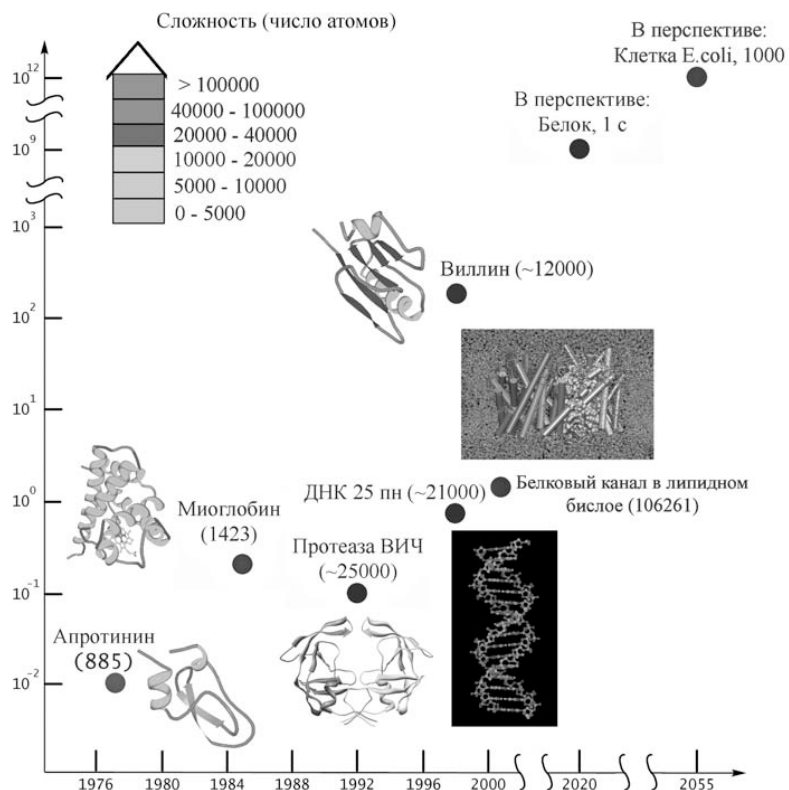


Рис. 1.9. История развития метода молекулярной динамики [7].

Первые вычислительные эксперименты методом молекулярной динамики для белковой молекулы — ингибитора трипсина панкреатической железы — были проведены в 1977 г. Дж. А. Маккамоном 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  $\beta$ -структуру, а также короткий  $\alpha$ -спиральный сегмент.

В последние годы выполнены расчеты молекулярной динамики сотен белков, моделировали также перенос электрона в белковых комплексах и перенос ионов в ионных трансмембранных каналах. Результаты молекулярной динамики подтверждают роль флуктуаций в электронно-конформационных взаимодействиях, сопровождающих процессы транспорта электронов, миграции и трансформации энергии, ферментативного катализа. С основами молекулярной динамики можно познакомиться по книге [Хельтье и др., Молекулярное моделирование: Теория и практика, 2009].

## 2. Модели систем организма

В настоящее время имеются имитационные модели многих систем организма — сердца, желудочно-кишечного тракта, почек, печени, мозга, и т. д. Особенно активно моделируются процессы в сердечной ткани. Основные идеи и результаты такого моделирования мы рассмотрим в лекции 18.

## 3. Модели продукционного процесса растений

Имитационные модели продукционного процесса растений (агробιοценозов) для разных культур были 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  $\text{CO}_2$  в посевах и т. д. Более подробное описание моделей продукционного процесса растений можно найти в книгах: [11, 14, Полуэктов, 1988; 25, 27, de Wit, 1982; de Vries and van Laar, 1978]. Последние 4 книги имели несколько более поздних переизданий на Западе.

#### 4. 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 и детрита. При этом важно учитывать гидробиологические процессы в рассматриваемых водоемах, которые, как правило, являются неоднородными и при моделировании разбиваются на ряд компарментов.

С помощью имитационного моделирования решались вопросы выработки стратегии борьбы с эвтрификацией закрытых водоемов, в частности, одного из Великих американских озер — озера Эри. Много имитационных моделей посвящено разработке оптимальной стратегии вылова рыбы.

Основные идеи и результаты по моделированию водных систем, равно как и по моделированию продукционного процесса растений, изложены в учебном пособии Г. Ю. Ризниченко и А. Б. Рубина «Биофизическая динамика продукционных процессов».

#### 5. Модели глобальной динамики

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 Дж. Форрестером и Д. Медоуз с соавторами по заказу Римского клуба в 60-е годы XX века [1, 26].

Полученные с ее помощью результаты были опубликованы в знаменитой переведенной на 35 языков книге «Пределы роста» и впервые послужили предостережением человечеству Земля — ограниченная система, безудержный прогресс ведет к истощению ее ресурсов, и человечество ждет глобальный экологический кризис (Meadows et al., 1978, перевод на русский язык 1991). Дальнейшее развитие модели описано в книге Д. Х. Медоуз, Д. Л. Медоуз, Й. Рандерс «За пределами роста» (Meadows et al., 1992).

Вторая знаменитая глобальная модель — модель ядерной зимы. Модель была создана под руководством Н. Н. Моисеева в России. Ее результаты, впоследствии подтвержденные американскими исследованиями, 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, которая будет продолжаться несколько десятков или даже сотен лет. Поэтому победа в такой войне будет бессмысленной.

В настоящее время активно разрабатываются глобальные модели, позволяющие рассчитать «парниковый эффект», эффекты изменения характера морских течений, падений крупных метеоритов и другие процессы, протекающие в глобальном масштабе.

#### Идентификация параметров

Коэффициенты в 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. Т. е. коэффициенты модели подбираются таким образом, чтобы минимизировать функционал

$$F = \sum_M w_i [x_e^i - x_t^i(a_1, a_2, \dots, a_n)]^2.$$

Здесь  $i$  — номер точки измерения,  $x_e$  — экспериментальные значения переменных,  $x_t$  — теоретические значения переменных,  $a_1, a_2, \dots$  — параметры, подлежащие оценке,  $w_i$  — «вес»  $i$ -го измерения,  $N$  — число точек измерения.

В настоящее время возможность процедуры идентификации дают большинство математических пакетов: MathCad, MathLab, DB-solve и другие. При разработке моделей сложных систем проблема оценки значений параметров представляет собой одну из наиболее трудоемких задач. Как правило, часть параметров известна из независимых экспериментов, другие приходится фитировать (fit — подгонять) под имеющиеся экспериментальные кривые.

#### Специфика моделей живых систем

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 упомянутая нами цель оптимального управления продукционным 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 вопросов, ее следует усовершенствовать. Критерием адекватности служит практика, эксперимент, и критерий этот не может быть полностью формализован.

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

**Сложные системы.** Все биологические системы являются сложными многокомпонентными, пространственно структурированными, элементы их обладают индивидуальностью. При моделировании таких систем возможно 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 более ранним, он свойственен динамической теории популяций.

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

**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 моделях это свойство выражается в наличии в дифференциальных уравнениях для численностей (концентраций) положительных членов, называемых автокаталитическими и представляющих собой нарастающие функции этих переменных. Автокаталитические члены, описывающие рост численности (концентрации) определяют потенциальные возможности роста популяций клеток, организмов, популяций (в нелIMITированных условиях — экспоненциального). Автокаталитический рост определяет возможность неустойчивости стационарного состояния в локальных системах (необходимое условие возникновения колебательных и квазистохастических режимов, см. лекции 8, 10), а также неустойчивости однородного стационарного состояния в пространственно распределенных системах (условие неоднородных в пространстве распределений и автоволновых режимов, см. лекции 14, 16).

Важную роль в развитии сложных пространственно-временных режимов играют процессы взаимодействия компонентов (биохимические реакции). Чрезвычайно важны также 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).

**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.

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 клетки, органа, организма, популяции живая система 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 заключение этой вводной лекции отметим, что компьютерные грамматики, то есть системы правил построения графических изображений на компьютере, позволяют получить изображения, очень напоминающие те, которые мы видим в природе и на картинах великих мастеров (рис. 1.10). Это еще одно свидетельство того, что компьютерная логика, человеческий мозг и вся природа следуют единым законам.



Кислюк Олег — русский и американский ученый, художник. Специалист в области информационных технологий, математического моделирования в биологии, компьютерной графики.

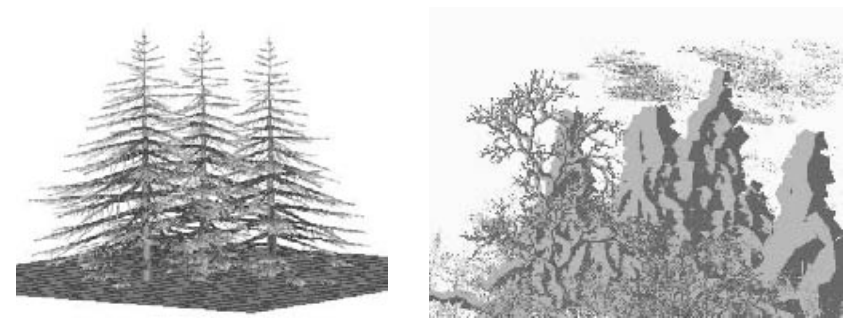
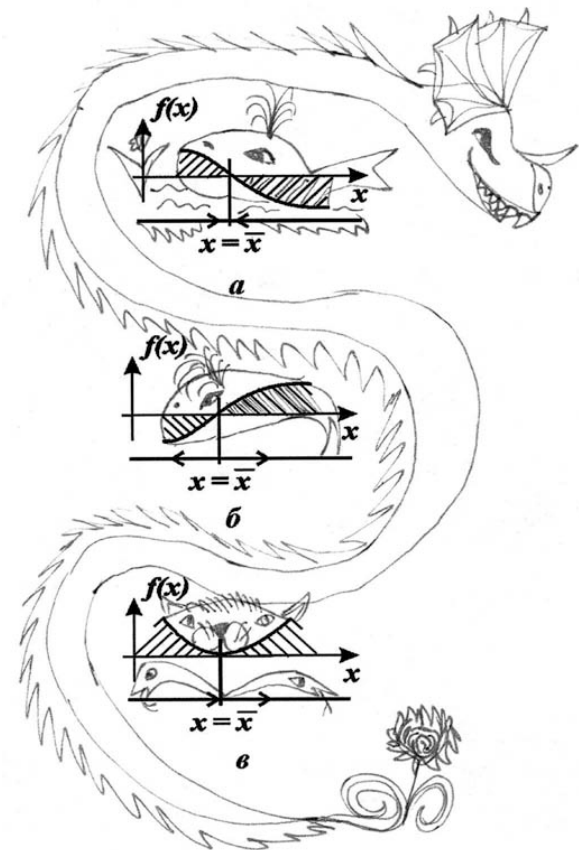


Рис. 1.10. Пейзажи, полученные с помощью компьютерных грамматик. Галерея Олега Кислюка (G-Grammar Images Exhibition by Oleg Kisljuk, <http://www.fiztech-usa.net/kisljuk/>)

**Литература к лекции 1**

1. Forrester J. W. World dynamics. Cambridge, Wright-Allen Press, 1971.
2. Jorgensen S. E. Lake management. Oxford, Pergamon Press, 1980.
3. Meadows D. H., Meadows D. L., Randers J., Behrens III W. W. The Limits of the growth. N.-Y., Universe Books, 1972.
4. Meadows D. H., Meadows D. L., Randers J. Beyond the limits: Confronting global collapse, envisioning a sustainable future. White River Jct., Chelsea Green Publishing Company, 1993.
5. Murray J. D. Mathematical biology. I. An introduction. Springer, 2002.
6. Murray J. D. Mathematical biology. II. Spatial models and biomedical applications. Springer, 2003.
7. Schlick T. Molecular modeling and simulation. An interdisciplinary guide. Springer, 2002.
8. Shannon R. E. Systems simulation: The art and science. New Jersey, Prentice Hall, 1975.
9. Penning de Vries F. W. T. and van Laar H. H. Simulation of plant growth and crop production. Wageningen, PUDOC, 1982.
10. de Wit C. T. Simulation of assimilation, respiration, and transpiration of crops. Wageningen, PUDOC, 1978.
11. Бондаренко Н. Ф. Моделирование продуктивности агроэкосистем. Л., Гидрометеоиздат, 1982.
12. Горстко А. Б., Домбровский Ю. А., Сурков Ф. А. Модели управления эколого-экономическими системами. М., Наука, 1984.
13. Джефферс Дж. Введение в системный анализ: Применение в экологии. М., Мир, 1981.
14. Заславский Б. Г. и Полуэктов Р. А. Управление экологическими системами. М., Наука, 1988.
15. Медоуз Д. Х., Медоуз Д. Л., Рандерс Й. За пределами роста. М., Прогресс Пангея, 1994.
16. Медоуз Д. Х., Медоуз Д. Л., Рандерс Й., Беренс III У. У. Пределы роста. М., Издательство МГУ, 1991.
17. Меншуткин В. В. Математическое моделирование популяций и сообществ водных животных. Л., Наука, 1971.
18. Мюррей Дж. Математическая биология. Том 1. Введение. М.–Ижевск, ИКИ-РХД, 2009.
19. Ризниченко Г. Ю. и Рубин А. Б. Математические модели биологических производственных процессов. М., Издательство МГУ, 1993.
20. Ризниченко Г. Ю. и Рубин А. Б. Биофизическая динамика производственных процессов. М.–Ижевск, ИКИ-РХД, 2004.
21. Романовский Ю. М., Степанова Н. В., Чернавский Д. С. Математическое моделирование в биофизике. М., Наука, 1975.
22. Романовский Ю. М., Степанова Н. В., Чернавский Д. С. Математическая биофизика. М., Наука, 1984.
23. Романовский Ю. М., Степанова Н. В., Чернавский Д. С. Математическое моделирование в биофизике. Введение в теоретическую биофизику. М.–Ижевск, ИКИ-РХД, 2004.
24. Рубин А. Б. Биофизика. Часть 1. М., Издательство МГУ, 1999.
25. Торнли Дж. Х. М. Математические модели в физиологии растений. Киев, Наукова думка, 1982.
26. Форрестер Дж. В. Мировая динамика. М., АСТ, 2003.
27. Франс Дж. и Торнли Дж. Х. М. Математические модели в сельском хозяйстве. М., Агропромиздат, 1987.
28. Фурсова П. В., Терлова Л. Д., Ризниченко Г. Ю. Математические модели в биологии. Учебное пособие. Ижевск, Изд. РХД, 2008.
29. Хультье Х.-В., Зиппль В., Роньян Д., Фолькерс Г. Молекулярное моделирование. Теория и практика. М., Бином, 2009.
30. Шеннон Р. Е. Имитационное моделирование систем — искусство и наука. М., Мир, 1978.
31. Эбелинг В, Энгель А., Файстель Р. Физика процессов эволюции. М., Эдиториал УРСС, 2001.
32. Экологические системы. Адаптивная оценка и управление (под ред. Э. Холлинга). М., Мир, 1981.

**МОДЕЛИ БИОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМ, ОПИСЫВАЕМЫЕ ОДНИМ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫМ УРАВНЕНИЕМ ПЕРВОГО ПОРЯДКА**





Модели, приводящие к одному дифференциальному уравнению. Понятие решения одного автономного дифференциального уравнения. Стационарное состояние (состояние равновесия). Устойчивость состояния равновесия. Методы оценки устойчивости. Решение линейного дифференциального уравнения. Примеры: экспоненциальный рост, логистический рост.

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

$$\frac{dx}{dt} = f(x, t).$$

Дифференциальные уравнения более высокого порядка могут быть путем замены переменных сведены к системам двух или более дифференциальных уравнений первого порядка, которые будут рассматриваться во второй главе. Например, уравнение второго порядка

$$\frac{d^2x}{dt^2} = f(x, t)$$

путем замены

$$y = \frac{dx}{dt}$$

сводится к следующей системе двух уравнений первого порядка:

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= y, \\ \frac{dy}{dt} &= f(x, y). \end{aligned}$$

Дифференциальное уравнение называется *автономным*, если его правая часть не зависит явно от времени, т. е. уравнение имеет вид

$$\frac{dx}{dt} = f(x). \quad (2.1)$$

Состояние таких систем в каждый момент времени характеризуется одной-единственной величиной — значением переменной  $x$  в данный момент времени  $t$ .

Решения уравнения (2.1) можно представить графически на плоскости  $(t, x)$  в виде так называемых интегральных кривых

$$x = x(t).$$

Если на плоскости  $(t, x)$  задана точка с координатами  $(t_0, x_0)$  и для уравнения (2.1) выполнены условия *теоремы Коши*, то имеется единственная интегральная кривая  $x(t)$  уравнения (2.1), проходящая через точку  $(t_0, x_0)$ . Т. е. интегральные кривые уравнения (2.1) не могут пересекаться.

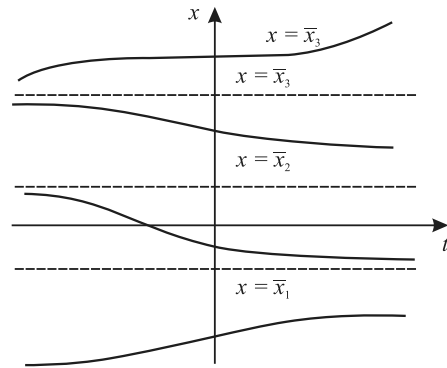


Рис. 2.1. Интегральные кривые  $x(t)$ ;  $\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n$  — решения уравнения  $f(x) = 0$ .

Поведение интегральных кривых на плоскости  $(t, x)$  можно установить, не решая в явном виде дифференциального уравнения (2.1), если известен характер движения изображающей точки на *фазовой прямой*.

### Фазовые переменные

В дальнейшем мы будем пользоваться понятием *фазового пространства* и *фазовых переменных*. Фазовым называется пространство, на координатных осях которого отложены значения переменных системы, которые в данном случае называются фазовыми переменными. В соответствии с дифференциальными уравнениями, описывающими систему, задание всех координат системы для одного момента времени (точки в фазовом пространстве) определяет состояние системы для всех других моментов времени.

Таким образом, изменение состояния системы во времени можно представить как движение системы вдоль некоторой линии в фазовом пространстве. Эта линия называется *фазовой траекторией*. Метод фазового пространства широко используется в статистической физике, теории колебаний, качественной теории дифференциальных уравнений. Нам он будет полезен при качественном рассмотрении базовых моделей математической биологии.

Для одного уравнения фазовое пространство представляет собой прямую.

Рассмотрим плоскость  $(t, x)$ , причем фазовую прямую совместим с осью  $x$ . Построим на плоскости  $(t, x)$  точку с абсциссой  $t$  и с ординатой, равной смещению изображающей точки по оси  $x$  в данный момент времени  $t$ . С течением времени изображающая точка будет двигаться по фазовой прямой (рис. 2.2), а на плоскости  $(t, x)$  описывать некую кривую. Это и будет интегральная кривая уравнения (2.1).

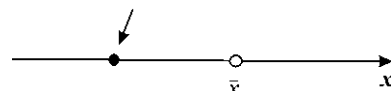


Рис. 2.2. Фазовая прямая.

Решения одного автономного дифференциального уравнения либо уходят в бесконечность (чего не бывает в реальных системах), либо асимптотически приближаются к стационарному состоянию.

**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, что скорость изменения величины  $x$  равна нулю:

$$\frac{dx}{dt} = 0. \quad (2.2)$$

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

$$f(x) = 0. \quad (2.3)$$

Корни алгебраического уравнения (2.3)  $x = x_0$  суть стационарные состояния дифференциального уравнения (2.1). На плоскости  $(t, x)$  прямые  $x = x_0$  — асимптоты, к которым приближаются интегральные кривые. На фазовой прямой (рис. 2.2) стационарное состояние  $x = x_0$  — точка, к которой стремится величина  $x$ .

Реальные биологические системы испытывают многочисленные флуктуации, переменные при малых отклонениях возвращаются к своим стационарным значениям. Поэтому при построении модели важно знать, устойчивы или неустойчивы стационарные состояния модели.

### Устойчивость состояния равновесия

Каждый имеет интуитивное представление об устойчивости. На рис. 2.3 в обоих положениях (*а* и *б*) шарик находится в равновесии, т. к. сумма сил, действующих на него, равна нулю.

Попытайтесь ответить на вопрос: «Какое из этих состояний равновесия устойчиво?»

Скорее всего, Вы дали правильный ответ. Сказать, как Вы догадались? Вы дали шариком малое отклонение от состояния равновесия. В случае (*а*) шарик вернулся в исходное положение. В случае (*б*) покинул состояние равновесия навсегда.

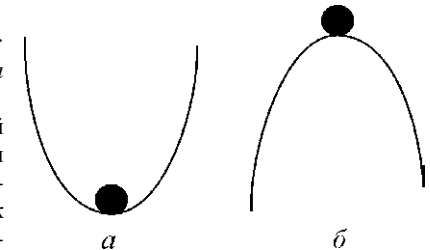


Рис. 2.3. К понятию устойчивости состояния равновесия.

*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*.

Строгое математическое определение устойчивости состояния равновесия уравнения

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

выглядит следующим образом:

Состояние равновесия *устойчиво по Ляпунову*, если, задав сколь угодно малое положительное  $\varepsilon$ , всегда можно найти такое  $\delta$ , что  $\varepsilon$  для  $x = x_0$ , если  $\delta$ .

Иначе говоря, для *устойчивого* состояния равновесия справедливо утверждение: если в момент времени  $\varepsilon$  отклонение от состояния равновесия мало ( $\varepsilon$ ), то в любой последующий момент времени  $\varepsilon$  отклонение решения системы от состояния равновесия будет также мало:  $\varepsilon$ .

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 постоянным периодом и амплитудой (начиная с размерности системы 2);
- область с квазистохастическим поведением траекторий в области аттрактора, например, «странный аттрактор» (начиная с размерности 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  $\varepsilon$  — стационарное решение уравнения (2.1):

$$\frac{dx}{dt} = f(x), \varepsilon$$

Пусть система, первоначально находившаяся в стационарном состоянии, отклонилась от него и перешла в близкую точку с координатой:  $\varepsilon$ , причем  $\varepsilon$ .

Перейдем в уравнении (2.1) от переменной  $x$  к переменной  $\xi$ , т. е. новой переменной будет *отклонение системы от стационарного состояния*.

Получим:

$$d(\bar{x} + \xi) / dt = d\xi / dt = f(\bar{x} + \xi).$$

Учтем, что  $\left. \frac{dx}{dt} \right|_{x=\bar{x}} = 0$  по определению стационарного состояния.

Правую часть разложим в ряд Тейлора в точке  $\varepsilon$ :

$$\frac{d\xi}{dt} = f(\bar{x}) + f'(\bar{x})\xi + \frac{1}{2} f''(\bar{x})\xi^2 + \dots$$

или

$$\frac{d\xi}{dt} = a_1\xi + a_2\xi^2 + \dots,$$

где  $\frac{d\xi}{dt} = f(\bar{x}) + f'(\bar{x})\xi + \frac{1}{2} f''(\bar{x})\xi^2 + \dots$

Отбросим члены порядка 2 и выше. Останется линейное уравнение:

$$d\xi / dt = a_1\xi, \quad (2.4)$$

которое носит название *линеаризованного уравнения* или уравнения первого приближения. Решение этого уравнения для  $\xi(t)$ :

$$\xi(t) = c \cdot \exp(\lambda t), \quad (2.5)$$

где  $\lambda = a_1 = f'(\bar{x})$ ,  $c$  — произвольная постоянная.

Если  $\lambda < 0$ , то при  $t \rightarrow \infty$   $\xi \rightarrow -\infty$  и, следовательно, первоначальное отклонение  $\xi$  от состояния равновесия со временем затухает. Это означает, по определению, что состояние равновесия устойчиво.

Если же  $\lambda > 0$ , то при  $\varepsilon$ , и исходное состояние равновесия неустойчиво.

Если  $\lambda = 0$ , то уравнение первого приближения не может дать ответа на вопрос об устойчивости состояния равновесия системы. Необходимо рассматривать члены более высокого порядка в разложении в ряд Тейлора. Такие случаи мы рассмотрим в лекции 6. Аналогичные рассуждения проводятся при рассмотрении устойчивости стационарных состояний более сложных динамических систем.



**Тэйлор Брук** (Taylor Brook, 1685–1731) — английский математик, именем которого называется найденная им известная формула, выражающая приращение функции  $f(x)$  в точке  $x = a$  в виде ряда по возрастающим степеням приращения независимой переменной  $x$ . Формула Тейлора имеет вид:

$$f(x) = \sum_{n=0}^{\infty} \frac{f^{(n)}(a)}{n!} (x-a)^n.$$

Разработал теорию колебаний струн. Музыкант, живописец, философ.

Итак, устойчивость стационарного состояния  $\bar{x}$  уравнения  $dx/dt = f(x)$  определяется знаком производной правой части в стационарной точке.

В случае одного уравнения вопрос об устойчивости состояния равновесия нетрудно решить, рассматривая график функции  $f(x)$ .

По определению, в стационарной точке правая часть уравнения (2.1) — функция  $f(x)$  — обращается в нуль.

Здесь возможны три случая (рис. 2.4 а, б, в).

1. Вблизи состояния равновесия функция  $f(x)$  меняет знак с плюса на минус при возрастании  $x$  (рис. 2.4 а).

Отклоним изображающую точку системы в сторону  $\varepsilon$ . В этой области скорость изменения  $x$   $dx/dt = f(x)$  положительна. Следовательно,  $x$  увеличивается, т. е. возвращается к  $\bar{x}$ . При  $\varepsilon$  скорость изменения величины  $x$  уменьшается, т. к. функция  $f(x) < 0$ . Следовательно, здесь  $x$  уменьшается и опять стремится к  $\bar{x}$ . Таким образом, отклонения от стационарного состояния в обе стороны затухают. Стационарное состояние устойчиво.

2. Вблизи состояния равновесия функция  $f(x)$  меняет знак с минуса на плюс при возрастании  $x$  (рис. 2.4 б).

Проведите рассуждения, аналогичные случаю 1. Поместите изображающую точку в область  $\varepsilon$ . Теперь в область  $\varepsilon$ .

В обоих случаях изображающая точка удаляется от состояния равновесия. Стационарное состояние неустойчиво.

3. Вблизи состояния равновесия функции  $f(x)$  не меняет знак (рис 2.4 в).

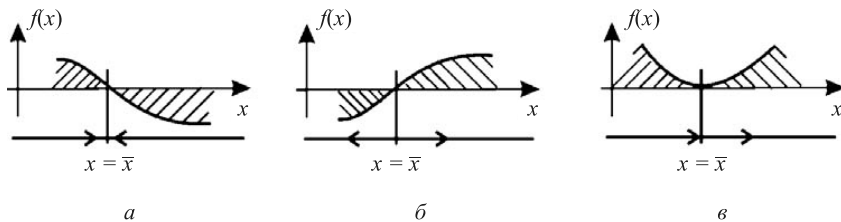


Рис. 2.4. Определение устойчивости стационарного состояния по графику функции  $f(x)$ : а — стационарное состояние  $\bar{x}$  устойчиво; б, в — стационарное состояние  $\bar{x}$  неустойчиво.

Поскольку  $\varepsilon$ , это означает, что изображающая точка, помещенная достаточно близко к состоянию равновесия с одной стороны, будет приближаться к нему, помещенная с другой стороны — удаляться.

*Вопрос:* Является ли состояние равновесия в случае 3 устойчивым?

*Ответ:* Нет. В соответствии с определением устойчивости.

## ПРИМЕРЫ

### 1. Рост колонии микроорганизмов

За время  $\Delta t$  прирост численности равен

$$\Delta x = R - S,$$

где  $R$  — число родившихся и  $S$  — число умерших за время  $\Delta t$  особей, пропорциональные этому промежутку времени:

$$R(\Delta t, x) = R(x)\Delta t,$$

$$S(\Delta t, x) = S(x)\Delta t.$$

В дискретной форме прирост численности будет иметь вид

$$\Delta x = [R(x) - S(x)]\Delta t.$$

Разделив на  $\Delta t$  и переходя к пределу при  $t \rightarrow 0$ , получим дифференциальное уравнение

$$\frac{dx}{dt} = R(x) - S(x). \quad (2.6)$$

В простейшем случае, когда рождаемость и смертность пропорциональны численности, уравнение принимает вид

$$\frac{dx}{dt} = \alpha x - \beta x, \quad \alpha - \beta = r;$$

$$\frac{dx}{dt} = rx.$$

Здесь  $\alpha$  — коэффициент рождаемости,  $\beta$  — коэффициент смертности. Параметр  $r$  называется константой скорости роста. Получаем линейное дифференциальное уравнение:

$$\frac{dx}{dt} = rx. \quad (2.7)$$

Разделим переменные и проинтегрируем:

$$\frac{dx}{rx} = dt;$$

$$\ln x = rt + C.$$

Переходя от логарифмов к значениям переменной  $x$  и определяя произвольную постоянную  $C$  из начальных условий, получим экспоненциальную форму динамики роста:

$$x = x_0 e^{rt}, \quad x_0 = x(t=0), \quad (2.8)$$

где  $x_0$  — значение переменной  $x$  в начальный момент времени.

График функции (2.8) при положительных (размножение) и отрицательных (вымирание) значениях константы скорости роста представлен на рис. 2.5. Роль этой модели в развитии математической биологии и экологии мы обсудим в лекции 3.

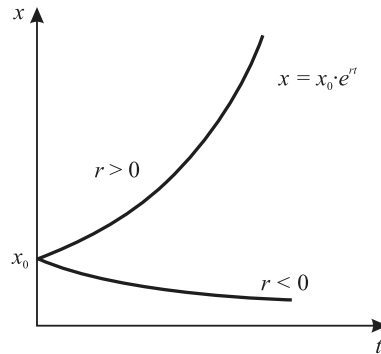


Рис. 2.5. Экспоненциальная динамика роста численности колонии микроорганизмов в соответствии с уравнением (2.7).

## 2. Вещество переходит в раствор

Пусть количество вещества, переходящего в раствор, пропорционально интервалу времени и разности между максимально возможной концентрацией  $P$  и концентрацией  $x$  в данный момент времени,  $k$  — коэффициент пропорциональности:

$$\Delta x = k(P - x)\Delta t.$$

В форме дифференциального уравнения этот закон может быть представлен в следующем виде:

$$\frac{dx}{dt} = k(P - x). \quad (2.9)$$

Разделим в этом уравнении переменные и проинтегрируем:

$$\begin{aligned} \frac{dx}{(P-x)} &= k dt, \\ -\ln(P-x) &= kt + C, \\ x &= P - C_1 e^{-kt}. \end{aligned} \quad (2.10)$$

Здесь  $C_1$  — произвольная постоянная. Если  $x(0) = 0$ ,  $C_1 = P$ ,  $x = P(1 - e^{-kt})$ . График этой функции представляет собой кривую с насыщением (рис. 2.6).

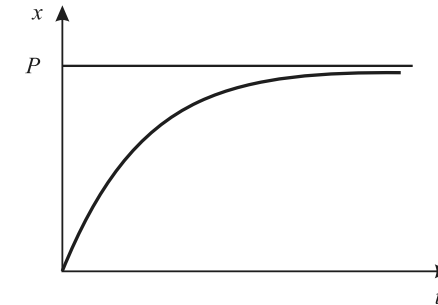


Рис. 2.6. Концентрация вещества  $x$  в зависимости от времени. График решения уравнения (2.9).

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. К ним относятся оба приведенные выше примера.
2. Линейные дифференциальные уравнения (не обязательно автономные).
3. Некоторые специальные виды уравнений.

### Решение линейного уравнения

Линейным дифференциальным уравнением 1-го порядка называют уравнение, линейное относительно искомой функции и ее производной. Оно имеет вид

$$A(t) \frac{dx}{dt} + B(t)x + C(t) = 0.$$

Здесь  $A, B, C$  — заданные непрерывные функции от  $t$ .

Пусть в некотором интервале времени  $A(t) \neq 0$ . Тогда на него можно разделить все члены уравнения. При этом получим:

$$\frac{dx}{dt} + P(t)x + Q(t) = 0, \quad (2.11)$$

$$P(t) = \frac{B(t)}{A(t)}, \quad Q = \frac{C(t)}{A(t)}.$$

Если  $Q = 0$ , уравнение (2.11) называется однородным, если  $Q \neq 0$  — неоднородным.

Решим сначала однородное уравнение

$$\frac{dx}{dt} + P(t)x = 0. \quad (2.12)$$

Разделим переменные и проинтегрируем:

$$\frac{dx}{x} = -P(t)dt, \\ \ln x = \int -P(t)dt + \ln C.$$

Общее решение линейного однородного уравнения имеет вид

$$x(t) = C \exp(-\int P(t)dt). \quad (2.13)$$

Чтобы найти решение неоднородного уравнения, применим метод вариации постоянной. Будем считать  $C$  неизвестной функцией  $t$ . Подставляя правую часть выражения (2.13) в уравнение (2.11), имеем:

$$\frac{dC}{dt} e^{-\int P(t)dt} - C(t)P(t)e^{-\int P(t)dt} + C(t)P(t)e^{-\int P(t)dt} + Q(t) = 0, \\ \frac{dC}{dt} = -Q(t)e^{\int P(t)dt}.$$

Теперь  $C$  находим интегрированием:  $C = C_1 - \int Q(t)e^{\int P(t)dt} dt$ .

Здесь  $C_1$  — произвольная постоянная.

Итак, общее решение линейного неоднородного уравнения первого порядка:

$$x = e^{-\int P(t)dt} (C_1 - \int Q(t)e^{\int P(t)dt} dt). \quad (2.14)$$

Заменяя неопределенные интегралы определенными, можно переписать формулу (2.14) в виде

$$x = e^{-\int_{t_0}^t P(s)ds} (C_1 - \int_{t_0}^t Q(s)e^{\int_{t_0}^s P(s)ds} dt).$$

Здесь  $t_0$  — произвольно выбранный, но определенный момент времени. При подстановке в интеграл вместо переменного верхнего предела значения  $t = t_0$  правая часть формулы будет равна  $C_1$ , так как интегралы с одинаковым верхним и нижним пределом равны нулю. То есть величина  $C_1$  в формуле (2.14) есть значение функции  $x$  при  $t = t_0$  — начальное значение  $x(t_0)$ .

### Уравнение Ферхюльста

Рассмотрим еще один пример, который относится к классическим моделям математической экологии. *Логистическое уравнение* было предложено Ферхюльстом в 1838 году. Оно имеет вид

$$\frac{dx}{dt} = rx(1 - \frac{x}{K}). \quad (2.15)$$

Это уравнение обладает двумя важными свойствами. При малых  $x$  численность  $x$  возрастает, при больших — приближается к определенному пределу  $K$ .

Уравнение (2.15) можно решить аналитически. Ход решения следующий. Произведем разделение переменных:

$$\frac{Kdt}{x(K-x)} = rdt, \\ (\frac{1}{x} + \frac{1}{K-x})dx = rdt, \\ \ln x - \ln(K-x) = rt + \ln C, \\ \frac{x}{K-x} = Ce^{rt}, x(t=0) = x_0, C = \frac{x_0}{K-x_0}, \quad (2.16) \\ \frac{x}{K-x} = \frac{x_0}{K-x_0} e^{rt},$$

$$x(t) = \frac{x_0 K e^{rt}}{K - x_0 + x_0 e^{rt}}.$$

Представим левую часть в виде суммы и проинтегрируем:

$$\frac{Kdt}{x(K-x)} = rdt, \\ (\frac{1}{x} + \frac{1}{K-x})dx = rdt, \\ \ln x - \ln(K-x) = rt + \ln C, \\ \frac{x}{K-x} = Ce^{rt}, x(t=0) = x_0, C = \frac{x_0}{K-x_0}, \\ \frac{x}{K-x} = \frac{x_0}{K-x_0} e^{rt},$$

$$x(t) = \frac{x_0 K e^{rt}}{K - x_0 + x_0 e^{rt}}.$$

Переходя от логарифмов к переменным, получим:

$$\frac{x}{K-x} = Ce^{rt}. \quad (2.17)$$

Здесь  $C$  — произвольная постоянная, которая определяется начальным значением численности  $x_0$ :

$$x(0) = x_0, \quad C = \frac{x_0}{K-x_0}.$$

Подставим это значение  $C$  в формулу (2.17):

$$\frac{x}{K-x} = \frac{x_0}{K-x_0} e^{rt}.$$

Отсюда получим решение — зависимость численности от времени:

$$x(t) = \frac{x_0 K e^{rt}}{K - x_0 + x_0 e^{rt}}. \quad (2.18)$$

График функции (2.18) при разных начальных значениях численности популяции представлен на рис. 2.7.

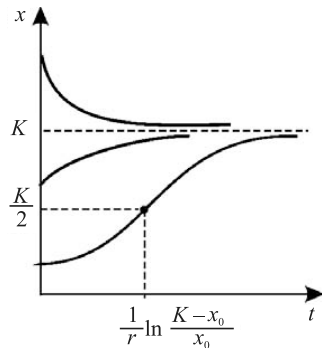


Рис. 2.7. Динамика численности в логистической модели (2.15) при разных начальных значениях численности.

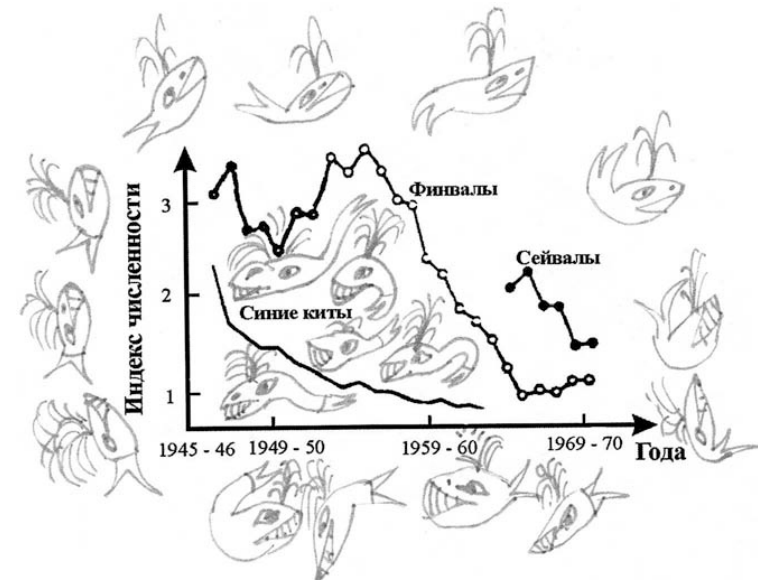
Если начальное значение  $x_0 < K/2$ , кривая роста имеет точку перегиба. Если  $x_0 > K$ , численность со временем убывает.

В приведенных примерах в правой части уравнений стоят полиномы первой и второй степени. Если в правой части — более сложная нелинейная функция, алгебраическое уравнение для стационарных значений может иметь несколько корней. Какое из 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 (второго, третьего порядка и выше), либо вводить время в явном виде в правую часть уравнения. В лекции 3 мы увидим, что дискретные уравнения и уравнения с запаздыванием могут описать и колебания, и динамический хаос.

## МОДЕЛИ РОСТА ПОПУЛЯЦИИ



Непрерывные модели: экспоненциальный рост, логистический рост, модели с наименьшей критической численностью. Модель роста человечества. Модели с неперекрывающимися поколениями. Дискретное логистическое уравнение. Диаграмма и лестница Ламерея. Типы решений при разных значениях параметра: монотонные и затухающие решения, циклы, квазистохастическое поведение, вспышки численности. Матричные модели популяций. Влияние запаздывания. Вероятностные модели популяций.

Численность популяции может меняться во времени различным образом: расти, совершать колебания, падать (рис. 3.1), и причины этого могут быть различны. Здесь мы рассмотрим модели роста популяций и математический аппарат, позволяющий описывать динамику численности разных популяций.

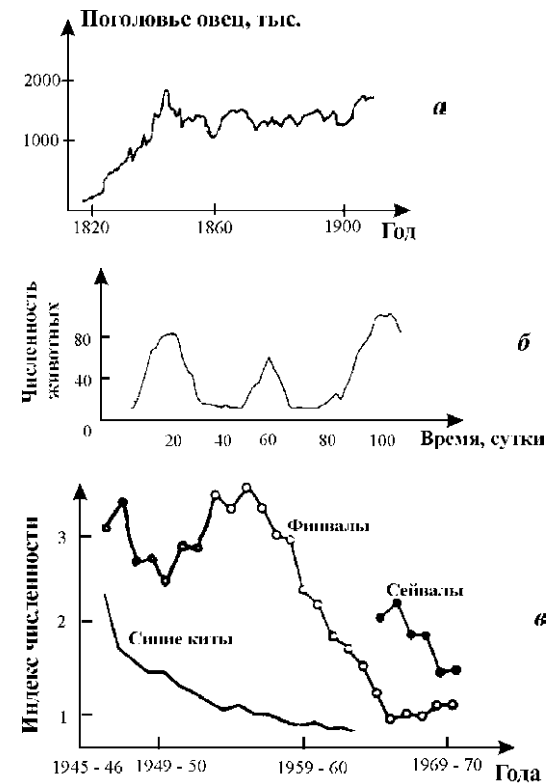


Рис. 3.1. Примеры динамики численности популяций: а — численность поголовья овец на острове Тасмания [4]; б — изменение численности *Daphnia magna* [17]; в — динамика численности трех видов китов в Антарктике (приведена по изменению «индекса численности» убитых китов на 1 тыс. судно-тонно-суток, [8]).



## 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

$$A_{n+1} = qA_n \quad (3.1)$$

или линейное уравнение роста, решением которого является экспонента, — в непрерывном:

$$\frac{dx}{dt} = rx. \quad (3.2)$$

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 используемому ранее сценарию прогресса. Во второй половине XX века такую «алармистскую» роль сыграли работы Римского клуба, и в первую очередь «модель глобального роста» Дж. В. Форрестера и его коллег [Дж. В. Форрестер, 1978, 27, 29].

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. Модели ограниченного роста мы рассмотрим ниже. Что касается отбора, то в нем большое значение наряду с конкуренцией близких по своим потребностям особей играет территориальная изоляция, которая ведет к вымиранию близких форм и обеспечивает процесс дивергенции. Модели отбора будут рассмотрены в лекции 7.

Вывод уравнения (3.2) рассмотрен нами в лекции 2. График зависимости численности от времени в соответствии с законом экспоненциального роста изображен на рис. 3.2а. На рис. 3.2б представлена зависимость скорости роста популяции (правая часть уравнения (3.2)) от ее численности.

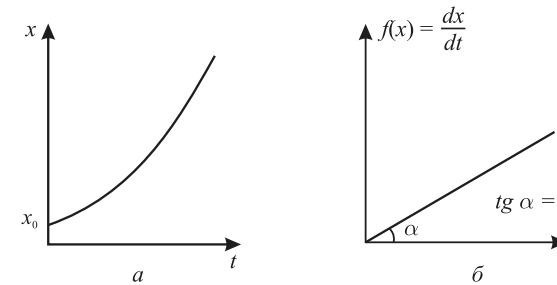


Рис. 3.2. Экспоненциальный рост: зависимость численности от времени (а) и скорости роста от численности (б).

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).

## Ограниченный рост

Впервые системный фактор, ограничивающий рост популяции, описал Ферхюльст в уравнении логистического роста, рассмотренном нами в лекции 2. Основываясь на своих расчетах, Ферхюльст предсказал верхнюю границу численности населения Бельгии равной 9,4 млн человек. Сейчас население Бельгии составляет 10,8 млн человек. Учитывая фактор миграции, можно говорить о хорошей точности оценки.

Логистическое уравнение (уравнение Ферхюльста)

$$\frac{dx}{dt} = rx \left(1 - \frac{x}{K}\right), \quad (3.3)$$

обладает двумя важными свойствами. При малых значениях  $x$  численность возрастает экспоненциально (как в уравнении (3.2)), при больших — приближается к определенному пределу  $K$ .



**Дарвин Чарльз Роберт** (Charles Robert Darwin, 1809–1882) — английский натуралист и путешественник, создатель теории эволюции, первое развернутое изложение которой было опубликовано в 1859 году в книге «Происхождение видов» (полное название: «Происхождение видов путём естественного отбора, или Выживание благоприятных пород в борьбе за жизнь»). Идеи и открытия Дарвина с учетом достижений современной генетики составляют фундамент синтетической теории эволюции.



**Ферхюльст Пьер Франсуа** (Pierre François Verhulst 1804–1849) — бельгийский математик, известен работами в области моделирования численности населения.

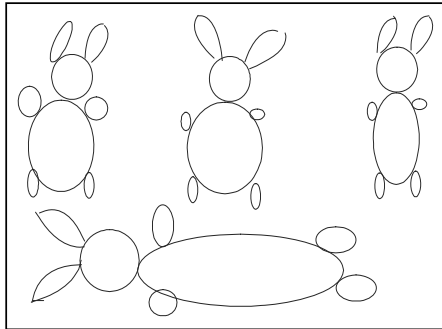


Рис. 3.3. К определению величины  $K$  — емкости экологической ниши популяции.

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 (3.3) можно также переписать в виде

$$\frac{dx}{dt} = rx - \delta x^2.$$

Здесь  $\delta$  — коэффициент внутривидовой конкуренции (за пищевой ресурс, убежища и т. п.). Аналитическое решение уравнения (3.3) мы получили в лекции 2:

$$\begin{aligned} \frac{Kdt}{x(K-x)} &= rdt, \\ \left(\frac{1}{x} + \frac{1}{K-x}\right)dx &= rdt, \\ \ln x - \ln(K-x) &= rt + \ln C, \\ \frac{x}{K-x} &= Ce^{rt}; \quad x(t=0) = x_0; \quad C = \frac{x_0}{K-x_0}, \\ \frac{x}{K-x} &= \frac{x_0}{K-x_0} e^{rt}, \\ x(t) &= \frac{x_0 K e^{rt}}{K - x_0 + x_0 e^{rt}}. \end{aligned} \quad (3.4)$$

Формула (3.4) описывает кинетическую кривую, то есть зависимость численности популяции от времени. Ход кинетических кривых для разных начальных условий представлен на рис. 2.7.

В случае если начальная численность меньше половины максимальной, кривая  $x(t)$  имеет точку перегиба с координатами

$$\left( \frac{1}{r} \ln \frac{K-x_0}{x_0}; \frac{K}{2} \right).$$

Ордината точки перегиба представляет собой половину максимальной численности, а абсцисса зависит как от емкости популяции  $K$ , так и от константы собственной скорости роста  $r$  — чем выше генетические возможности популяции, тем скорее наступает перегиб на кривой численности.

Примеры экспериментально наблюдаемой динамики популяций, развивающихся по логистическому закону, приведены на рис. 3.4а,б. На рис. 3.4а сплошной линией представлен график функции (3.4), при малых начальных численностях он имеет S-образный характер.

При изучении более сложных систем мы не будем искать решение для  $x(t)$  в явном виде, а ограничимся исследованием устойчивости их стационарных состояний. Проведем такое исследование и для логистического уравнения (3.3).

Легко видеть, что уравнение стационарных состояний  $f(\bar{x}) = 0$  в данном случае имеет два корня:

$$\bar{x}_1 = 0, \quad \bar{x}_2 = K.$$

Посмотрим, будут ли эти корни устойчивыми. Для этого вначале воспользуемся аналитическим методом Ляпунова. Введем новую переменную  $\xi$ , обозначающую отклонение переменной  $x$  от ее стационарного значения:

$$\xi = x - \bar{x}.$$

Запишем линеаризованное уравнение для (3.3):

$$d\xi/dt = a\xi, \quad \text{где } a = f'(x)|_{x=\bar{x}}.$$

Напомним, что знак величины  $a = a(\bar{x}_i)$  определяет устойчивость соответствующей особой точки ( $\bar{x}_i$ ):

$$a(\bar{x}_i) = f'(x)|_{x=\bar{x}} = r - r \frac{2r\bar{x}}{K}. \quad (3.5)$$

Подставив в выражение (3.5) значение первого корня  $\bar{x}_1 = 0$ , мы получим  $a(\bar{x}_1) = r$ . Будем считать, что  $r$  — коэффициент естественной скорости роста популяции — величина положительная; тогда  $\bar{x}_1 = 0$  — неустойчивая особая точка.

Если же мы подставим в выражение (3.5)  $\bar{x}_2 = K$ , то получим  $a(\bar{x}_2) = -r$  — отрицательную величину. Это дает нам право утверждать, что стационарное решение уравнения  $\bar{x}_2 = K$  соответствует устойчивому стационарному режиму существования популяции в ограниченной среде.

Проведем теперь исследование устойчивости стационарных решений этого уравнения, исходя из графика функции правой части.

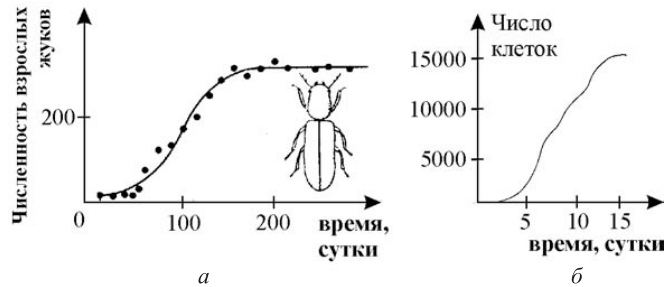


Рис. 3.4. Примеры ограниченного роста популяции: *a* — жук *Rhyzoretha dominica* в 10-граммовой порции пшеничных зерен, пополняемых каждую неделю [3]; *б* — водоросль *Chlorella* в культуре [16].

На рис. 3.5 видно, что при переходе от отрицательных к положительным значениям  $x$  в точке  $\bar{x}_1 = 0$  функция  $f(x)$  меняет знак с минуса на плюс, т. е. особая точка неустойчива.

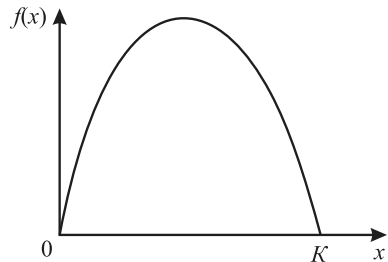


Рис. 3.5. Логистический рост: зависимость функции правой части  $f(x)$  — скорости роста от численности — для уравнения (3.3).

Наоборот, в точке  $\bar{x}_2 = K$  имеет место изменение знака  $f(x)$  с роста  $x$  с плюса на минус, следовательно, эта особая точка устойчивая.

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.

На рис. 3.6 показана схема расчета экспериментальных кривых пополнения. Разность между двумя кривыми (число рожденных минус число погибших) представляет собой число особей, на которое изменяется численность популяции в течение какой-либо стадии развития или за какой-нибудь промежуток времени. Пополнение популяции невелико при самых низких значениях плотности, возрастает по мере ее увеличения, снова снижается при достижении предельной

плотности насыщения и становится отрицательным (смертность превышает рождаемость), когда начальная плотность превышает  $K$ .

Конкретный вид связи между скоростью пополнения популяции и ее плотностью меняется в зависимости от биологии вида (например, фазаны, мухи и киты на рис. 3.6в,г,д). Поскольку скорость пополнения зависит от множества факторов, эмпирические точки никогда не ложатся точно на определенную кривую. Однако во всех случаях наблюдается колоколообразная кривая, форма которой отражает общую природу зависимых от плотности изменений рождаемости и смертности всякий раз, когда возникает внутривидовая конкуренция.

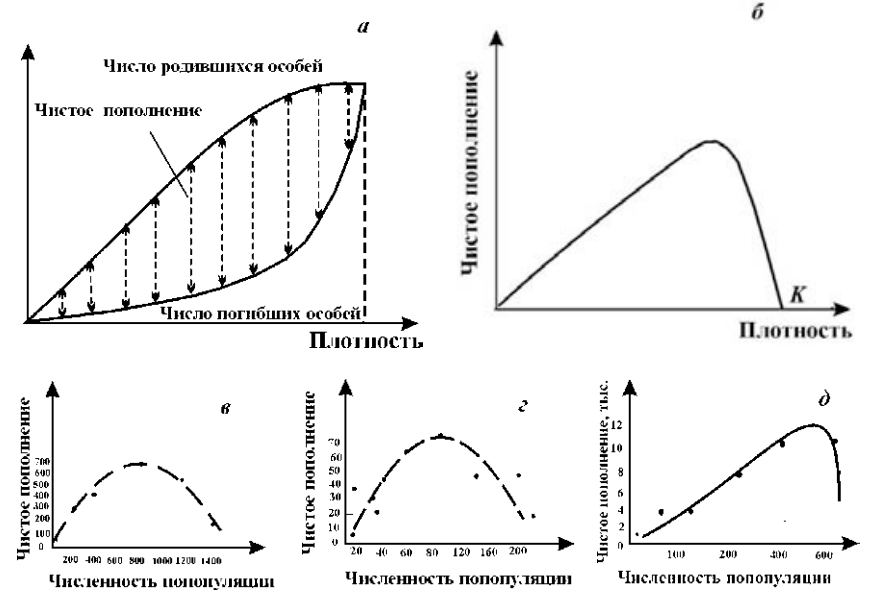


Рис. 3.6. Кривые пополнения, соответствующие в модели кривым зависимости скорости роста от численности популяции: *a, б* — схема расчета кривых пополнения; *в, г, д* — кривые пополнения для разных видов: *в* — численность обыкновенного фазана на о. Протекшн-Айленд после его интродукции в 1937 г. [5]; *г* — экспериментальная популяция плодовой мушки *Drosophyla melanogaster* [15]; *д* — оценка численности арктического финвала [1].

### Размножение путем скрещивания

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 пу-



**Курдюмов Сергей Павлович** (1928–2004) — российский математик, философ, организатор и популяризатор науки. Автор теории режимов с обострением. Один из основателей синергетики как области междисциплинарного знания.



**Хайнц фон Фёрстер** (von Foerster Heinz, 1911–2002) — австрийский и американский физик, математик, один из основоположников кибернетики. Первооткрыватель закона гиперболического роста народонаселения Земли.

тем 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

$$\frac{dx}{dt} = rx^2. \quad (3.6)$$

Решение этого уравнения

$$x(t) = \frac{C_1}{r(T_0 - t)} \quad (3.7)$$

имеет вертикальную асимптоту, то есть обращается в бесконечность в определенный момент времени  $t = T_0$ . Такое поведение системы, когда при приближении к определенному моменту времени величина переменной начинает лавинообразно нарастать, называется режимом с обострением [26]. Конечно, такой рост в ограниченной среде не может соответствовать реальности. С приближением момента обострения закон изменения численности с необходимостью меняется.

### Рост человечества

Пример довольно длительного развития в соответствии с формулой (3.6) демонстрирует динамика общей численности человечества (рис. 3.7). Впервые обратил внимание на этот факт фон Фёрстер [6, 7], который обработал с помощью мето-

да наименьших квадратов данные о населении мира от Рождества Христова и получил эмпирическую формулу гиперболической зависимости. С 60-х годов XX века скорость роста человечества уменьшается — происходит так называемый глобальный демографический переход. В древние времена возникновения и первоначального роста человеческого вида гиперболический закон (3.7) также не выполняется.

В 1960 году в журнале *Science* Х. фон Ферстер опубликовал статью под названием «Судный день. Пятница, 13 ноября 2026 года». Именно этот день, по его расчетам, соответствует «моменту обострения» для кривой численности народонаселения Земли (рис. 3.7). Качественно *гиперболический рост численности населения Земли*, наблюдавшийся вплоть до 1970-х годов, можно объяснить действием нелинейной положительной обратной связи, которая может быть схематически описана следующим образом: технологический рост — рост потолка несущей способности земли (расширение экологической ниши) — демографический рост — больше лю-

дей — больше потенциальных изобретателей — ускорение технологического роста — ускоренный рост несущей способности земли — еще более быстрый демографический рост — и так далее (Коротаев и др., 2006).

Закономерности роста человеческой популяции подробно обсуждаются в книгах «Общая теория роста человечества» С. П. Капицы [24] и «Биофизическая динамика продукционных процессов» Г. Ю. Ризниченко и А. Б. Рубина [29].

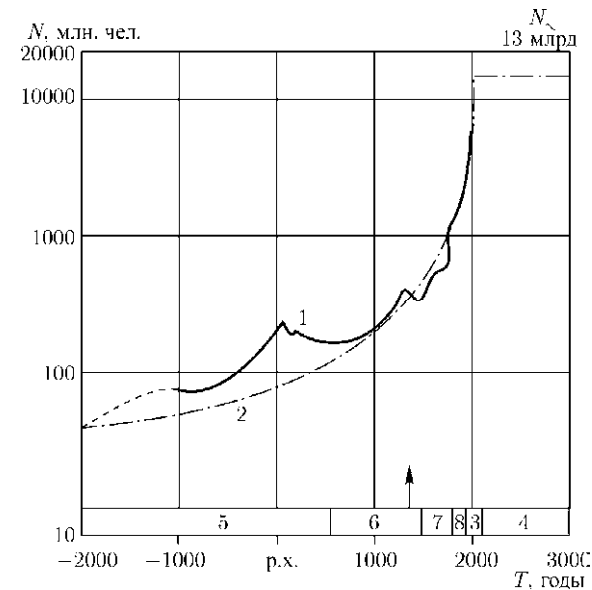


Рис. 3.7. Динамика численности человечества: 1 — население мира от 2000 г. д. н. э. до наших дней; 2 — модель гиперболического роста; 3 — область демографического перехода; 4 — предполагаемая стабилизация численности; 5 — древний мир; 6 — средние века; 7 — новая история; 8 — новейшая история.  $N_{\infty} = 12-13$  млрд — предел роста (Biraben, 1979, цит. по Капица, 1999).



**Капица Сергей Петрович** (род. 1928) — российский советский ученый и общественный деятель. Создатель и ведущий многолетних телевизионных программ «Очевидное-невероятное». Разработал теорию глобального роста человечества как динамической системы, в которой рост народонаселения мира выражает суммарный результат всей экономической, социальной и культурной деятельности, составляющей историю человечества.



**Малинецкий Георгий Геннадьевич** (род. 1956) — российский ученый и общественный деятель. Специалист в области прикладной математики, нелинейной динамики, математического моделирования исторических и социальных процессов.

### Модели с наименьшей критической численностью

Уравнение (3.6) 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 пропор-

ционально 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

$$\frac{dx}{dt} = \alpha \frac{\beta x^2}{\beta + \tau x}. \quad (3.7)$$

Графики численности в зависимости от времени (рис. 3.7а) и скорости размножения как функции численности (рис. 3.7б) для уравнения (3.7) представлены на рис. 3.8.

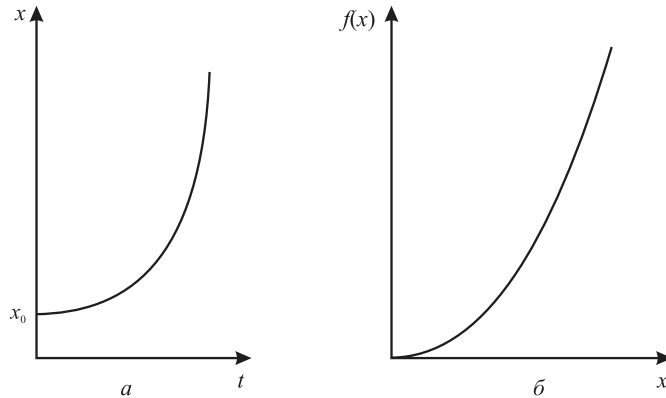


Рис. 3.8. График зависимости численности от времени (а) и скорости размножения как функции численности для уравнения (3.7) (б).

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 (3.7) ввести член, пропорциональный численности и описывающий смертность. Зависимость скорости роста популяции от ее численности при этом примет вид

$$\frac{dx}{dt} = \alpha \frac{\beta x^2}{\beta + \tau x} - dx. \quad (3.8)$$

Уравнение (3.8) имеет два стационарных решения:  $\bar{x} = 0$  и  $\bar{x} = d\beta / (\alpha\beta - d\tau) = L$ . При этом, конечно, должно выполняться условие  $(\alpha\beta - d\tau) > 0$ .

Соответствующие графики  $x(t)$  и  $f(x)$  даны на рис. 3.9а,б. Из графика 3.9б видно, что решение  $\bar{x} = 0$  устойчивое, а  $\bar{x} = L$  — неустойчивое. При начальных численностях  $x_{нач} < L$  популяция вырождается,  $x \rightarrow 0$ , причем тем быстрее, чем меньше  $x_{нач}$ . Кривые  $x(t)$  при разных  $x_{нач}$  даны на рис. 3.9а. При  $x_{нач} > L$  в соответствии с уравнением (3.8) популяция неограниченно размножается.

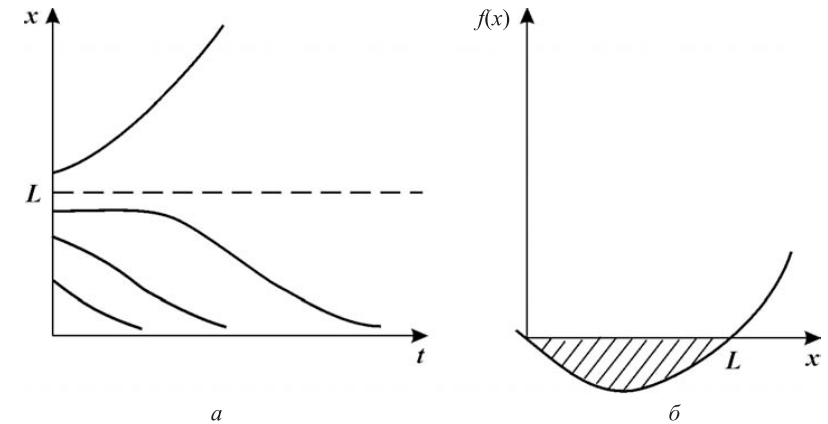


Рис. 3.9. Зависимость численности популяции от времени (а) и скорости роста от численности (б) для уравнения (3.8). Штриховкой обозначена область вырождения популяции.

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 с 70-х годов XX века, надежд на восстановление популяции голубых китов практически нет.

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

$$\frac{dx}{dt} = \alpha \frac{\beta x^2}{\beta + \tau x} - dx - \delta x^2. \quad (3.9)$$

Зависимости численности от времени и скорости прироста от численности представлены на рис. 3.10а,б:  $\bar{x} = 0$  и  $\bar{x} = K$  — устойчивые стационарные состояния,  $\bar{x} = L^*$  — неустойчивое, разделяющее области притяжения устойчивых состояний равновесия. Величины  $L^*$  и  $K$  различны для разных популяций и могут быть определены только из наблюдений и экспериментов. Ясно, что их определение представляет значительные трудности. Кривые 1, 2, 3, 4 на рис. 3.10а соответствуют различным начальным значениям численности популяции.

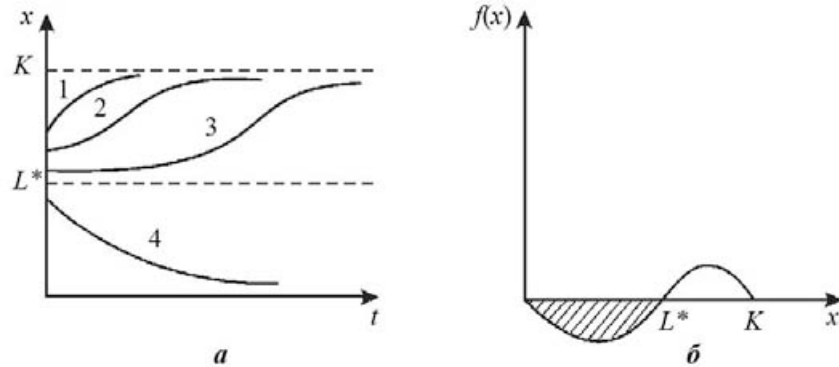


Рис. 3.10. Зависимость численности популяции от времени (а) и скорости роста от численности (б) для уравнения 3.9. Штриховкой обозначена область вырождения популяции.

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.

Обратимся к рис. 3.10а. Пусть численность вида в начальный момент времени была близка к максимально возможной. При  $t = 0$  происходит однократное выбивание популяции. Если численность осталась значительно больше критической, восстановление происходит сначала быстро, а затем с монотонным замедлением (кривая 1). Если же оставшаяся популяция близка к критической точке, восстановление происходит сначала очень медленно, численность популяции надолго «застревает» вблизи критической точки, а уже затем, «набрав силы», более быстро приближается к стационарному уровню (кривая 3). Кривая 2 представляет промежуточный случай. Таким образом, наблюдая реакцию системы на возмущение, можно предсказать приближение ее к опасным границам.

### Дискретные модели популяций

Численность популяции не изменяется непрерывно, а представляет собой дискретную величину, что соответствует экспериментальным данным по переписи

си 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

$$N_t = F(N_{t-1}, N_{t-2}, \dots, N_{t-k}). \quad (3.10)$$

Здесь функция  $F$  зависит от численности популяции в  $k$  предшествующие моменты 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, и уравнение (3.10) может быть записано в виде

$$N_{t+1} = F(N_t). \quad (3.11)$$

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».

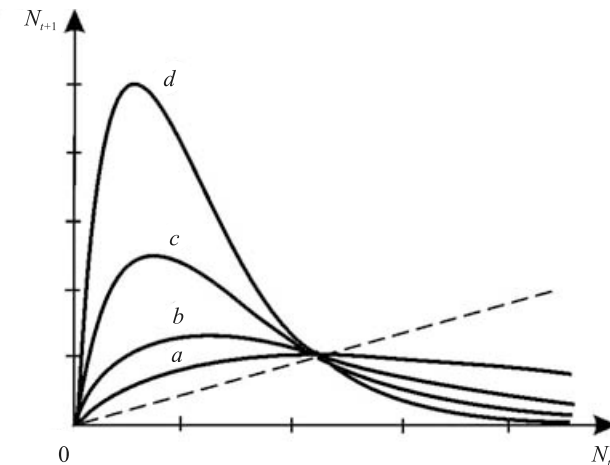


Рис. 3.11. Вид одноэкстремальной функции  $N_{t+1} = F(N_t)$ .

В таких случаях функция  $N$  — одноэкстремальная функция (рис. 3.11). 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*.

Модели вида (3.11) являются простейшими детерминированными объектами, демонстрирующими хаотическое поведение.

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

### Дискретное логистическое уравнение

Вспомним логистическое уравнение (3.3), которое описывает развитие популяции в непрерывном времени:

$$\frac{dN}{dt} = rN \left(1 - \frac{N}{K}\right).$$

Заменим  $dN/dt$  на  $\Delta N/\Delta t$ . Здесь  $\Delta N = N_{t+1} - N_t$ ,  $\Delta t = 1$ .

Получим:

$$N_{t+1} = N_t \left[1 + r \left(1 - \frac{N_t}{K}\right)\right], \quad (3.12)$$

или  $N_{t+1} = N_t \cdot f(N_t)$ .

Однако уравнение (3.12) биологически некорректно. Если в какой-то момент времени значение численности становится больше определенной величины

$$N_t > K(1+r)/r,$$

то уравнение (3.12) дает отрицательное значение  $N_{t+1}$ . Это связано с видом функции  $f(N_t)$  (рис. 3.12а). Этот недостаток отсутствует у непрерывного логистического уравнения.

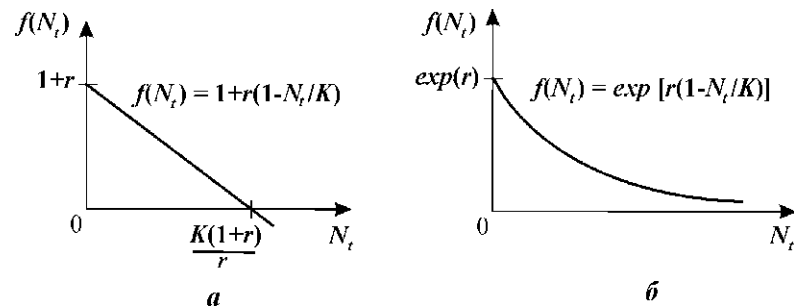


Рис. 3.12. Вид функции для дискретного аналога логистического уравнения: а — вид функции  $f(N_t) = r(1 - N_t/K)$ , б — вид функции  $f(N_t) = \exp\{r(1 - N_t/K)\}$ .

Чтобы исправить положение в дискретном уравнении, в качестве  $f(N_t)$  следует взять функцию, асимптотически стремящуюся к нулю при  $N_t \rightarrow \infty$ . Вид такой функции изображен на рис. 3.12б.

Экспоненциальная форма такой зависимости была предложена Мораном [14] для численности насекомых и Риккером [18] для рыбных популяций. В этом случае уравнение имеет вид:

$$N_{t+1} = N_t \exp\left\{r \left(1 - \frac{N_t}{K}\right)\right\}. \quad (3.13)$$

Ход решения дискретных уравнений вида  $N_{t+1} = f(N_t)$  можно наглядно продемонстрировать графически с помощью диаграммы и лестницы Ламерея (рис. 3.13). Точка пересечения биссектрисы первого координатного угла  $N_{t+1} = N_t$  и функции  $F(N_t)$  определяет равновесное состояние системы  $N^*$ , аналогичное стационарному состоянию дифференциального уравнения (рис. 3.13а).

На рис. 3.13б показан способ нахождения значений  $N_t$  в последовательные моменты времени. Пусть в начальный момент времени  $N = N_0$ .  $F(N_0) = N_1$  задает значение численности в последующий момент времени  $t = 1$ . Величина  $N_1$  в свою очередь определяет значение  $F(N_1) = N_2$ . И так далее. На рис. 3.13б изображен случай, когда траектория сходится к равновесному состоянию, совершая затухающие колебания.

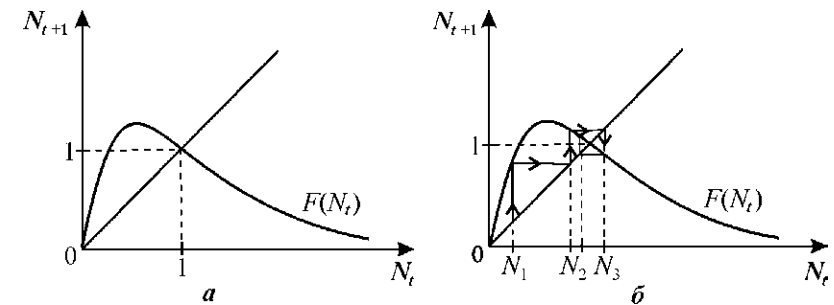


Рис. 3.13. Определение равновесного состояния в дискретной модели популяции с перекрывающимися поколениями: а — диаграмма Ламерея; б — лестница Ламерея.

Введем для разностных уравнений (отображений) некоторые понятия, соответствующие основным понятиям теории дифференциальных уравнений.

*Решением (траекторией)* называется любая последовательность значений  $\{N_t\}$  ( $t = 0, 1, \dots$ ), удовлетворяющая данному разностному уравнению при любом  $t$ . Разным начальным значениям соответствуют разные решения.

*Равновесием* называется решение вида  $N_t = \text{const} = N^*$ , удовлетворяющее соотношению  $N^* = F(N^*)$ .

Как и в случае дифференциальных уравнений, для исследования устойчивости применим линейный анализ. Положим:

$$N_t = N^* + x_t.$$

Линеаризуем уравнение (3.11), разлагая  $F$  в ряд по степеням  $x_t$  и отбрасывая члены порядка  $x_t^2$  и выше.

Получим:

$$x_{t+1} = \left( \frac{dF}{dN} \right)_{N^*} * x_t + O(x_t^2).$$

Из условий сходимости геометрической прогрессии следует, что

$$x_t \rightarrow 0 \text{ при } t \rightarrow \infty, \text{ если } \left( \frac{dF}{dN} \right)_{N^*} < 1, \quad (3.14)$$

$$\text{и } x_t \rightarrow \infty \text{ при } t \rightarrow \infty, \text{ если } \left( \frac{dF}{dN} \right)_{N^*} > 1. \quad (3.15)$$

Случай  $|dF/dN| = 1$  требует дополнительного исследования членов более высокого порядка в разложении; в случае  $|dF/dN| = 0$  геометрическая прогрессия сходится, для выяснения характера сходимости (монотонного или в виде затухающих колебаний) требуется исследование членов более высокого порядка.

Обозначим

$$\left( \frac{dF}{dN} \right)_{N^*} = A$$

В случае устойчивого равновесия:

- 1) при  $0 < A < 1$  отклонения от равновесия исчезают монотонно,
- 2) при  $-1 < A < 0$  происходят затухающие колебания вокруг  $N^*$ .

Графики монотонного и немонотонного стремления численности к равновесному состоянию в модели (3.13) представлены на рис. 3.14.

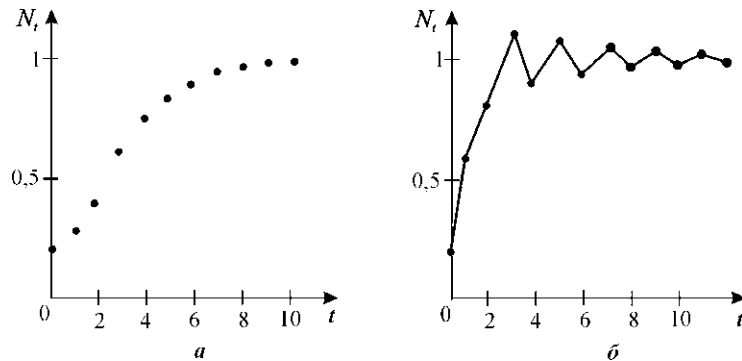


Рис. 3.14. Графики численности популяции, вычисленные по формуле (3.13) при выполнении условия (3.14). Устойчивое состояние равновесия:  $a$  — монотонный рост,  $b$  — затухающие колебания.

В случае неустойчивого равновесия:

- 1)  $A > 1$  отклонение от равновесия монотонно растет,
- 2)  $A < -1$  наблюдается отклонение от равновесия в виде нарастающих колебаний.

Для уравнения (3.13) равновесие находится из выражения  $\exp\left\{r\left(1 - \frac{N^*}{K}\right)\right\} = 1$ . Единственное равновесное значение  $N^* = K > 0$  существует

при любом  $r$ .

Равновесие устойчиво, если  $0 < r < 2$ , решение монотонно при  $0 < r < 1$  и представляет собой затухающие колебания при  $1 < r < 2$ .

В уравнении 3.13 возможны и более сложные решения — циклы, являющиеся аналогом предельных циклов для систем дифференциальных уравнений (см. лекцию 8).

Решение называется циклом длины  $T$ , если

$$N_t^* = N_{t+T}^*, \quad t = 0, 1, 2, \dots,$$

$$N_{t+j}^* \neq N_t^*, \quad j = 1, 2, \dots, T-1.$$

В уравнении (3.14) циклы (колебательное поведение переменных) наблюдаются при следующих значениях параметра:

- 1) при  $2 < r = r_2 < 2.526$  — двухточечные циклы;
- 2) при  $r_2 < r < r_3$  появляются циклы длины 4, 8, 16, ...,  $2k$ ;
- 3) при  $r > r_3 = 3.102$  решение зависит от начальных условий. Существуют трехточечные циклы и квазистохастические решения.

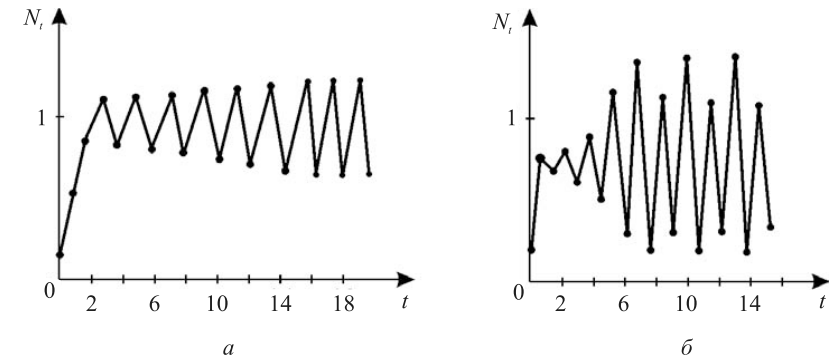


Рис. 3.15. Циклическое поведение решения уравнения 3.13:  $a$  — двухточечный цикл,  $b$  — четырехточечный цикл.



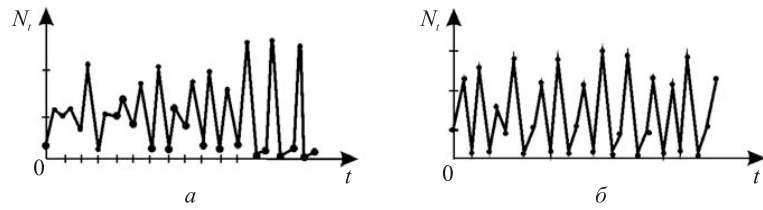


Рис. 3.16. Примеры хаотических решений для уравнения 3.13.

Иногда в качестве дискретного аналога используется более простая формула, в которой численность выражена в безразмерном виде. При  $N_t > 1$  численность принимается равной нулю:

$$N_{t+1} = aN_t(1 - N_t) \quad (3.16)$$

На рис. 3.17 показаны диаграммы Ламерея и динамика численности во времени для разных значений параметра  $a$  в уравнении (3.16).

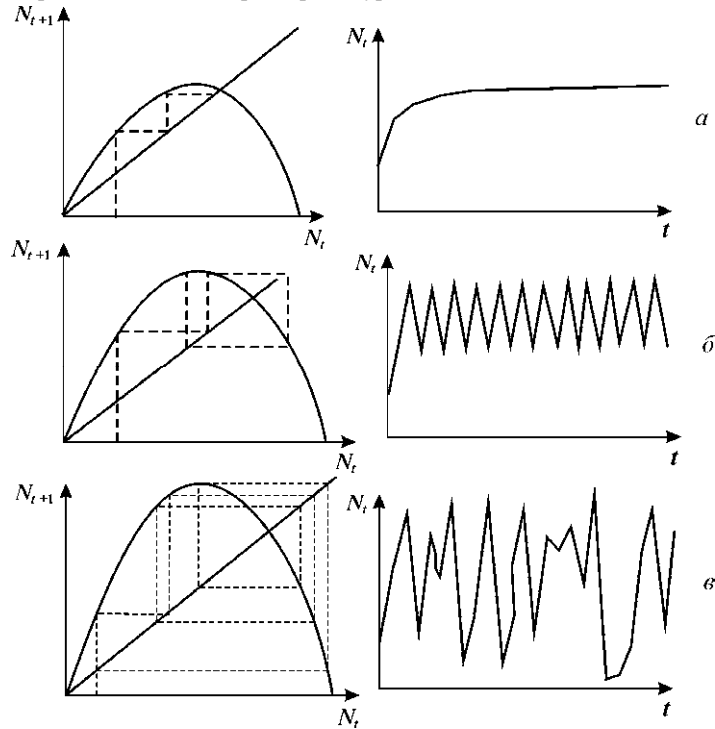


Рис. 3.17. Диаграммы Ламерея и динамика численности во времени для разных значений параметра  $a$  в уравнении (3.16):  $a$  — монотонный рост,  $b$  — двухточечный цикл,  $v$  — квазистохастическое поведение.

Аналогичными свойствами обладает уравнение

$$N_{t+1} = \lambda_t N_t (1 + aN_t)^{-\beta} \quad (3.17)$$

Это уравнение достаточно хорошо описывает динамику численности 28 видов сезонно размножающихся насекомых с неперекрывающимися поколениями [9].

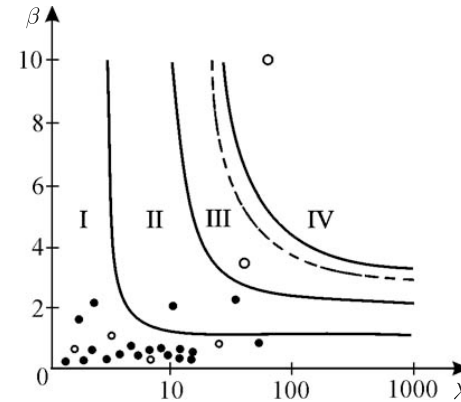


Рис. 3.18. Области значений параметров для уравнения (3.17) с различным характером поведения. Точками указаны значения параметров для реальных популяций [7].

На рис. 3.18 показаны области параметров, где реализуются различные типы поведения. Видно, что в стохастическую область попала лишь одна популяция. Большинство популяций демонстрирует монотонный переход к состоянию равновесия. Эти результаты наблюдений подтверждают правомерность использования в большом числе случаев для описания динамики численности непрерывного логистического уравнения.

### Матричные модели популяций

Детализация возрастной структуры популяций приводит к классу моделей, впервые предложенных П. Лесли [10, 11].

Пусть ресурсы питания не ограничены. Размножение происходит в определенные моменты времени  $t_1, t_2, \dots, t_n$ .

Пусть популяция содержит  $n$  возрастных групп. Тогда в каждый фиксированный момент времени (например,  $t_0$ ) популяцию можно охарактеризовать вектор-столбцом

$$\mathbf{X}(t_0) = \begin{pmatrix} x_1(t_0) \\ x_2(t_0) \\ \dots \\ x_n(t_0) \end{pmatrix} \quad (3.18)$$

Вектор  $\mathbf{X}(t_1)$ , характеризующий популяцию в следующий момент времени, например, через год, связан с вектором  $\mathbf{X}(t_0)$  через матрицу перехода  $L$ :

$$\mathbf{X}(t_1) = L\mathbf{X}(t_0). \quad (3.19)$$

Установим вид этой матрицы. Из всех возрастных групп выделим те, которые производят потомство. Пусть их номера будут  $k, k+1, \dots, k+p$ .

Предположим, что за единичный промежуток времени особи  $i$ -й группы переходят в группу  $i+1$ , от групп  $k, k+1, \dots, k+p$  появляется потомство, а часть особей от каждой группы погибает.

Потомство, которое появилось за единицу времени от всех групп, поступает в группу 1.

$$x_1(t_1) = \sum_{i=k}^{k+p} a_i x_i(t_0) = a_k x_k(t_0) + a_{k+1} x_{k+1}(t_0) + \dots + a_{k+p} x_{k+p}(t_0). \quad (3.20)$$

Вторая компонента получается с учетом двух процессов. Первый — переход особей, находившихся в момент  $t_0$  в первой группе, во вторую. Второй процесс — возможная гибель части из этих особей. Поэтому вторая компонента  $x_2(t_1)$  равна не всей численности  $x_1(t_0)$ , а только некоторой ее части

$$\beta_1 x_1(t_0), \quad 0 < \beta_1 < 1.$$

Аналогично получаются третья компонента  $\beta_2 x_2(t_0)$  и все остальные.

Предположим, что все особи, находившиеся в момент  $t_0$  в последней возрастной группе к моменту  $t_1$ , погибли. Поэтому последняя компонента вектора  $\mathbf{X}(t_1)$  составляется лишь из тех особей, которые перешли из предыдущей возрастной группы:

$$x_n(t) = \beta_{n-1} x_{n-1}(t), \quad 0 < \beta_{n-1} < 1.$$

Коэффициенты для каждой группы имеют следующий смысл:  $\alpha$  — коэффициент рождаемости,  $\beta$  — коэффициент выживания. Вектор численностей возрастных групп в момент времени  $t_1$  представим в виде

$$\mathbf{X}(t_1) = \begin{pmatrix} x_1(t_1) \\ x_2(t_1) \\ \vdots \\ x_n(t_1) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \sum_{i=k}^{k+p} a_i x_i(t_0) \\ \beta_1 x_1(t_0) \\ \vdots \\ \beta_{n-1} x_{n-1}(t_0) \end{pmatrix}. \quad (3.21)$$

Вектор  $\mathbf{X}(t_1)$  получается умножением вектора  $\mathbf{X}(t_0)$  на матрицу

$$L = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & a_k & a_{k+1} & \dots & 0 & 0 \\ \beta_1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 \\ 0 & \beta_2 & 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & \beta_{n-1} & 0 \end{pmatrix}. \quad (3.22)$$

По диагонали матрицы стоят нули, под диагональными элементами — коэффициенты выживания  $\beta$ , на первой строке стоят члены, характеризующие число особей, родившихся от соответствующих групп. Все остальные элементы матрицы равны нулю.

$$\begin{aligned} \mathbf{X}(t_1) &= L\mathbf{X}(t_0); \\ \mathbf{X}(t_2) &= L\mathbf{X}(t_1) = LL\mathbf{X}(t_0) = L^2\mathbf{X}(t_0); \\ \mathbf{X}(t_k) &= L\mathbf{X}(t_{k-1}) = L^k\mathbf{X}(t_0). \end{aligned} \quad (3.23)$$

Таким образом, зная структуру матрицы  $L$  и начальное состояние популяции — вектор-столбец  $\mathbf{X}(t_0)$ , — можно прогнозировать состояние популяции в любой наперед заданный момент времени.

Главное собственное число матрицы  $L$  дает скорость, с которой размножается популяция, когда ее возрастная структура стабилизировалась.

### Пример популяции из трех возрастных групп

Пусть возрастная динамика популяции характеризуется матрицей

$$\begin{pmatrix} x_1(t_1) \\ x_2(t_1) \\ x_3(t_1) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 & 9 & 12 \\ 1/3 & 0 & 0 \\ 0 & 1/2 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x_1(t_0) \\ x_2(t_0) \\ x_3(t_0) \end{pmatrix}.$$

Такая запись означает, что исходная популяция состоит из одной самки старшего возраста (вектор-столбец в правой части уравнения). Каждое животное старшего возраста, прежде чем умереть, успевает произвести в среднем 12 потомков, каждое животное среднего возраста, прежде чем умереть или перейти в следующий возрастной класс (вероятности этих событий одинаковы), производит в среднем 9 потомков. Молодые животные не производят потомства и с вероятностью 1/3 попадают в среднюю возрастную группу.

По прошествии одного временного интервала в популяции будет уже 12 самок младшего возраста:

$$\begin{pmatrix} 12 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 & 9 & 12 \\ 1/3 & 0 & 0 \\ 0 & 1/2 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix}.$$

Далее процедуру следует повторять на каждом шаге.

Из представленного на рис. 3.19 графика видно, что до некоторого момента времени ( $\approx t_{10}$ ), наблюдаются колебания численности, после чего количество самок всех трех возрастов экспоненциально возрастает, причем соотношение между ними остается постоянным. Главное собственное число  $\lambda_1$  при этом равно 2, т. е. размер популяции за каждый временной шаг удваивается.

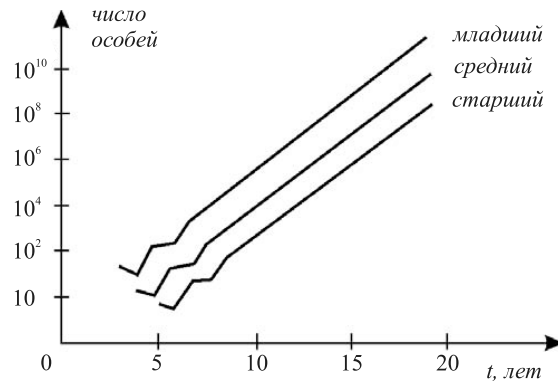


Рис. 3.19. Численность самок старшего, среднего и младшего возраста в зависимости от времени для первых 20 временных интервалов [23].

Наклон графика равен  $\ln \lambda_1$  — собственной скорости естественного прироста. Соответствующий главному собственному числу собственный вектор отражает устойчивую структуру популяции и в нашем случае равен

$$\mathbf{b}_1 = \begin{bmatrix} 24 \\ 4 \\ 1 \end{bmatrix}.$$

Этот пример страдает тем же недостатком, что и модель Мальтуса экспоненциального роста: мы допускаем, что популяция может неограниченно расти. Более реалистичная модель должна учитывать, что все элементы матрицы  $\mathbf{L}$  являются некоторыми функциями размера популяции.

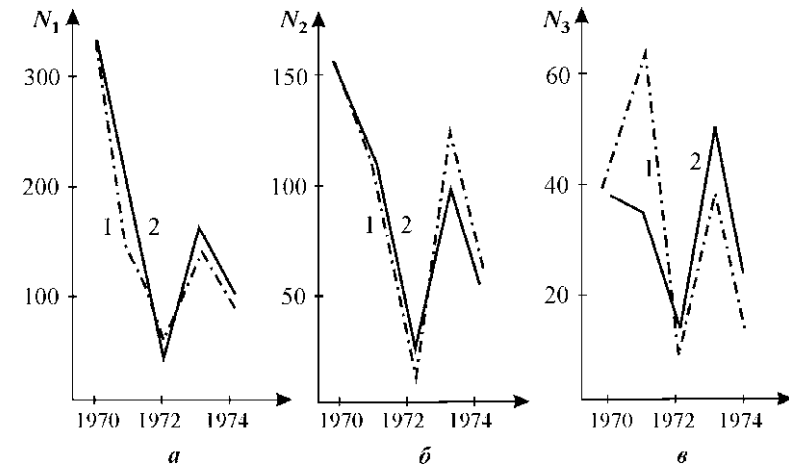


Рис. 3.20. Динамика численности ценопопуляции овсеца *Helictotrichon sp.* для различных возрастных групп: а — проростки, прегенеративные и генеративные особи, б — субсенильные особи, в — сенильные особи. 1 — эмпирические данные, 2 — прогноз по модели Лесли [30].

Модели с применениями матриц Лесли для крупных возрастных групп могут дать описание колебательных изменений численности популяции. Пример такой модели — описание динамики популяции овсеца Шелли (мелкодерновинного злака северных луговых степей [30]). Модель позволила описать наблюдаемые в природе явления — старение овсеца и колебания распределений по возрастному спектру в течение ряда лет (рис. 3.20).

### Уравнения с запаздыванием

В реальных системах всегда имеется некоторое запаздывание в регуляции численности, вызванное несколькими причинами. 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

$$\frac{dN}{dt} = rN(t) \left[ 1 - \frac{N(t-T)}{K} \right]. \quad (3.24)$$

Более точное уравнение, учитывающее распределение времени запаздывания, имеет вид

$$\frac{dN}{dt} = rN(t) \left[ 1 - K^{-1} \int_0^{s_0} \omega(t-s)N(s)ds \right]. \quad (3.25)$$



**Сви́режéв Ю́рий Миха́йлович** (1938–2007)—русский, советский математик, основоположник и признанный лидер направлений, связанных с моделированием биологических процессов: математическая экология, математическая генетика, моделирование глобальных экологических процессов в биосфере.

Типичный вид весовой функции  $\omega(t)$  изображен на рис. 3.21.

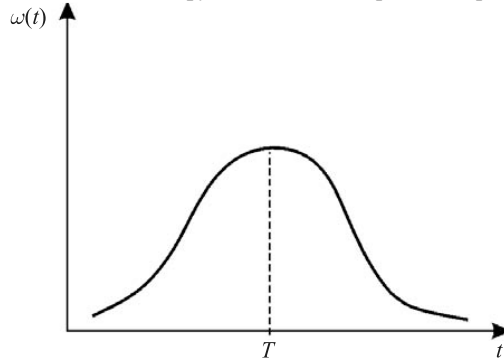


Рис. 3.21. Весовая функция распределения времени запаздывания для уравнения (3.25).

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 это причина бумов и спадов.) Если продолжительность задержки в петле обратной связи больше собственного времени системы, могут возникнуть колебания с нарастающей амплитудой, нарушающие их период и фазу.

Принято считать, что малое запаздывание слабо сказывается на поведении системы. Однако в работах последних лет показано, что интуитивное представление о том, что чем



**Логофéт Дми́трий Оле́гович** (род. 1947) — профессор механико-математического факультета МГУ, главный научный сотрудник Института физики атмосферы им. Обухова, специалист в области теории управления, теории устойчивости, популяционной динамики, математической экологии.

больше запаздывание, тем больше его дестабилизирующий эффект, неправильно. В некоторых системах взаимодействующих видов оказалось, что малые времена запаздывания наиболее опасны для стабильности системы. Примеры приведены в книгах [31, 29].

## Вероятностные модели популяций

Рассмотренные нами модели популяций были детерминистическими. Однако существуют два аспекта, по которым детерминистическая модель не может служить точным отражением реальных экологических систем.

Во-первых, она не учитывает вероятностный характер процессов размножения и гибели; во-вторых, не учитывает случайных колебаний, происходящих в среде во времени и приводящих к случайным флуктуациям параметров моделей. Учет этих факторов приводит к существенному усложнению математического аппарата. Поэтому обычно исследователи стараются строить детерминистические модели, ограничиваясь упоминанием о возможных последствиях учета стохастики. Если детерминистическая модель свидетельствует об устойчивом равновесии, стохастическая модель предскажет длительное выживание. Если детерминистическая модель предсказывает периодические снижения численности одного или нескольких видов, стохастическая модель даст некоторую положительную вероятность вымирания этих видов. Наконец, если детерминистическая модель не выявляет равновесия или равновесие неустойчивое, стохастическая модель предскажет высокую вероятность вымирания.

## Вероятностное описание процессов размножения

В качестве простейшего примера рассмотрим вероятностное описание процесса роста популяции с учетом только размножения. При детерминистическом подходе мы считали, что существует определенная скорость размножения  $\varepsilon$ , такая, что численность популяции  $n$  за время  $dt$  увеличивается на  $dn = \varepsilon n dt$ . Это приводит к экспоненциальному закону

$$n = a e^{\varepsilon t}. \quad (3.26)$$

Здесь  $a$  — численность популяции в начальный момент времени. Подойдем к процессу размножения с вероятностной точки зрения. Пусть вероятность появления одного потомка у данной особи в интервале времени  $dt$  равна  $\varepsilon dt$ . Тогда вероятность появления одной новой особи в целой популяции за время  $dt$  равна  $\varepsilon n dt$ . Обозначим через  $p_n(t)$  вероятность того, что в момент  $t$  в популяции имеется ровно  $n$  особей. Предположим, что в каждый момент времени может произойти только одно событие, а именно: за время  $dt$  численность популяции может либо увеличиться на 1, либо остаться неизменной. Размер популяции

В момент  $t$  можно связать с размером популяции в момент  $t + dt$  с помощью следующих рассуждений. Если число особей в момент  $t + dt$  равно  $n$ , это означает, что либо в момент  $t$  их было  $n - 1$  и за время  $dt$  появилась еще одна (вероятность этого события равна  $\varepsilon$ ), либо в момент  $t$  было  $n$  особей и за время  $dt$  это число не изменилось, вероятность этого события равна  $(1 - \varepsilon)$ . Складывая вероятности, получим соотношение:

$$p_n(t + dt) = p_{n-1}(t)\varepsilon(n-1)dt + p_n(t)(1 - \varepsilon)ndt, \quad (3.27)$$

откуда путем перестановки членов и деления на  $dt$  получим:

$$\frac{p_n(t + dt) - p_n(t)}{dt} = p_{n-1}(t)\varepsilon(n-1) - p_n(t)\varepsilon n$$

или

$$\frac{dp_n}{dt} = \varepsilon(n-1)p_{n-1} - \varepsilon np_n. \quad (3.28)$$

Уравнение (3.28) справедливо при  $n > a$ , где  $a$  — начальная численность популяции. Соответствующее уравнение для  $n = a$  имеет вид

$$\frac{dp_a}{dt} = -\varepsilon a p_a, \quad (3.29)$$

так как в случае, когда процесс начинается при значении  $n = a$ , отсутствует член, содержащий  $p_{n-1}$ .

Системы дифференциально-разностных уравнений, аналогичные полученным, которые можно рассматривать как динамические уравнения для случайного процесса, обычно бывает трудно разрешить в общем виде. Однако в нашем примере это возможно. Проинтегрируем уравнение (3.29) с учетом того обстоятельства, что  $p_a(0) = 1$ :

$$p_a(t) = e^{-a\varepsilon t}.$$

Затем подставляем это решение в уравнение для  $n = a + 1$ , интегрируем, используя начальное условие  $p_{a+1}(0) = 0$ , и находим

$$p_{a+1}(t) = ae^{-(a+1)\varepsilon t}(e^{\varepsilon t} - 1).$$

В свою очередь этот результат подставляем в последующее уравнение, и весь процесс повторяется. После вычисления нескольких последовательных членов можно записать результат в общем виде:

$$p_n(t) = C_{n-1}^{a-1} e^{-n\varepsilon t} (e^{\varepsilon t} - 1)^{n-a}, \quad n \geq a. \quad (3.30)$$

Выражение (3.30) определяет распределение вероятностей для любого момента времени, заменяющее то единственное значение, которое рассматривалось в детерминистической модели. Оно является частным случаем биномиального распределения с математическим ожиданием

$$m(t) = ae^{\varepsilon t} \quad (3.31)$$

и дисперсией:

$$\sigma^2(t) = ae^{2\varepsilon t}(1 - e^{\varepsilon t}). \quad (3.32)$$

Легко заметить, что математическое ожидание совпадает с детерминистическим средним. Таким образом, при большом числе особей детерминистическое описание будет удовлетворительно заменять любую стохастическую модель, в которой основное внимание уделяется нахождению средних значений. Когда же число особей мало, например, когда начальный размер популяции составляет всего лишь несколько единиц, дисперсия, т. е. среднее квадратичное отклонение численности отдельно взятой популяции от математического ожидания, может быть довольно значительной. При этом при  $t \rightarrow \infty$  коэффициент вариации величины  $n$ , равный  $\sigma/m$ , стремится к  $1/\sqrt{a}$ .

При изучении какой-либо определенной популяции мы наблюдаем только одно численное значение. График роста обнаруживает значительные колебания. Смысл выражения (3.30) состоит в том, что если имеется некоторое большое число популяций и в начальный момент времени  $t = 0$  численность каждой из них равна  $a$ , то доля этих популяций, имеющих в момент  $t$  численность  $n$ , теоретически равна  $p_n(t)$ . При этом математическое ожидание численности популяции (соответствует средней численности, вычисляемой в детерминистической модели) составляет  $m(t)$ , а дисперсия  $\sigma^2(t)$ .

Кривая роста любой отдельно взятой популяции может значительно отклоняться от соответствующей кривой математического ожидания, так что последняя вместе с дисперсией служит показателем случайной флуктуационной изменчивости, характерной для данного процесса.

### Вероятностная модель размножения и гибели

Как и ранее, полагаем, что вероятность появления одного потомка у одной особи в интервале времени  $\Delta t$  равна  $\varepsilon\Delta t$ , поэтому для всей популяции вероятность увеличения ее численности на единицу равна  $\varepsilon n\Delta t$ . Допустим также, что вероятность гибели одной особи составляет  $\mu\Delta t$ . Вероятность того, что размер популяции в момент  $t + \Delta t$  составляет  $n$  особей, будет в таком случае представлять собой сумму вероятностей трех событий:

1) в момент времени  $t$  было  $n$  особей, и за время  $dt$  это число не изменилось;

2) в момент  $t$  было  $n - 1$  особей, за время  $dt$  их количество увеличилось на единицу;

3) в момент времени  $t$  было  $n + 1$  особей, за время  $dt$  их количество уменьшилось на единицу. Выражение для  $p_n(t + dt)$  принимает вид

$$p_n(t + dt) = p_{n-1}(t)\varepsilon(n-1)dt + p_n(t)(1-\varepsilon)ndt + p_{n+1}(t)\mu(n+1)dt, \text{ при } n=1, 2, \dots$$

Эта система уже не решается простым интегрированием, однако применение метода производящей функции (Бейли, 1970) позволяет найти общее решение:

$$p_n(t) = \sum_{j=0}^{\min(a,n)} C_a^j C_{a+n-j-1}^{a-1} g^{a-j} h^{n-1} (1-g-h)^j, \quad (3.33)$$

$$n \geq 1,$$

$$g = \frac{\mu[\exp(\varepsilon - \mu)t - 1]}{\varepsilon[\exp(\varepsilon - \mu)t - \mu]}, \quad h = \frac{g}{\mu}.$$

Таким образом, даже в случае простейшего стохастического процесса размножения и гибели общее выражение для  $p_n(t)$  оказывается довольно сложным, и выразить его в явном виде, как правило, не удается.

Математическое ожидание и дисперсия распределения (3.33) имеют вид

$$m(t) = ae^{(\varepsilon - \mu)t},$$

$$\sigma^2(t) = \frac{a(\varepsilon + \mu)}{\varepsilon - \mu} e^{(\varepsilon - \mu)t} [e^{(\varepsilon - \mu)t} - 1]. \quad (3.34)$$

Как и в случае простого процесса размножения, математическое ожидание совпадает со значением численности в детерминистической модели, а выражение для дисперсии показывает, что имеет место значительная флуктуационная изменчивость.

Рассмотрим случай, когда размножение и гибель уравновешивают друг друга, т. е. когда  $\varepsilon = \mu$ . Математическое ожидание и дисперсию находим из формул (3.34), полагая, что  $\mu \rightarrow \varepsilon$ , и используя во втором выражении правило Лопитала для раскрытия неопределенности вида  $0/0$ , получаем

$$m(e) = a,$$

$$\sigma(t) = 2at.$$

Первое выражение представляет собой очевидный результат, а именно средний размер популяции сохраняет свое начальное значение. Второе выражение показывает, что дисперсия размера популяции возрастает пропорционально длительности интервала времени, в течение которого протекает процесс.

Детерминистическая модель в тех случаях, когда скорость размножения превышает скорость гибели, предсказывает устойчивое экспоненциальное увеличение размера популяции. Однако в вероятностной модели учитывается, что всегда существует определенная вероятность такого большого числа случаев гибели,

при котором популяция полностью вымирает. Таким образом, вероятность вымирания является важной характеристикой вероятностной модели. Обозначим через  $p_0(t)$  вероятность того, что в момент времени  $t$  не останется ни одной живой особи. Приравняв правую часть к нулю, из уравнений (3.33) можно найти выражения для этой вероятности в явном виде:

$$p_0(t) = \left\{ \frac{\varepsilon[e^{(\varepsilon - \mu)t} - 1]}{\varepsilon[e^{(\varepsilon - \mu)t} - \mu]} \right\}^a, \quad \varepsilon \neq \mu, \quad (3.35)$$

$$p_0(t) = \left( \frac{\varepsilon t}{\varepsilon t + 1} \right)^a, \quad \varepsilon = \mu. \quad (3.36)$$

Вероятность того, что рано или поздно произойдет вымирание популяции, можно найти, полагая  $t \rightarrow \infty$ . В пределе при  $t \rightarrow \infty$  выражения (3.35) и (3.36) для случаев  $\varepsilon < \mu$ ,  $\varepsilon = \mu$ ,  $\varepsilon > \mu$  можно записать следующим образом:

$$\lim_{t \rightarrow \infty} p_0(t) = 1, \quad \varepsilon \leq \mu,$$

$$\lim_{t \rightarrow \infty} p_0(t) = \left( \frac{\mu}{\varepsilon} \right)^a, \quad \varepsilon > \mu.$$

Следовательно, если скорость размножения не превышает скорости гибели, вымирание рано или поздно обязательно произойдет. Если же скорость размножения выше скорости гибели, то вероятность вымирания составляет  $(\mu/\varepsilon)^a$ .

Интересно, что в том случае, когда  $\varepsilon = \mu$  и математическое ожидание численности имеет постоянную величину, вероятность полного вымирания все же равна единице. На самом деле в природе происходит следующее. Несколько популяций увеличиваются до очень больших размеров, тогда как большинство популяций вымирают, и в результате сохраняется некоторое постоянное среднее. Изучая эти наиболее многочисленные в биоценозе популяции, часто можно ограничиться их детерминистической моделью.

### Учет флуктуаций среды

Флуктуации условий среды могут приводить к изменению характера взаимодействий между отдельными особями, т. е. случайному изменению параметров модели. Для модели экспоненциального роста — это случайные изменения коэффициента естественного прироста, учет которых приводит к уравнению

$$dx/dt = (\varepsilon + y(t))x,$$

где  $y(t)$  — случайное отклонение константы скорости роста от среднего значения.

Величина математического ожидания для такой модели экспоненциально нарастает со временем:

$$m(t) = ae^{\varepsilon t}.$$

Можно показать [31], что дисперсия для численности популяции  $x$  зависит от величины дисперсии флуктуаций  $y(t)$  в соответствии с формулой

$$\sum [x(t)] = a^2 e^{2\epsilon t} (e^{\sigma^2 t} - 1),$$

где  $\sigma^2$  — дисперсия величины  $y(t)$ .

Таким образом, с течением времени колебания численности популяции становятся более резкими; это значит, что детерминистическая система не имеет устойчивого стационарного состояния. Можно показать, что при  $\epsilon < \sigma^2$  вероятность вырождения со временем увеличивается, стремясь в пределе к единице, — популяция вероятностно неустойчива, т. е. достаточно длительное воздействие возмущений с большой вероятностью может привести к ее гибели. При  $\epsilon > \sigma^2$  вероятность вырождения уменьшается, и при  $t \rightarrow \infty$  стремится к нулю — популяция в этом смысле устойчива.

Из полученного результата следуют более жесткие ограничения на коэффициент естественного прироста, чем из детерминистической модели. В самом деле, в последней для невырождения популяции достаточно, чтобы среднее значение коэффициента  $\epsilon$  было положительным, в то время как в стохастической модели этого недостаточно — нужно, чтобы  $\epsilon > \sigma^2$ .

Следствием учета случайных факторов в математических моделях теории популяций (и в теории биологических сообществ) являются более жесткие требования к параметрам системы, которые обеспечивают ее устойчивость. Область устойчивости, полученная по какому-либо критерию на основании стохастической модели, как правило, бывает уже аналогичной области для детерминированной модели.

В целом видно, что детерминированная модель гораздо более проста и наглядна, но не дает сведений о том, насколько кривая роста той или иной популяции под действием случайных величин может на самом деле отклоняться от теоретической кривой, задаваемой этой моделью. Детерминистическая модель также не позволяет оценить вероятность случайного вырождения популяции. Однако, поскольку при возрастании численности случайные величины, характеризующие численности популяций, сходятся по вероятности к своим средним значениям, то поведение популяций с достаточно большой численностью удовлетворительно описываются динамикой средних величин. Поэтому для сообществ, численность которых велика, применимо детерминистическое описание.

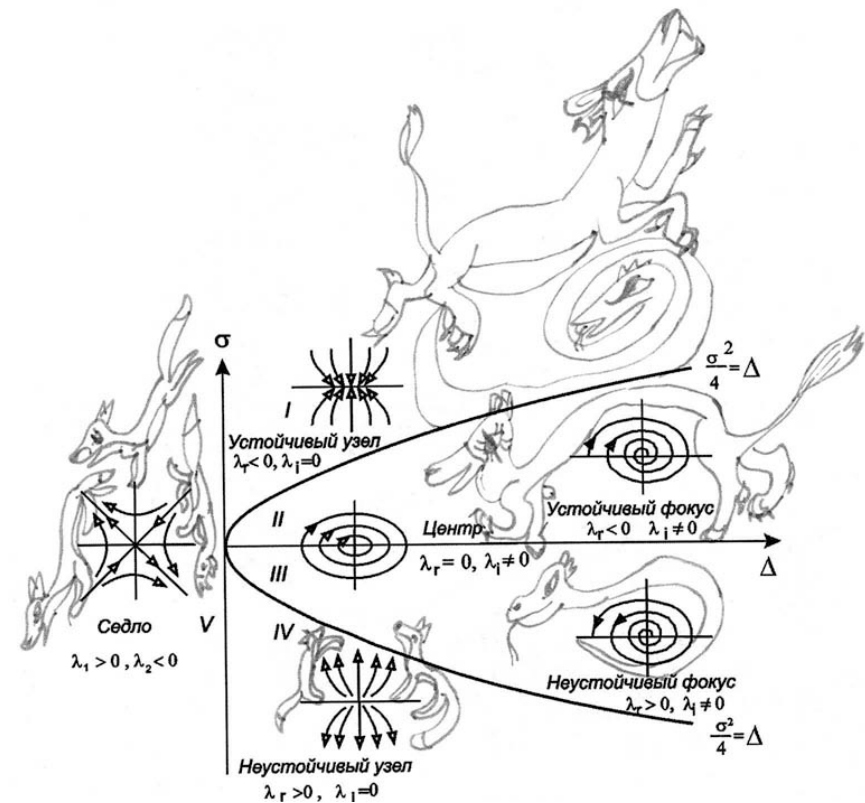
### Литература к лекции 3

1. Allen K.R. Further notes on the assessment of Antarctic fin whale stocks. Report of the International Whaling Commission, 1972.
2. Biraben J.-N. Essai sur l'évolution du nombre des hommes. *Population* 34(1): 13–25, 1979.

3. Crombie A. C. On competition between different species of graminivorous insects. *Proc. Roy. Soc. B* 132: 362–395, 1945.
4. Davidson J. On the growth of sheep population in Tasmania. *Trans. Roy. Soc. Australia* 62: 342–346, 1938.
5. Einarsen A. S. Some Factors Affecting Ring-Necked Pheasant Population Density: Part II. *The Murrelet* 26(3): 39–44, 1945.
6. von Foerster H., Mora P. M., Amiot L. W. Doomsday. *Science* 133: 936–946, 1961.
7. von Foerster H., Mora P.M., Amiot L.W. Population Density and Growth. *Science* 133: 1932–1937, 1961.
8. Gulland J.A. Ecological aspects of fishery research. *Adv. Ecol. Res.* 7: 115–176, 1971.
9. Hassell M. P., Lawton J. H., May R. M. Patterns of Dynamical Behavior in Single-Species Populations. *J. Anim. Ecol.* 45(2): 471–486, 1976.
10. Leslie P. H. On the Use of Matrices in Certain Population Mathematics. *Biometrika* 33(3): 183–212, 1945.
11. Leslie P. H. Some further notes on the use of matrices in population mathematics. *Biometrika* 35: 213–245, 1948.
12. Malthus T. R. An essay on the principal of Population. 1798. Charleston, BiblioBazaar, 2007. Перевод на русский язык: Мальтус Т. Р. Опыт о законе роста народонаселения. СПб, Типография И. И. Глазунова, 1868.
13. May R. M. When two and two make four: Nonlinear phenomena in ecology. *Proc. R. Soc. London* 228: 241–268, 1986
14. Moran P. A. P. Some Remarks on Animal Population Dynamics. *Biometrics* 6(3): 250–258, 1950.
15. Pearl R., Miner J. R., Parker S. L. Experimental Studies on the Duration of Life. XI. Density of Population and Life Duration in Drosophila. *Am. Nat.* 61(675): 289–318, 1927.
16. Pearsall W. H., Bengry R. P. The growth of Chlorella in darkness and in glucose solution. *Ann. Bot. London* 4: 365–377, 1940.
17. Pratt D. M. Analysis of population development in Daphnia at different temperatures. *Biol. Bull.* 85: 116–141, 1943
18. Ricker W. E. Numerical relations between abundance of predators and survival of prey. *Can. Fish. Culturist* 3: 5–9, 1952.
19. Verhulst P. F. Notice sur la loi que la population suit dans son accroissement. *Corr. Math. Et Phys.* 10: 113–121, 1838.
20. Базыкин А. Д. Математическая биофизика взаимодействующих популяций. М., Наука, 1985.
21. Базыкин А. Д. Нелинейная динамика взаимодействующих популяций. М.–Ижевск, ИКИ-РХД, 2003.
22. Бигон М., Харпер Дж., Таусенд К. Экология: Особи, популяции и сообщества. М., Мир, 1989.
23. Джефферс Дж. Введение в системный анализ: Применение в экологии. М., Мир, 1981.

24. Капица С. П. Общая теория роста человечества. М., Наука, 1999.
25. Капица С. П., Курдюмов С. П., Малинецкий Г. Г. Синергетика и прогнозы будущего. М.-Ижевск, ИКИ-РХД, 2003.
26. Курдюмов С. П. Режимы с обострением: Эволюция идей. М., Физматлит, 2006.
27. Медоуз Д. Х., Медоуз Д. Л., Рандерс Й. За пределами роста. М., Прогресс Пангея, 1994.
28. Ризниченко Г. Ю. и Рубин А. Б. Математические модели биологических продукционных процессов. М., Издательство МГУ, 1993.
29. Ризниченко Г. Ю. и Рубин А. Б. Биофизическая динамика продукционных процессов. М.-Ижевск, ИКИ-РХД, 2004.
30. Розенберг Г. С. Модели в фитоценологии. М., Наука, 1984.
31. Свирижев Ю. М., Логофет Д. О. Устойчивость биологических сообществ. М., Наука, 1978.
32. Форрестер Дж. В. Мировая динамика. М., АСТ, 2003.

## МОДЕЛИ, ОПИСЫВАЕМЫЕ СИСТЕМАМИ ДВУХ АВТОНОМНЫХ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫХ УРАВНЕНИЙ





Фазовая плоскость. Фазовый портрет.  
 Метод изоклин. Главные изоклины. Устойчивость  
 стационарного состояния. Линейные системы.  
 Типы особых точек: узел, седло, фокус, центр.  
 Пример: химические реакции первого порядка.

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. Основы теории исследования систем на фазовой плоскости заложены в трудах великого французского математика Анри Пуанкаре.

Пуанкаре был исключительно благородным человеком, в научных спорах был неукоснительно корректен. Пуанкаре писал: «Я всем сердцем за сильную, свободную и независимую Францию, но пусть она станет такой благодаря моральному достоинству своих сынов, благодаря славе её литературы и искусства, благодаря открытиям её учёных... Родина — это не просто синдикат интересов, а сплетение благородных идей и даже благородных страстей, за которые наши отцы боролись и страдали».

Рассмотрим систему двух автономных обыкновенных дифференциальных уравнений общего вида:

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= P(x, y), \\ \frac{dy}{dt} &= Q(x, y). \end{aligned} \quad (4.1)$$

$P(x, y)$ ,  $Q(x, y)$  — непрерывные функции, определенные в некоторой области  $G$  евклидовой плоскости ( $x, y$  — декартовы координаты) 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:

$$0 \leq x < \infty, \quad 0 \leq y < \infty.$$

Концентрации веществ или численности видов также могут быть ограничены сверху объемом сосуда или площадью ареала обитания. Тогда область значений переменных имеет вид:

$$x \leq 0 \leq x^*, \quad y \leq 0 \leq y^*,$$

где  $x^*, y^*$  — максимально возможные значения переменных  $x, y$ .



Пуанкаре Жюль Анри (Jules Henri Poincaré, 1854–1912) — великий французский математик, физик, философ и теоретик науки. Пуанкаре был математиком-универсалом, ему принадлежат работы по созданной им новой науке — топологии, по теории вероятностей, теории дифференциальных уравнений, неевклидовой геометрии, интегральным уравнениям, теории чисел. Он работал также в области математической физики: механики, теории потенциала, теории теплопроводности, электромагнетизма и астрономии.

Переменные  $x, y$  во времени изменяются в соответствии с системой уравнений (4.1), так что каждому состоянию системы соответствует пара значений переменных  $(x, y)$ .

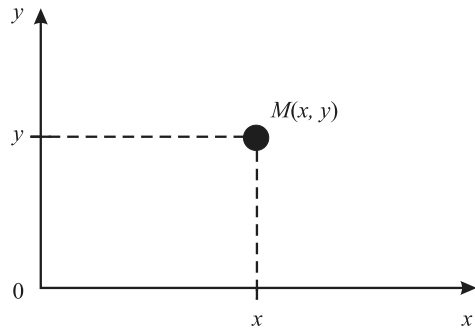


Рис. 4.1. Изображающая точка на фазовой плоскости.

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 (4.1), 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 (4.1).

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

$$\Delta x = P(x, y) \Delta t,$$

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

Смещение изображающей точки системы задается суммой векторов  $\Delta x$  и  $\Delta y$  в точке  $(x, y)$ . Направление смещения  $\Delta y/\Delta x$  зависит от знака функций  $P(x, y), Q(x, y)$ . Возможные варианты представлены в таблице:

$P(x, y) > 0, Q(x, y) > 0$	
$P(x, y) < 0, Q(x, y) < 0$	
$P(x, y) > 0, Q(x, y) < 0$	
$P(x, y) < 0, Q(x, y) > 0$	

Можно получить выражение для фазовых траекторий в аналитическом виде. Для этого разделим второе из уравнений системы (4.1) на первое:

$$\frac{dy}{dx} = \frac{Q(x, y)}{P(x, y)}. \quad (4.2)$$

Решение этого уравнения  $y = y(x, c)$  (или, в неявном виде  $F(x, y) = c$ , где  $c$  — постоянная интегрирования) дает семейство интегральных кривых уравнения (4.2) — *фазовых траекторий* системы (4.1) на плоскости  $(x, y)$ .

### Метод изоклин

Для построения фазового портрета пользуются *методом изоклин* — на фазовой плоскости наносят линии, которые пересекают интегральные кривые под одним определенным углом. Уравнение изоклин легко получить из (4.2). Положим

$$\frac{dy}{dx} = A,$$

где  $A$  — определенная постоянная величина. Значение  $A$  представляет собой тангенс угла наклона касательной к фазовой траектории и может принимать значения от  $-\infty$  до  $+\infty$ . Подставляя вместо  $dy/dx$  в (4.2) величину  $A$ , получим уравнение изоклин:

$$\frac{dy}{dx} = \frac{Q(x, y)}{P(x, y)}. \quad (4.3)$$

Уравнение (4.3) 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:

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

Эта точка является точкой пересечения всех изоклин — *особой точкой (точкой покоя)*. В ней одновременно обращаются в нуль производные по времени переменных  $x$  и  $y$ .

$$\left. \frac{dx}{dt} \right|_{\bar{x}, \bar{y}} = P(\bar{x}, \bar{y}) = 0, \quad \left. \frac{dy}{dt} \right|_{\bar{x}, \bar{y}} = Q(\bar{x}, \bar{y}) = 0.$$

Таким образом, в особой точке скорости изменения переменных равны нулю. Следовательно, особая точка дифференциальных уравнений фазовых траекторий (4.2) соответствует *стационарному состоянию системы* (4.1), а ее координаты — суть стационарные значения переменных  $x, y$ .

Особый интерес представляют *главные изоклины*:

$dy/dx = 0, Q(x, y) = 0$  — изоклина горизонтальных касательных и  
 $dy/dx = \infty, P(x, y) = 0$  — изоклина вертикальных касательных.

Построив главные изоклины и найдя точку их пересечения  $(x, y)$ , координаты которой удовлетворяют условиям

$$P(\bar{x}, \bar{y}) = 0, Q(\bar{x}, \bar{y}) = 0,$$

мы найдем точку пересечения всех изоклин фазовой плоскости, в которой направление касательных к фазовым траекториям неопределенно. Это — особая точка, которая соответствует стационарному состоянию системы (рис. 4.2). Система (4.1) обладает столькоими 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.

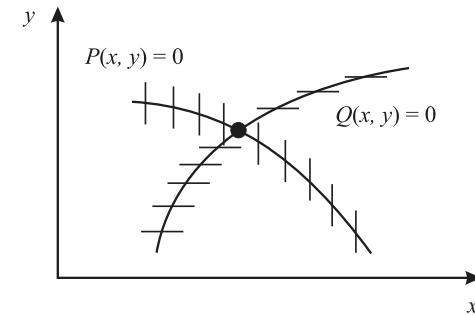


Рис. 4.3. Траектории системы в пространстве  $(x, y, t)$ .

Таким образом, фазовые траектории системы — это проекции интегральных кривых в пространстве всех трех измерений  $x, y, t$  на плоскость  $(x, y)$  (рис. 4.3).

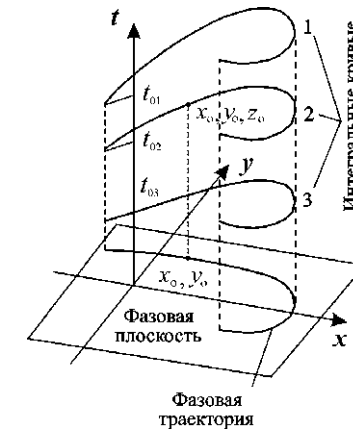


Рис. 4.3. Траектории системы в пространстве  $(x, y, t)$ .



**Коши Огюстен Луи** (Cauchy Augustin Louis, 1789–1857) — великий французский математик. Разработал основы математического анализа, автор многих основополагающих работ в области алгебры, математической физики и других областей математики.

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.

### Устойчивость стационарного состояния

Пусть система находится в состоянии равновесия.

Тогда изображающая точка находится в одной из особых точек системы, в которых по определению

$$\frac{dx}{dt} = 0; \quad \frac{dy}{dt} = 0.$$

Устойчива или нет особая точка, определяется тем, уйдет или не уйдет изображающая точка при малом отклонении от стационарного состояния. Применительно к системе из двух уравнений определение устойчивости на языке  $\varepsilon, \delta$  выглядит следующим образом.

*Состояние равновесия устойчиво, если для любой заданной области отклонений от состояния равновесия ( $\varepsilon$ ) можно указать область  $\delta(\varepsilon)$ , окружающую состояние равновесия и обладающую тем свойством, что ни одна траектория, которая начинается внутри области  $\delta$ , никогда не достигнет границы  $\varepsilon$  (рис. 4.4)*

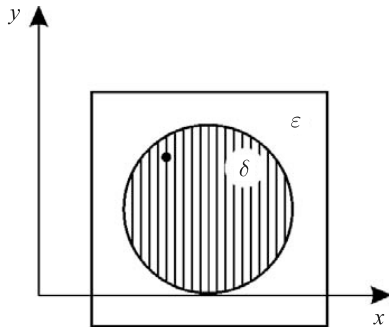


Рис. 4.4. Иллюстрация к определению устойчивости области  $\varepsilon$  и  $\delta$  на плоскости  $(x, y)$ .

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. Подробно процесс линеаризации будет рассмотрен в лекции 5.

### Линейные системы

Рассмотрим систему двух линейных уравнений:

$$\frac{dx}{dt} = ax + by, \quad \frac{dy}{dt} = cx + dy. \quad (4.4)$$

Здесь  $a, b, c, d$  — константы,  $x, y$  — декартовы координаты на фазовой плоскости.

Общее решение будем искать в виде

$$x = Ae^{\lambda t}, \quad y = Be^{\lambda t}. \quad (4.5)$$

Подставим эти выражения в (4.4) и сократим на  $e^{\lambda t}$ :

$$\begin{aligned} \lambda A &= aA + bB, \\ \lambda B &= cA + dB. \end{aligned} \quad (4.6)$$

Алгебраическая система уравнений (4.6) с неизвестными  $A, B$  имеет ненулевое решение лишь в том случае, если ее определитель, составленный из коэффициентов при неизвестных, равен нулю:

$$\begin{vmatrix} a - \lambda & b \\ c & d - \lambda \end{vmatrix} = 0.$$

Раскрывая этот определитель, получим характеристическое уравнение системы:

$$\lambda^2 - (a + d)\lambda + (ad - bc) = 0. \quad (4.7)$$

Решение этого уравнения дает значения показателя  $\lambda_{1,2}$ , при которых возможны ненулевые для  $A$  и  $B$  решения уравнения (4.6). Эти значения суть

$$\lambda_{1,2} = \frac{a + d}{2} \pm \sqrt{\frac{(a + d)^2 - 4(ad - bc)}{4}}. \quad (4.8)$$

Если подкоренное выражение отрицательно, то  $\lambda_{1,2}$  комплексно-сопряженные числа. Предположим, что оба корня уравнения (4.7) имеют отличные от нуля действительные части и что нет кратных корней. Тогда общее решение системы (4.4) можно представить в виде линейной комбинации экспонент с показателями  $\lambda_1, \lambda_2$ :

$$\begin{aligned} x &= c_{11}e^{\lambda_1 t} + c_{12}e^{\lambda_2 t}, \\ y &= c_{21}e^{\lambda_1 t} + c_{22}e^{\lambda_2 t}. \end{aligned} \quad (4.9)$$

Для анализа характера возможных траекторий системы на фазовой плоскости используем *линейное однородное преобразование координат*, которое позволит привести систему к *каноническому виду*:

$$\frac{d\xi}{dt} = \lambda_1 \xi, \quad \frac{d\eta}{dt} = \lambda_2 \eta, \quad (4.10)$$

и допускающее более удобное представление на фазовой плоскости по сравнению с исходной системой (4.4). Введем новые координаты  $\xi, \eta$  по формулам

$$\xi = \alpha x + \beta y, \quad \eta = \gamma x + \delta y. \quad (4.11)$$

Из курса линейной алгебры известно, что в случае неравенства нулю действительных частей  $\lambda_1, \lambda_2$  исходную систему (4.4) при помощи преобразований (4.11) всегда можно преобразовать к каноническому виду (4.10) и изучать ее поведение на фазовой плоскости  $(\xi, \eta)$ . Рассмотрим различные случаи, которые могут здесь представиться.

### Корни $\lambda_1, \lambda_2$ — действительны и одного знака

В этом случае коэффициенты преобразования (4.11) действительны, мы переходим от действительной плоскости  $(x, y)$  к действительной плоскости  $(\xi, \eta)$ . Разделив второе из уравнений (4.10) на первое, получим:

$$\frac{d\eta}{d\xi} = \frac{\lambda_2 \eta}{\lambda_1 \xi}. \quad (4.12)$$

Интегрируя это уравнение, находим:

$$\eta = c|\xi|^a, \quad \text{где } a = \frac{\lambda_2}{\lambda_1}. \quad (4.13)$$

Условимся понимать под  $\lambda_2$  корень характеристического уравнения с большим модулем, что не нарушает общности нашего рассуждения. Тогда, поскольку в рассматриваемом случае корни  $\lambda_1, \lambda_2$  — действительны и одного знака, то  $a > 1$ , и мы имеем дело с интегральными кривыми параболического типа.

Все интегральные кривые (кроме оси  $\eta$ , которой соответствует  $c = \infty$ ) касаются в начале координат оси  $\xi$ , которая также является интегральной кривой уравнения (4.11). Начало координат является особой точкой.

Выясним теперь направление движений изображающей точки вдоль фазовых траекторий. Если  $\lambda_1, \lambda_2$  — отрицательны, то, как видно из уравнений (4.10),  $|\xi|, |\eta|$  убывают с течением времени. Такая особая точка, через которую проходят интегральные кривые, подобно тому, как семейство парабол  $y = cx^a$  ( $a > 0$ ) проходит через начало координат, носит название *узла* (рис. 4.5).

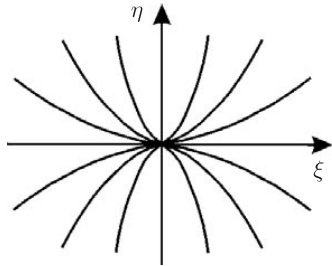


Рис. 4.5. Особая точка типа узел на плоскости канонических координат  $(\xi, \eta)$ .

Состояние равновесия типа узел при  $\lambda_1, \lambda_2 < 0$  устойчиво, так как изображающая точка по всем интегральным кривым движется по направлению к началу координат. Это *устойчивый узел*. Если же  $\lambda_1, \lambda_2 > 0$ , то  $|\xi|, |\eta|$  возрастают с течением времени и изображающая точка удаляется от начала координат. В этом случае особая точка — *неустойчивый узел*.

На фазовой плоскости  $(x, y)$  общий качественный характер поведения интегральных кривых сохранится. Угол наклона этих касательных к интегральным кривым будет определяться соотношением коэффициентов  $\alpha, \beta, \gamma, \delta$  в уравнениях (4.11).

### Корни $\lambda_1, \lambda_2$ — действительны и разных знаков

Преобразование (4.11) от координат  $x, y$  к координатам  $\xi, \eta$  опять действительное. Уравнения для канонических переменных снова имеют вид (4.10), но теперь знаки  $\lambda_1, \lambda_2$  различны. Уравнение фазовых траекторий имеет вид

$$\frac{d\eta}{d\xi} = -a \frac{\eta}{\xi}, \quad \text{где } a = \left| \frac{\lambda_1}{\lambda_2} \right|. \quad (4.14)$$

Интегрируя (4.14), находим

$$\eta = c|\xi|^{-a}. \quad (4.15)$$

Это уравнение определяет семейство кривых гиперболического типа, где обе оси координат — асимптоты (при  $a = 1$  мы имели бы семейство равнобочных гипербол). Оси координат и в этом случае являются интегральными кривыми — это будут единственные интегральные кривые, проходящие через начало координат. Каждая из них состоит из трех фазовых траекторий: из двух движений к состоянию равновесия (или от состояния равновесия) и из состояния равновесия. Все остальные интегральные кривые суть гиперболы, не проходящие через начало координат (рис. 4.6). Такая особая точка носит название *седла*. Линии уровня вблизи горной седловины ведут себя подобно фазовым траекториям в окрестности седла.

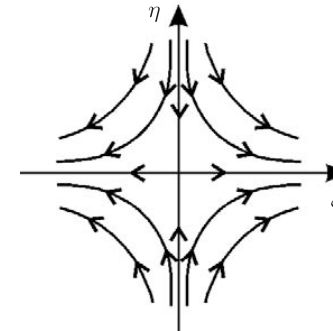


Рис. 4.6. Особая точка типа седло на плоскости канонических координат  $(\xi, \eta)$ .

Рассмотрим характер движения изображающей точки по фазовым траекториям вблизи состояния равновесия. Пусть, например,  $\lambda_1 > 0$ ,  $\lambda_2 < 0$ . Тогда изображающая точка, помещенная на оси  $\xi$ , будет удаляться от начала координат, а помещенная на оси  $\eta$  — неограниченно приближаться к началу координат, не достигая его за конечное время. Где бы ни находилась изображающая точка в начальный момент (за исключением особой точки и точек на асимптоте  $\eta = 0$ ), она в конечном счете будет удаляться от состояния равновесия, даже если в начале она движется по одной из интегральных кривых по направлению к особой точке.

Очевидно, что *особая точка типа седло всегда неустойчива*. Только при специально выбранных начальных условиях на асимптоте  $\eta = 0$  система будет приближаться к состоянию равновесия (это не противоречит утверждению о неустойчивости системы). Всякое реальное движение будет удалять систему от состояния равновесия. Переходя обратно к координатам  $x, y$ , мы получим ту же качественную картину характера движения траекторий вокруг начала координат.

Пограничным между рассмотренными случаями узла и седла является случай, когда один из характеристических показателей, например  $\lambda_1$ , обращается в нуль, что имеет место, когда определитель системы — выражение  $ad - bc = 0$  (см. формулу (4.8)). В этом случае коэффициенты правых частей уравнений (4.4) пропорциональны друг другу

$$\frac{a}{c} = \frac{b}{d}$$

и система имеет своими состояниями равновесия все точки прямой

$$ax + by = 0.$$

Остальные интегральные кривые представляют собой семейство параллельных прямых с угловым коэффициентом  $\chi = c/d$ , по которым изображающие точки либо приближаются к состоянию равновесия, либо удаляются от него в зависимости от знака второго корня характеристического уравнения  $\lambda_2 = a + d$  (рис. 4.7). В этом случае координаты состояния равновесия зависят от начального значения переменных.

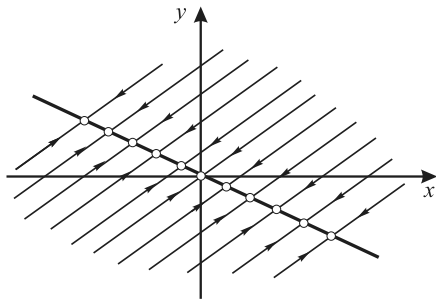


Рис. 4.7. Фазовый портрет системы, один из характеристических корней которой равен нулю, а второй отрицателен.

### Корни $\lambda_1, \lambda_2$ — комплексные сопряженные

В этом случае при действительных  $x$  и  $y$  мы будем иметь комплексные сопряженные  $\xi, \eta$  (4.10). Однако вводя еще одно промежуточное преобразование, можно и в этом случае свести рассмотрение к действительному линейному однородному преобразованию. Положим

$$\begin{aligned} \lambda_1 &= a_1 + ib_1, & \lambda_2 &= a_1 - ib_1, \\ \xi &= u + iv, & \eta &= u - iv, \end{aligned} \quad (4.16)$$

где  $a_1, b_1$  и  $u, v$  — действительные величины. Можно показать, что преобразование от  $x, y$  к  $u, v$  является при наших предположениях действительным, линейным, однородным с детерминантом, отличным от нуля. В силу уравнений (4.10), (4.16) имеем:

$$\begin{aligned} \frac{du}{dt} + i \frac{dv}{dt} &= (a_1 + ib_1)(u + iv), \\ \frac{du}{dt} - i \frac{dv}{dt} &= (a_1 - ib_1)(u - iv), \end{aligned}$$

откуда

$$\begin{aligned} \frac{du}{dt} &= a_1 u - b_1 v, \\ \frac{dv}{dt} &= a_1 v + b_1 u. \end{aligned} \quad (4.17)$$

Разделив второе из уравнений на первое, получим:

$$\frac{dv}{du} = \frac{a_1 v + b_1 u}{a_1 u - b_1 v},$$

которое легче интегрируется, если перейти к полярной системе координат  $(r, \varphi)$ . После подстановки  $u = r \cos \varphi, v = r \sin \varphi$  получим

$$\frac{r dr}{d\varphi} = \frac{a_1}{b_1},$$

откуда

$$r = C e^{\frac{a_1}{b_1} \varphi}. \quad (4.18)$$

Таким образом, на фазовой плоскости  $(u, v)$  мы имеем дело с семейством логарифмических спиралей, каждая из которых имеет асимптотическую точку в начале координат. Особая точка, которая является асимптотической точкой всех интегральных кривых, имеющих вид спиралей, вложенных друг в друга, называется *фокусом* (рис. 4.8).

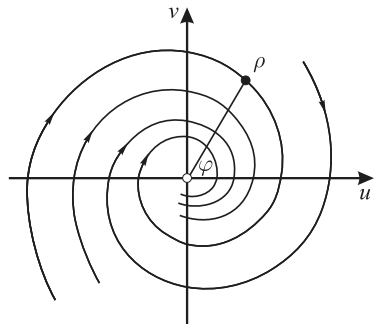


Рис. 4.8. Фазовый портрет системы в окрестности особой точки типа фокус на плоскости координат  $(u, v)$ .

Рассмотрим характер движения изображающей точки по фазовым траекториям. Умножая первое из уравнений (4.17) на  $u$ , а второе на  $v$  и складывая, получаем:

$$\frac{1}{2} \frac{d\rho}{dt} = a_1 \rho, \text{ где } \rho = u^2 + v^2.$$

Пусть  $a_1 < 0$  ( $a_1 = \operatorname{Re} \lambda_{1,2}$ ). Изображающая точка тогда непрерывно приближается к началу координат, не достигая его в конечное время. Это означает, что фазовые траектории представляют собой скручивающиеся спирали и соответствуют затухающим колебаниям переменных. Это — *устойчивый фокус*.

В случае устойчивого фокуса, как и в случае устойчивого узла, выполнено не только условие Ляпунова, но и более жесткое требование, а именно: при любых начальных отклонениях система по прошествии времени вернется как угодно близко к положению равновесия. Такая устойчивость, при которой начальные отклонения не только не нарастают, но затухают, стремясь к нулю, называется *абсолютной устойчивостью*.

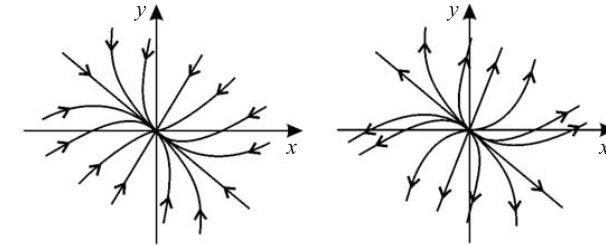
Если в формуле (4.18)  $a_1 > 0$ , то изображающая точка удаляется от начала координат и мы имеем дело с *неустойчивым фокусом*. При переходе от плоскости  $(u, v)$  к фазовой плоскости  $(x, y)$  спирали также останутся спиралями, однако будут деформированы.

Рассмотрим теперь случай, когда  $a_1 = 0$ . Фазовыми траекториями на плоскости  $(u, v)$  будут окружности  $u^2 + v^2 = \text{const}$ , которым на плоскости  $(x, y)$  соответствуют эллипсы:

$$by^2 + (a-d)xy - cx^2 = \text{const}.$$

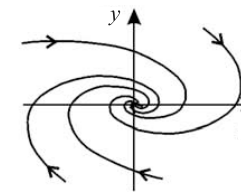
Таким образом, при  $a_1 = 0$  через особую точку  $x = 0, y = 0$  не проходит ни одна интегральная кривая. Такая изолированная особая точка, вблизи которой интегральные кривые представляют собой замкнутые кривые, в частности, эллипсы, вложенные друг в друга и охватывающие особую точку, называется *центром*.

Таким образом, возможны шесть типов состояния равновесия в зависимости от характера корней характеристического уравнения (4.7). Вид фазовых траекторий на плоскости  $(x, y)$  для этих шести случаев изображен на рис. 4.9.

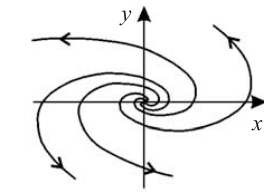


Устойчивый узел.  
( $\lambda_1, \lambda_2$  действительны  
и отрицательны)

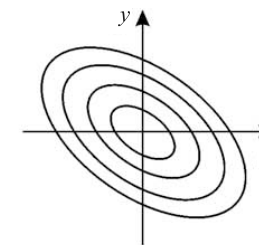
Неустойчивый узел.  
( $\lambda_1, \lambda_2$  действительны  
и положительные)



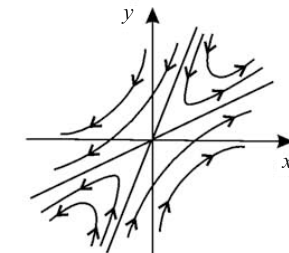
Устойчивый фокус  
( $\lambda_1, \lambda_2$  — комплексны,  
 $\operatorname{Re} \lambda_{1,2} < 0$ )



Устойчивый фокус  
( $\lambda_1, \lambda_2$  — комплексны,  
 $\operatorname{Re} \lambda_{1,2} > 0$ )



Центр.  
( $\lambda_1, \lambda_2$  — чисто мнимые)



Седло.  
( $\lambda_1, \lambda_2$  — действительны  
и разных знаков)

Рис. 4.9. Типы фазовых портретов в окрестности стационарного состояния для системы линейных дифференциальных уравнений (4.4).

Пять типов состояния равновесия грубые, их характер не изменяется при достаточно малых изменениях правых частей уравнений (4.4). При этом малыми должны быть изменения не только правых частей, но и их производных первого порядка. Шестое состояние равновесия — центр — негрубое. При малых изменениях параметров правой части уравнений он переходит в устойчивый или неустойчивый фокус.

### Бифуркационная диаграмма

Введем обозначения:

$$\sigma = -(a+d); \quad \Delta = \begin{vmatrix} a & b \\ c & d \end{vmatrix}. \quad (4.11)$$

Тогда характеристическое уравнение запишется в виде

$$\lambda^2 + \sigma\lambda + \Delta = 0. \quad (4.12)$$

Рассмотрим плоскость с прямоугольными декартовыми координатами  $\sigma, \Delta$  и отметим на ней области, соответствующие тому или иному типу состояния равновесия, который определяется характером корней характеристического уравнения

$$\lambda_{1,2} = \frac{-\sigma \pm \sqrt{\sigma^2 - 4\Delta}}{2}. \quad (4.13)$$

Условием устойчивости состояния равновесия будет наличие отрицательной действительной части у  $\lambda_1$  и  $\lambda_2$ . Необходимое и достаточное условие этого — выполнение неравенств  $\sigma > 0, \Delta > 0$ . На диаграмме (4.15) этому условию соответствуют точки, расположенные в первой четверти плоскости параметров. Особая точка будет фокусом, если  $\lambda_1$  и  $\lambda_2$  комплексны. Этому условию соответствуют те точки плоскости, для которых  $\sigma^2 - 4\Delta < 0$ , т. е. точки между двумя ветвями параболы  $\sigma^2 = 4\Delta$ . Точки полуоси  $\sigma = 0, \Delta > 0$  соответствуют состояниям равновесия типа центр. Аналогично,  $\lambda_1$  и  $\lambda_2$  — действительны, но разных знаков, т. е. особая точка будет седлом, если  $\Delta < 0$ , и т. д. В итоге мы получим диаграмму разбиения плоскости параметров  $\sigma, \Delta$  на области, соответствующие различным типам состояния равновесия (рис. 4.10).

Если коэффициенты линейной системы  $a, b, c, d$  зависят от некоторого параметра, то при изменении этого параметра будут меняться и величины  $\sigma, \Delta$ . При переходе через границы характер фазового портрета качественно меняется. Поэтому такие границы называются бифуркационными — по разные стороны от границы система имеет два качественно различных фазовых портрета и, соответственно, два разных типа поведения.

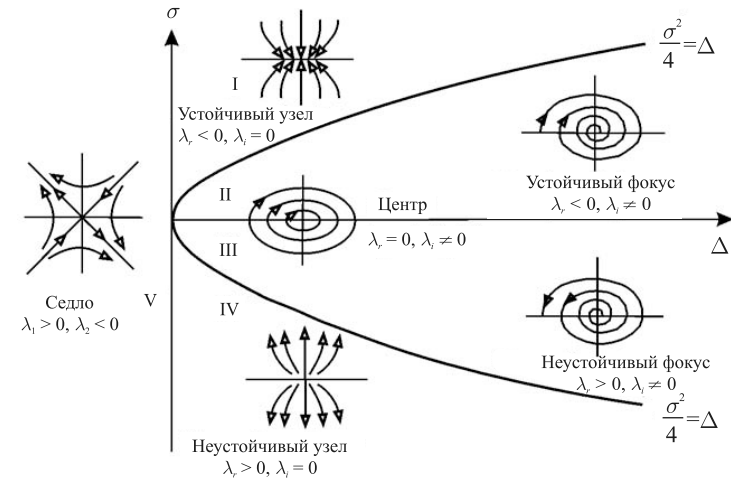


Рис. 4.10. Бифуркационная диаграмма для системы линейных уравнений (4.4).

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.

*Топология* (топос — место, логос — слово, наука) — «геометрия положения» — это часть геометрии, изучающая свойства формы и взаимного положения фигур, то есть свойства, не зависящие от размеров (длин, углов, площадей), а также от прямолинейности. Топологию называют «качественной геометрией», «резиновой геометрией». Более точно: топологические свойства фигуры — это такие ее свойства, которые сохраняются при всевозможных взаимно-однозначных и взаимно-непрерывных отображениях. Например, свойство кривой быть замкнутой является топологическим. У эллипса и у окружности одни и те же топологические свойства, т. к. окружность *гомеоморфна* эллипсу, то есть может быть взаимно-однозначно и взаимно-непрерывно отображена на эллипс. Качественная теория дифференциальных уравнений, элементы которой мы используем в данном курсе, также является одним из разделов теории топологических пространств. Более подробно мы поговорим о топологии фазового пространства и бифуркационных переходах в лекции 6.

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 име-



нам исследовавших ее ученых. При этой бифуркации в нелинейных системах происходит рождение предельного цикла, и система становится автоколебательной (см. лекцию 8).

### Пример. 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

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= k_1 - k_2 x, \\ \frac{dy}{dt} &= k_2 x - k_3 y. \end{aligned} \quad (4.15)$$

Стационарные концентрации получим, приравняв правые части нулю:

$$\bar{x} = \frac{k_1}{k_2}, \quad \bar{y} = \frac{k_1}{k_3}. \quad (4.16)$$

Запишем уравнение для фазовых траекторий системы. Разделим второе уравнение системы (4.16) на первое. Получим:

$$\frac{dy}{dx} = \frac{k_2 x - k_3 y}{k_1 - k_2 x}. \quad (4.17)$$

Уравнение (4.17) определяет поведение переменных на фазовой плоскости. Построим фазовый портрет этой системы. Начнем с главных изоклин на фазовой плоскости. Уравнение изоклины вертикальных касательных:

$$\frac{dy}{dx} = \infty, \quad x = \frac{k_1}{k_2}.$$

Уравнение изоклины горизонтальных касательных:

$$\frac{dy}{dx} = 0, \quad y = \frac{k_2 x}{k_3}.$$

Особая точка (стационарное состояние) лежит на пересечении главных изоклин.

Теперь определим, под каким углом пересекаются координатные оси интегральными кривыми.

Если  $x = 0$ , то  $\frac{dy}{dx} = -\frac{k_3}{k_1} y$ .

Таким образом, тангенс угла наклона касательной к интегральным кривым  $y = y(x)$ , 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

$$\frac{dy}{dx} = \frac{k_2 x}{k_1 - k_2 x}.$$

При  $0 < x < \frac{k_1}{k_2}$  тангенс угла наклона интегральных кривых, пересекающих ось абсцисс, положителен и увеличивается от нуля до бесконечности с увеличением  $x$ .  $\frac{dy}{dx} = \infty$  при  $x = \frac{k_1}{k_2}$  (изоклина вертикальных касательных).

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 (рис. 4.11).

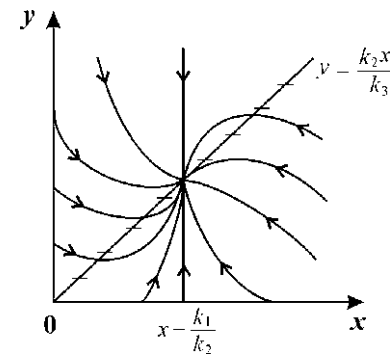


Рис. 4.11. Фазовый портрет системы линейных химических реакций (4.15).

Установим характер устойчивости особой точки. Характеристический определитель системы имеет вид

$$\begin{pmatrix} -k_2 - \lambda & 0 \\ k_2 & -k_3 - \lambda \end{pmatrix} = 0.$$

Раскрывая определитель, получим характеристическое уравнение системы:

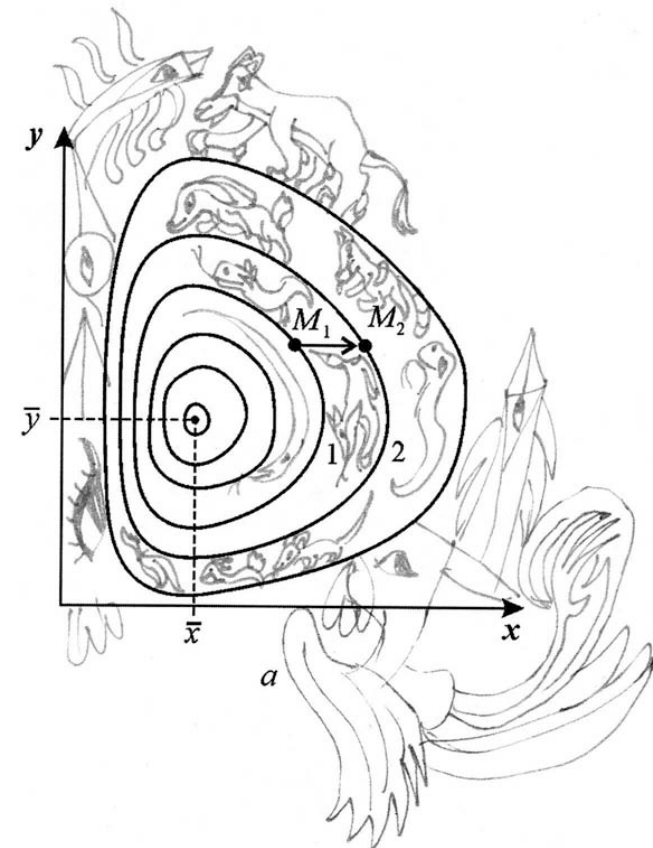
$$(k_2 + \lambda)(k_3 + \lambda) = 0.$$

Корни этого уравнения

$$\lambda_1 = -k_2, \quad \lambda_2 = -k_3.$$

Корни характеристического уравнения оба действительны и отрицательны. Следовательно, стационарное состояние системы представляет собой устойчивый узел. Колебательные режимы в такой системе невозможны.

## ИССЛЕДОВАНИЕ УСТОЙЧИВОСТИ СТАЦИОНАРНЫХ СОСТОЯНИЙ НЕЛИНЕЙНЫХ СИСТЕМ ВТОРОГО ПОРЯДКА



*Метод Ляпунова линеаризации систем в окрестности стационарного состояния. Примеры исследования устойчивости стационарных состояний моделей биологических систем. Уравнения Лотки. Уравнения Вольтерра. Метод функции Ляпунова.*

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

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= P(x, y), \\ \frac{dy}{dt} &= Q(x, y).\end{aligned}\tag{5.1}$$

Стационарные значения переменных системы определяются из алгебраических уравнений:

$$\begin{aligned}P(\bar{x}, \bar{y}) &= 0, \\ Q(\bar{x}, \bar{y}) &= 0.\end{aligned}\tag{5.2}$$

Стационарные состояния соответствуют особым точкам дифференциального уравнения первого порядка, определяющего интегральные кривые:

$$\frac{dy}{dx} = \frac{Q(x, y)}{P(x, y)}.\tag{5.3}$$

Русский математик и механик Александр Михайлович 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  $\xi, \eta$ , определив их как смещения относительно равновесных значений переменных

$$\begin{aligned}x &= \bar{x} + \xi, \\ y &= \bar{y} + \eta.\end{aligned}\tag{5.4}$$

Подставив эти выражения в (5.1), получим:

$$\begin{aligned}\frac{d\bar{x}}{dt} + \frac{d\xi}{dt} &= P(\bar{x} + \xi, \bar{y} + \eta), \\ \frac{d\bar{y}}{dt} + \frac{d\eta}{dt} &= Q(\bar{x} + \xi, \bar{y} + \eta).\end{aligned}\tag{5.5}$$

$\frac{d\bar{x}}{dt} = \frac{d\bar{y}}{dt} = 0$ , так как  $\bar{x}, \bar{y}$  — координаты особой точки.



**Александр Михайлович Ляпунов** (1857–1918) — русский математик, создал теорию устойчивости состояний равновесия и движения механических систем с конечным числом параметров. Работал также в области дифференциальных уравнений, гидродинамики, теории вероятностей.

Предположим, что функции  $P$  и  $Q$  непрерывны и имеют непрерывные производные не ниже первого порядка. Тогда мы можем разложить правые части уравнений (5.5) в ряд Тейлора по переменным  $\xi$ ,  $\eta$ :

$$\begin{aligned}\frac{d\xi}{dt} &= P(\bar{x}, \bar{y}) + a\xi + b\eta + (p_{11}\xi^2 + 2p_{12}\xi\eta + p_{22}\eta^2 + \dots) + \dots, \\ \frac{d\eta}{dt} &= Q(\bar{x}, \bar{y}) + c\xi + d\eta + (q_{11}\xi^2 + 2q_{12}\xi\eta + q_{22}\eta^2 + \dots) + \dots,\end{aligned}\quad (5.6)$$

где

$$\begin{aligned}a &= P'_x(\bar{x}, \bar{y}), & b &= P'_y(\bar{x}, \bar{y}), \\ c &= Q'_x(\bar{x}, \bar{y}), & d &= Q'_y(\bar{x}, \bar{y}).\end{aligned}\quad (5.7)$$

Учтем, что по определению особой точки

$$\begin{aligned}P(\bar{x}, \bar{y}) &= 0, \\ Q(\bar{x}, \bar{y}) &= 0,\end{aligned}$$

и отбросим в уравнениях (5.6) нелинейные члены. Получим систему линейных уравнений с постоянными коэффициентами, которая называется линеаризованной системой или системой первого приближения:

$$\begin{aligned}\frac{d\xi}{dt} &= a\xi + b\eta, \\ \frac{d\eta}{dt} &= c\xi + d\eta.\end{aligned}\quad (5.8)$$

Решение этой системы было рассмотрено в лекции 4. Оно определяется корнями характеристического уравнения системы

$$\begin{vmatrix} a - \lambda & b \\ c & d - \lambda \end{vmatrix} = 0.\quad (5.9)$$

Ляпунов показал, что в случае, если оба корня уравнения (5.9)

$$\lambda_{1,2} = \frac{(a+d) \pm \sqrt{(a+d)^2 - 4(ad-bc)}}{2}\quad (5.10)$$

имеют отличные от нуля действительные части, исследование уравнений первого приближения (5.8) всегда дает правильный ответ на вопрос о типе устойчивости состояния равновесия в системе (5.1). А именно:

- если *оба корня* имеют *отрицательную действительную часть* и, следовательно, все решения уравнений первого приближения (5.8) затухают, то *состояние равновесия устойчиво*;
- если *хотя бы один корень* имеет *положительную действительную часть*, то есть система (5.8) 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 уравнения (5.8) не дают ответа на вопрос об устойчивости состояния равновесия, и необходимо рассматривать члены более высокого порядка малости в разложении в ряд Тейлора правых частей уравнений (5.6).

В случае, когда оба корня характеристического уравнения имеют отличные от нуля действительные части (грубые системы), уравнения первого приближения определяют не только устойчивость стационарного состояния, но и характер фазовых траекторий в достаточно малой его окрестности.

Как и в случае линейных уравнений (лекция 4), здесь возможно пять типов грубых состояний равновесия: устойчивый узел, неустойчивый узел, устойчивый фокус, неустойчивый фокус и седло. Для исследования типов состояний равновесий удобно пользоваться диаграммой, изображенной на рис. 4.10. Для системы (5.1):

$$\sigma = [P'_x(\bar{x}, \bar{y}) + Q'_y(\bar{x}, \bar{y})],\quad (5.11)$$

$$\Delta = \begin{vmatrix} P'_x(\bar{x}, \bar{y}) & Q'_x(\bar{x}, \bar{y}) \\ P'_y(\bar{x}, \bar{y}) & Q'_y(\bar{x}, \bar{y}) \end{vmatrix}.\quad (5.12)$$

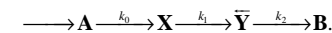
Грубым состояниям равновесия соответствуют все точки плоскости параметров  $\sigma$ ,  $\Delta$ , лежащие вне оси  $\Delta = 0$  и полуоси  $\sigma = 0$ ,  $\Delta > 0$ .

Точкам оси  $\Delta = 0$  и полуоси  $\sigma = 0$ ,  $\Delta > 0$  соответствуют негрубые состояния равновесия (негрубые особые точки). Их свойства могут быть изменены сколь угодно малыми изменениями правых частей уравнений (5.1) 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 (5.8). В отличие от линейных систем, уже при небольших изменениях в правых частях содержащихся там нелинейных членов может произойти качественное изменение фазового портрета — *бифуркация*.

## ПРИМЕРЫ

### 1. Кинетические уравнения Лотки (Lotka, 1925)

А. 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 **A**. Молекулы **A** с некоторой постоянной скоростью  $k_0$  превращаются в молекулы вещества **X**



**Альфред Джеймс Лотка** (Lotka Alfred James, 1880–1949) — американский математик, физик, статистик, демограф. Разработал модели простейших физико-химических реакций. Изучал процесс смены поколений, анализировал процесс демографического развития семьи, заложил основы экономической демографии.

(реакция нулевого порядка). Вещество  $X$  может превращаться в вещество  $Y$ , причем скорость этой реакции тем больше, чем больше концентрация вещества  $Y$  (реакция второго порядка). В схеме это отражено обратной стрелкой над символом  $Y$ . Молекулы  $Y$ , в свою очередь, необратимо распадаются, в результате образуется вещество  $B$  (реакция первого порядка).

Запишем систему уравнений, описывающих реакцию:

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= k_0 - k_1xy, \\ \frac{dy}{dt} &= k_1xy - k_2y, \\ \frac{dB}{dt} &= k_2y. \end{aligned} \quad (5.13)$$

Здесь  $x, y, B$  — концентрации химических компонентов. Первые два уравнения этой системы не зависят от  $B$ , поэтому их можно рассмотреть отдельно:

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= k_0 - k_1xy, \\ \frac{dy}{dt} &= k_1xy - k_2y. \end{aligned} \quad (5.13)$$

Рассмотрим стационарное решение системы (5.13):

$$\frac{d\bar{x}}{dt} = 0, \quad \frac{d\bar{y}}{dt} = 0.$$

Из этих условий получим систему алгебраических уравнений, связывающих равновесные концентрации  $\bar{x}, \bar{y}$ :

$$\begin{aligned} k_0 - k_1\bar{x}\bar{y} &= 0, \\ k_1\bar{x}\bar{y} - k_2\bar{y} &= 0. \end{aligned} \quad (5.14)$$

Координаты особой точки:

$$\bar{x} = \frac{k_2}{k_1}, \quad \bar{y} = \frac{k_0}{k_2}.$$

Стационарное состояние системы единственно. Исследуем его устойчивость методом Ляпунова. Введем новые переменные  $\xi, \eta$ , характеризующие отклонения переменных от равновесных концентраций  $\bar{x}, \bar{y}$ :

$$\begin{aligned} x(t) &= \bar{x} + \xi(t), \\ y(t) &= \bar{y} + \eta(t). \end{aligned}$$

Определим частные производные правых частей уравнений системы (5.13):

$$\frac{\partial P}{\partial x} = -k_1y, \quad \frac{\partial P}{\partial y} = -k_1x, \quad \frac{\partial Q}{\partial x} = k_1y, \quad \frac{\partial Q}{\partial y} = k_1x - k_2.$$

Линеаризованная система в новых переменных имеет вид

$$\begin{aligned} \frac{d\xi}{dt} &= -k_2\eta - \frac{k_1k_0}{k_2}\xi, \\ \frac{d\eta}{dt} &= \frac{k_1k_0}{k_2}\xi. \end{aligned} \quad (5.15)$$

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

Запишем характеристическое уравнение системы (5.15):

$$\begin{vmatrix} \frac{k_1k_0}{k_2} - \lambda & -k_2 \\ \frac{k_1k_0}{k_2} & -\lambda \end{vmatrix} = 0,$$

или

$$\lambda^2 + \lambda \frac{k_1k_0}{k_2} + k_0k_1 = 0.$$

Корни характеристического уравнения:

$$\lambda_{1,2} = -\frac{1}{2} \left[ \frac{k_1k_0}{k_2} \pm \sqrt{\left( \frac{k_1k_0}{k_2} \right)^2 - 4k_0k_1} \right].$$

Фазовый портрет системы (5.13) изображен на рис. 5.1.

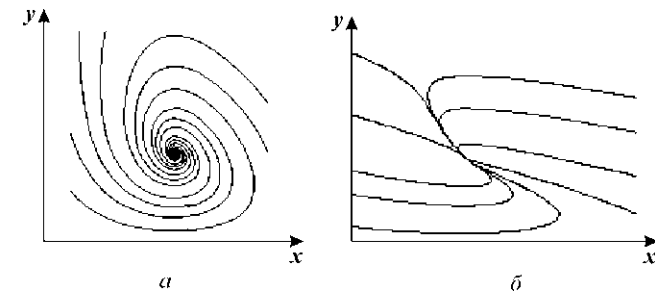


Рис. 5.1. Фазовый портрет системы (5.13).  $a$  — устойчивый фокус,  $k_0 = 2, k_1 = 10, k_2 = 2$ ;  $b$  — устойчивый узел, значения параметров:  $k_0 = 2, k_1 = 2, k_2 = 4$ .

При  $4k_2^2 > k_0k_1$  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 обеих корней характеристического уравнения отрицательна.

Таким образом, в описанной выше химической реакции возможны разные режимы изменения переменных в зависимости от соотношения величин констант скоростей. Если  $4k_2^2 > k_0k_1$ , имеют место затухающие колебания концентраций компонентов, при  $4k_2^2 < k_0k_1$  — бесколебательное приближение концентраций к стационарным.

Соотношение параметров  $4k_2^2 = k_0k_1$  соответствует изменению типа особой точки системы уравнений (5.13).

Рассмотрим плоскость параметров, где по оси абсцисс отложены значения константы  $k_2$ , а по оси ординат — произведение  $k_0k_1$ . Парабола  $k_0k_1 = 4k_2^2$  делит изображенную на рис. 5.2 плоскость параметров на две области — устойчивых узлов и устойчивых фокусов. Задавая те или иные значения параметров, можно получить колебательный и бесколебательный режимы изменения концентраций веществ  $x$  и  $y$ , и фазовый портрет системы, соответственно, будет собой представлять фокус (а) или узел (б), изображенные на рис 5.1а и 5.1б.

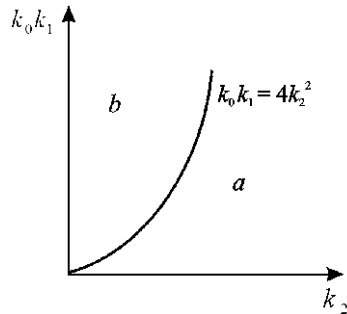


Рис. 5.2 Плоскость параметров для системы (5.13): а — область устойчивого фокуса, б — область устойчивого узла.

Вспомним, что в примере линейных реакций без обратной связи (лекция 4) тип стационарного состояния представлял собой узел при любых значениях параметров. Наличие достаточно сильной обратной связи ( $k_1 < 4k_2^2/k_0$ ) приводит к возникновению затухающих колебаний переменных системы.

Если в системе установятся стационарные концентрации веществ  $x$  и  $y$ , это приведет к установлению постоянной скорости прироста концентрации вещества  $B$  в третьем уравнении системы (5.13):

$$\frac{dB}{dt} = k_2 y.$$

Ясно, что в действительности такая система реализоваться не может, так как в ней при  $t \rightarrow \infty$  концентрация вещества  $B$  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  $B$  очень велико). При этих предположениях на малых промежутках времени (по сравнению с временем существенного изменения заполненности емкости  $B$ ) наше рассмотрение является вполне правомерным.

## 2. Модель Вольтерра (Volterra, 1924)

В качестве второго примера рассмотрим классическую *вольтерровскую модель «хищник-жертва»*, которая впервые была предложена В. Вольтерра для объяснения периодических изменений числа особей. Модель впервые была опубликована в работе В. Вольтерра «Variazioni e fluttuazioni del numero d'individui in specie animali conviventi» в 1924 году [2]. Модель также описана в книге Вольтерра «Математическая теория борьбы за существование» [5]. Более подробно модели взаимодействия видов мы рассмотрим в лекции 9.

Пусть в некотором замкнутом районе живут хищники и жертвы, например, волки и зайцы. 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:

$$\varepsilon_x x. \quad (5.16)$$

Если рождаемость зайцев превышает их смертность,  $\varepsilon_x > 0$ . Выражение (5.16) соответствует автокаталитической реакции первого порядка.

Пусть убывь зайцев пропорциональна вероятности встречи зайца с волком, т. е. пропорциональна произведению численностей  $x$  и  $y$ , коэффициент пропорциональности  $\chi_{xy}$ . 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  $x$  и  $y$ , коэффициент пропорциональности  $\chi_x$ .

Кроме того, имеет место процесс естественной смертности волков, причем скорость смертности пропорциональна их количеству, коэффициент пропорциональности  $\varepsilon_y$ .



**Вольтерра Вито**  
Volterra Vito, 1860–1940) — итальянский математик и физик. Работал в области дифференциальных уравнений с частными производными, теории упругости, интегральных и интегро-дифференциальных уравнений, функционального анализа. Основатель математической теории популяций.

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

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= x(\varepsilon_x - \gamma_{xy}y), \\ \frac{dy}{dt} &= -y(\varepsilon_y - \gamma_{yx}x). \end{aligned} \quad (5.17)$$

Система имеет два стационарных решения. Одно из них — нулевое:  $\bar{x}_0 = 0, \bar{y}_0 = 0$ . Линейный анализ устойчивости показывает, что эта точка всегда представляет собой седло. Покажем, что система уравнений (5.25) также имеет на фазовой плоскости переменных  $(xy)$  ненулевую особую точку типа центр. Координаты этой точки:

$$\bar{x} = \frac{\varepsilon_y}{\gamma_{yx}}, \quad \bar{y} = \frac{\varepsilon_x}{\gamma_{xy}}.$$

Так как все параметры  $\varepsilon_x, \varepsilon_y, \gamma_{xy}, \gamma_{yx}$  положительны, точка  $(\bar{x}, \bar{y})$  расположена в положительном квадранте фазовой плоскости. Линеаризация системы вблизи этой точки дает

$$\begin{aligned} \frac{d\xi}{dt} &= -\frac{\varepsilon_y \gamma_{xy}}{\gamma_{yx}} \eta, \\ \frac{d\eta}{dt} &= \frac{\varepsilon_x \gamma_{yx}}{\gamma_{xy}} \xi. \end{aligned} \quad (5.18)$$

Здесь  $\xi, \eta$  — отклонения  $\bar{x}, \bar{y}$  численностей от их стационарных значений:

$$\begin{aligned} \xi(t) &= x(t) - \bar{x}, \\ \eta(t) &= y(t) - \bar{y}. \end{aligned}$$

Характеристическое уравнение системы (5.18):

$$\begin{vmatrix} -\lambda & -\frac{\varepsilon_y \gamma_{xy}}{\gamma_{yx}} \\ \frac{\varepsilon_x \gamma_{yx}}{\gamma_{xy}} & -\lambda \end{vmatrix} = 0; \quad \lambda^2 + \varepsilon_x \varepsilon_y = 0.$$

Корни этого уравнения чисто мнимые:

$$\lambda_{1,2} = \pm i \sqrt{\varepsilon_x \varepsilon_y}.$$

Таким образом, исследование системы показывает, что траектории вблизи ненулевой особой точки являются концентрическими эллипсами, а сама особая точка — центром. Можно показать, что рассматриваемая модель Вольтерра и вдали от особой точки имеет замкнутые траектории, хотя форма этих траекторий уже отличается от эллипсоидальной и определяется параметрами системы (рис. 5.3).

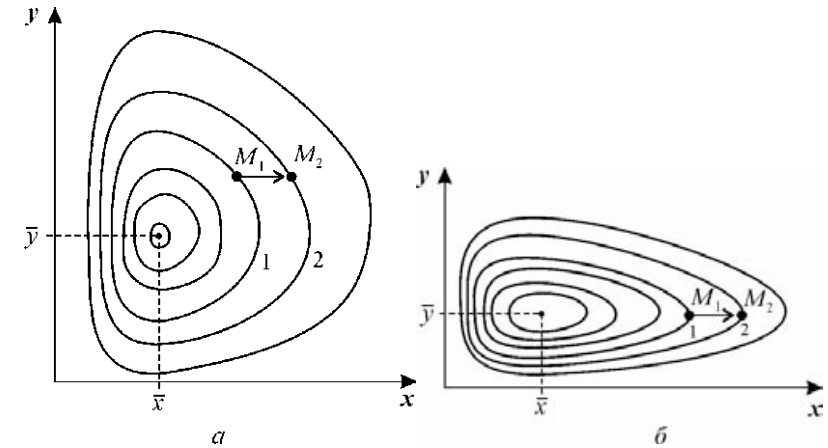


Рис. 5.3. Фазовый портрет системы (5.17). Нулевая особая точка — седло, ненулевая особая точка — центр;  $a$  — параметры системы:  $\varepsilon_x = 4, \gamma_{xy} = 0,3, \varepsilon_y = \gamma_{yx} = 0,4$ ;  $b$  — параметры системы:  $\varepsilon_x = 2, \gamma_{xy} = 0,3, \varepsilon_y = \gamma_{yx} = 0,4$ .

Изменения численности жертвы и хищника во времени представляют собой колебания, причем колебания численности хищника отстают по фазе от колебаний жертв.

Особая точка типа центр устойчива по Ляпунову, но не асимптотически. Покажем на данном примере, в чем это проявляется. Пусть колебания  $x(t)$  и  $y(t)$  происходят таким образом, что изображающая точка движется по фазовой траектории 1 (рис 5.3). В момент, когда точка находится в положении  $M_1$ , в систему добавляется извне некоторое число особей  $y$  — такое, что изображающая точка переходит скачком из точки  $M_1$  в точку  $M_2$ . Если после этого систему предоставить самой себе, колебания  $x(t), y(t)$  уже будут происходить с большими амплитудами, чем прежде, и изображающая точка будет двигаться по траектории 2. Это и означает, что колебания в системе неустойчивы: они навсегда изменяют свои характеристики при внешнем воздействии.

В дальнейшем мы рассмотрим модели, описывающие устойчивые колебательные режимы, и покажем, что на фазовой плоскости такие асимптотически устойчивые периодические движения описываются предельными циклами.

На рис. 5.4 кривые колебаний 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.

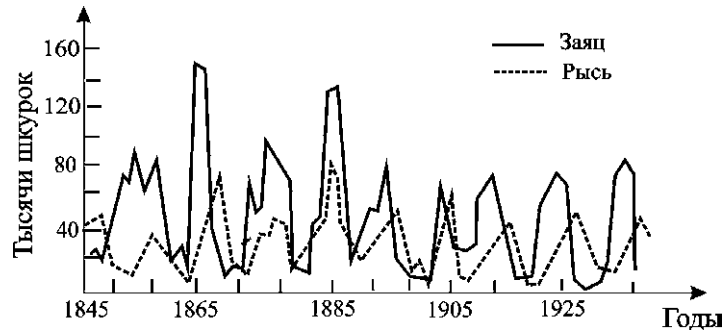


Рис. 5.4. Кривые численности зайца и рыси в Канаде (по Вилли и Детье, 1974).

Однако возможна и другая интерпретация этих данных на основе моделей детерминированного хаоса. О дискретных моделях такого типа мы уже говорили в лекции 3. Непрерывные модели популяционной динамики, приводящие к детерминированному хаосу, мы рассмотрим в лекции 9.

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. Наиболее широко известные из них будут рассмотрены в лекции 9. 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

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= x(\varepsilon_x - \gamma_{xy}y - \delta_x x), \\ \frac{dy}{dt} &= y(\gamma_{yx}x - \varepsilon_y - \delta_y y). \end{aligned} \tag{5.19}$$

Система (5.19) отличается от ранее рассмотренной системы наличием в правых частях членов  $-\delta_x x^2$ ,  $-\delta_y y^2$ .

Эти члены 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. Рассмотрим систему алгебраических уравнений, решение которых дает координаты ненулевого стационарного состояния:

$$\begin{aligned} \delta_x \bar{x} + \bar{y} \gamma_{xy} &= \varepsilon_x, \\ \gamma_{yx} \bar{x} - \delta_y \bar{y} &= \varepsilon_y. \end{aligned} \tag{5.20}$$

Стационарное решение:

$$\begin{aligned} \bar{x} &= \frac{\varepsilon_x \delta_y + \varepsilon_y \gamma_{xy}}{\delta_x \delta_y + \gamma_{xy} \gamma_{yx}}, \\ \bar{y} &= \frac{\varepsilon_x \gamma_{yx} - \varepsilon_y \delta_x}{\delta_x \delta_y + \gamma_{xy} \gamma_{yx}}. \end{aligned}$$

Линейный анализ устойчивости этой точки показывает, что она является устойчивым узлом или устойчивым фокусом в зависимости от соотношений параметров. Примеры фазовых траекторий при соответствующих значениях параметров показаны на рис. 5.5.

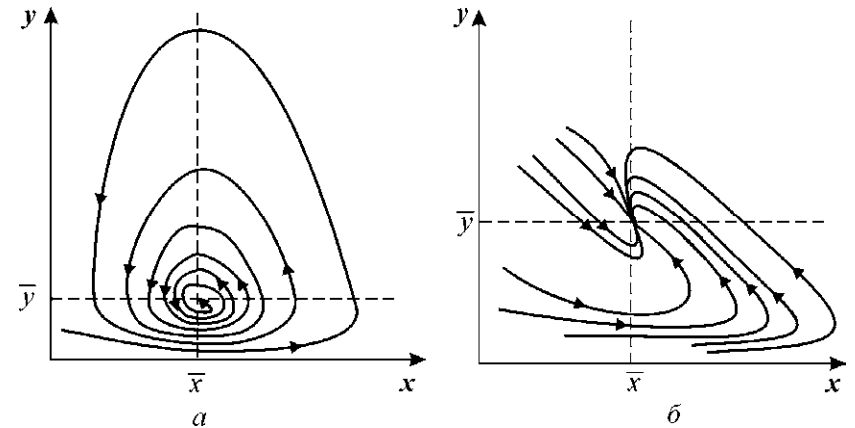


Рис. 5.5. Фазовый портрет системы (5.19). *a* — устойчивый фокус, параметры системы:  $\varepsilon_x = 2$ ,  $\gamma_{xy} = 18$ ,  $\delta_x = 1$ ,  $\varepsilon_y = 3$ ,  $\gamma_{yx} = 5$ ,  $\delta_y = 1$ ; *b* — устойчивый узел, параметры системы:  $\varepsilon_x = 2$ ,  $\gamma_{xy} = 1$ ,  $\delta_x = 1$ ,  $\varepsilon_y = 3$ ,  $\gamma_{yx} = 1$ ,  $\delta_y = 1$ .



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.

Важно отметить, что простейшие вольтерровские модели, которые мы рассмотрели, не могут описывать устойчивые колебания с постоянными периодом и амплитудой. Для описания таких колебаний необходимы нелинейные модели, имеющие на фазовой плоскости *предельный цикл*. Они будут рассмотрены в лекции 8.

### 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 типа (5.1).

Этот метод применим к автономной системе уравнений  $n$ -го порядка

$$\begin{aligned}\dot{x}_1 &= f_1(x_1, x_2, \dots, x_n), \\ \dot{x}_2 &= f_2(x_1, x_2, \dots, x_n), \\ &\dots \\ \dot{x}_n &= f_n(x_1, x_2, \dots, x_n),\end{aligned}\quad (5.21)$$

где  $f_i(0, 0, \dots, 0) = 0$  ( $i = 1, \dots, n$ ).

Метод состоит в непосредственном исследовании устойчивости стационарного состояния системы (5.21) при помощи подходящим образом подобранной функции Ляпунова  $V(x_1, \dots, x_n)$ .

Метод основан на двух теоремах.

#### Теорема 1

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

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

б) 
$$\frac{dV}{dt} = \sum_{i=1}^n \frac{\partial V}{\partial x_i} f_i(x_1, \dots, x_n) \leq 0,$$

причем  $\frac{dV}{dt} = 0$  лишь при  $x_1 = \dots = x_n = 0$ , то точка покоя системы (5.21) устойчива.

#### Теорема 2

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

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

б) 
$$\frac{dV}{dt} = \sum_{i=1}^n \frac{\partial V}{\partial x_i} f_i(x_1, \dots, x_n) \geq 0,$$

причем  $\frac{dV}{dt} = 0$  лишь при  $x_1 = \dots = x_n = 0$ , то точка покоя системы (5.21) неустойчива.

С доказательством этих теорем можно познакомиться в книге Л. Э. Эльсгольца «Дифференциальные уравнения и вариационное исчисление» [8] 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

$$V = ax^2 + dy^2, \quad V = ax^4 + dy^4$$

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

#### ПРИМЕРЫ

1. Рассмотрим систему

$$\frac{dx}{dt} = -x + y,$$

$$\frac{dy}{dt} = -2y^3 - x.$$

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

$$\frac{dV}{dt} = 2x \frac{dx}{dt} + 2y \frac{dy}{dt},$$

$$\frac{dV}{dt} = 2x(-x + y) + 2y(-2y^3 - x) = -2(x^2 + 2y^4).$$

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

2. Рассмотрим систему уравнений, описывающую конкуренцию видов, численности которых равны  $x$  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:

$$\begin{aligned}\dot{x} &= x - x^2 - axy, \\ \dot{y} &= (y - y^2 - bxy).\end{aligned}\quad (5.22)$$

Исследуем стационарное состояние, соответствующее сосуществованию видов  $(x, y)$ , — ненулевое для  $x$  и  $y$ . Его координаты

$$\bar{x} = \frac{1-a}{1-ab}, \quad \bar{y} = \frac{1-b}{1-ab}. \quad (5.23)$$

В. Вольтерра показал, что стационарное состояние (5.23) устойчиво для параметров системы  $a > 0, b \leq 1$ , построив функцию Ляпунова:

$$V(x, y) = x + y - (\bar{x} + \bar{y}) - \bar{x} \ln\left(\frac{x}{\bar{x}}\right) - \bar{y} \ln\left(\frac{y}{\bar{y}}\right).$$

Ее производная равна

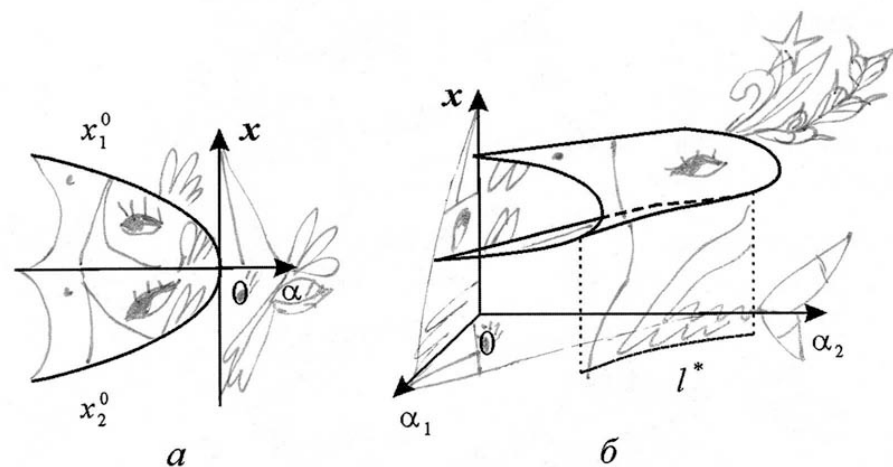
$$\frac{dV}{dt} = -(\bar{x}^2(x-1)^2 + \varepsilon \bar{y}^2(y-1)^2) - (a\bar{x}^2y(x-1) + \varepsilon b\bar{y}^2x(y-1))$$

и отрицательна при малых значениях коэффициентов  $a, b$  и  $x, y > 0$ . Доказательство приведено в книге В. Вольтерра «Математическая теория борьбы за существование» [5].

### Литература к лекции 5

1. Lotka A. J. Elements of physical biology. Baltimore, Williams and Wilkins, 1925.
2. Volterra V. Variazioni e fluttuazioni del numero d'individui in specie animali conviventi. *Mem. Acad. Lincei*. 2: 31–113, 1924.
3. Volterra V. Leçons sur la théorie mathématique de la lutte pour la vie. Paris, Gauthiers-Villars, 1931.
4. Вилли К., Детье В. Биология. Биологические процессы и законы. М., Мир, 1975.
5. Вольтерра В. Математическая теория борьбы за существование М., Наука, 1976.
6. Полищук Е. М. Вито Вольтерра, 1860–1940. Л., Наука, 1977.
7. Ризниченко Г. Ю. и Рубин А. Б. Биофизическая динамика продукционных процессов. М., Изд. ИКИ, 2004.
8. Эльсгольц Л. Э. Дифференциальные уравнения и вариационное исчисление. М., Наука, 1969.

## ПРОБЛЕМА БЫСТРЫХ И МЕДЛЕННЫХ ПЕРЕМЕННЫХ. ТЕОРЕМА ТИХОНОВА. ТИПЫ БИФУРКАЦИЙ. КАТАСТРОФЫ



Метод квазистационарных концентраций.  
 Теорема Тихонова. Уравнение Михаэлиса–Ментен.  
 Бифуркации динамических систем.  
 Типы бифуркаций. Бифуркационные диаграммы  
 и фазопараметрические портреты. Катастрофы.

Биологические системы включают большое число процессов с разными характерными временами, причем иерархия этих времен такова, что они различаются на много порядков. Примером такой иерархической системы является процесс фотосинтеза, который обеспечивает существование жизни на Земле. Благодаря фотосинтезу образуется органическое вещество из углекислого газа и воды с использованием энергии солнечного света и неорганических веществ из почвы и воды. Фотосинтез также служит источником земного кислорода, необходимого для дыхания всех аэробных организмов. Иерархия времен процессов, вовлеченных в процесс фотосинтеза растений, представлена на рис. 6.1.

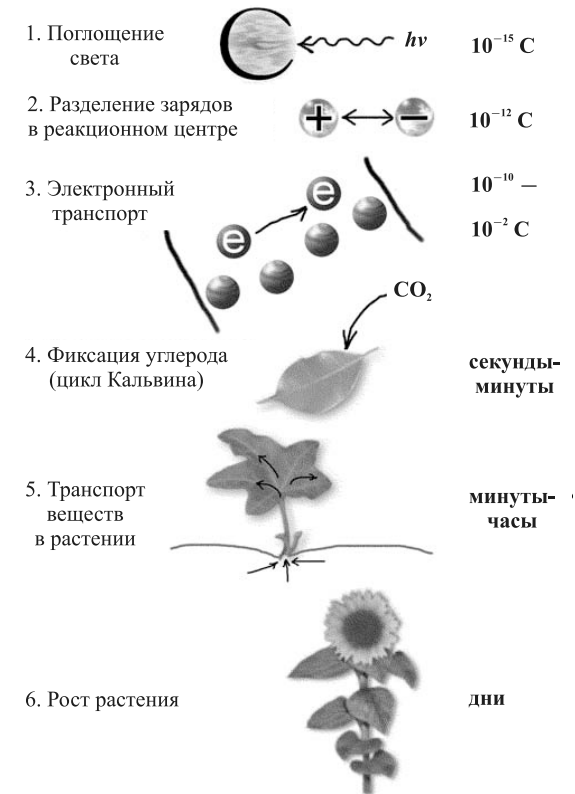


Рис. 6.1. Иерархия фотосинтетических процессов.

Степень подробности моделирования изучаемых явлений зависит от цели моделирования. Однако в любом случае задача моделирования заключается в том, чтобы построить модель явления, содержащую возможно меньшее число переменных и произвольных параметров и в то же время правильно отражающую свойства явления.

Учет временной иерархии процессов позволяет сократить число дифференциальных уравнений. «Совсем медленные» переменные не меняются на временах рассматриваемых процессов, и их можно считать постоянными параметрами. Для «быстрых» переменных можно вместо дифференциальных уравнений записать алгебраические уравнения для их стационарных значений, поскольку «быстрые» переменные достигают своих стационарных значений практически мгновенно по сравнению с «медленными».

### Средние, быстрые и медленные времена

Пусть имеется три группы переменных с различными характерными временами:

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= P(x, y, z), \\ \frac{dy}{dt} &= Q(x, y, z), \\ \frac{dz}{dt} &= F(x, y, z).\end{aligned}$$

Переменные изменяются с разными характерными временами, причем

$$T_x \ll T_y \ll T_z.$$

Пусть мы наблюдаем за переменной  $y$ , характерное время изменения которой —  $T_y$ . Тогда за время  $T_y$  «совсем медленная» переменная  $z$  практически не будет изменяться, и ее можно считать постоянным параметром, обозначим его  $z^*$ .

Система дифференциальных уравнений с учетом этого обстоятельства будет содержать два уравнения и может быть записана в виде

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= P(x, y, z^*), \\ \frac{dy}{dt} &= Q(x, y, z^*).\end{aligned}$$

Отметим, что величина «параметра»  $z^*$  не является истинно постоянным значением, «медленная» переменная  $z$  будет продолжать меняться и «вести» за собой более быстрые переменные  $x$  и  $y$ . При этом возможна ситуация, когда при определенных значениях «параметра»  $z^*$  может претерпеть качественные изменения фазовый портрет системы. Такие переходы, называемые бифуркационными

ми, мы рассмотрим ниже. В этом смысле медленная переменная (которую приняли «параметром») является ведущей, или «параметром порядка».

Рассмотрим теперь уравнение для  $x$ . Эта «быстрая» переменная изменяется значительно быстрее, чем  $y$ , и за время  $T_y$  успеет достичь своего стационарного значения. Значит, для переменной  $x$  дифференциальное уравнение можно заменить алгебраическим:

$$P(x, y, z^*) = 0$$

или

$$x = \bar{x}(y, z^*).$$

Таким образом, благодаря учету иерархии времен, исходную систему из трех дифференциальных уравнений удастся свести к одному дифференциальному уравнению для переменной со «средним характерным временем» —  $y$ :

$$\frac{dy}{dt} = Q(\bar{x}(y, z^*), y, z^*).$$

В химической кинетике метод такой редукции системы был впервые предложен Боденштейном и носит название *метода квазистационарных концентраций (КСК)*. Обычно он применяется для систем химических реакций, промежуточные продукты которых являются частицами с высокой реакционной способностью. К ним относятся каталитические процессы, свободнорадикальные и цепные реакции.

В процессах с участием активных промежуточных частиц разность скоростей образования  $v_0$  и расхода  $v_p$  этих частиц мала по сравнению с самими величинами скоростей. Концентрации активных промежуточных веществ *оказываются квазистационарными*. Режим называется *квазистационарным*.

Дифференциальные уравнения для промежуточных соединений

$$\frac{dR_i}{dt} = v_0^i - v_p^i, \quad i = 1, 2, \dots, l$$

можно заменить алгебраическими:

$$v_0^i = v_p^i, \quad i = 1, 2, \dots, l.$$

Из  $l$  алгебраических уравнений можно выразить  $l$  квазистационарных концентраций промежуточных химических соединений. По мере расходования исходных веществ, квазистационарные концентрации промежуточных соединений будут меняться. Но если время установления квазистационарного режима мало, то квазистационарный характер режима не будет нарушаться в течение всего процесса.



**Семёнов Николай Николаевич** (1896–1986) — советский химик, один из основоположников химической физики, лауреат Нобелевской премии по химии (1956, совместно с Сирилом Хиншелвудом). Разработал количественную теорию химических цепных реакций, теорию теплового взрыва, горения газовых смесей.



**Франк-Каменецкий Давид Альбертович** (1910–1970) — советский физик-теоретик. Автор основополагающих работ в области физики горения и взрыва, химической кинетики, химической технологии, астрофизики, физики плазмы.

Конечно, такое рассмотрение не правомерно для начальных стадий процесса, когда  $R_i$  меняются от нуля до своих квазистационарных значений. Этот период носит название *периода индукции*. Разработке метода КСК и оценке длительности периода индукции посвящены работы Бенсона, Н. Н. Семенова, Д. А. Франк-Каменецкого.

Аналогичная ситуация имеет место в биохимических ферментативных процессах, где процессы образования и распада фермент-субстратного комплекса происходят значительно быстрее, чем процессы расходования субстрата и образования продукта.

### Теорема Тихонова

Математически строгое обоснование применения метода квазистационарных концентраций (редукции системы в соответствии с иерархией времен) и формулировка условий его применимости дана в работе А. Н. Тихонова (1952).

Рассмотрим простейший случай двух дифференциальных уравнений

$$\frac{dx}{dt} = \varphi(x, y), \quad \frac{dy}{dt} = G(x, y).$$

Пусть  $y$  — медленная, а  $x$  — быстрая переменная. Соответственно, величина функции  $\varphi(x, y)$  существенно больше величины функции  $G(x, y)$ . Это означает, что отношение приращений  $\Delta y$  и  $\Delta x$  за короткий промежуток времени  $\Delta t$  много меньше единицы:

$$\Delta y / \Delta x \ll 1.$$

Скорость изменения  $x$  значительно превосходит скорость изменения  $y$ , поэтому правую часть первого уравнения можно записать в виде

$$\varphi(x, y) = AF(x, y),$$

где  $A \gg 1$ , а функция  $F(x, y)$  имеет тот же порядок величины, что и функция  $G(x, y)$ .

Первое уравнение системы можно представить в виде

$$\frac{dx}{dt} = AF(x, y).$$

Разделив левую и правую часть уравнения на  $A$  и обозначив  $\varepsilon = 1/A$ , получим полную систему уравнений, тождественную исходной:

$$\varepsilon \frac{dx}{dt} = F(x, y), \quad \frac{dy}{dt} = G(x, y), \quad (6.2)$$

где  $\varepsilon \ll 1$  — малый параметр.

Если характер решения не изменится при устремлении малого параметра  $\varepsilon$  к нулю (условия этого обстоятельства и составляют содержание теоремы Тихонова), можно устремить  $\varepsilon$  к нулю и получить для «быстрой» переменной  $x$  вместо дифференциального уравнения — алгебраическое:

$$F(x, y) = 0, \quad \frac{dy}{dt} = G(x, y). \quad (6.3)$$

В отличие от полной системы (6.2), система (6.3) называется *вырожденной*. Фазовый портрет такой системы представлен на рис. 6.2.

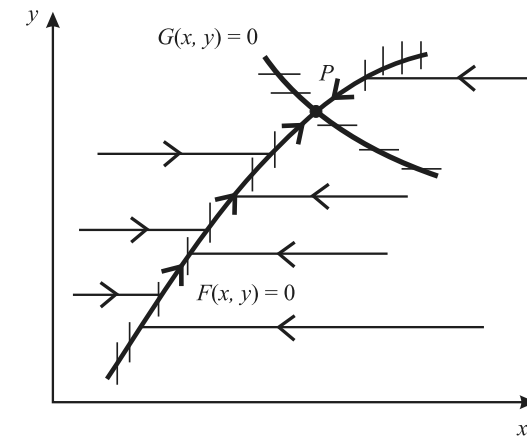


Рис. 6.2. Фазовый портрет системы (6.3).

Фазовые траектории в любой точке фазовой плоскости за исключением  $\varepsilon$ -окрестности кривой  $G(x, y) = 0$  имеют наклон, определяемый уравнением

$$\frac{dy}{dx} = \varepsilon \frac{G(x, y)}{F(x, y)} \approx \varepsilon \ll 1,$$

т. е. расположены почти горизонтально. Это области быстрых движений, при которых вдоль фазовой траектории  $x$  быстро меняется, а  $y$  остается постоянным. Достигнув по одной из таких горизонталей  $\varepsilon$ -окрестности кривой  $F(x, y) = 0$ , изображающая точка потом будет двигаться по этой кривой.

Скорость движения по горизонтальным участкам траектории  $dx/dt \approx 1/\varepsilon = A$ , т. е. очень велика по сравнению со скоростью движения в окрестности кривой  $F(x, y) = 0$ . Поэтому общее время достижения некоего состояния на кривой  $F(x, y)$  определяется лишь характером движения вдоль этой кривой, т. е. зависит лишь от начальных значений медленной переменной  $y$  и не зависит от начальных значений быстрой переменной  $x$ .

Отметим, что квазистационарные значения быстрых переменных являются функциями не окончательных стационарных значений медленных переменных, а лишь их мгновенных значений. В этом смысле говорят о том, что быстрая переменная «подчинена» медленной.

**Теорема Тихонова** устанавливает условия редукции системы дифференциальных уравнений с малым параметром (условия замены дифференциальных уравнений для быстрых переменных — алгебраическими).

Запишем систему  $N$  уравнений, часть из которых содержит малый параметр  $\varepsilon$  перед производной:

$$\varepsilon \frac{dx_p}{dt} = F_p(x_1, x_2, \dots, x_r, x_{r+1}, \dots, x_N), \quad p = 1, \dots, r, \quad (6.4)$$

$$\frac{dx_q}{dt} = F_q(x_1, x_2, \dots, x_r, x_{r+1}, \dots, x_N), \quad q = r + 1, \dots, N. \quad (6.5)$$

Назовем систему (6.4) *присоединенной*, а систему (6.5) — *вырожденной*.

Решение *полной* системы (6.4–6.5) стремится к решению *вырожденной* системы (6.5) при  $\varepsilon \rightarrow 0$ , если выполняются следующие условия:

а) решение полной и присоединенной системы единственно, а правые части непрерывны;

б) решение  $x_1 = \varphi_1(x_1, x_2, \dots, x_N), \dots, x_r = \varphi_r(x_1, x_2, \dots, x_N)$  представляет собой изолированный корень алгебраической системы

$$F_p(x_1, x_2, \dots, x_r, x_{r+1}, \dots, x_N) = 0, \quad p = 1, \dots, r$$

(в окрестности этого корня нет других корней);

в) решение  $x_1, x_2, \dots, x_r$  — устойчивая изолированная особая точка присоединенной системы (6.4) при всех значениях  $x_{r+1}, x_{r+2}, \dots, x_N$ ;

г) начальные условия  $x_1^0, x_2^0, \dots, x_r^0$  попадают в область влияния устойчивой особой точки присоединенной системы (то есть все фазовые траектории из этой области сходятся к особой точке присоединенной системы).

Число начальных условий вырожденной системы меньше, чем полной: начальные значения быстрых переменных не используются в вырожденной системе. Согласно теореме Тихонова, если выполняется условие в), результат не зависит от начальных условий для переменных присоединенной системы.

Таким образом, необходимым условием редукции является наличие малого параметра в уравнениях (6.4).

Представляет интерес система двух дифференциальных уравнений вида (6.2), в которой особая точка расположена на неустойчивой ветви кривой  $F(x, y) = 0$ . Такая система совершает релаксационные колебательные движения. Вопрос о релаксационных колебаниях мы обсудим в лекции 8.

Теорема Тихонова явно или неявно применяется при исследовании практически любых моделей биологических систем, в этом мы убедимся в дальнейшем (лекции 7–12).

## Фермент-субстратная реакция Михаэлиса–Ментен

Классическим примером является модель базовой ферментативной реакции, схема которой была предложена Михаэлисом и Ментен в 1913 году:

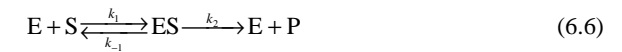


Схема означает, что субстрат  $S$  соединяется с ферментом  $E$  в комплекс  $ES$ , в котором происходит химическое превращение и который затем распадается на фермент  $E$  и продукт  $P$ . По *закону действующих масс*, скорость реакции пропорциональна произведению концентраций.

Обозначим концентрации реагентов малыми буквами:

$s = [S]$  — субстрат,  $e = [E]$  — фермент (энзим),  $c = [ES]$  — комплекс,  $p = [P]$  — продукт.

Для изменений концентраций во времени получим систему кинетических уравнений:

$$\begin{aligned} \frac{ds}{dt} &= -k_1 es + k_{-1} c, \\ \frac{de}{dt} &= -k_1 es + (k_{-1} + k_2) c, \\ \frac{dc}{dt} &= k_1 es - (k_{-1} + k_2) c, \\ \frac{dp}{dt} &= k_2 c. \end{aligned} \quad (6.7)$$

В системе (6.7) учтены следующие процессы:

- Субстрат  $S$  (переменная  $s$ ) расходуется, образуя комплекс  $ES$  (бимолекулярная реакция, константа реакции  $k_1$ ), и его концентрация увеличивается при обратной реакции — распаде комплекса на субстрат и фермент ( $k_{-1}$ );
- Фермент  $E$  (переменная  $e$ ) расходуется на образование комплекса  $ES$  ( $k_1$ ), его концентрация увеличивается при распаде комплекса на субстрат и фермент (обратная реакция с константой  $k_{-1}$ ) и при реакции образования продукта ( $k_2$ ).
- Комплекс  $ES$  (переменная  $c$ ) образуется из фермента  $E$  и субстрата  $S$  (бимолекулярная реакция, константа  $k_1$ ) и распадается на субстрат  $S$  и фер-

мент Е (обратная реакция с константой  $k_{-1}$ ) и продукт и фермент при образовании продукта ( $k_2$ ).

- Продукт Р образуется при необратимом распаде комплекса на продукт и фермент ( $k_2$ ).

Для полной математической формулировки задачи Коши необходимо задать начальные условия:

$$s(0) = s_0, e(0) = e_0, c(0) = 0, p(0) = 0. \quad (6.8)$$

Последнее уравнение, описывающее образование продукта, как и в системе Лотки (5.13), отделяется от первых трех уравнений. Поэтому если система первых трех уравнений решена, концентрация продукта может быть рассчитана по формуле

$$p(t) = k_2 \int_0^t c(t') dt'.$$

В соответствии со схемой реакций (6.6–6.7) общее количество фермента, свободного и связанного в комплекс, сохраняется:

$$e(t) + c(t) = e_0.$$

Это условие позволяет второе дифференциальное уравнение системы (6.7) для фермента в свободной форме заменить алгебраическим уравнением сохранения фермента.

Модель сводится к двум дифференциальным уравнениям, описывающим кинетику концентраций субстрата и фермент-субстратного комплекса:

$$\begin{aligned} \frac{ds}{dt} &= -k_1 e_0 s + (k_1 s + k_{-1})c, \\ \frac{dc}{dt} &= k_1 e_0 s - (k_1 s + k_{-1} + k_2)c \end{aligned} \quad (6.9)$$

с начальными условиями  $s(0) = s_0, c(0) = 0$ .

Введем безразмерные переменные и параметры:

$$\begin{aligned} t' &= k_1 e_0 t, \quad x(t') = \frac{s(t)}{s_0}, \quad y(t') = \frac{c(t)}{e_0}, \\ \lambda &= \frac{k_2}{k_1 s_0}, \quad K = \frac{k_{-1} + k_2}{k_1 s_0}, \quad \varepsilon = \frac{e_0}{s_0}. \end{aligned} \quad (6.10)$$

Запишем уравнения (6.9) в безразмерном виде (в дальнейшем штрихи у безразмерного времени опускаем):

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= -x + (x + K - \lambda)y, \quad \varepsilon \frac{dy}{dt} = x - (x + K)y, \\ x(0) &= 1, \quad y(0) = 0. \end{aligned} \quad (6.11)$$

Поскольку реакция превращения фермент-субстратного комплекса необратима, уже из схемы реакций (6.6) ясно, что с течением времени весь субстрат

будет превращен в продукт, и в стационарном состоянии концентрации субстрата и фермент-субстратного комплекса станут равны нулю:  $\bar{x} = 0, \bar{y} = 0$ . Этот же результат можно получить, приравняв правые части уравнений (6.11) нулю. Линейный анализ устойчивости этой точки показывает, что она представляет собой устойчивый узел.

Проанализируем качественно, как ведут себя со временем переменные  $x(t)$  и  $y(t)$ . Вблизи  $t = 0$  имеем  $dx/dt < 0$ . Это означает, что  $x$  уменьшается от своего начального значения  $x_0 = 1$ . В то же время  $dy/dt > 0$ ,  $y$  растет от  $y_0 = 0$  до величины  $y = x/(x + K)$ , при которой правая часть уравнения для  $dy/dt$  обращается в нуль. После этого величина  $y$  будет уменьшаться до нуля. Таким образом, концентрация фермент-субстратного комплекса  $y$  проходит через максимум. В это время величина  $x$  (концентрация субстрата) монотонно уменьшается. Относительная концентрация свободного фермента  $e/e_0$  сначала убывает, а затем снова возрастает до величины  $e/e_0 = 1$ , поскольку с течением времени субстрат исчерпывается и все меньшая доля фермента оказывается связанной. Кинетические кривые изображены на рис. 6.3.

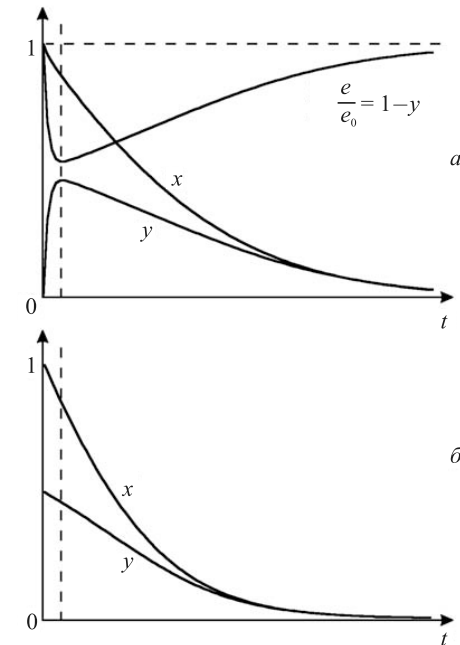


Рис. 6.3. Кинетика изменения безразмерных переменных в уравнении Михаэлиса–Ментен: *a* — с учетом области переходных процессов на малых временах (полная система (6.11)), *b* — без учета области переходных процессов (редуцированная система (6.13)). Значения параметров:  $K = 1.01, \lambda = 1$ , малый параметр  $\varepsilon = 0.1$ .

Предположим, что концентрация субстрата значительно превышает концентрацию фермента:  $s_0 \gg e_0$ . Тогда из соотношений (6.10) следует, что  $\varepsilon \ll 1$ . Если условия теоремы Тихонова выполняются (для уравнений Михаэлиса–Ментен это можно показать), мы имеем право заменить второе из уравнений (6.11) алгебраическим и найти «квазистационарную концентрацию» фермент-субстратного комплекса:

$$\bar{y}^* = \frac{x^*}{x^* + K}. \quad (6.12)$$

По терминологии Тихонова, мы получим вырожденную систему:

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= -x + (x + K - \lambda)y, \\ y &= \frac{x}{x + K}, \quad x(0) = 1. \end{aligned} \quad (6.13)$$

Подставив выражение для  $y$  в дифференциальное уравнение для  $x$ , получим:

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= -x + (x + K - \lambda) \frac{x}{x + K}, \quad \text{или} \\ \frac{dx}{dt} &= -\frac{\lambda x}{x + K}. \end{aligned}$$

В размерном виде это — классическая формула Михаэлиса–Ментен для кинетики изменения субстрата в ферментативной реакции:

$$\frac{ds}{dt} = -\frac{\mu_0 s}{K_m + s}. \quad (6.14)$$

Таким образом, формула (6.14) верно отражает изменение концентрации субстрата, но ничего не может сказать об изменении концентраций свободного фермента и фермент-субстратного комплекса, которые на малых временах ведут себя монотонно (см. рис. 6.3).

Величина  $K_m$  называется константой Михаэлиса и имеет размерность концентрации, она соответствует концентрации субстрата, при которой скорость  $\mu(S)$  равна половине максимальной. При  $s \ll K_m$  скорость пропорциональна концентрации:  $-\mu_0 s / K_m$ . Максимальная скорость ферментативной реакции  $\mu_0 = k_2 e_0$  зависит линейно от константы скорости стадии распада ферментативного комплекса, которую называют *лимитирующей стадией*.

В эксперименте для оценки параметров ферментативной реакции используют кривую зависимости скорости реакции от концентрации субстрата (рис. 6.4, формула (6.14)).

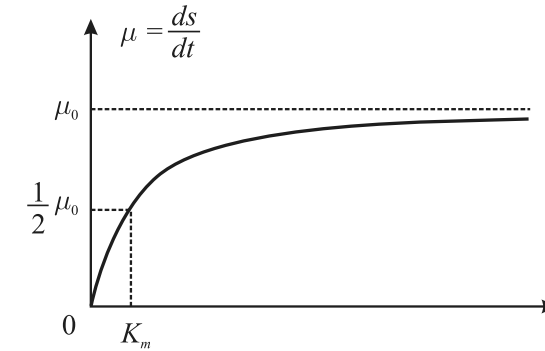


Рис. 6.4. Закон Михаэлиса–Ментен. Зависимость скорости реакции как функция начальной концентрации субстрата  $S$ .  $\mu_0$  — максимальная скорость,  $K_m$  — константа Михаэлиса.

В ферментативных реакциях возможны гораздо более сложные типы динамического поведения: два или несколько устойчивых стационарных состояния, автоколебания, квазистохастические режимы. Эти типы поведения мы рассмотрим в следующих лекциях. Они связаны с изменением характера фазового портрета системы, который содержит не одну стационарную точку, как это мы видели в лекциях 4, 5, а носит более сложный характер. Для того чтобы понять, как возможны такие усложнения в поведении системы, рассмотрим понятие *бифуркации*.

## Бифуркации динамических систем

Мы рассматриваем динамические модели биологических процессов, то есть считаем, что система может быть описана системой дифференциальных уравнений:

$$\frac{dx}{dt} = F(x, \alpha). \quad (6.15)$$

Здесь  $x$  — вектор переменных,  $\alpha$  — вектор параметров.

Пусть  $\bar{x}(\alpha)$  — стационарное решение — особая точка системы, координаты которой представляют собой решение системы алгебраических уравнений. Естественно, что значения переменных в стационарном состоянии зависят от параметров:

$$F(x, \alpha) = 0. \quad (6.16)$$

Зафиксируем некоторые значения параметров  $\alpha = \alpha^*$  и рассмотрим фазовые портреты системы при данном значении параметра, а также при  $\alpha > \alpha^*$  и  $\alpha < \alpha^*$ .

*Фазовые портреты топологически эквивалентны, если существует невырожденное непрерывное преобразование координат, которое переводит все элементы одного фазового портрета в элементы другого.* Для того чтобы представить себе такое преобразование на поверхности, представим себе, что поверх-



ность резиновая, ее можно сжимать и изгибать, но нельзя перекручивать. При таких преобразованиях все начальные точки будут однозначно переходить в точки деформированной «резиновой» поверхности. Незамкнутые кривые будут переходить в незамкнутые, замкнутые — в замкнутые, связность множеств не будет нарушаться. Такое преобразование происходит с фазовыми кривыми при невырожденном непрерывном преобразовании координат.

Недаром говорят, что топология — это «резиновая геометрия».

Если фазовые портреты при значениях  $\alpha > \alpha^*$  и  $\alpha < \alpha^*$  топологически не эквивалентны, это означает, что при  $\alpha = \alpha^*$  происходит качественная перестройка системы. Тогда  $\alpha^*$  — *бифуркационное значение параметра*.

Простейший пример бифуркационного значения параметра — нулевое значение собственной константы скорости роста в уравнении экспоненциального роста (2.7):

$$\frac{dx}{dt} = rx.$$

При  $r > 0$  стационарное значение  $\bar{x} = 0$  — неустойчиво, при  $r < 0$  — устойчиво.  $r^* = 0$  — бифуркационное значение параметра. Напомним, что биологический смысл величины  $r$  — разница коэффициентов рождаемости и смертности. Если рождаемость преобладает — популяция растет, если преобладает смертность — вымирает. Переход от выживания к вымиранию — качественная перестройка системы.

С понятием бифуркации мы также столкнулись в лекции 3, когда рассматривали смену режимов в дискретном уравнении Ферхюльста при увеличении параметра роста. Там режим монотонного роста сменялся режимом двухточечного цикла, следующее бифуркационное значение параметра приводило к четырехточечному циклу, каждая дальнейшая бифуркация вела к удвоению предельного цикла и, наконец, наступал хаос.

Бифуркационную диаграмму для системы двух линейных автономных уравнений мы рассматривали в лекции 4 (рис. 4.10). На ней мы видим бифуркационные границы двух типов: линии — оси координат  $0 < x < \infty$ ,  $-\infty < y < \infty$ , которые отделяют области с разным типом особой точки или разным типом устойчивости, и точку  $(0, 0)$  — начало координат, где соприкасаются несколько различных областей. Отметим, что границы «устойчивый узел – устойчивый фокус» и «неустойчивый фокус – неустойчивый узел» не являются бифуркационными, т. к. переход «узел  $\leftrightarrow$  фокус» (без смены устойчивости) приводит к топологически эквивалентному фазовому портрету (его можно получить, «изгибая» плоскость).

Для оценки «сложности» бифуркации вводится понятие «*коразмерности*». Коразмерность  $k$  совпадает с числом параметров, при независимой вариации которых эта бифуркация происходит. В системе происходит бифуркация коразмерности  $k$  (*codim k, dimension — размерность*), если в ней выполняются  $k$  условий типа равенств. Значение  $k = 0$  соответствует отсутствию бифуркации в данной точке. На рис. 4.10 линии представляют собой бифуркации коразмерности 1

( $\sigma = 0$  или  $\Delta = 0$ ), а начало координат — бифуркацию коразмерности 2 ( $\sigma = 0$  и  $\Delta = 0$ ).

Бифуркации разделяют на *локальные* и *нелокальные*. Все рассмотренные нами ранее бифуркации, а также другие бифуркации смены устойчивости или исчезновения предельного множества в результате слияния с другим предельным множеством (как мы это увидим при параметрическом переключении триггера в лекции 7) — *локальные*. Они диагностируются с помощью линейного анализа ляпуновских показателей (характеристических, или собственных, чисел). *Нелокальные бифуркации* нельзя определить на основе линейного анализа окрестности стационарного состояния, здесь требуется нелинейный анализ системы. К нелокальным бифуркациям относятся образование сепаратрисных петель, касание аттрактором сепаратрисных кривых или поверхностей.

Бифуркации аттракторов принято подразделять на *мягкие (внутренние) бифуркации* и *кризисы (жесткие бифуркации)*. Внутренние бифуркации приводят к топологическим изменениям самих притягивающих множеств, не затрагивая их бассейнов притяжения — областей, из которых фазовые траектории сходятся к данному аттрактору.

*Кризисы — бифуркации аттракторов, сопровождающиеся качественной перестройкой границ областей притяжения (бассейнов) аттракторов.* Примером является бифуркация слияния устойчивого узла с седлом, в результате чего аттрактор исчезает. Подробнее мы рассмотрим эту бифуркацию ниже.

Часто кроме бифуркационных диаграмм для наглядности строят *фазопараметрические диаграммы*. В этом случае по одним координатным осям откладывают значения параметров, а по другим — динамические переменные или связанные с ними величины. Получают некоторую гиперповерхность, точки которой соответствуют определенным динамическим режимам, меняющимся с изменением параметров. Бифуркации на таких диаграммах могут проявляться в образовании складок поверхности или в расщеплении ее на несколько частей.

Резкие значительные изменения переменных состояния динамической системы, вызванные малыми возмущениями в правых частях уравнений, в частности, малыми изменениями параметров, часто называют *катастрофами*. *Теория катастроф* была развита топологом Рене Томом (Thom, 1972). В основу ее была положена разработанная ранее теория особенностей Уитни. Показано, что существует небольшое количество элементарных катастроф, с помощью которых можно локально описать поведение системы. С основами теории катастроф можно познакомиться по книге В. И. Арнольда «Теория катастроф».



**Том Рене Фредерик** (Thom Frederik Rene, 1923–2002) — французский математик, автор работ в области алгебраической и дифференциальной топологии, создатель теории катастроф.



**Арнольд Владимир Игоревич** (1937–2010) — советский и российский математик. Автор основополагающих работ в области топологии, теории дифференциальных уравнений, теории особенностей гладких отображений и теоретической механики.

## Модельные системы

Для описания событий, происходящих вблизи бифуркационной границы, удобно использовать системы самых простых уравнений, обычно — полиномиальных, которые описывают качественные особенности процесса. Такие системы называются *модельными* и активно используются в теории бифуркаций и в теории катастроф. Например, для системы, которая может быть описана одним автономным дифференциальным уравнением, модельная система имеет вид

$$\frac{dx}{dt} = ax + Q(x).$$

Здесь  $Q(x)$  — нелинейная функция. Условием вырождения (бифуркации) является равенство нулю коэффициента  $a$ , то есть отсутствие в правой части линейного члена.

В качестве модельной системы, описывающей бифуркацию коразмерности  $k$ , обычно выступает полиномиальная система  $l \leq k$  уравнений, зависящая от  $k$  малых параметров. При нулевых значениях параметров в системе возникает вырождение, а при вариации параметров происходит бифуркация. В простейшем случае в качестве параметров выступают вещественные части собственных чисел. Размерность модельной системы  $l$  совпадает с количеством собственных чисел, вещественные части которых обращаются в нуль при бифуркационном значении параметра  $\alpha$ .

Рассмотрим основные бифуркации — катастрофы.

### Седло-узловая бифуркация (складка)

Пусть в системе при  $\alpha < \alpha^*$  существуют два состояния равновесия: устойчивый узел  $Q$  и седло  $S$  (рис. 6.5, а). При  $\alpha = \alpha^*$  происходит слияние узла и седла с образованием негрубого состояния равновесия, называемого *седло-узлом*. (рис. 6.5, б).

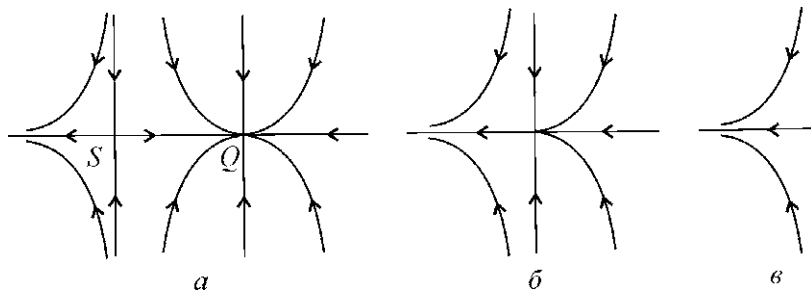


Рис. 6.5. Бифуркация седло-узел.

При  $\alpha > \alpha^*$  положение равновесия исчезает (рис. 6.5в). Переменная  $x$  с течением времени стремится к бесконечности. Поскольку в результате бифуркации аттрактор (узел) исчезает, границы бассейнов должны качественно перестроиться. Следовательно, данная бифуркация является кризисом (катастрофой). Простейшая модельная система, описывающая данную бифуркацию, имеет вид

$$\dot{x} = \alpha + x^2, \quad \alpha > 0. \quad (6.17)$$

Уравнение (6.17) имеет в области действительных чисел два стационарных состояния

$$\bar{x}_1 = \sqrt{-\alpha}, \quad \bar{x}_2 = -\sqrt{-\alpha}$$

только при  $\alpha < 0$ . При  $\alpha > 0$  уравнение (6.17) не имеет действительных корней (рис. 6.6а)

Линеаризуем уравнение (6.17) в окрестности стационарного состояния. Для отклонения от стационарного состояния  $\xi = x - \bar{x}$  имеем:

$$\frac{d\xi}{dt} = 2\bar{x}\xi.$$

Собственное значение для первого, положительного, корня  $\lambda_1 = 2\sqrt{-\alpha}$ . Собственное значение для второго, отрицательного, корня  $\lambda_2 = -2\sqrt{-\alpha}$ .

Таким образом,  $\bar{x}_1$  — неустойчивое состояние,  $\bar{x}_2$  — устойчивое. При  $\alpha = 0$  имеем  $\bar{x}_1 = \bar{x}_2 = 0$ , и собственное значение в этой точке равно нулю. Бифуркация имеет коразмерность 1, так как выделяется одним условием  $\lambda(\alpha) = 0$ .

На рис. 6.6а изображена фазопараметрическая диаграмма системы (6.17). Если бифуркация седло-узел происходит в двухпараметрической системе, то в фазопараметрическом пространстве ей соответствует особенность (катастрофа) типа *складка* вдоль линии  $l^*$  на плоскости параметров (рис. 6.6б).

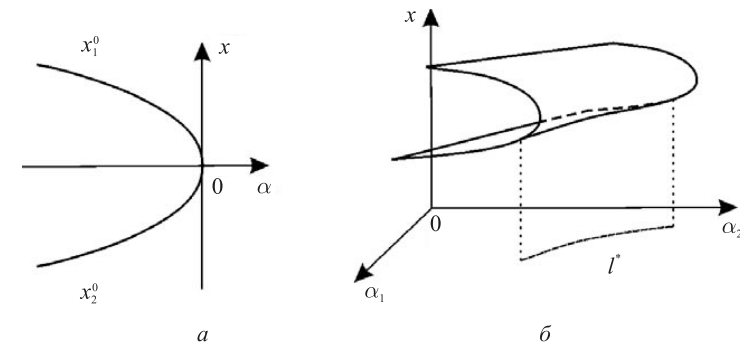


Рис. 6.6. Фазопараметрическая диаграмма бифуркации седло-узел: а — с одним управляющим параметром (при  $\alpha > 0$  в системе нет устойчивых равновесий, при  $\alpha < 0$  в системе два равновесия, устойчивое и неустойчивое) б — бифуркации седло-узел с двумя управляющими параметрами (катастрофа типа складка).  $l^*$  — линия бифуркации на плоскости параметров  $\alpha_1, \alpha_2$ .

Поясним, как можно пользоваться образами теории катастроф при изучении математических моделей на примере модели второго порядка, содержащей переменные  $x$  и  $u$ :  $u$  — это фактически управляющий параметр  $\alpha$ , бифуркационному значению которого  $\alpha = \alpha^*$  соответствует  $u = 0$ .

Пусть  $x$  — «быстрая» переменная, но исключить ее нельзя, поскольку система не удовлетворяет условиям теоремы Тихонова (см. выше), так как быстрый процесс не везде устойчив. «Складка» соответствует модели

$$\begin{aligned} \tau \frac{du}{dt} &= Q(u, x), \\ \frac{dx}{dt} &= P(u, x) = -u + x^2. \end{aligned} \quad (6.18)$$

Здесь  $\tau \gg 1$ , характерное время изменения переменной  $x$  будем считать порядком единицы. Изоклина  $P = 0$  имеет устойчивую ветвь — аттрактор в форме «складки». При медленном уменьшении  $u$  в соответствии с первым уравнением (6.18) при достижении  $u = 0$  произойдет срыв изображающей точки, которая либо уйдет на  $\infty$ , либо перескочит на другой устойчивый аттрактор. Заметим, что в реальных моделях такая устойчивая ветвь всегда присутствует.

Катастрофа типа «складка» появляется в моделях, описывающих релаксационные колебания, «ждущие» режимы и триггерные системы (параметрическое переключение). Модели, имеющие бифуркации типа «складка», используются при описании автоволновых процессов и диссипативных структур.

### Трехкратное равновесие (сборка)

Бифуркация состоит в слиянии трех состояний равновесия — узлов  $Q_1, Q_2$  и седла  $Q_0$  между ними (в рождении двух устойчивых узлов и седла между ними — из устойчивого узла), как показано на рис. 6.7, 6.8.

Бифуркация имеет коразмерность 2 и требует для своего описания как минимум двух параметров. Модельной системой для нее служит уравнение

$$\dot{x} = \alpha_1 + \alpha_2 x + x^3. \quad (6.19)$$

Система имеет три особых точки. Линейный анализ показывает, что при  $\alpha_2 > 0$  и любом  $\alpha_1$  система имеет единственное состояние равновесия  $Q_0$  с отрицательным собственным значением, то есть асимптотически устойчивое. При  $\alpha_2 < 0$  существует область значений  $\alpha_1$  (заштрихованная область на бифуркационной диаграмме (рис. 6.8а), где система имеет три состояния равновесия  $Q_1, Q_2$  и  $Q_0$ , причем  $Q_0$  — неустойчивое состояние равновесия, а  $Q_1, Q_2$  — устойчивые. Такие системы (триггерные) широко применяются для описания бистабильных режимов, их модели будут подробно рассмотрены в лекции 7.

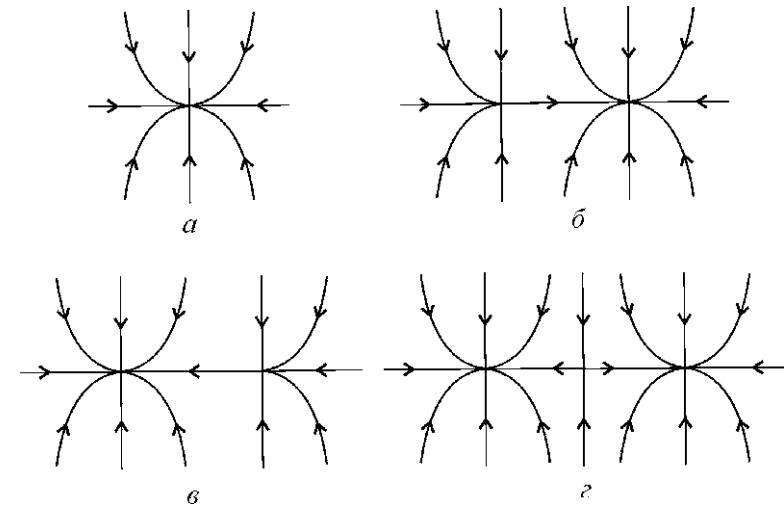


Рис. 6.7. Трансформации фазового портрета при бифуркации «рождение двух узлов и седла между ними из устойчивого узла»:  $a$  — фазовый портрет в незаштрихованной области (рис. 6.8 а);  $b$  — фазовый портрет на границе  $l_1$ ;  $c$  — фазовый портрет на границе  $l_2$ ;  $d$  — фазовый портрет в заштрихованной области представлен двумя устойчивыми узлами и седлом между ними.

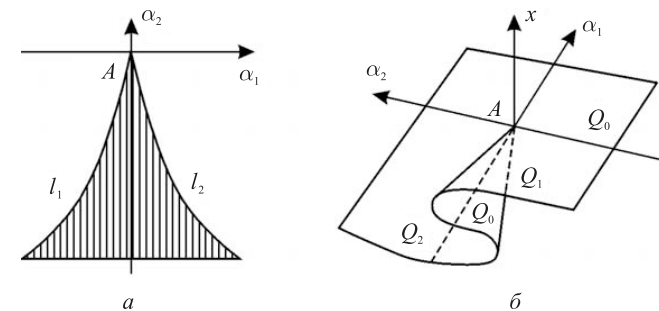


Рис. 6.8. Бифуркация трехкратного равновесия (катастрофа типа сборки):  $a$  — бифуркационная диаграмма,  $b$  — фазопараметрическая диаграмма.

Границы области бистабильности образованы линиями  $l_1$  и  $l_2$ , соответствующими бифуркациям седло-узел, на которых два из состояний равновесия сливаются и исчезают. Линии  $l_1$  и  $l_2$  сходятся в точке  $A$  ( $\alpha_1 = \alpha_2 = 0$ ). Бифуркация в этой точке, называемая трехкратным равновесием, имеет коразмерность 2. Для уравнения (6.19) в точке  $A$  фазовый портрет представляет собой седло. Структура, изображенная в фазопараметрическом пространстве на рис. 6.8б, называется

*сборкой*. Верхний и нижний лист «сборки» соответствуют устойчивым состояниям равновесия, а средний — неустойчивому. На ребрах «сборки» имеют место катастрофы типа «складка».

Модели, содержащие катастрофу типа «сборка», используются при описании релаксационных автоколебаний малой амплитуды, колебательных режимов со смещением средней точки и диссипативных структур ступенчатого типа.

Слияние четырех или пяти особых точек приводит к катастрофам типа «ласточкин хвост» (рис. 6.9) и «бабочка». Фазовые пространства при этом — четырех- и пятимерные.

Отметим важное различие катастроф типа «складка» и «сборка». «Складка» не описывает поведение системы на больших временах. Изображающая точка уходит из рассматриваемой области фазового пространства, где справедлива формула (6.18). Катастрофа «складка» не локализуема, то же относится к катастрофе «ласточкин хвост» с четной коразмерностью (рис. 6.9).

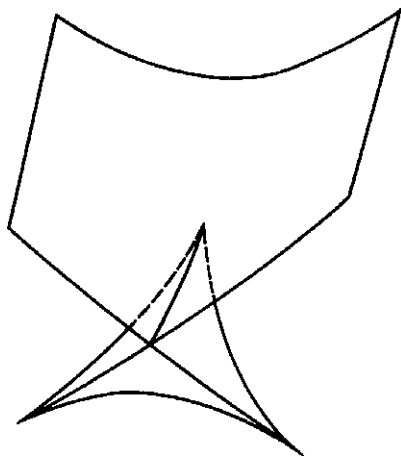


Рис. 6.9. Бифуркация «ласточкин хвост».

В случае «сборки» изображающая точка остается вблизи прежнего стационарного состояния. «Сборка» локализуема, как и катастрофа «бабочка» с четной коразмерностью.

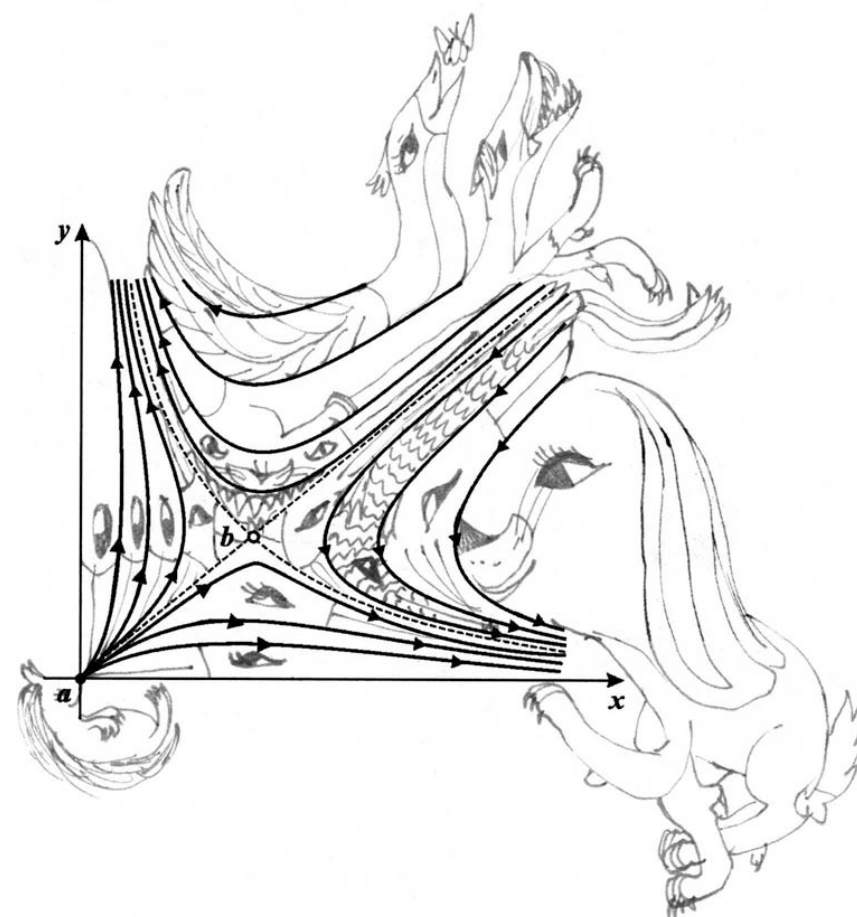
Бифуркации, приводящие к возникновению незатухающих колебаний и квазистохастических режимов, мы рассмотрим в лекциях 8 и 10.

### Литература к лекции 6

1. Thom R. Structural Stability and Morphogenesis. N.-Y., Benjamin, 1972.
2. Андронов А. А., Леонтович Е. А., Гордон Н. Н., Майер А. Г. Качественная теория динамических систем второго порядка. М., Наука, 1966.

3. Арнольд В. И. Теория катастроф. М., Наука, 1990.
4. Базыкин А. Д., Кузнецов Ю. А., Хибник А. И. Портреты бифуркаций. М., Знание, 1989.
5. Бенсон С. Основы химической кинетики. М., Мир, 1964.
6. Березовская Ф. С., Карев Г. П. Дифференциальные уравнения в математических моделях, М., МИРЭА, 2000.
7. Варфоломеев С. Д., Гуревич К. Г. Биокинетика. М., Фаир-Пресс, 1998.
8. Лобанов А. И., Петров И. Б. Вычислительные методы для анализа моделей сложных динамических систем. М., Издательство МФТИ, 2000.
9. Семенов Н. Н. Цепные реакции. Л., ОНТИ, 1934; 2-е изд. М., Наука, 1986.
10. Семенов Н. Н. О некоторых проблемах химической кинетики и реакционной способности. М., Наука, 1954.
11. Тихонов А. Н. Системы дифференциальных уравнений, содержащие малые параметры при производных. *Мат. сб.* 32 (3), 1952.
12. Франк-Каменецкий Д. А. Диффузия и теплопередача в химической кинетике. М., Наука, 1987.
13. Том Р. Структурная устойчивость и морфогенез. М., Логос, 2002.

## МУЛЬТИСТАЦИОНАРНЫЕ СИСТЕМЫ



*Триггер. Примеры систем с двумя устойчивыми стационарными состояниями. Конкуренция. Силовое и параметрическое переключение триггера. Эволюция. Отбор одного из двух и нескольких равноправных видов. Генетический триггер Жакоба и Моно.*

Важной особенностью биологических систем является способность к переключению из одного режима функционирования в другой. Возможности генной инженерии дали в руки исследователей мощный инструмент, позволяющий направленно изменять структуру сети метаболических реакций, что приводит к «переключению» стационарного режима работы живой системы. Исследования, проведенные в течение последних десятилетий, дали множество примеров переключений в работе живых организмов, вызванных мутациями. Приведем простые примеры переключения процессов в живых системах:

- Сон и бодрствование — это разные типы метаболизма. Переключение происходит периодически и синхронизируется геофизическим ритмом.
- У большинства насекомых один и тот же организм может существовать в виде гусеницы, куколки, бабочки. Переключение происходит последовательно и регулируется включением (экспрессией) определенных генов в соответствии с генетической программой.
- Дифференцировка тканей — клетки получают путем деления из одного типа клеток, но впоследствии, после экспрессии соответствующих генов, клетки специализируются и каждая из них выполняет свои функции.

На фазовой плоскости триггерной системе в простейшем случае соответствует два или несколько устойчивых стационарных решений, разделенных сепаратрисами. Напомним, что все особые точки лежат на пересечении главных изоклин — изоклин вертикальных и горизонтальных касательных (см. лекцию 4).

На рис. 7.1 представлен относительно простой фазовый портрет триггерной системы, описывающей явление конкуренции двух одинаковых видов.

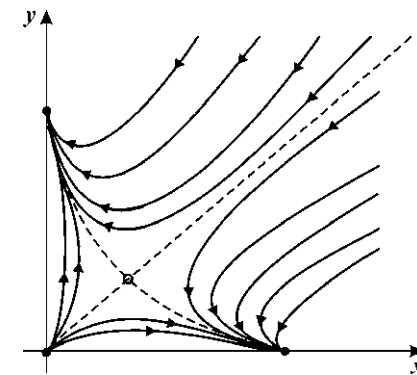


Рис. 7.1. Фазовый портрет триггерной системы, описывающей явление конкуренции между двумя равноправными видами.

Соответствующая система уравнений имеет вид

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= x - xy - ax^2, \\ \frac{dy}{dt} &= y - xy - ay^2. \end{aligned} \quad (7.1)$$

Такая система имеет четыре стационарных решения:

1.  $x = y = 0$  — неустойчивый узел;
2.  $x = y = \frac{1}{1+a}$  — седло;
3.  $x = \frac{1}{a}, y = 0$  — устойчивый узел;
4.  $x = 0, y = \frac{1}{a}$  — устойчивый узел.

Бистабильная система может иметь гораздо более сложную структуру фазового портрета. Пример такой системы — движение шарика в ложбине с двумя лунками в присутствии трения (Чернавский, 2001).

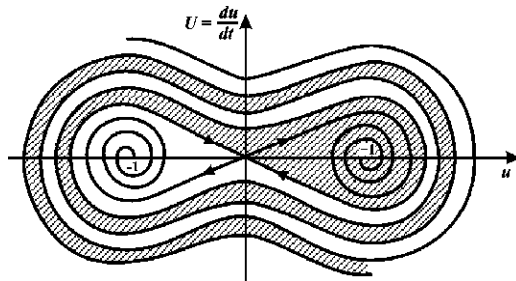


Рис. 7.2. Фазовый портрет системы (7.2) (шарик в ложбине с двумя лунками). Темным обозначена область притяжения стационарного состояния (+1) (Чернавский, 2001).

Система описывается уравнениями

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= y, \\ \frac{dy}{dt} &= -ay + b(x - x^3). \end{aligned} \quad (7.2)$$

В такой системе три стационарных состояния. Состояние  $x = y = 0$  — седло. Два других стационарных состояния  $(0, -1)$  и  $(0, +1)$  — устойчивые фокусы. Вблизи этих стационарных состояний траектории представляют собой закручивающиеся спирали. Вдали от стационарных состояний области притяжения имеют слоистую структуру. Толщина слоев уменьшается при уменьшении параметра  $a$ .

Как видно из приведенных выше примеров, в триггерных системах поведение во времени и стационарное решение зависят не только от параметров, но и от начальных условий.



Чернавский Дмитрий Сергеевич (род. 1926) — российский физик, биофизик, специалист в области математического моделирования в биологии и экономике. Сформулировал концепцию о функционировании белков-ферментов, известную под названием белок-машина, предложил модель возникновения ценной биологической информации на примере единого биологического кода.

## Способы переключения триггера

Слово *триггер* означает *переключатель*. Встает вопрос: как в терминах кинетической модели можно переключить триггер из одного стационарного состояния в другое?

Рассмотрим фазовый портрет системы, обладающей двумя устойчивыми стационарными состояниями (рис. 7.3). Здесь  $a, c$  — устойчивые стационарные состояния,  $b$  — седло.

Если начальное положение изображающей точки расположено левее *сепаратрисы седла* (пунктирная линия), система находится в области притяжения особой точки  $a$  и со временем стремится к этому устойчивому стационарному состоянию. Из точек, лежащих правее сепаратрисы, система будет двигаться к особой точке  $c$ . Рассмотрим возможные способы переключения системы из режима  $a$  в режим  $c$ .

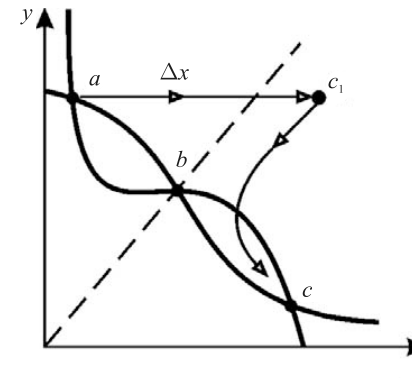


Рис. 7.3. Триггерная система. Жирными линиями показаны главные изоклины. Пунктирной линией обозначена сепаратриса, отделяющая области влияния двух устойчивых стационарных состояний  $a$  и  $c$ . Двойная стрелка показывает процесс силового переключения триггера.

**1. Силовое переключение.** Можно изменить значения концентраций (например, добавить определенное количество вещества  $\Delta x$ , так что система «перепрыгнет» через сепаратрису, например в некоторую точку  $c_1$ , которая находится по правую сторону сепаратрисы в области влияния устойчивого стационарного состояния  $c$ , к которому система перейдет сама с течением времени. На фазовом портрете на рис. 7.3 силовое (специфическое) переключение показано двойной стрелкой. Кинетика переменных при таком переключении показана на рис. 7.4.

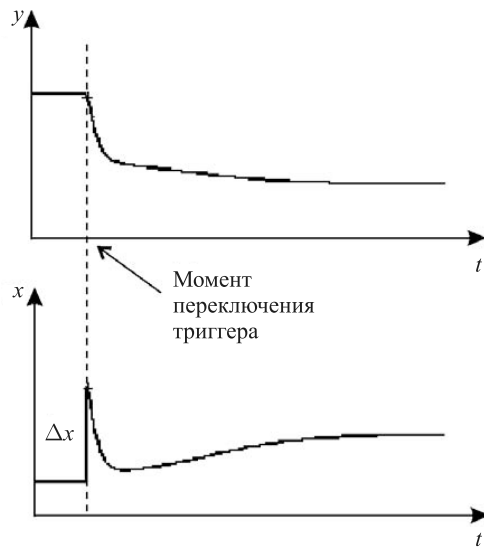


Рис. 7.4. Поведение переменных во времени при силовом переключении после добавления в систему вещества  $x$  в количестве, достаточном для переключения системы из режима  $a$  в режим  $c$  (см. рис. 7.3).

**2. Параметрическое переключение.** Другой — неспецифический — способ переключения показан на рис. 7.5, 7.6.

При таком способе переключения непосредственному воздействию подвергаются не переменные, а параметры системы. Это может быть достигнуто разными способами, например, изменением скорости поступления субстрата, температуры, pH.

Сущность такого способа переключения состоит в использовании зависимости фазового портрета системы от управляющего параметра. Именно такого типа бифуркации были описаны нами в лекции 6. На рис. 6.7 показан процесс рождения двух устойчивых узлов и седла между ними из одного устойчивого узла (бифуркация типа «сборка»). Рис. 7.5 иллюстрирует обратный процесс — слияние двух устойчивых узлов и седла в один устойчивый узел.

Пусть с изменением параметра фазовый портрет претерпевает последовательность превращений, показанных на рис. 7.5. На стадии (а) устойчивый узел ( $a$ ) и седло ( $b$ ) сливаются в одну полуустойчивую точку седло-узел. На стадии (с) в системе остается лишь одно устойчивое стационарное состояние, к которому и сходятся все фазовые траектории.

Тогда система, находившаяся в начале процесса переключения в стационарном режиме  $a$ , в результате параметрического переключения окажется в области притяжения единственного устойчивого стационарного режима  $c$ , куда она с течением времени и перейдет (рис. 7.6).

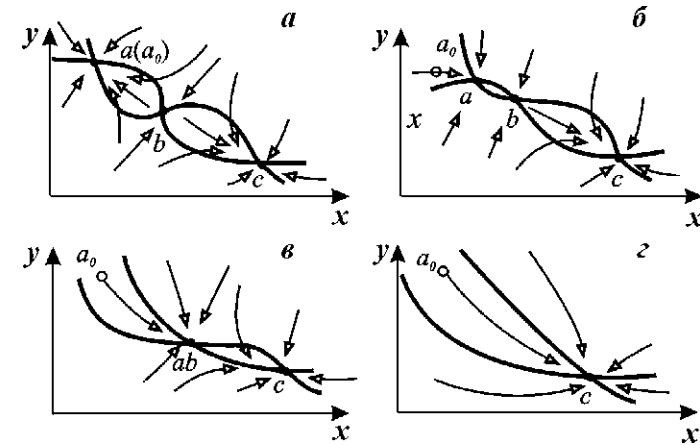


Рис. 7.5. Параметрическое переключение триггера. Последовательные стадии трансформации фазового портрета. Стрелками обозначено направление фазовых траекторий.

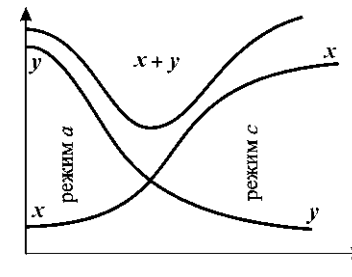


Рис. 7.6. Кинетика изменения переменных в процессе параметрического переключения триггера.

Параметрический способ переключения реализуется при изменении любой генетической программы, он может также иметь место при изменении внешних условий, приводящих к изменению управляющего параметра системы.

## Модели отбора

Как мы видели выше, в триггерной системе изображающая точка «выбирает» (в зависимости от параметров и начальных условий) стационарный режим функционирования. Триггерные модели могут быть использованы при описании процесса отбора, и потому применимы к процессам эволюции.

Можно выделить два класса процессов эволюции:

1) Системы, где новые элементы не появляются, а старые не исчезают, — происходит их перераспределение в пространстве и во времени.



2) Возможен самопроизвольный отбор немногих элементов (и их размножение) из очень большого числа различных уже существующих или тех, которые могут возникнуть.

К первому типу относятся процессы эволюции галактик, упорядоченных вихрей в гидродинамике, автоколебаний и автоволн в активных средах. Сюда же относятся процессы образования негомогенных стационарных распределений вещества в пространстве — диссипативных структур. Более подробно эти процессы будут рассмотрены нами позднее.

Ко второму типу относится образование изотопов химических элементов, макромолекул в химической эволюции и видов в биологической эволюции, а также образование человеческих языков. Все эти процессы идут в результате размножения и конкурентного отбора.

Структурирование в пространстве (тип 1) обычно предшествует конкурентному отбору (тип 2). До образования изотопов химических элементов (водород и гелий) должны были возникнуть «сгустки материи» — зародыши галактик и звезд. До возникновения макромолекул должна была образоваться планетная структура и атмосфера Земли, доступная для солнечных лучей. Человеческие языки возникают в замкнутых коллективах и проч.

Наоборот, процессы отбора ведут к возможности образования новых, более сложных структур. На базе разнообразия макромолекул идет становление живого организма. Биогеоценозы формируются из разных видов живых существ и т. д.

Главный вопрос эволюции «Как появилось свойство авторепродукции?» включает в себя несколько вопросов. Вот основные из них:

- Как возникли комплексы белка и полинуклеотидов?
- Как образовался единый генетический код? (т. е. соответствие между последовательностями нуклеотидов в ДНК и аминокислот в белках?)
- Почему именно эти три нуклеотида кодируют данную аминокислоту (кодон).

Действительно, существующий генетический код не связан с физико-химическими свойствами аминокислот и кодонов. Число равноправных кодов —  $20!$ , а реализован только один. Вероятность случайного возникновения именно существующего кода крайне мала.

На вопрос «Как же произошел отбор»? возможны несколько ответов:

*Г. Кастлер:* начальный код возник случайно, другие комбинации не успели возникнуть.

*М. Эйген:* возникло несколько разных кодов, но отобраны наилучшие.

*Д. С. Чернавский:* произошел отбор одного из равноправных.

### Модель образования единого кода

Можно выделить четыре стадии эволюции формирования единого генетического кода.

1. Образование первичного бульона.
2. Образование белково-нуклеотидных комплексов, способных к авторепродукции.

3. Образование единого кода в результате отбора.

4. Образование разных видов на основе единого кода.

Рассмотрим 3-й этап. Мы уже говорили, что существует три возможных механизма:

а) Один объект возникает раньше других и развивается так быстро, что другие не успевают возникнуть.

б) В результате конкуренции между объектами с различными свойствами выжили и отобраны наилучшие, обеспечив наибольшую скорость репликации.

в) В результате антагонистического взаимодействия между равноправными объектами (с одинаковой скоростью репликации), но разными последовательностями нуклеотидов, выживает один вид объектов.

Действие каждого из этих механизмов может привести к возникновению совокупности полностью одинаковых объектов, в которой одной последовательности нуклеотидов соответствует одна последовательность аминокислот — *однозначный код*.

### Отбор одного из равноправных видов

Рассмотрим общую модель такого отбора, предложенную Д. С. Чернавским [4]. Уравнения для скорости изменения численности каждого типа объектов имеет вид

$$\frac{dx_i}{dt} = \alpha X_i - \gamma \sum_{j=1, j \neq i}^N X_i X_j, \quad i = 1, 2, \dots, N. \quad (7.3)$$

Здесь  $\alpha$  — эффективный коэффициент репродукции,  $\gamma$  — вероятность гибели в результате встречи.

Пусть  $N = 2$ ,  $X_1 = x$ ,  $X_2 = y$ . Система уравнений имеет вид

$$\frac{dx}{dt} = \alpha x - \gamma xy, \quad \frac{dy}{dt} = \alpha y - \gamma xy. \quad (7.4)$$

Стационарные решения находятся из алгебраических уравнений, полученных приравниванием правых частей нулю.

$$\alpha x - \gamma xy = 0, \quad \alpha y - \gamma xy = 0. \quad (7.5)$$

Система имеет два стационарных решения:

$$\begin{aligned} 1) \quad \bar{x}_1 = 0, \quad \bar{y}_1 = 0, \\ 2) \quad \bar{x}_2 = \frac{\alpha}{\gamma}, \quad \bar{y}_2 = \frac{\alpha}{\gamma}. \end{aligned} \quad (7.6)$$

В соответствии со сценарием исследования устойчивости стационарных состояний (лекция 5), найдем частные производные правых частей уравнений (7.4) в особых точках:

$$a = \alpha - \gamma \bar{y}, \quad b = -\gamma \bar{x}, \quad c = -\gamma \bar{x}, \quad v = \alpha - \gamma \bar{x}.$$

Для первого — нулевого — стационарного состояния, характеристическое уравнение имеет вид

$$\begin{vmatrix} \alpha - \lambda & 0 \\ 0 & \alpha - \lambda \end{vmatrix} = 0.$$

Корни характеристического уравнения  $\lambda_{1,2} = \alpha$  — оба положительны, если  $\alpha > 0$ .

Следовательно, начало координат — неустойчивый узел.

Для второго — нетривиального симметричного стационарного состояния характеристическое уравнение системы имеет вид

$$\begin{vmatrix} -\lambda & -\alpha \\ -\alpha & -\lambda \end{vmatrix} = 0. \quad (7.7)$$

Выражения для характеристических чисел находятся из уравнения:

$$\begin{aligned} \lambda^2 - \alpha^2 &= 0, \\ \lambda_{1,2} &= \pm\alpha. \end{aligned} \quad (7.8)$$

Корни вещественны и разных знаков. Это означает, что симметричное стационарное состояние представляет собой седло.

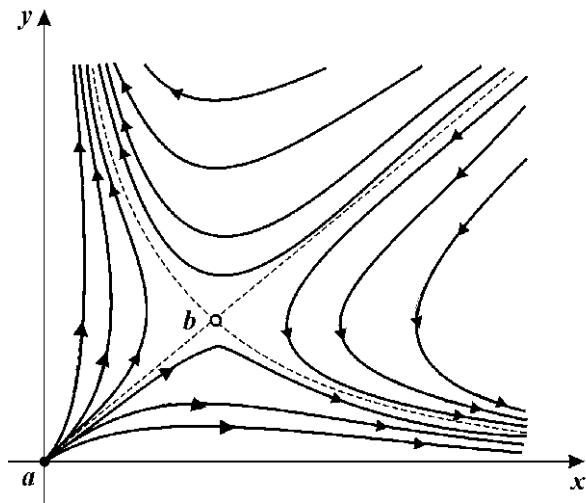


Рис. 7.7. Фазовый портрет системы (7.4), описывающей отбор одного из двух равноправных видов в отсутствие ограничений роста:  $a$  (начало координат) — неустойчивый узел,  $b$  — седло.

Изоклины горизонтальных касательных:  $y = 0$  — ось абсцисс и вертикальная прямая  $x = a/\gamma$ ; изоклины вертикальных касательных:  $x = 0$  — ось ординат и горизонтальная прямая  $y = a/\gamma$ .

Все траектории уходят на бесконечность, так как самоограничение роста популяции в данной модели не учитывается.

### Биологический смысл модели

Модель (7.4) демонстрирует принципиальную возможность отбора в системе равноправных видов, где симметричное состояние сосуществования является неустойчивым. Вот один из примеров такой системы.

Известно, что сахара и аминокислоты являются оптически активными соединениями, причем сахара — левовращающие плоскость поляризации света, аминокислоты — правовращающие. Противоположные изомеры не только не встречаются в живых организмах и не усваиваются ими, но являются ядами. В этом заключается одна из сложностей искусственного синтеза.

Ясно, что «зеркальные» организмы не лучше и не хуже. В неживой природе распространены рацемические смеси, содержащие равное количество зеркальных изомеров, то же — при небιологическом синтезе. По-видимому, и первичный бульон был рацемической смесью.

Рассмотренная модель описывает выживание одних и уничтожение других. Условие, которое обеспечивает при этом отбор одного вида, заключается в том, что при встрече они взаимно отравляются и гибнут. *Причина отбора здесь — не преимущество одного из видов, а их взаимный антагонизм.*

Однако модель (7.4) не может описывать реальную систему, так как описывает неограниченный рост биомассы с течением времени. Этот недостаток может быть исправлен несколькими способами. Один из них — введение самоограничения численности вида в виде ферхюльстовских членов. Тогда мы придем к модели (7.1). Другой способ — ввести в модель переменную, описывающую поступающий в систему с определенной скоростью питательный ресурс, общий для обоих видов.

Учтем ограниченность питательных ресурсов. Пусть  $S$  — лимитирующий субстрат (световая энергия, минеральное питание и т. п.), его приток в систему ограничен. Сам субстрат не является оптически активным, но преобразуется в оптически активные продукты.

Выразим скорость роста каждой популяции  $a$  через  $S$  в соответствии с формулой Моно (7.9) (график этой функции приведен на рис. 6.4):

$$a = \frac{a_0 S}{K_s + S}. \quad (7.9)$$

Пусть  $v$  — интенсивность притока субстрата. Расход субстрата пропорционален поглощению его организмами, т. е. сумме их концентраций. Уравнение для скорости изменения концентрации субстрата во времени имеет вид

$$\frac{dS}{dt} = -\alpha a_0 \frac{S}{K_s + S} (X + Y) + v. \quad (7.10)$$

Здесь  $\alpha > 1$  — экономический коэффициент — указывает, сколько субстрата идет на образование единицы биомассы.

В уравнениях для концентраций объектов типа  $x$  и  $y$  учтем прирост каждой из популяций с константой скорости  $a$  (7.9), убыль (смертность, отток), пропорциональную численности, с константой скорости  $\beta$ , и конкуренцию популяций, интенсивность которой пропорциональна произведению численностей с коэффициентом пропорциональности  $\gamma$ .

$$\begin{aligned} \frac{dX}{dt} &= a_0 \frac{S}{K_s + S} X - \beta X - \gamma XY, \\ \frac{dY}{dt} &= a_0 \frac{S}{K_s + S} Y - \beta Y - \gamma XY. \end{aligned} \quad (7.11)$$

Введем безразмерные переменные:

$$\begin{aligned} t' &= \beta t, \quad x = \frac{\gamma X}{\beta}, \quad y = \frac{\gamma Y}{\beta}, \\ z &= \frac{\gamma S}{\beta}, \quad v' = \frac{\gamma v}{\beta^2}, \quad \alpha' = \frac{\alpha}{\beta}, \\ f(z) &= \frac{a_0 z}{K_z + z}, \quad K_z = \frac{\gamma K_s}{\beta}. \end{aligned} \quad (7.12)$$

Опустив штрихи у  $t'$ ,  $\alpha'$  и  $v'$ , перепишем систему в безразмерном виде:

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= f(z)x - x - xy, \\ \frac{dy}{dt} &= f(z)y - y - xy, \\ \frac{dz}{dt} &= -\alpha f(z)(x + y) + v. \end{aligned} \quad (7.13)$$

Пусть процессы поглощения субстрата, характеризующие скорость усвоения пищи, существенно более быстрые, чем процессы репродукции. В этом случае может быть использован метод квазистационарных концентраций (лекция 6) и дифференциальное уравнение для быстрой переменной  $z(S)$  — концентрации субстрата — заменено алгебраическим. Тогда субстрат на интересующих нас временах достигнет квазистационарной концентрации:  $dz/dt = 0$ .

Отсюда для квазистационарной безразмерной концентрации субстрата  $\tilde{z}$ :

$$f(\tilde{z}) = \frac{v}{\alpha(x + y)} = \frac{v_0}{x + y}. \quad (7.14)$$

Здесь  $v_0 = \frac{v}{\alpha}$  — величина, определяющая приток субстрата в систему.

Выражение  $f(\tilde{z})$  не вполне корректно, так как функция не определена при  $x = 0, y = 0$ . Однако случай нулевых концентраций нас мало интересует.

Итак, мы имеем систему двух безразмерных уравнений

$$\frac{dx}{dt} = x \left[ \frac{v_0}{x + y} - (1 + y) \right], \quad (7.15)$$

$$\frac{dy}{dt} = y \left[ \frac{v_0}{x + y} - (1 + x) \right].$$

Построим фазовый портрет системы (рис. 7.8).

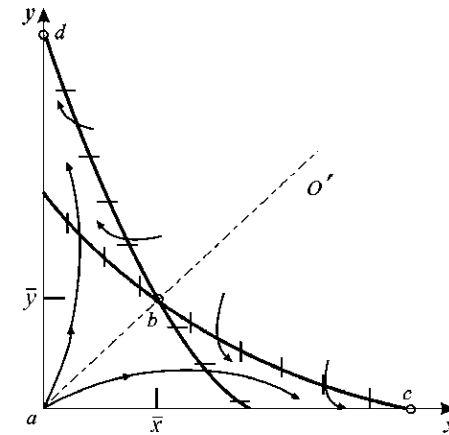


Рис. 7.8. Фазовый портрет системы (7.15), описывающей отбор одного из двух равноправных видов: когда субстрат поступает в систему с постоянной скоростью,  $a$  (начало координат) — неустойчивый узел,  $b$  — седло,  $c, d$  — устойчивые узлы.

Изоклины вертикальных касательных:

$$x = 0 \text{ (ось ординат) и кривая } \frac{v_0}{x + y} - (1 + y) = 0.$$

Изоклины горизонтальных касательных:

$$y = 0 \text{ (ось абсцисс) и кривая } v_0 - (1 + x)(x + y) = 0.$$

Переменные  $x$  и  $y$  симметричны, поэтому изоклина вертикальных касательных симметрична изоклине горизонтальных касательных.

Отметим, что точка  $x = 0, y = 0$  не входит в область определения системы (7.15). Система имеет три особые точки:

- 1)  $x = 0, y = v_0$  — устойчивый узел;
- 2)  $x = v_0, y = 0$  — устойчивый узел;
- 3) и, наконец, симметричную точку — седло

$$x = y = \frac{\sqrt{1 + 2v_0} - 1}{2}. \quad (7.16)$$

В такой системе выживет один из видов:  $x$  или  $y$ . Его стационарная концентрация определяется скоростью притока субстрата и экономическим коэффициентом  $\alpha$ . Как и в предыдущей системе (7.4) здесь причина отбора — *неустойчивость симметричного состояния*.



**Монó Жак Люсьен** (Monod Jacques Lucien, 1910–1976) — французский биохимик и микробиолог, лауреат Нобелевской премии по физиологии и медицине в 1965 году (совместно с Франсуа Жакобом и Андре Львовым) «за открытия, касающиеся генетического контроля синтеза ферментов и вирусов». Монó разработал метод непрерывного культивирования микроорганизмов. Во время второй мировой войны (1940–1945) принимал активное участие во французском Сопротивлении. В своей широко известной биологической и философской работе «Случайность и необходимость» (1970) Монó, основываясь на последних открытиях в области биохимии, утверждал, что все формы жизни — это результат случайных мутаций (случайность) и дарвиновского отбора (необходимость).

### Генетический триггер Жакоба и Моно

Концепция биохимической регуляции белкового синтеза, включающая представления о матричной РНК, регуляторных генах, оперонах и аллостерических белках, была предложена Франсуа Жакобом и Жаком Моно совместно с Андре Львовым (Нобелевская премия 1965).

Сущность теории Жакоба и Моно сводится к «выключению» или «включению» генов как функционирующих единиц. Эта теория была доказана на бактериях, хотя у эукариотов, видимо, регуляция синтеза белка устроена сложнее. У бактерий показана индукция ферментов (синтез ферментов *de novo*) при добавлении в питательную среду субстратов этих ферментов. Добавление конечных продуктов реакции, образование которых катализируется этими же ферментами, напротив, вызывает уменьшение количества синтезируемых ферментов. Это последнее явление получило название репрессии синтеза ферментов. Оба явления — индукция и репрессия — взаимосвязаны.

Согласно теории Ф. Жакоба и Ж. Моно, в биосинтезе белка участвуют по крайней мере 3 типа генов: структурные гены, ген-регулятор и ген-оператор. В структурных генах закодирована первичная структура белка, то есть его аминокислотная последовательность. Эти гены в цепи ДНК служат основой для синтеза матричной РНК (мРНК), которая затем поступает в рибосому и служит матрицей для биосинтеза белка. Такой синтез носит название индукции ферментов.

Синтез мРНК на структурных генах молекулы ДНК контролируется определенным участком, называемым геном-

оператором. Он служит как бы пусковым механизмом для функционирования структурных генов и располагается на крайнем отрезке регулируемых им структурного гена или структурных генов. «Считывание» генетического кода, т. е. синтез мРНК, начинается с промотора — участка ДНК, расположенного рядом с геном-оператором, и распространяется последовательно вдоль оператора и структурных генов. Координированный одним оператором одиночный ген или группа структурных генов образует оперон.

В свою очередь деятельность оперона находится под контролирующим влиянием другого участка цепи ДНК, получившего название гена-регулятора. Структурные гены и ген-регулятор расположены в разных участках цепи ДНК, поэтому связь между ними, как предположили Ф. Жакоб и Ж. Моно, осуществляется при помощи вещества-посредника, названного репрессором. Образование репрессора происходит на специфической мРНК, синтезированной на гене-регуляторе. Репрессор имеет сродство к гену-оператору и обратимо соединяется с ним в комплекс. Образование такого комплекса приводит к блокированию синтеза мРНК и, следовательно, синтеза белка, т. е. функция гена-регулятора состоит в том, чтобы через белок-репрессор прекращать деятельность структурных генов, синтезирующих мРНК [1].

Математическая модель схемы синтеза двух ферментов разработана Д. С. Чернавским в 1967 г. Эта модель показывает принципиальные возможности триггерных систем. Она легла в основу целой серии более конкретных моделей. Подробный вывод модели описан в книге Ю. М. Романовского, Н. В. Степановой и Д. С. Чернавского «Математическое моделирование в биофизике» [4].

Схема взаимной регуляции двух систем синтеза ферментов изображена на рис. 7.9. Ген-регулятор каждой системы синтезирует неактивный репрессор. Этот репрессор, соединяясь с продуктом противоположной системы, образует активный комплекс, который, обратимо реагируя с участком структурного гена, называемым опероном, блокирует синтез мРНК. Таким образом, продукт первой системы  $P_1$  является корепрессором второй системы, а продукт второй системы  $P_2$  — корепрессором первой. При этом в процессе корепрессии могут принимать участие одна, две и более молекул продукта.

Очевидно, что при таком характере взаимодействий при интенсивной работе первой системы вторая заблокирована, и наоборот. Простейшая система уравнений, описывающая такой тип взаимодействий, имеет вид [4, 5]

$$\begin{aligned} \frac{dP_1}{dt} &= \frac{A_1}{B_1 + P_2^m} - q_1 P_1, \\ \frac{dP_2}{dt} &= \frac{A_2}{B_2 + P_1^m} - q_2 P_2. \end{aligned} \quad (7.17)$$

Здесь  $P_1, P_2$  — концентрации продуктов, величины  $A_1, A_2, B_1, B_2$  — параметры, отражающие скорость притока каждого из продуктов,  $q_1, q_2$  — константы скорости оттока продуктов из сферы реакции. Показатель степени  $m$  показывает, сколько молекул активного репрессора (соединений молекул продукта с молекулами неактивного репрессора, который предполагается в избытке) соединяются с опероном для блокировки синтеза мРНК.

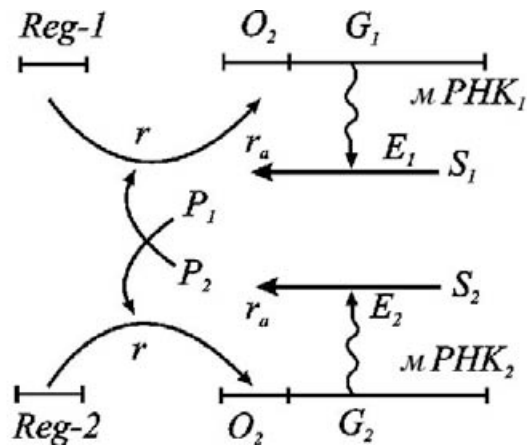


Рис. 7.9. Схема синтеза двух ферментов по Жакобу и Моно.

Для упрощения исследования предположим, что  $q_1 = q_2 = q$ . Введем безразмерные переменные:

$$x_1 = \frac{P_1}{B_2^{1/m}}, \quad x_2 = \frac{P_2}{B_1^{1/m}}, \quad L_1 = \frac{A_1}{qB_1B_2^{1/m}}, \quad L_2 = \frac{A_2}{qB_1B_2^{1/m}}, \quad t' = qt. \quad (7.18)$$

Опустив штрих у времени, перепишем систему в безразмерном виде:

$$\begin{aligned} \frac{dx_1}{dt} &= \frac{L_1}{1+x_2^m} - x_1, \\ \frac{dx_2}{dt} &= \frac{L_2}{1+x_1^m} - x_2. \end{aligned} \quad (7.19)$$

Исследование системы (7.19) показало, что при  $m = 1$  фазовый портрет имеет одну устойчивую особую точку в первом квадранте фазовой плоскости (рис. 7.10а) и не может описывать процессов переключения в системе.

При  $m \geq 2$  и определенных значениях отношения  $L_1/L_2$ , больших некоторого критического значения  $L_1/L_2 = \gamma$  система приобретает триггерные свойства. На фазовой плоскости такая система имеет две устойчивые особые точки, между которыми расположено седло (рис. 7.10б). Значение параметра  $\gamma$  является бифуркационным, причем бифуркация имеет триггерный характер (образуется седло). Отношение  $L_1/L_2 = \gamma$  служит управляющим параметром, изменение значения которого может привести к смене стационарного режима в системе, как это было описано выше при рассмотрении параметрического способа переключения системы. Величина параметров  $L_1, L_2$  зависит от многих биохимических характеристик: скорости снабжения субстратами, активности ферментов, времени жизни ферментов, мРНК и продуктов и проч.

Фазовый портрет триггерной системы (7.19) приведен на рис. 7.11.

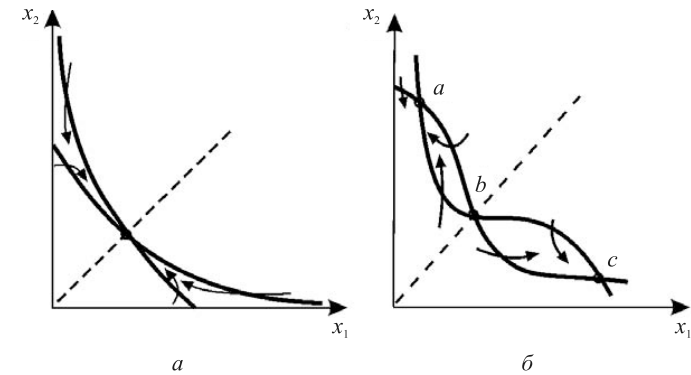


Рис. 7.10. Главные изоклины на фазовой плоскости системы (7.19). При  $m = 1$  система имеет единственное устойчивое стационарное состояние (а). При  $m = 2$  в системе могут быть три стационарных состояния, два из которых (а и с) — устойчивые узлы, а третье (b) — седло (б).

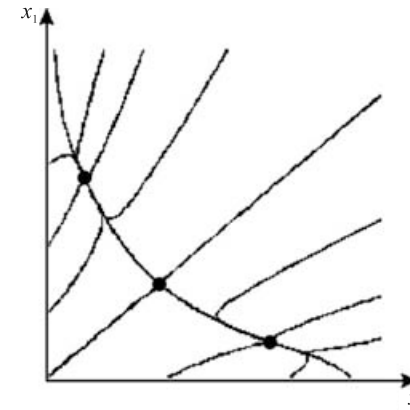
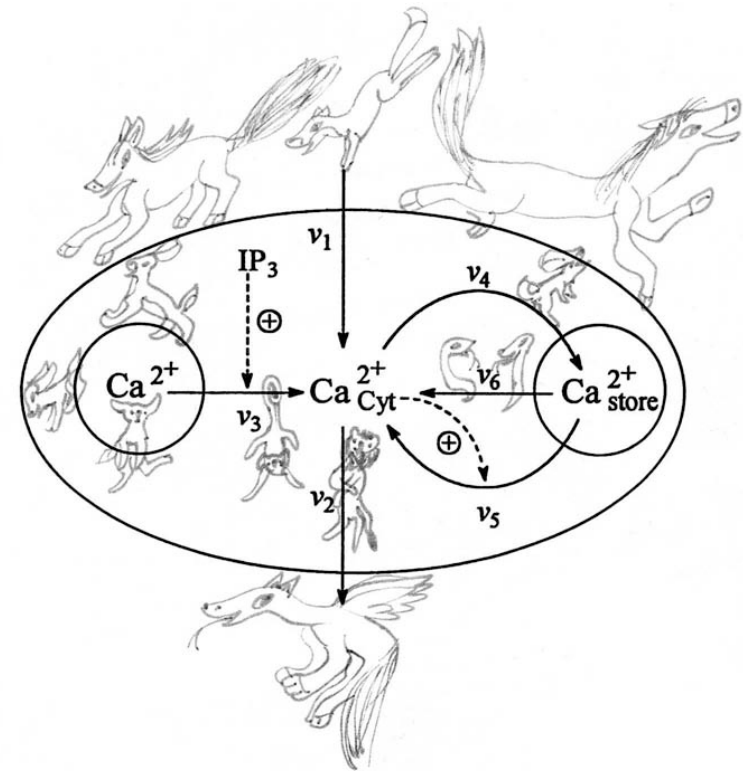


Рис. 7.11. Фазовый портрет триггерной системы (7.19). Значения параметров:  $L_1 = L_2 = 3, m = 2$ .

Таким образом, триггерные модели могут описывать процессы отбора и дифференцировки. Подобные механизмы взаимодействия в распределенной системе (при учете пространственной неоднородности и процессов переноса) могут описывать процессы морфогенеза (формообразования). Эту модель — *распределенный генетический триггер* — мы рассмотрим в лекции 19.

## Литература к лекции 7

1. Березов Т. Т. и Коровкин Б. Ф. Биологическая химия. М., Медицина, 2007.
2. Воронцов Н. Н. Развитие эволюционных идей в биологии. М., Прогресс-Традиция, 1999.
3. Кастлер Г. Возникновение биологической организации. М., Мир, 1967.
4. Романовский Ю. М., Степанова Н. В., Чернавский Д. С. Математическое моделирование в биофизике. М., Наука, 1975.
5. Романовский Ю. М., Степанова Н. В., Чернавский Д. С. Математическое моделирование в биофизике: Введение в теоретическую биофизику. М.–Ижевск, ИКИ–РХД, 2004.
6. Чернавский Д. С. Синергетика и информация: Динамическая теория информации. М., Эдиториал УРСС, 2004.
7. Чернавский Д. С. и Чернавская Н. М. Белок-машина: Биологические макромолекулярные конструкции. М., Янус-К, 1999.
8. Шноль С. Э. Физико-химические факторы биологической эволюции. М., Наука, 1979.
9. Эбелинг В., Энгель А., Файстель Р. Физика процессов эволюции. М., Эдиториал УРСС, 2001.
10. Эйген М. Самоорганизация материи и эволюция биологических макромолекул. М., Мир, 1973.
11. Эйген М. и Шустер П. Гиперцикл: Принципы самоорганизации макромолекул. М., Мир, 1982.

КОЛЕБАНИЯ  
В БИОЛОГИЧЕСКИХ  
СИСТЕМАХ

*Понятие автоколебаний. Изображение поведения автоколебательной системы на фазовой плоскости. Предельные циклы. Условия существования предельных циклов. Рождение предельного цикла. Бифуркация Андронова–Хопфа. Мягкое и жесткое возбуждение колебаний. Модель брюсселятор. Примеры автоколебательных моделей процессов в живых системах. Колебания в темновых процессах фотосинтеза. Автоколебания в модели гликолиза. Внутриклеточные колебания концентрации кальция.*

Для биологических систем характерно периодическое изменение различных характеристик. Период этих колебаний может быть связан с периодическими изменениями условий жизни на Земле — смена времен года, смена дня и ночи. Существуют и другие геофизические ритмы — солнечные, лунные, связанные с периодами атмосферных явлений. Геофизические и биологические ритмы сопоставлены на рис. 8.1. Но многие периодические процессы имеют частоту изменения, не связанную очевидным образом с внешними геокосмическими циклами. Это так называемые «биологические часы» различной природы, начиная от колебаний биомакромолекул, биохимических колебаний, вплоть до популяционных волн.

Внутриклеточные колебания задают эндогенные биологические ритмы, которые свойственны всем живым системам. Именно они определяют периодичность деления клеток, отмеряют время рождения и смерти живых организмов. Модели колебательных систем используются в ферментативном катализе, теории иммунитета, в теории трансмембранного ионного переноса, микробиологии и биотехнологии.

С некоторыми из типов периодических движений мы уже имели дело при рассмотрении особых точек типа центр и затухающих или нарастающих колебаний в случае устойчивого и неустойчивого фокуса. Однако «биологические часы» имеют свойство, отличающее их от рассмотренных типов колебаний, — неизменность во времени периода и *амплитуды* таких колебаний, означающую *стационарность и устойчивость колебательного режима*.

В данном случае периодическое изменение величин представляет собой один из типов стационарного поведения системы. *Если колебания в системе имеют постоянные период и амплитуду, устанавливаются независимо от начальных условий и поддерживаются благодаря свойствам самой системы, а не вследствие воздействия периодической силы, система называется автоколебательной.*

Колебания в таких системах устойчивы, так как отклонения от стационарного колебательного режима затухают. К классу автоколебательных систем относятся колебания в гликолизе и других метаболических системах, периодические процессы фотосинтеза, колебания концентрации кальция в клетке, колебания численности животных в популяциях и сообществах.

**Предельный цикл.** В фазовом пространстве такому типу поведения соответствует притягивающее множество (аттрактор), называемое *предельным циклом*.

*Предельный цикл есть изолированная замкнутая кривая на фазовой плоскости, к которой из ее окрестности в пределе при  $t \rightarrow +\infty$  (или при  $t \rightarrow -\infty$ ) стремятся фазовые траектории.* Предельный цикл представляет собой стационарный режим с определенной амплитудой, не зависящий от начальных условий, а определяющийся только организацией системы. Существование предельного цикла на фазовой плоскости есть основной признак автоколебательной системы. Очевидно, что при автоколебательном процессе фаза колебаний может быть любой.

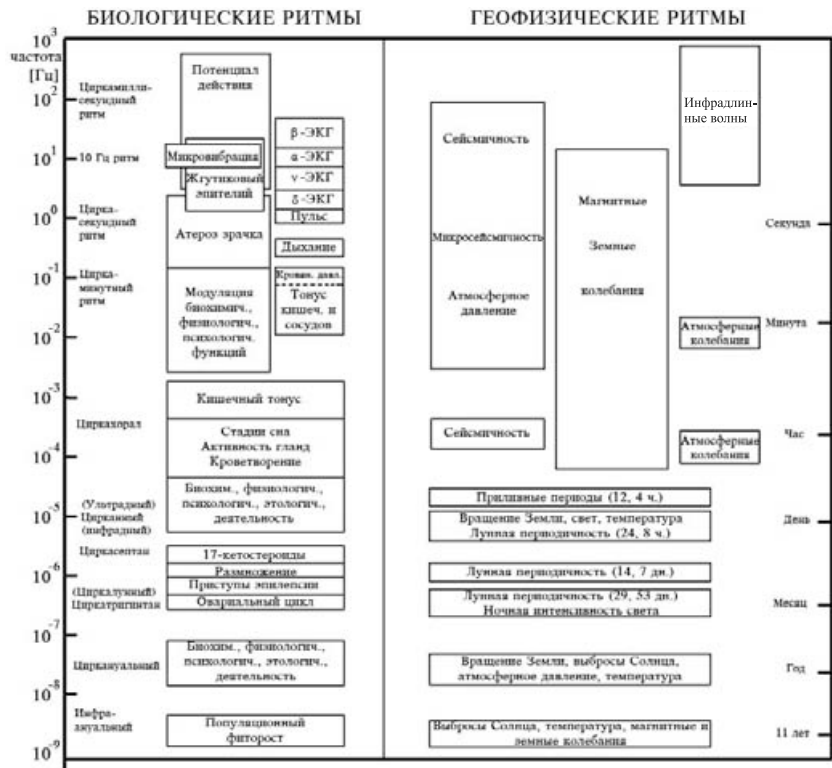


Рис. 8.1. Космофизические, геофизические и биологические ритмы. Справа — шкала периодов, слева — шкала частот.

Остановимся на общих характеристиках автоколебательных систем. Рассмотрим систему уравнений общего вида:

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= P(x, y), \\ \frac{dy}{dt} &= Q(x, y). \end{aligned} \tag{8.1}$$

Если  $T (T > 0)$  — наименьшее число, для которого при всяком  $t$

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

то изменение переменных  $x = x(t), y = y(t)$  называется периодическим изменением с периодом  $T$ .

Периодическому изменению соответствует замкнутая траектория на фазовой плоскости, и обратно: всякой замкнутой траектории соответствует бесконечное множество периодических изменений, отличающихся друг от друга выбором начала отсчета времени.

Если периодическому изменению на фазовой плоскости соответствует изолированная замкнутая кривая, к которой с внешней и внутренней стороны приближаются (при возрастании  $t$ ) соседние траектории, эта *изолированная замкнутая траектория есть устойчивый предельный цикл*.

Простые примеры позволяют убедиться, что система общего вида (8.1) допускает в качестве траекторий предельные циклы.

Например, для системы

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= y + x [1 - (x^2 + y^2)], \\ \frac{dy}{dt} &= -x + y [1 - (x^2 + y^2)] \end{aligned} \tag{8.2}$$

траектория  $x^2 + y^2 = 1$  является предельным циклом. Его параметрические уравнения будут

$$x = \cos(t - t_1), \quad y = \sin(t - t_1),$$

а уравнения всех других фазовых траекторий запишутся в виде

$$\begin{aligned} x &= \frac{\cos(t - t_0)}{\sqrt{1 + C e^{-2(t-t_0)}}}, \\ y &= \frac{\sin(t - t_0)}{\sqrt{1 + C e^{-2(t-t_0)}}}. \end{aligned}$$

Значениям постоянной интегрирования  $C > 0$  соответствуют фазовые траектории, накручивающиеся на предельный цикл изнутри (при  $t \rightarrow \infty$ ), а значениям  $1 < C < 0$  — траектории, накручивающиеся снаружи. Математическое определение устойчивого предельного цикла выглядит следующим образом.

*Предельный цикл называется устойчивым, если существует такая область на фазовой плоскости, содержащая этот предельный цикл, — окрестность  $\epsilon$ , что все фазовые траектории, начинающиеся в окрестности  $\epsilon$ , асимптотически при  $t \rightarrow +\infty$  приближаются к предельному циклу.*

Если же, наоборот, в любой сколь угодно малой окрестности  $\epsilon$  предельного цикла существует по крайней мере одна фазовая траектория, не приближающаяся к предельному циклу при  $t \rightarrow +\infty$ , то такой предельный цикл называется неустойчивым. Такие циклы разделяют области влияния (бассейны) разных притягивающих множеств.



На рис. 8.2 изображены устойчивый предельный цикл (а) и неустойчивые (б) и (в). Неустойчивые предельные циклы, подобные изображенному на рис. 8.2б, такие, что все траектории с одной стороны (например, внутри) приближаются к ним, а с другой стороны (например, извне) удаляются от них при  $t \rightarrow \infty$ , называют «полуустойчивыми» или двойными. Последнее название связано с тем, что обычно такие циклы при подходящем изменении параметра системы расщепляются на два, один из которых устойчив, а другой неустойчив.

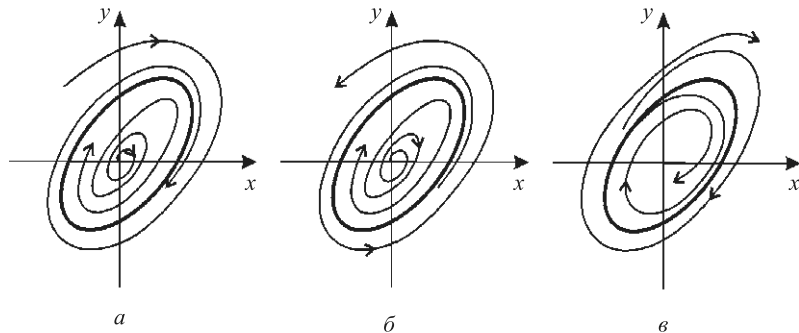


Рис. 8.2. Устойчивый (а) и неустойчивые (б и в) предельные циклы на фазовой плоскости.

Устойчивость предельного цикла и устойчивость соответствующих периодических движений определяется знаком *характеристического показателя*

$$h = \frac{1}{T} \int_0^T \{P'_x[\varphi(t), \psi(t)] + Q'_y[\varphi(t), \psi(t)]\} dt,$$

где  $x = \varphi(t)$ ,  $y = \psi(t)$  — любое периодическое решение, соответствующее рассматриваемому предельному циклу,  $T$  — период решения.

Предельный цикл устойчив, если  $h < 0$ , и неустойчив, если  $h > 0$ . Если же  $h = 0$ , уравнения первого приближения не решают вопроса об устойчивости периодического движения.

Для нахождения предельных циклов не существует таких простых аналитических методов, как для нахождения стационарных точек и исследования их устойчивости. Однако исследование фазовой плоскости системы позволяет ответить на вопрос, есть в данной системе предельный цикл или нет.

Сформулируем несколько теорем, определяющих наличие предельного цикла по топологическому строению фазовой плоскости. Они могут быть полезны как при аналитическом, так и при компьютерном анализе системы.

**Теорема 1.** Пусть на фазовой плоскости существует область, из которой фазовые траектории не выходят и в которой нет положений равновесия (особых точек). Тогда в этой области обязательно существует предельный цикл, причем все остальные траектории обязательно наматываются на него.

На рис. 8.3 изображена такая область  $G$ , из которой фазовые траектории не выходят. Это означает, что фазовые траектории либо входят, пересекая границу, внутрь области, либо сама граница является траекторией. Легко видеть, что такая область не может быть односвязной. Поскольку траектории наматываются на предельный цикл изнутри, это означает, что внутри этого предельного цикла на фазовой плоскости существует либо неустойчивая особая точка, либо неустойчивый предельный цикл, очевидно, не принадлежащие рассматриваемой области  $G$ .

Таким образом, если найти на фазовой плоскости такую двусвязную область, что направления фазовых траекторий на всей границе обращены внутрь этой области, то можно утверждать, что внутри этой области имеется предельный цикл.

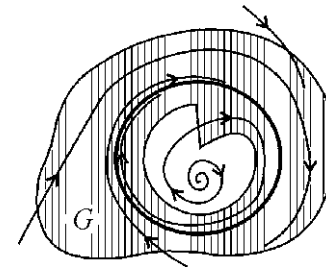


Рис. 8.3. Иллюстрация к теореме 1. Жирная кривая – предельный цикл.

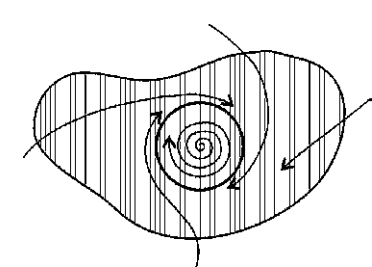


Рис. 8.4. Иллюстрация к теореме 2.

**Теорема 2.** Если существует на фазовой плоскости некоторая замкнутая область, такая, что все фазовые траектории, пересекающие границу этой области, входят в нее, и внутри этой области находится неустойчивая особая точка, отличная от седла, то в этой области обязательно имеется хотя бы один предельный цикл (рис. 8.4).

Приведем также некоторые критерии отсутствия замкнутых фазовых траекторий (в том числе предельных циклов).

1. Если в системе не существует особых точек, то в ней не может быть и замкнутых фазовых траекторий.
2. Если в системе существует только одна особая точка, отличная от узла, фокуса и центра (например, седло), то такая система не допускает замкнутых фазовых траекторий.
3. Если в системе имеются только простые особые точки, причем через все точки типа узел и фокус проходят интегральные кривые, уходящие на бесконечность, то в такой системе нет замкнутых фазовых траекторий.



**Андронов Александр Александрович** (1901-1952) — русский советский физик, специалист в области электротехники, радиофизики и прикладной механики, создатель нового направления в теории колебаний и в динамике машин.

В случае, когда критерии 1–3 выполнены, можно с уверенностью утверждать, что в системе нет предельных циклов. Однако невыполнение этих критериев еще не позволяет сделать вывод о наличии в системе предельных циклов и, следовательно, автоколебаний.

Движения, отображаемые устойчивым предельным циклом, обладают следующими свойствами:

- устойчивость по отношению к малым изменениям самой системы, и
- независимость периода и амплитуды движения от начальных условий.

Именно эти свойства отражают характерные черты реальных автоколебательных процессов. Наличие предельного цикла с отрицательным характеристическим показателем в фазовом портрете динамической системы является необходимым и достаточным условием существования автоколебаний в системе.

Неустойчивый предельный цикл также может содержаться в фазовом портрете грубых систем. Однако такой предельный цикл не соответствует реальному периодическому процессу, он играет лишь роль «водораздела», по обе стороны которого траектории имеют различное поведение. Например, на рис. 8.5 неустойчивый предельный цикл представляет собой сепаратрису, отделяющую область тяготения траекторий к устойчивой особой точке, с одной стороны, и к устойчивому предельному циклу, с другой.

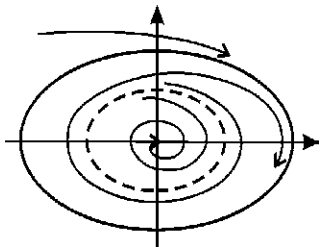


Рис. 8.5. Фазовый портрет системы, имеющий устойчивый и неустойчивый (пунктир) предельные циклы.

### Рождение предельного цикла. Бифуркация Андронова–Хопфа

Существование предельных циклов возможно лишь в системе типа (8.1), правые части которой представлены нелинейными функциями.

На бифуркационной диаграмме 4.10 мы видели, что при пересечении оси абсцисс происходит смена устойчивости фокуса. Нулевым значениям действительной части характеристических чисел (ляпуновских показателей) соответствует особая точка типа центр. В нелинейной системе, где возникает неустойчивый фокус, при этом возможно рождение предельного цикла.

Выполнению условия  $\text{Re } \lambda_{1,2} = 0$ , причем  $\text{Im } \lambda_{1,2} \neq 0$ , соответствует бифуркация Андронова–Хопфа, или бифуркация рождения (исчезновения) предельного

цикла. Бифуркация впервые была исследована А. А. Андроновым для случая системы двух уравнений и обобщена Э. Хопфом на системы с произвольной размерностью [13], [8].

Чтобы проследить, каким образом из устойчивого фокуса при изменении параметра может родиться предельный цикл, удобно воспользоваться представлением системы в полярных координатах  $r, \varphi$  ( $r$  — радиус,  $\varphi$  — угол). Такой переход легко проследить в «модельной» системе:

$$\begin{aligned} \frac{dr}{dt} &= r(c - r^2), \\ \frac{d\varphi}{dt} &= 2\pi. \end{aligned} \quad (8.3)$$

Схематически возникновение предельного цикла в системе (8.3) изображено на фазопараметрической диаграмме на рис. 8.6.

Существуют два типа бифуркации Андронова–Хопфа. На рис. 8.6 изображена суперкритическая бифуркация (мягкое возбуждение автоколебаний). Название указывает, что колебания появляются в системе только после перехода параметра  $c$  (от меньших к большим значениям) через критическую величину  $c = 0$ , при этом сначала возникают колебания с бесконечно малой амплитудой, которая постепенно увеличивается по мере роста величины управляющего параметра (мягкое возбуждение).

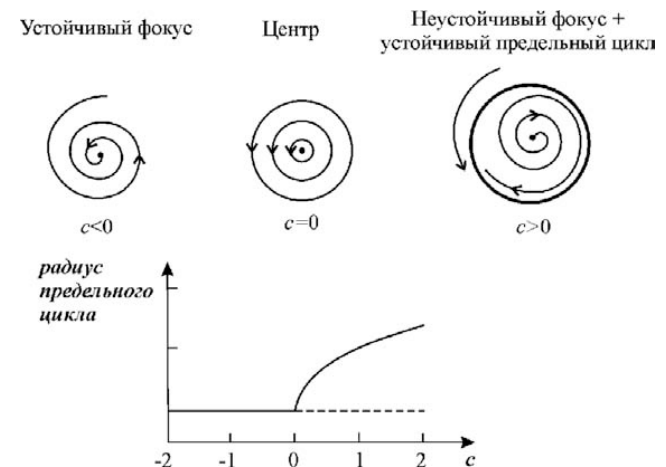


Рис. 8.6. За критическую (суперкритическая) бифуркация Андронова–Хопфа. Мягкое возбуждение автоколебаний. При  $c > 0$  возникают автоколебания, амплитуда которых растет с увеличением  $c$ .



**Хопф Эберхард Фредерик Фердинанд** (Hopf Eberhard Friedrich Ferdinand, 1902–1983) — американский математик и астроном австрийского происхождения, один из основателей эргодической теории и теории бифуркаций. Внес значительный вклад в теорию дифференциальных уравнений в частных производных и интегральных уравнений, гидромеханику и дифференциальную геометрию.

Рассмотрим стационарные состояния системы (8.3). Приравняем правую часть первого уравнения нулю:

$$r(c - r^2) = 0.$$

Получим стационарные значения радиуса  $r$ . Первое решение  $\bar{r}_1 = 0$  и еще два решения из уравнения  $c - \bar{r}^2 = 0$ :

$$\bar{r}_{2,3} = \pm c.$$

Поскольку  $r$  — это радиус, только положительное решение  $\bar{r}_2 = c$  имеет реальный смысл.

Проведем линейный анализ устойчивости стационарных значений  $r$ . Производная правой части первого уравнения (8.3) по переменной  $r$ :

$$\frac{\partial P}{\partial r} = c - 3r^2.$$

Для  $\bar{r}_1 = 0$  величина  $\frac{\partial P}{\partial r} = c$ . Нулевое стационарное решение (точка) устойчиво при  $c < 0$  и неустойчиво при  $c > 0$  (рис. 8.6).

Для стационарного решения  $\bar{r}_2 = 0$ , представляющего собой предельный цикл (круг радиуса  $c$ ) величина  $\frac{\partial P}{\partial r} = c - 3c = -2c$ . Предельный цикл является устойчивым при  $c > 0$ .

Возможна также *субкритическая бифуркация* (жесткое возбуждение автоколебаний). В этом случае при бифуркационном значении параметра в системе скачком (жестко) возникают колебания конечной амплитуды. При этом устойчивый фокус теряет устойчивость из-за «влипания» в него неустойчивого предельного цикла (рис. 8.7). Фокус становится неустойчивым, а аттрактором при этом может стать предельный цикл большой амплитуды.

«Модельной» системой, описывающей рождение предельного цикла при жестком возбуждении, является система (полярные координаты):

$$\begin{aligned} \frac{dr}{dt} &= r(c + 2r^2 - r^4), \\ \frac{d\varphi}{dt} &= 2\pi. \end{aligned} \quad (8.4)$$

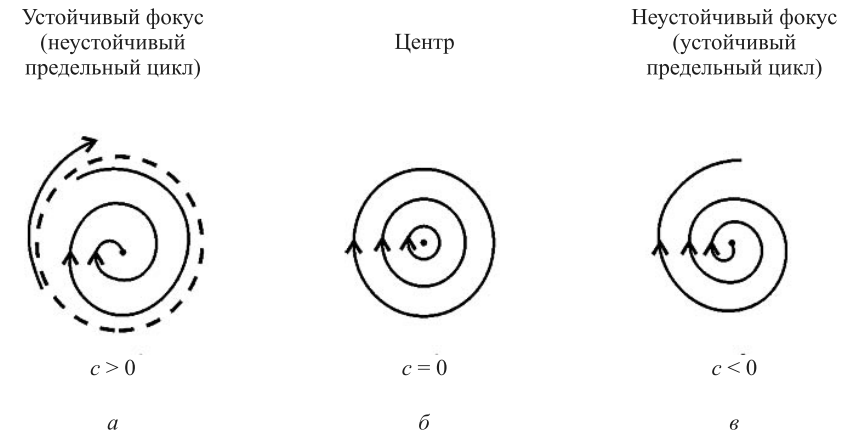


Рис. 8.7. Локальные события вблизи бифуркационного значения параметра  $c = 0$  в окрестности особой точки  $r = 0$  при докритической (субкритической) бифуркации Андронова – Хопфа. Жесткое возбуждение автоколебаний. При изменении параметра при переходе через бифуркационное значение устойчивый фокус и неустойчивый предельный цикл пунктир (а), при уменьшении параметра  $c$  переходят в центр (б), а затем в неустойчивый фокус (в). Внешний большой устойчивый предельный цикл находится за пределами локальной системы, в которой происходит бифуркация.

Приравняв правую часть первого уравнения нулю, получим следующие стационарные значения радиуса  $r$ :

$$\begin{aligned} \bar{r}_1 &= 0, \\ \bar{r} &= \pm \sqrt{1 \pm (1 + c)^{1/2}}. \end{aligned}$$

Физический смысл имеют лишь неотрицательные действительные значения  $r$ .

Анализ знака производной правой части первого уравнения (8.4) по  $r$  показывает, что, как и в предыдущем случае суперкритической бифуркации, нулевое решение  $\bar{r}_1 = 0$  устойчиво при  $c < 0$  и неустойчиво при  $c > 0$ .

В интервале  $-1 < c < 0$  возникает еще два положительных стационарных решения  $\bar{r}_2 = \sqrt{1 + (1 + c)^{1/2}}$  и  $\bar{r}_3 = \sqrt{1 - (1 + c)^{1/2}}$ . Значение величины  $\bar{r}_2 > 0$  при любых  $c > 0$ ; анализ устойчивости показывает, что это устойчивый предельный цикл. Величина  $\bar{r}_3 > 0$  лишь в интервале  $-1 < c < 0$ ; анализ устойчивости показывает, что это неустойчивый предельный цикл, амплитуда которого уменьшается по мере увеличения  $c$  (в интервале  $-1 < c < 0$ ).

При  $c = 0$  (бифуркационное значение)  $\bar{r}_3 = 0$ , а при  $c > 0$  подкоренное выражение в формуле для амплитуды неустойчивого предельного цикла  $\bar{r}_3 = \sqrt{1 - (1 + c)^{1/2}}$  становится отрицательным и не может соответствовать реальным процессам. Неустойчивый предельный цикл при  $c = 0$  «влипает» в устойчивый фокус. Точка  $r = 0$  теряет устойчивость и становится неустойчивым фокусом.

Рассмотрим, что произойдет, если двигаться по параметру  $c$ , начиная с отрицательных значений (рис. 8.8). Первоначально имеется единственное устойчивое стационарное состояние  $r = 0$ , колебаний нет. При  $-1 < c < 0$  существует также устойчивый предельный цикл, но система не покидает своего устойчивого стационарного состояния. Однако после того как  $c$  становится положительным, стационарное состояние становится неустойчивым и происходит резкий скачок к устойчивому предельному циклу. В системе начинаются колебания сразу большой амплитуды. Если двигаться от положительных значений  $c$  к отрицательным, колебания большой амплитуды сохраняются до тех пор, пока  $c$  не станет меньше  $-1$ , а затем внезапно исчезнут. Таким образом, при  $-1 < c < 0$  могут существовать два различных типа поведения. Какой из них реализуется, зависит от предыстории системы. Такой феномен называется *эффектом гистерезиса*.

При увеличении параметра  $c$  и его переходе через нуль скачком возникают устойчивые автоколебания конечной амплитуды и частоты. Для промежуточных значений параметра  $c$  существуют два типа устойчивого поведения (два аттрактора) — устойчивое стационарное состояние и устойчивый предельный цикл.

А. Т. Уинфри назвал области, в которых возможны два режима (устойчивая точка покоя и предельный цикл), *черной дырой* (рис. 8.8б). В этой области параметров можно так приложить возмущение к колебательной системе, что она попадет в область притяжения точки покоя, что приведет к прекращению колебаний. В частности, это показано для уравнений, моделирующих поведение нервного импульса, и для уравнений, описывающих колебания рН вблизи мембраны харовых водорослей (лекция 21).



**Уинфри Артур Тэйлор** (Winfree Arthur Taylor, 1942-2002) — американский физик, автор основополагающих работ в области теории колебаний, теории связанных осцилляторов, концепции биологических часов.

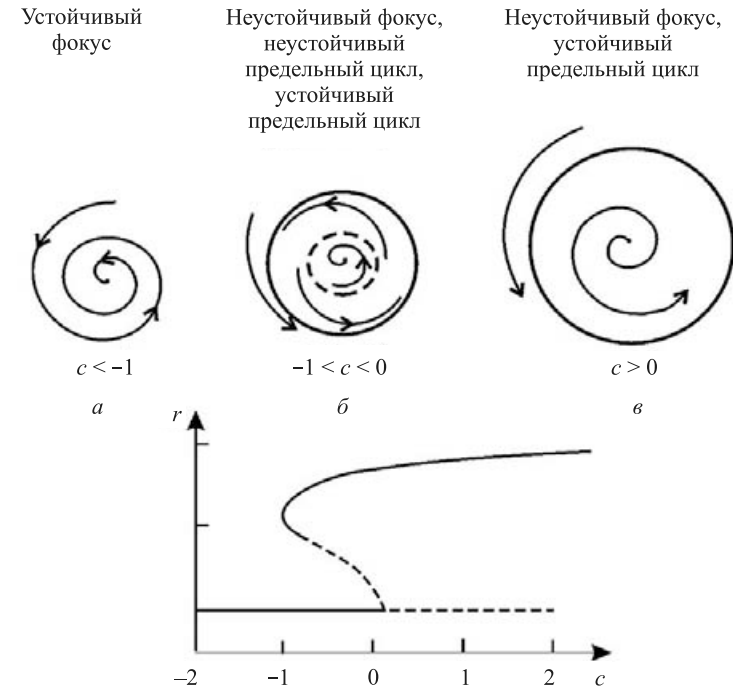


Рис. 8.8. Докритическая (субкритическая) бифуркация Андронова–Хопфа. Жесткое возбуждение автоколебаний. При  $c < -1$  в системе существует единственное устойчивое стационарное решение типа устойчивый фокус  $r = 0$ . При  $-1 < c < 0$  в системе два устойчивых решения: устойчивый фокус  $r = 0$  и устойчивый предельный цикл. Их бассейны притяжения разделяет неустойчивый предельный цикл (изображен пунктиром). Область внутри неустойчивого предельного цикла называют «черной дырой», так как все фазовые траектории в этой области сходятся к точке  $r = 0$ , то есть все колебания, которые возникают в этой области, затухают. Эта область, например, соответствует «мертвой зоне» циклона. При движении параметра  $c$  от  $-1$  к нулю и переходе через бифуркационное значение  $c = 0$  устойчивый фокус и неустойчивый предельный цикл сливаются, при  $c = 0$  устойчивый фокус (б), через «центр», переходит в неустойчивый фокус (в). Внешний большой устойчивый предельный цикл находится за пределами локальной системы, в которой происходит бифуркация.

## Брюсселятор

Простейшим классическим примером существования автоколебаний в системе химических реакций является тримолекулярная модель *брюсселятор*, предложенная в Брюсселе Пригожиным и Лефевром (1965). Основной целью при изуче-



**Пригожин Илья Романович** (Prigogine Ilya, 1917-2003) — бельгийский и американский физик, химик, философ, российский происхождения, лауреат Нобелевской премии по химии 1977 года, один из создателей нелинейной науки (nonlinear science). Автор книг: «Порядок из хаоса», «Стрела времени», «К упорядоченности через флуктуации» и др.

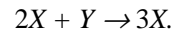


**Лефевр Рене** (Lefever Rene) — бельгийский физик и математик, один из пионеров теории нелинейных систем, автор многих работ по формированию пространственных структур в биологических системах.

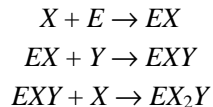
нии этой модели было установление качественных типов поведения, совместимых с фундаментальными законами химической и биологической кинетики.

В этом смысле броселлятор играет роль базовой модели, такую же как гармонический осциллятор в физике, или модели Вольтерра в динамике популяций. В дальнейшем мы остановимся на пространственно-временных свойствах распределенной системы, локальным элементом которой является броселлятор. Здесь мы рассмотрим свойства броселлятора как автоколебательной системы.

Броселлятор содержит простейшую реализацию кубической нелинейности посредством химической реакции

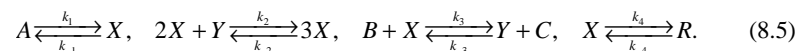


Хотя тримолекулярная стадия в химической кинетике не столь распространена, как бимолекулярные процессы, выражения для скорости ряда биохимических реакций в определенных случаях можно свести к кубическому виду. В качестве примера приведем следующую последовательность ферментативных реакций:



Здесь предполагается, что фермент  $E$  имеет по крайней мере три каталитических центра, способных одновременно фиксировать две молекулы  $X$  и одну молекулу  $Y$ . Если образующиеся комплексы распадаются с достаточно большой скоростью, а ферменты присутствуют в небольших количествах, легко показать, что всю последовательность реакций можно свести к одной стадии, дающей нелинейный член типа  $X^2Y$  в выражении для скорости реакции.

Броселлятор представляет собой следующую схему гипотетических химических реакций:



Здесь  $A, B$  — исходные вещества,  $C, R$  — продукты,  $X, Y$  — промежуточные вещества.

Пусть конечные продукты  $C$  и  $R$  немедленно удаляются из реакционного пространства. Это означает, что обратные константы  $k_{-3} = k_{-4} = 0$ . Если субстрат  $A$  находится в избытке, то  $k_{-1} = 0$ . Предположим также, что  $k_{-2} = 0$ . Значение

остальных констант положим равными единице. Тогда схема реакций (8.5) описывается системой уравнений

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= A + x^2y - (B+1)x, \\ \frac{dy}{dt} &= Bx - x^2y. \end{aligned} \quad (8.6)$$

Именно система (8.6) и представляет собой классическую модель броселлятор. Модель (8.6) имеет одну особую точку с координатами

$$\bar{x} = A, \quad \bar{y} = \frac{B}{A}. \quad (8.7)$$

Исследуем стационарное решение (8.7) на устойчивость по методу Ляпунова. Введем переменные, характеризующие отклонения от особой точки:

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

Линеаризованная система имеет вид

$$\begin{aligned} \frac{d\xi}{dt} &= (B-1)\xi + A^2\eta, \\ \frac{d\eta}{dt} &= -B\xi - A^2\eta. \end{aligned}$$

Характеристическое уравнение

$$\begin{pmatrix} B-1-\lambda & A^2 \\ -B & -A^2-\lambda \end{pmatrix} = 0$$

или

$$\lambda^2 + (A^2 + 1 - B)\lambda + A^2 = 0$$

имеет корни:

$$\lambda_{1,2} = -\frac{1}{2}(A^2 + 1 - B) \pm \frac{1}{2}\sqrt{(A^2 + 1 - B)^2 - 4A^2}. \quad (8.8)$$

Напомним, что особая точка является устойчивой, если действительные части корней характеристического уравнения отрицательны. Из выражения (8.8) видно, что при  $B < 1 + A^2$  особая точка (8.7) устойчива. Если же  $B > 1 + A^2$ , особая точка становится неустойчивой и у системы (8.6) появляется устойчивый предельный цикл. Значение  $B = 1 + A^2$  является бифуркационным. Если величина

на  $B$  лишь немного превосходит бифуркационный порог, автоколебания в системе носят квазигармонический характер. Таким образом, брюсселятор при выполнении условия

$$B > 1 + A^2 \quad (8.9)$$

является автоколебательной системой. Фазовый портрет брюсселятора при разных значениях параметров изображен на рис. 8.9.

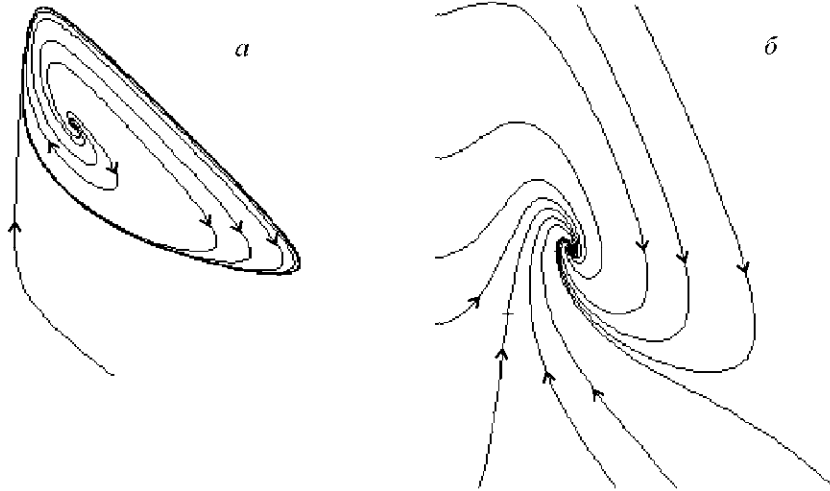


Рис. 8.9. Фазовый портрет системы брюсселятор при  $B > 1 + A^2$  (а) и  $B < 1 + A^2$  (б).

Модель брюсселятор послужила «локальным элементом» для распределенных моделей, где рассматривается поведение системы как во времени, так и в пространстве. При этом изучаются одномерные системы (реакция в длинной узкой трубке), двумерные (реакция на поверхности), и трехмерные системы (реакция в объеме). Распределенный брюсселятор мы рассмотрим в лекции 16.

### Колебания в гликолизе

Классическим примером колебательной биохимической реакции является гликолиз. В процессе гликолиза осуществляется распад глюкозы и других сахаров при этом соединения, содержащие шесть молекул углерода, превращаются в трикарбоновые кислоты, включающие три молекулы углерода. За счет избытка свободной энергии в процессе гликолиза на одну молекулу шестиуглеродного сахара образуются две молекулы АТФ. Основную роль в генерации наблюдаемых

колебаний концентраций компонентов реакции (фруктозо-6-фосфата, фруктозо-1,6-фосфата и восстановленного НАД<sup>+</sup> (никотинаминадениндуклеотид)) играет ключевой фермент гликолитического пути — фосфофруктокиназа (ФФК). Упрощенная схема реакций представлена на рис. 8.10.

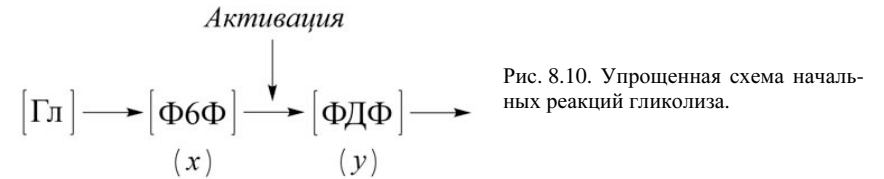


Рис. 8.10. Упрощенная схема начальных реакций гликолиза.

На схеме [Гл] — глюкоза, Ф6Ф — фруктозо-6-фосфат — субстрат ключевой реакции, ФДФ — продукт этой реакции, который является субстратом в следующей стадии. Обе реакции катализируются ферментами. В безразмерных переменных система описывающих реакции уравнений может быть записана в виде

$$\frac{dx}{dt} = k - \chi \frac{x}{(K_{mx} + x)} \frac{y}{(K_{my} + y)},$$

$$\frac{dy}{dt} = \chi \frac{x}{(K_{mx} + x)} \frac{y}{(K_{my} + y)} - q \frac{y}{(K'_{my} + y)}.$$

Здесь зависимости скоростей реакций от переменных записаны в форме зависимости Михаэлиса–Ментен (6.14). Если выполняются условия  $K_{mx} \gg x$ ,  $K_{my} \gg y$ , можно произвести замену переменных:

$$t' = \frac{t \chi k K'_{my}}{K_{mx} K_{my} (q - k)}, \quad x' = \frac{x \chi K'_{my}}{K_{mx} K_{my} (q - k)}, \quad y' = y \frac{q - k}{k K'_{my}}.$$

Опустив штрихи у новых переменных, получим систему в безразмерном виде:

$$\frac{dx}{dt} = 1 - xy,$$

$$\frac{dy}{dt} = \alpha y \left( x - \frac{1+r}{1+ry} \right), \quad (8.10)$$

где

$$\alpha = \frac{(q - k)^2 K_{mx} K_{my}}{(K'_{my})^2 k \chi}, \quad r = \frac{k}{q - k}.$$

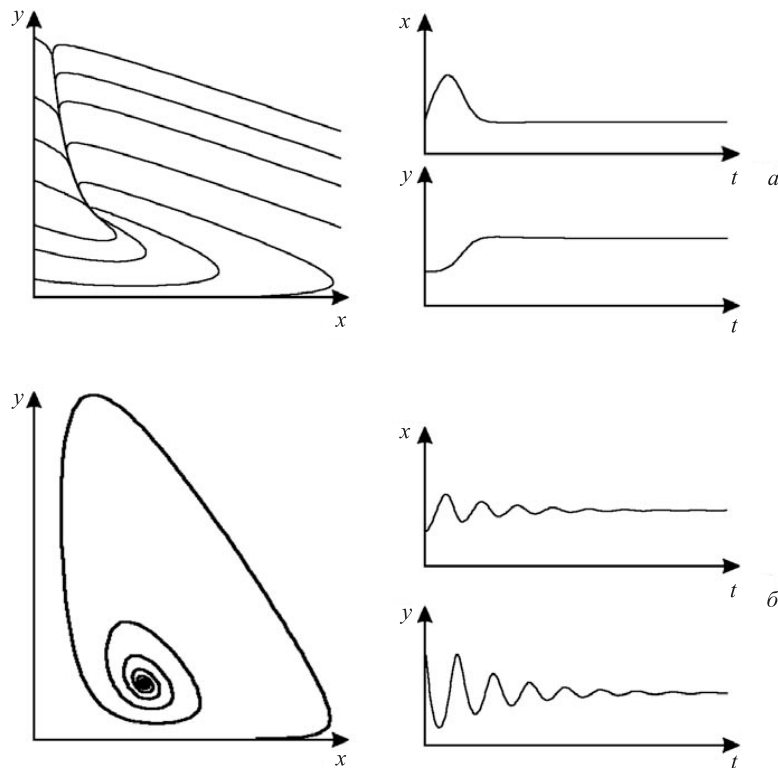


Рис. 8.11 *а, б*. Модель гликолиза (8.10). Кинетика изменений концентраций фруктозо-6-фосфата ( $x$ ) и фруктозодифосфата ( $y$ ) (справа) и фазовый портрет системы (слева) при разных значениях параметров системы: *а* — бесколебательный процесс (узел на фазовой плоскости),  $\alpha = 0.25$ ,  $r = 1$ , *б* — затухающие колебания (устойчивый фокус на фазовой плоскости),  $\alpha = 0.25$ ,  $r = 0.2$ .

Кинетика изменений переменных и фазовые портреты системы (8.10) при разных значениях параметров представлены на рис. 8.11.

Интересно, что колебательные реакции в системе гликолиза были сначала предсказаны на математической модели (Higgins, 1964) и лишь после этого зарегистрированы экспериментально с помощью метода дифференциальной спектроскопии в лаборатории Б. Чанса (1966).

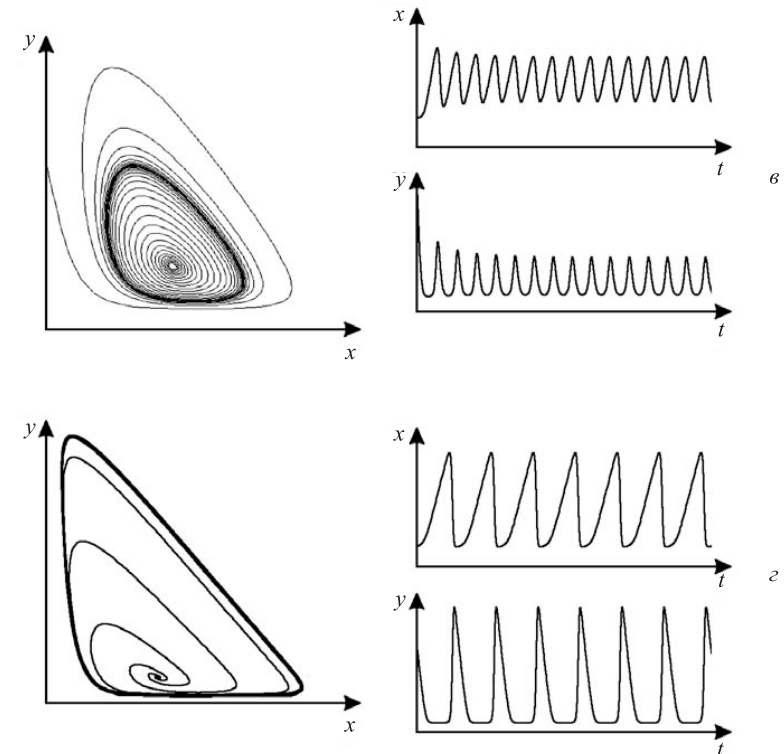


Рис. 8.11 *в, з*. Модель гликолиза (8.10). Кинетика изменений концентраций фруктозо-6-фосфата ( $x$ ) и фруктозодифосфата ( $y$ ) (справа) и фазовый портрет системы (слева) при разных значениях параметров системы: *в* — колебания с постоянной амплитудой и фазой (предельный цикл на фазовой плоскости),  $\alpha = 6$ ,  $r = 0.24$ , *з* — релаксационные колебания с постоянной амплитудой и фазой (предельный цикл почти треугольной формы на фазовой плоскости),  $\alpha = 8$ ,  $r = 0.5$ .

### Внутриклеточные колебания кальция

Во многих типах живых клеток наблюдаются колебания внутриклеточной концентрации кальция, период которых может варьировать от 0.5 до 10 минут. Простейшая схема процессов, приводящих к гормонально обусловленным колебаниям кальция, основой которых служит кальций индуцированный выход кальция из клетки, приведена на рис. 8.12. Такие колебания впервые наблюда-

лись Эндо с соавторами [4] на клетках скелетных мышц, Фабиато [5] на клетках саркоплазматического ретикулума сердца быка, а позднее и многими другими исследователями.

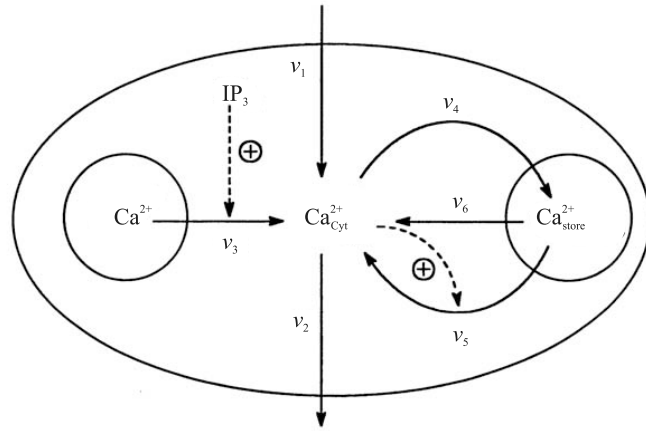


Рис. 8.12. Схема процессов, приводящих к внутриклеточным колебаниям кальция [2]. IP<sub>3</sub> — рецептор, стимулирующий колебания.

Схема и модель процессов предложена и описана в [2, 3]. Рассматриваются приток и отток кальция в клетку через плазматическую мембрану (константы скоростей  $v_1$  и  $v_2$  соответственно); гормонально активируемое освобождение кальция из пула (скорость  $v_3$ ); активный транспорт цитозольного кальция в пул ( $v_4$ ); освобождение кальция из пула, активируемое цитозольным кальцием ( $v_5$ ); свободный отток кальция из пула в цитозоль ( $v_6$ ). Модель состоит из двух дифференциальных уравнений:

$$\begin{aligned} \frac{dS_1}{dt} &= v_1 - v_2 + v_3 - v_4 + v_5 + v_6, \\ \frac{dS_2}{dt} &= v_4 - v_5 - v_6. \end{aligned} \quad (8.11)$$

Здесь  $S_1$  — концентрация кальция в цитозоле,  $S_2$  — концентрация кальция в гормонально-чувствительном пуле. Выражения для величин скоростей были предложены в [10]:

$$v_2 = k_2 S_1, \quad v_4 = k_4 S_1, \quad v_5 = \frac{k_5 S_2 S_1^{nH}}{K_{0.5}^{nH} + S_1^{nH}}, \quad v_6 = k_6 S_2. \quad (8.12)$$

Модель предсказывает колебания концентрации кальция во времени, по форме близкие к экспериментальным (рис. 8.13).

В дальнейшем были разработаны более подробные модели, в частности, учитывающие роль различных состояний IP<sub>3</sub>-рецептора, регулирующего приток кальция в систему [1]. На рис. 8.14 представлены полученные в этой работе область концентрации IP<sub>3</sub>, в которой возникают колебательные изменения  $[Ca^{2+}]$ , и форма самих колебаний. Роль кальция в регуляции клеточных процессов в последние годы активно исследуется, и появляются все новые, более совершенные модели.

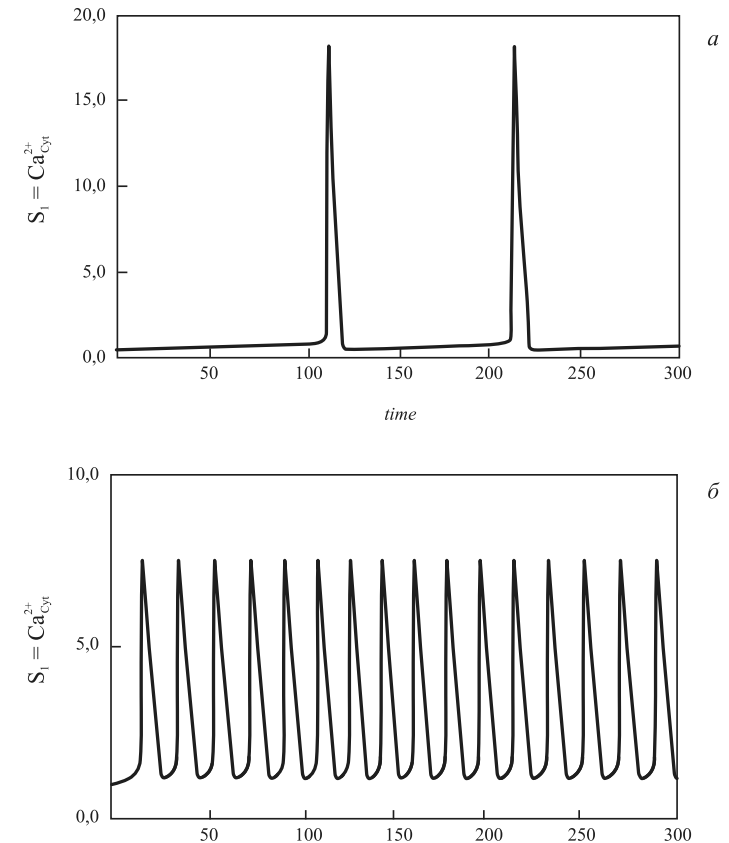


Рис. 8.13. Модель внутриклеточных колебаний кальция. Кинетика концентрации  $Ca^{2+}$  при разных значениях параметров: *a* —  $k_5 = 1$ ,  $v_0 = 1.4$ , *б* —  $k_5 = 1$ ,  $v_0 = 3$  [2].



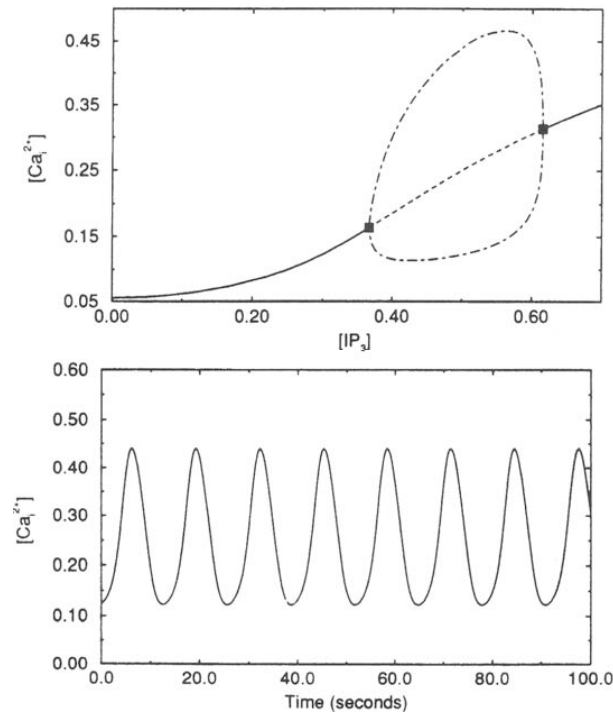


Рис. 8.14. Колебания в модели [1]: *a* — бифуркационная диаграмма, показывающая области существования устойчивого стационарного состояния (сплошная линия) и незатухающих колебаний (область, ограниченная пунктиром). Пунктирная линия показывает значения концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  в точке неустойчивого стационарного состояния и наименьшие и амплитуду колебаний; *b* — колебания  $[\text{Ca}^{2+}]$ , полученные на модели при  $[\text{IP}_3] = 0.5 \mu\text{M}$ .

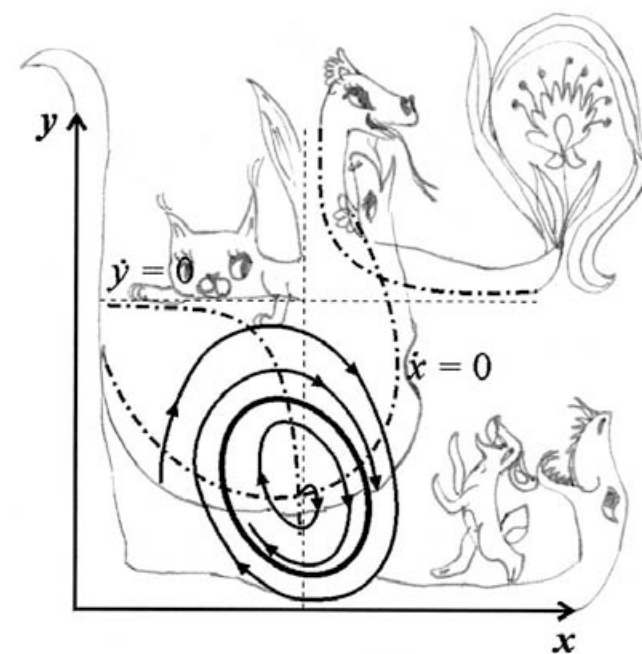
В современной литературе по математической биологии рассмотрены сотни автоколебательных систем на разных уровнях организации живой природы. Несомненно, колебательный характер процессов — эволюционное изобретение природы, и их функциональная роль имеет несколько разных аспектов.

Во-первых, колебания позволяют разделить процессы во времени, когда в одном компартменте клетки протекает сразу несколько различных реакций, организуя периоды высокой и низкой активности отдельных метаболитов. Во-вторых, характеристики колебаний, их амплитуда и фаза, несут определенную информацию и могут играть регуляторную роль в каскадах процессов, проходящих на уровне клетки и живого организма. Наконец, колебательные (потенциально или реально) системы служат локальными элементами распределенных

активных сред, способных к пространственно-временной самоорганизации, в том числе к процессам морфогенеза. Эту роль колебательных систем мы подробно рассмотрим позднее.

### Литература к лекции 8

1. De Young G. W. and Keizer J. A single pool  $\text{IP}_3$ -receptor based model for agonist simulated  $\text{Ca}^{2+}$  oscillations. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89: 9895-9899, 1992.
2. Dupont G. and Goldbeter A. Theoretical insights into the origin of signal-induced calcium oscillations. In: Goldbeter A. (Ed.) *Cell to cell signalling: From experiments to theoretical models*. London, Acad. Press, 1989.
3. Dupont G. and Goldbeter A. Oscillations and waves of cytosolic calcium: Insights from theoretical models. *Bioessays* 14: 485-493, 1992.
4. Endo M., Tanaka M., Ogawa Y. Calcium induced release of calcium from the sarcoplasmic reticulum of skinned skeletal muscle fibres. *Nature* 228 (5266): 34-36, 1970.
5. Fabiato A., Fabiato F. Effects of magnesium on contractile activation of skinned cardiac cells. *J. Physiol.* 249: 497-517, 1975.
6. Higgins J. A. A chemical mechanism for oscillations in glycolytic intermediates in yeast cells. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 51: 989-994, 1954.
7. Higgins J. A. The theory of oscillating reactions. *Ing. Chem.* 59(5): 18-62, 1967
8. Hopf E. Abzweigung einer periodischen Lösung von einer stationären Lösung eines Differentialsystems (Bifurcation of a periodic solution from stationary solution of a system of differential equations). *Ber. Math.-phys. Kl. Sachs. Akad. Wiss. Leipzig* 94: 3-22, 1942.
9. Novak B, Tyson J. J. Modeling the cell division cycle: M-phase trigger, oscillation and size control. *J. Theor. Biol.* 165: 101-104, 1993.
10. Somogyi R, Stuckin J. W. Hormone-induced calcium oscillations in liver cells can be explained by a simple one pool model. *J. Biol. Chem.* 266: 11068-11077, 1991.
11. Prigogine I. R., Lefever R. Symmetry breaking instabilities in dissipative systems. *J. Che. Phys.* 48: 1665-1700, 1968.
12. Winfree A. T. *The geometry of biological time*. Springer, 2001.
13. Андронов А. А., Витт А. А., Хайкин С. Э. *Теория колебаний*. М., Наука, 1981.
14. Белюстина Л. Н. и Кокина Г. А. Качественное исследование уравнений фотосинтеза. В кн.: *Колебательные процессы в биологических и химических системах*. М., Наука, 1967.
15. Гленсдорф П. и Пригожин И. *Термодинамическая теория структуры, устойчивости и флуктуаций*. М., Мир, 1978.
16. Николис Ж. и Пригожин И. *Самоорганизация в неравновесных системах*. М., Мир, 1979.
17. Чернавский Д. С. и Чернавская Н. М. О колебаниях в темновых реакциях фотосинтеза. В кн.: Франк Г.М. (ред.) *Колебательные процессы в биологических и химических системах*. М., Наука.

**МОДЕЛИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ  
ДВУХ ВИДОВ**

*Гипотезы Вольтерра. Аналогии с химической кинетикой. Вольтерровские модели взаимодействий. Классификация типов взаимодействий. Конкуренция. Хищник–жертва. Обобщенные модели взаимодействия видов. Модель Колмогорова. Модель взаимодействия двух видов насекомых Макартура. Параметрический и фазовые портреты системы Базыкина.*

Основателем современной математической теории популяций справедливо считается итальянский математик Вито Вольтерра, разработавший математическую теорию биологических сообществ, аппаратом которой служат дифференциальные и интегро-дифференциальные уравнения (Vito Volterra. *Leçons sur la théorie mathématique de la lutte pour la vie*. Paris, 1931). В последующие десятилетия популяционная динамика развивалась, в основном, в русле высказанных в этой книге идей. Русский перевод книги Вольтерра вышел в 1976 году под названием «Математическая теория борьбы за существование» под редакцией и с послесловием Ю. М. Свиричева, где рассматривается история развития математической экологии в период 1931–1976 гг.

Книга Вольтерра написана так, как пишут книги по математике. В ней сначала сформулированы некоторые предположения о математических объектах, которые предполагается изучать, а затем проводится математическое исследование свойств этих объектов.

Системы, изученные Вольтерра, состоят из двух или нескольких видов. В отдельных случаях рассматривается запас используемой пищи. В основу уравнений, описывающих взаимодействие этих видов, положены следующие представления.

## **Гипотезы Вольтерра**

1. Пища либо имеется в неограниченном количестве, либо ее поступление с течением времени жестко регламентировано.
2. Особи каждого вида отмирают так, что в единицу времени погибает постоянная доля существующих особей.
3. Хищные виды поедают жертв, причем в единицу времени количество съеденных жертв всегда пропорционально вероятности встречи особей этих двух видов, т. е. произведению количества хищников на количество жертв.
4. Если имеется пища в ограниченном количестве и несколько видов, которые способны ее потреблять, то доля пищи, потребляемой видом в единицу времени, пропорциональна количеству особей этого вида, взятому с некоторым коэффициентом, зависящим от вида (модели межвидовой конкуренции).
5. Если вид питается пищей, имеющейся в неограниченном количестве, прирост численности вида в единицу времени пропорционален численности вида.
6. Если вид питается пищей, имеющейся в ограниченном количестве, то его размножение регулируется скоростью потребления пищи, т. е. за единицу времени прирост пропорционален количеству съеденной пищи.

### Аналогии с химической кинетикой

Гипотезы Вольтерра имеют близкие параллели с химической кинетикой. В уравнениях популяционной динамики, как и в уравнениях химической кинетики, используется восходящий к статистической физике «принцип соударений», когда скорость реакции пропорциональна произведению концентраций реагирующих компонентов.

Согласно гипотезам Вольтерра, скорость процесса отмирания каждого вида пропорциональна численности вида. В химической кинетике это соответствует мономолекулярной реакции распада некоторого вещества, а в математической модели — отрицательным линейным членам в правых частях уравнений.

Согласно представлениям химической кинетики, скорость бимолекулярной реакции взаимодействия двух веществ пропорциональна вероятности столкновения этих веществ, т. е. произведению их концентраций. Точно так же, в соответствии с гипотезами Вольтерра, скорость размножения хищников (гибели жертв) пропорциональна вероятности встреч особей хищника и жертвы, т. е. произведению их численностей. И в том и в другом случае в модельной системе появляются билинейные члены в правых частях соответствующих уравнений.

Наконец, линейные положительные члены в правых частях уравнений Вольтерра, отвечающие росту популяций в неограниченных условиях, соответствуют автокаталитическим членам химических реакций. Такое сходство уравнений в химических и экологических моделях позволяет применить для математического моделирования кинетики популяций те же методы исследований, что и для систем химических реакций.

### Классификация типов взаимодействий

В соответствии с гипотезами Вольтерра взаимодействие двух видов, численности которых  $x_1$  и  $x_2$ , могут быть описаны уравнениями:

$$\begin{aligned} \frac{dx_1}{dt} &= a_1 x_1 + b_{12} x_1 x_2 - c_1 x_1^2, \\ \frac{dx_2}{dt} &= a_2 x_2 + b_{21} x_1 x_2 - c_2 x_2^2. \end{aligned} \quad (9.1)$$

Здесь параметры  $a_i$  — константы собственной скорости роста видов,  $c_i$  — константы самоограничения численности (внутривидовой конкуренции),  $b_{ij}$  — константы взаимодействия видов ( $i, j = 1, 2$ ). Знаки коэффициентов  $b_{ij}$  определяют тип взаимодействия.

В биологической литературе обычно классифицируют взаимодействия по участвующим в них механизмам. Разнообразие здесь огромно: различные трофические взаимодействия, химические взаимодействия, существующие между бак-

териями и планктонными водорослями, взаимодействия грибов с другими организмами, сукцессии растительных организмов, связанные, в частности, с конкуренцией за солнечный свет и с эволюцией почв, и т. д. Такая классификация кажется необозримой.

Е. Одум, учитывая предложенные В. Вольтерра модели, разработал классификацию не по механизмам, а по результатам. Согласно этой классификации, оценивать взаимоотношения следует как положительные, отрицательные или нейтральные в зависимости от того, возрастает, убывает или остается неизменной численность одного вида в присутствии другого вида. Тогда основные типы взаимодействий могут быть представлены в виде таблицы.

Типы взаимодействия видов

СИМБИОЗ	+	+	$b_{12}, b_{21} > 0$
КОММЕНСАЛИЗМ	+	0	$b_{12} > 0, b_{21} = 0$
ХИЩНИК–ЖЕРТВА	+	–	$b_{12} > 0, b_{21} < 0$
АМЕНСАЛИЗМ	0	–	$b_{12} = 0, b_{21} < 0$
КОНКУРЕНЦИЯ	–	–	$b_{12}, b_{21} < 0$
НЕЙТРАЛИЗМ	0	0	$b_{12}, b_{21} = 0$

В последнем столбце указаны знаки коэффициентов взаимодействия из системы (9.1). Рассмотрим основные типы взаимодействий.

### Уравнения конкуренции

Как мы уже видели в лекции 6, уравнения конкуренции имеют вид

$$\begin{aligned} \frac{dx_1}{dt} &= x_1(a_1 - b_{12}x_2 - c_1x_1), \\ \frac{dx_2}{dt} &= x_2(a_2 - b_{21}x_1 - c_2x_2) \end{aligned} \quad (9.2)$$

Стационарные решения системы:

$$(1) \bar{x}_1^{(1)} = 0, \bar{x}_2^{(1)} = 0,$$

Начало координат при любых параметрах системы представляет собой неустойчивый узел;

$$(2) \bar{x}_1^{(2)} = 0, \bar{x}_2^{(2)} = \frac{a_2}{c_2}, \quad (9.3)$$

Стационарное состояние (9.3) представляет собой седло при  $a_1 > a_2 b_{12}/c_2$  и устойчивый узел при  $a_1 < a_2 b_{12}/c_2$ . Это условие означает, что вид вымирает, если его собственная скорость роста меньше некоторой критической величины. Далее,

$$(3) \bar{x}_1^{(3)} = \frac{a_1}{c_1}, \quad \bar{x}_2^{(3)} = 0. \quad (9.4)$$

Стационарное решение (9.4) — седло при  $a_2 > a_1 b_{21}/c_1$  и устойчивый узел при  $a_2 < a_1 b_{21}/c_1$ . Наконец,

$$(4) x_1 = \frac{a_1 c_2 - a_2 b_{12}}{c_1 c_2 - b_{12} b_{21}}, \quad x_2 = \frac{c_1 b_{12} - b_{21} a_1}{c_1 c_2 - b_{12} b_{21}}. \quad (9.5)$$

Стационарное состояние (9.5) характеризует сосуществование двух конкурирующих видов и представляет собой устойчивый узел в случае выполнения соотношения

$$\frac{a_1 b_{12}}{c_2} < a_1 < \frac{a_2 c_1}{b_{21}}.$$

Отсюда следует неравенство

$$b_{12} b_{21} < c_1 c_2, \quad (9.6)$$

позволяющее сформулировать необходимое условие сосуществования видов:

*Произведение коэффициентов межпопуляционного взаимодействия меньше произведения коэффициентов внутривидового взаимодействия.*

Пусть естественные скорости роста двух рассматриваемых видов  $a_1, a_2$  одинаковы. Тогда необходимым для устойчивости условием будет  $c_2 > b_{12}, c_1 > b_{21}$ . Эти неравенства показывают, что увеличение численности одного из конкурентов сильнее подавляет его собственный рост, чем рост другого конкурента. Если численность обоих видов ограничивается, частично или полностью, различными ресурсами, приведенные выше неравенства справедливы. Если же оба вида имеют совершенно одинаковые потребности, то один из них окажется более жизнеспособным и вытеснит своего конкурента.

Поведение фазовых траекторий системы дает наглядное представление о возможных исходах конкуренции. Приравняем нулю правые части уравнений системы (9.2):

$$x_1 (a_1 - c_1 x_1 - b_{12} x_2) = 0 \quad (dx_1/dt = 0),$$

$$x_2 (a_2 - b_{21} x_1 - c_2 x_2) = 0 \quad (dx_2/dt = 0).$$

При этом получим уравнения для главных изоклин системы:

$$x_2 = -b_{21} x_1 / c_2 + a_2 / c_2, \quad x_2 = 0$$

— уравнения изоклин вертикальных касательных,

$$x_2 = -c_1 x_1 / b_{12} + a_1 / b_{12}, \quad x_1 = 0$$

— уравнения изоклин горизонтальных касательных. Точки попарного пересечения изоклин вертикальных и горизонтальных касательных систем представляют собой стационарные решения системы уравнений (9.2), а их координаты  $\bar{x}_1^i, \bar{x}_2^i$  ( $i = 1 \div 4$ ) суть стационарные численности конкурирующих видов.

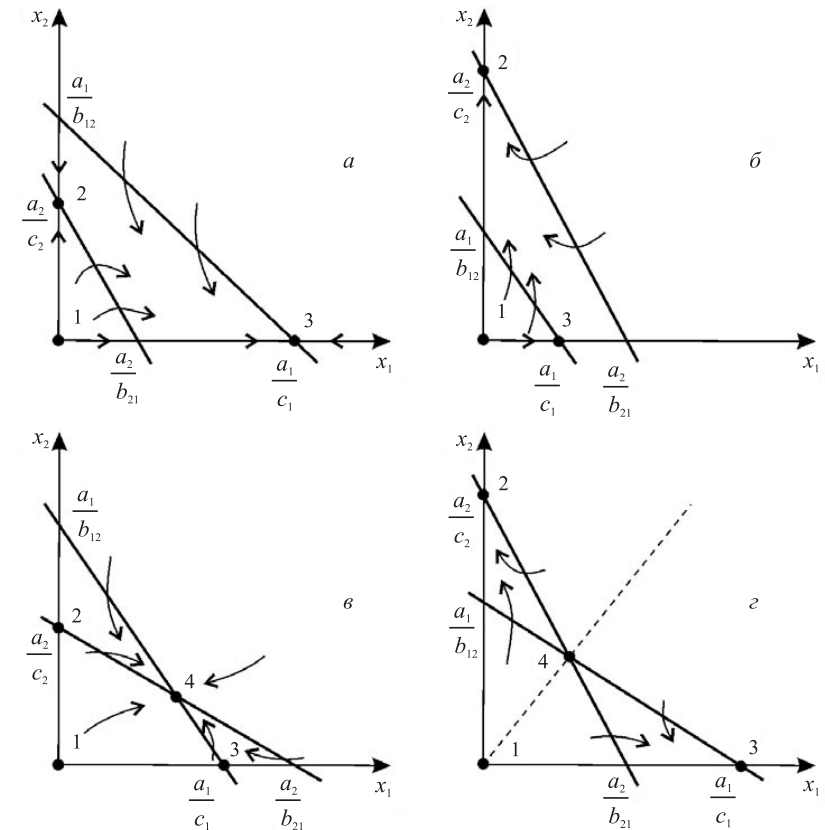


Рис. 9.1. Расположение главных изоклин на фазовом портрете вольтерровской системы конкуренции двух видов (9.2) при разном соотношении параметров (пояснения в тексте).

Возможное расположение главных изоклин в системе (9.2) изображено на рис. 9.1. рис. 9.1а соответствует выживанию вида  $x_1$ , рис. 9.1б — выживанию вида  $x_2$ , рис. 9.1в — сосуществованию видов при выполнении условия (9.6). Рисунок 9.1г демонстрирует триггерную систему. Здесь исход конкуренции зависит от начальных условий. Ненулевое для обоих видов стационарное состояние (9.5) — неустойчивое. Это — седло, через которое проходит сепаратриса, отделяющая области выживания каждого из видов.

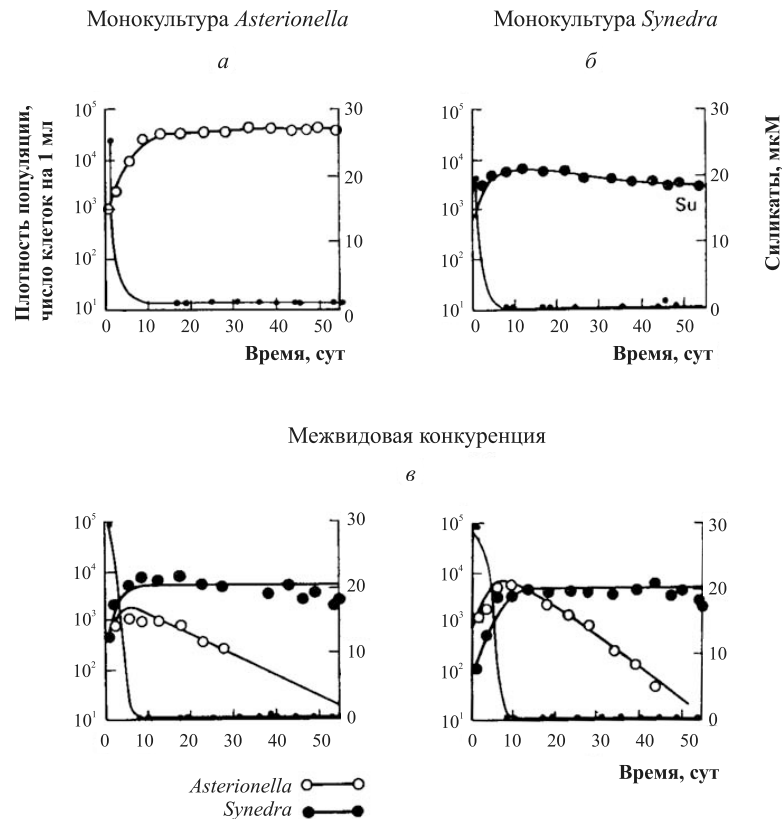


Рис. 9.2. Конкуренция у диатомовых водорослей: *a* — при выращивании в монокультуре *Asterionella formosa* выходит на постоянный уровень плотности и поддерживает концентрацию ресурса (силиката) на постоянно низком уровне; *б* — при выращивании в монокультуре *Synedra* ведет себя сходным образом и поддерживает концентрацию силиката на еще более низком уровне; *в* — при совместном культивировании (в двух экспериментах) *Synedra* вытесняет *Asterionella formosa*

Для изучения конкуренции видов ставились эксперименты на самых различных организмах. Обычно выбирают два близкородственных вида и выращивают их вместе и по отдельности в строго контролируемых условиях. Через определенные промежутки времени проводят полный или выборочный учет численности популяции. Регистрируют данные по нескольким повторным экспериментам и анализируют. Исследования проводили на простейших (в частности, инфузори-

ях), многих видах жуков рода *Tribolium*, дрозофилах, пресноводных ракообразных (дафний). Много экспериментов проводилось на микробных популяциях (см. лекцию 11). В природе также проводили эксперименты, в том числе на планариях [4], двух видах муравьев [3] и др. На рис. 9.2. изображены кривые роста диатомовых водорослей, использующих один и тот же ресурс (занимающих одну и ту же экологическую нишу). При выращивании в монокультуре *Asterionella formosa* выходит на постоянный уровень плотности и поддерживает концентрацию ресурса (силиката) на постоянно низком уровне, *Synedra* ведет себя сходным образом и поддерживает концентрацию силиката на еще более низком уровне. При совместном культивировании (в двух повторностях) *Synedra* вытесняет *Asterionella formosa*. По-видимому, *Synedra* выигрывает конкуренцию благодаря своей способности к более полному использованию субстрата.

Широко известны эксперименты по изучению конкуренции Г. Гаузе, продемонстрировавшие выживание одного из конкурирующих видов и позволившие сформулировать «закон конкурентного исключения». Закон гласит, что в одной экологической нише может существовать только один вид. На рис. 9.3. приведены результаты экспериментов Гаузе для двух видов *Paramecium*, занимающих одну экологическую нишу (рис. 9.3а,б).

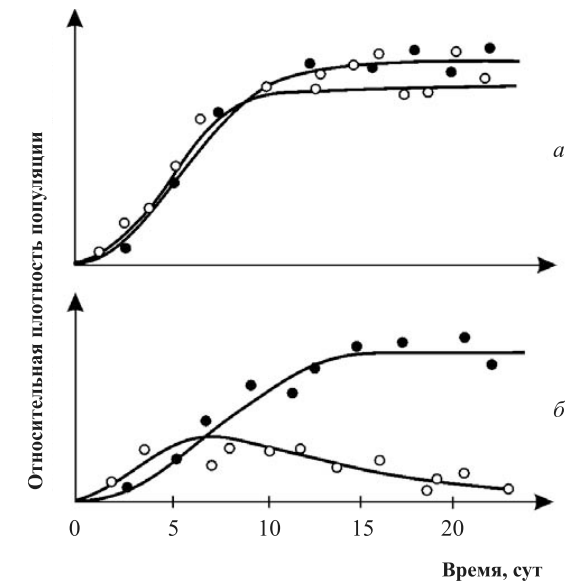


Рис. 9.3. *a* — Кривые роста популяций двух видов *Paramecium* в одновидовых культурах (черные кружки — *P. aurelia*, белые кружки — *P. caudatum*) *б* — Кривые роста *P. aurelia* и *P. caudatum* в смешанной культуре [Гаузе, 2002].



**Гаузе Георгий Францевич** (1910-1986) — советский биолог, внес вклад в самые разные области биологии и медицины: исследовал проблемы экологии, эволюционной теории и цитологии, является одним из основоположников современного учения об антибиотиках. В 1942 г. Г. Гаузе и М. Г. Бразникова открыли первый в нашей стране оригинальный антибиотик грамицидин С (советский), который был внедрен в медицинскую практику и использовался для лечения и профилактики раневых инфекций в период Великой Отечественной войны.

Модель конкуренции (9.2) имеет недостатки, в частности, из нее следует, что сосуществование двух видов возможно лишь в случае, если их численность ограничивается разными факторами, но модель не дает указаний, насколько велики должны быть различия для обеспечения длительного сосуществования. В то же время известно, что для длительного сосуществования в изменчивой среде необходимо различие, достигающее определенной величины. Внесение в модель стохастических элементов (например, введение функции использования ресурса) позволяет количественно исследовать эти вопросы.

**Система хищник – жертва**

Для взаимоотношений типа хищник–жертва или паразит–хозяин система уравнений (9.1) принимает вид

$$\begin{aligned} \frac{dx_1}{dt} &= x_1(a_1 - b_{12}x_2 - c_1x_1), \\ \frac{dx_2}{dt} &= x_2(a_2 + b_{21}x_1 - c_2x_2). \end{aligned} \tag{9.7}$$

Здесь, в отличие от (9.2), знаки перед коэффициентами  $b_{12}$  и  $b_{21}$  — разные. Как и в случае конкуренции, начало координат

$$x_1^{(1)} = 0, \quad x_2^{(1)} = 0 \tag{9.8}$$

является особой точкой типа неустойчивый узел. Три других возможных стационарных состояния:

$$x_1^{(2)} = 0, \quad x_2^{(2)} = \frac{a_2}{c_2}, \tag{9.9}$$

$$x_1^{(3)} = \frac{a_1}{c_1}, \quad x_2^{(3)} = 0, \tag{9.10}$$

$$x_1^{(4)} = \frac{a_1c_1 - a_2b_{12}}{c_1c_2 + b_{12}b_{21}}, \quad x_2^{(4)} = \frac{a_2c_1 + a_1b_{21}}{c_1c_2 + b_{12}b_{21}}. \tag{9.11}$$

Таким образом, возможно выживание только жертвы (9.10), только хищника (9.9) (если у него имеются и другие источники питания) и сосуществование обоих видов (9.11). Последний вариант в случае  $c_1 = c_2 = 0$  уже был рассмотрен нами в лекции 5. Возможные типы фазовых портретов для системы хищник–жертва представлены на рис. 9.4.

Изоклины горизонтальных касательных представляют собой прямые  $x_2 = 0$  и  $x_2 = \frac{a_2}{c_2} + \frac{b_{21}}{c_2}x_1$ . Это ось абсцисс и прямые, имеющие положительный наклон и отсекающие положительный отрезок на оси ординат (см. рис. 9.4).

Изоклины вертикальных касательных — прямые  $x_1 = 0$  и  $x_2 = \frac{a_1}{b_{12}} - \frac{c_1x_1}{b_{12}}$ . Это ось ординат и прямая, имеющая отрицательный наклон и отсекающая положительный отрезок на оси ординат.

Стационарные точки лежат на пересечении изоклин вертикальных и горизонтальных касательных.

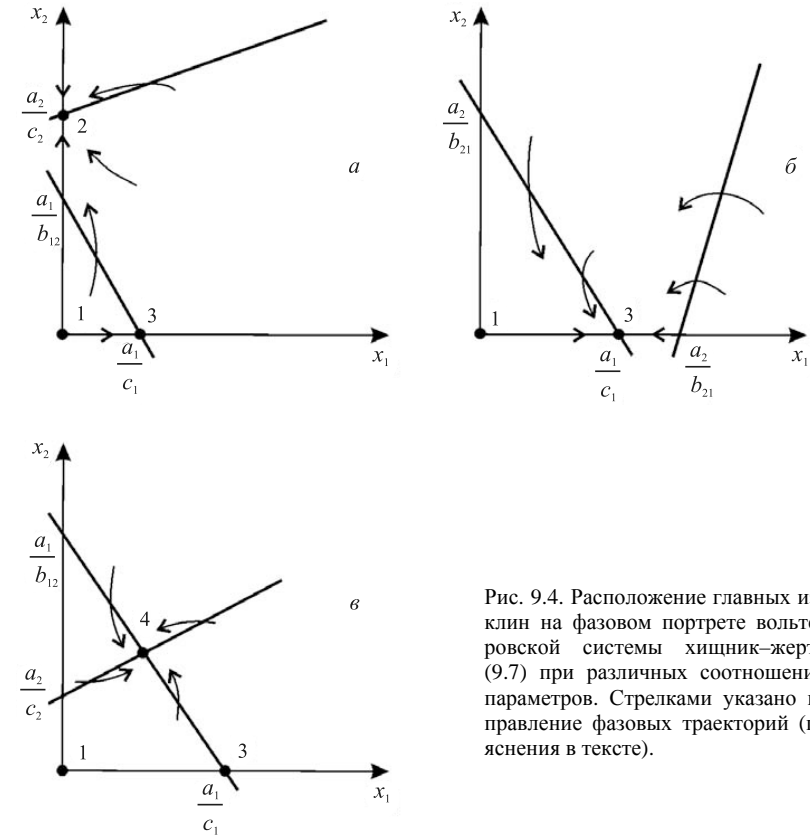


Рис. 9.4. Расположение главных изоклин на фазовом портрете вольтерровской системы хищник–жертва (9.7) при различных соотношениях параметров. Стрелками указано направление фазовых траекторий (пояснения в тексте).

Из рис. 9.4 видно следующее. Система хищник–жертва (9.7) может иметь устойчивое положение равновесия, в котором популяция жертв полностью вымерла ( $\bar{x}_1 = 0$ ) и остались только хищники (точка 2 на рис. 9.4а). Очевидно, такая ситуация может реализоваться лишь в случае, если кроме рассматриваемого вида жертв  $x_1$  хищник  $x_2$  имеет дополнительные источники питания. Этот факт в модели отражается положительным членом в правой части уравнения для  $x_2$ . Особые точки (1) и (3) (рис. 9.4 а) являются неустойчивыми. Вторая возможность — устойчивое стационарное состояние, в котором популяция хищников полностью вымерла и остались одни жертвы — устойчивая точка (3) (рис. 9.4б). Здесь особая точка (1) — также неустойчивый узел.

Наконец, третья возможность — устойчивое сосуществование популяций хищника и жертвы (рис. 9.4в), стационарные численности которых выражаются формулами (9.11). Особая точка в этом случае в зависимости от соотношения параметров может представлять собой устойчивый узел или фокус. В случае, когда в обоих уравнениях отсутствуют члены, описывающие самоограничение внутри популяции ( $c_1 = c_2 = 0$ ), система приводится к классической системе Вольтерра, рассмотренной нами в лекции 5 и имеющей особую точку типа центр.

Как и в случае одной популяции (см. лекцию 3), для модели (9.7) можно разработать стохастическую модель, но для нее нельзя получить решение в явном виде. Поэтому мы ограничимся общими рассуждениями. Допустим, например, что точка равновесия находится на некотором расстоянии от каждой из осей. Тогда для фазовых траекторий, на которых значения  $x_1, x_2$  остаются достаточно большими, вполне удовлетворительной будет детерминистическая модель. Но если в некоторой точке фазовой траектории какая-либо переменная не очень велика, то существенное значение могут приобрести случайные флуктуации. Они приводят к тому, что изображающая точка переместится на одну из осей, что означает вымирание соответствующего вида.

Таким образом, стохастическая модель оказывается неустойчивой, так как стохастический «дрейф» рано или поздно приводит к вымиранию одного из видов. В такого рода модели хищник в конечном счете вымирает, это может произойти либо случайно, либо вследствие того, что сначала элиминируется популяция его жертвы. Стохастическая модель системы хищник – жертва хорошо объясняет эксперименты Гаузе [1], в которых инфузория *Paramecium caudatum* служила жертвой для другой инфузории *Didinium nasutum* — хищника. Ожидавшиеся согласно детерминистическим уравнениям (9.7) равновесные численности в этих экспериментах составляли примерно всего по пять особей каждого вида, так что нет ничего удивительного в том, что в каждом повторном эксперименте довольно быстро вымирали либо хищники, либо жертвы (а за ними и хищники). Результаты экспериментов представлены на рис. 9.5.

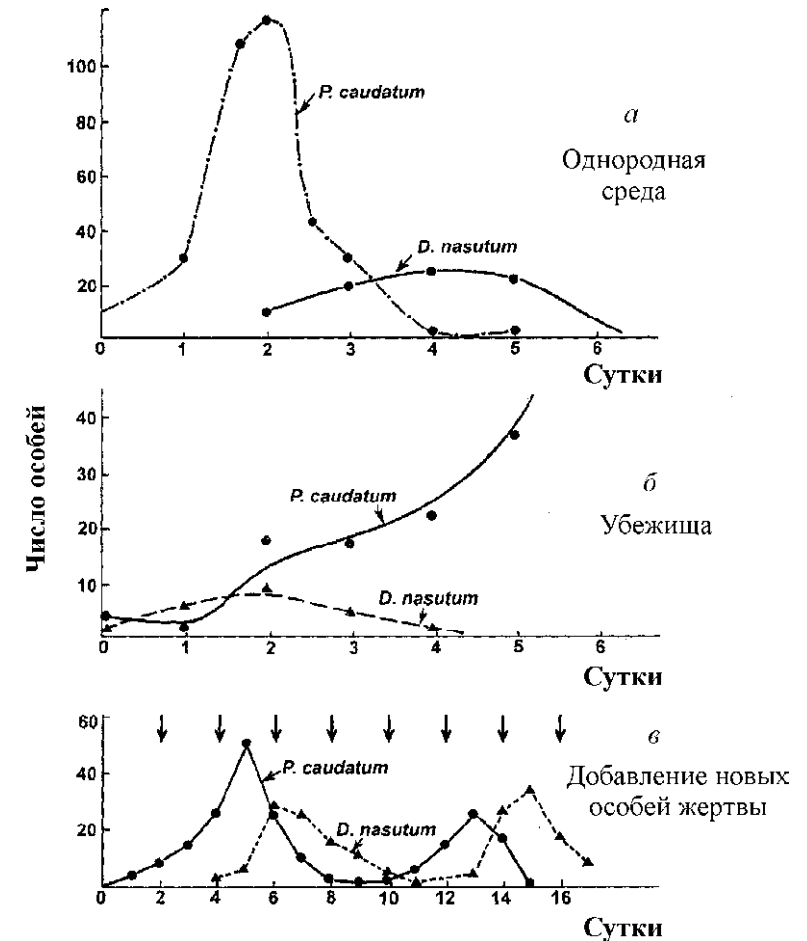


Рис. 9.5. Рост *Paramecium caudatum* и хищной инфузории *Didinium nasutum* [1].

Итак, анализ вольтерровских моделей взаимодействия видов показывает, что, несмотря на большое разнообразие типов поведения таких систем, устойчивых незатухающих колебаний численности в них не может быть вовсе (особая точка типа центр в простейшей модели хищник–жертва является негрубой и не может соответствовать реальной ситуации). Однако в природе и в эксперименте такие колебания наблюдаются. Необходимость их теоретического объяснения послужила одной из причин для формулировки модельных описаний в более общем виде.





**Колмогоров Андрей Николаевич** (1903-1987) — великий советский математик, один из основоположников современной теории вероятностей. Им получены фундаментальные результаты в топологии, математической логике, теории турбулентности, теории сложности алгоритмов и ряде других областей математики и ее приложений. Много сделал для математического образования и популяризации математики.

**Обобщенные модели взаимодействия двух видов**

Было предложено большое число моделей, описывающих взаимодействие видов. Правые части уравнений в этих моделях представляли собой функции численностей взаимодействующих популяций. Решался вопрос о выработке общих критериев, позволяющих установить, какого вида функции могут описать особенности поведения временной численности популяции, в том числе устойчивые колебания. Наиболее известные из этих моделей принадлежат Колмогорову [14] и Розенцвейгу [5].

А. Н. Колмогоров рассмотрел обобщенную модель взаимодействия биологических видов типа хищник–жертва или паразит–хозяин. Модель представляет собой систему двух уравнений общего вида:

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= k_1(x)x - L(x)y, \\ \frac{dy}{dt} &= k_2(x)y. \end{aligned}$$

Здесь  $x$  — численность жертвы,  $y$  — численность хищника. В модель заложены следующие предположения:

- 1) Хищники не взаимодействуют друг с другом, т. е. коэффициент размножения хищников  $k_2$  и число жертв  $L$ , истребляемых в единицу времени одним хищником, не зависит от количества хищников  $y$ .
- 2) Прирост числа жертв  $x$  при наличии хищников равен приросту в отсутствие хищников минус число жертв, истребляемых хищниками. Функции  $k_1(x)$ ,  $k_2(x)$ ,  $L(x)$  — непрерывны и определены на положительной полуоси  $x$ ,  $y \geq 0$ .
- 3)  $dk_1/dx < 0$ . Это означает, что коэффициент размножения жертв в отсутствие хищника монотонно убывает с возрастанием численности жертв, что отражает ограниченность пищевых и иных ресурсов.
- 4)  $dk_2/dx > 0$ ,  $k_2(0) < 0 < k_2(\infty)$ . С ростом численности жертв коэффициент размножения хищников монотонно возрастает с ростом численности жертв, переходя от отрицательных значений (когда нечего есть) к положительным.
- 5) Число жертв, истребляемых одним хищником в единицу времени:  $L(x) > 0$  при  $x > 0$ ;  $L(0) = 0$ .

Возможные типы фазовых портретов системы (9.12) представлены на рис. 9.6. Стационарные решения (их два или три) имеют следующие координаты:

$$\begin{aligned} (1) \quad \bar{x}_1 &= 0, \quad \bar{y}_1 = 0; \\ (2) \quad \bar{x}_2 &= A, \quad \bar{y}_2 = 0. \end{aligned} \tag{9.13}$$

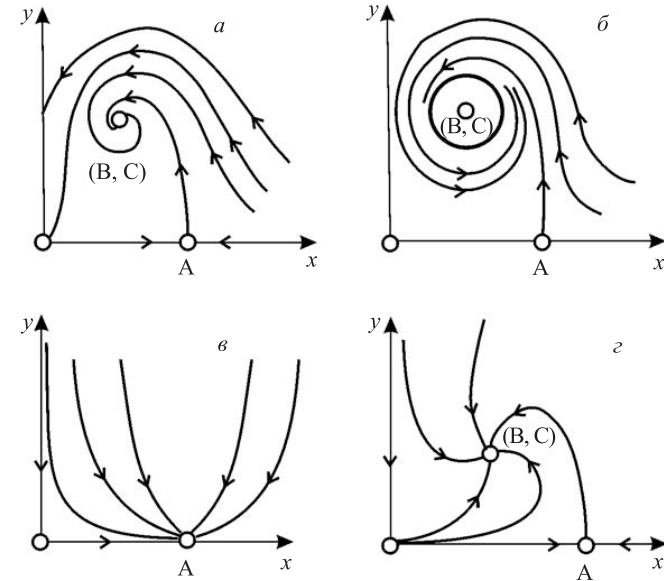


Рис. 9.6. Фазовые портреты системы Колмогорова (9.12), описывающей взаимодействие двух видов при разных соотношениях параметров (пояснения в тексте).

Величина  $A$  определяется из уравнения:  $k_1(A) = 0$ .

$$(3) \quad \bar{x}_3 = B, \quad \bar{y}_3 = C. \tag{9.14}$$

величины  $B, C$  определяются из уравнений

$$k_2(B) = 0, \quad k_1(B)B - L(B)C = 0.$$

Рассмотрим тип устойчивости стационарных состояний.

Точка  $\bar{x}_1 = 0, \bar{y}_1 = 0$  — начало координат — при любых значениях параметров представляет собой седло (рис. 9.6а-г).

Точка  $\bar{x}_2 = A, \bar{y}_2 = 0$  — седло, если  $B < A$  (рис. 9.6 а,б,г), и устойчивый узел, если  $B > A$ . Случай устойчивого узла, который соответствует гибели хищника и выживанию жертвы, представлен на рис. 9.6в.

Точка (9.14)  $\bar{x}_3 = B, \bar{y}_3 = C$  — фокус (рис. 9.6а) или узел (рис. 9.6г), устойчивость стационарного состояния зависит от знака величины  $\sigma$ :

$$\sigma^2 = -k_1(B) - k_1(B)B + L(B)C.$$

Если  $\sigma > 0$ , точка устойчива, если  $\sigma < 0$  — точка неустойчива и вокруг нее могут существовать предельные циклы (рис. 9.6б).



**Розенцвейг Майкл Л.** (Rosenzweig Michael L.) — профессор университета Аризона (США), американский ученый, биолог и эколог, основатель и главный редактор журнала "Evolutionary Ecology" (1986), лауреат многих международных премий в области популяционной динамики, экологии, эволюционной биологии, теории разнообразия, сохранения дикой природы.



**МакАртур Роберт** (MacArthur Robert, 1930–1972) — американский биолог и эколог, автор основополагающих работ в области динамики популяций и теории разнообразия экологических сообществ.

В зарубежной литературе чаще рассматривается сходная модель, предложенная Розенцвейгом и МакАртуром [5]:

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= f(x) - \Phi(x, y), \\ \frac{dy}{dt} &= -ey + k\Phi(x, y), \end{aligned} \quad (9.15)$$

где  $f(x)$  — скорость изменения численности жертв  $x$  в отсутствие хищников  $y$ ,  $\Phi(x, y)$  — интенсивность хищничества,  $k$  — коэффициент, характеризующий эффективность переработки биомассы жертвы в биомассу хищника,  $e$  — смертность хищника.

Модель (9.15) сводится к частному случаю модели Колмогорова (9.12) при следующих предположениях:

- 1) численность хищника ограничивается только численностью жертвы;
- 2) скорость, с которой данная особь хищника поедает жертву, зависит только от плотности популяции жертв и не зависит от плотности популяции хищников.

Тогда уравнения (9.15) принимают вид

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= f(x) - y\Phi(x), \\ \frac{dy}{dt} &= -ey + ky\Phi(x). \end{aligned}$$

При описании взаимодействия реальных видов правые части уравнений конкретизируются в соответствии с представлениями о биологических реалиях. Рассмотрим одну из моделей такого типа.

### Модель взаимодействия двух видов насекомых МакАртура (MacArthur, 1970)

Модель, которую мы рассмотрим ниже, использовалась для решения практической задачи борьбы с вредными насекомыми с помощью стерилизации самцов одного из видов [2]. Исходя из биологических особенностей взаимодействия видов, была написана следующая модель:

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= x(1 - k_1 - k_2x - x^2 + k_3y - k_4xy), \\ \frac{dy}{dt} &= y(k_5 - k_6y - k_7x + k_8xy). \end{aligned} \quad (9.16)$$

Здесь  $x, y$  — биомассы двух видов насекомых. Трофические взаимодействия описываемых в этой модели видов — весьма сложные. Этим определяется вид многочленов в правых частях уравнений.

Рассмотрим правую часть первого уравнения. Насекомые вида  $x$  поедают личинок вида  $y$  (член  $+k_3y$ ), но взрослые особи вида  $y$  поедают личинок вида  $x$  при условии высокой численности видов  $x$  или  $y$  или обоих видов (член  $-k_4xy$ ). При малых  $x$  смертность вида  $x$  выше, чем его естественный прирост ( $1 - k_1 - k_2 - x^2 < 0$  при малых  $x$ ). Во втором уравнении член  $k_5$  отражает естественный прирост вида  $y$ ; ( $-k_6y$ ) — самоограничение этого вида, ( $-k_7x$ ) — поедание личинок вида  $y$  насекомыми вида  $x$ ,  $k_8xy$  — прирост биомассы вида  $y$  за счет поедания взрослыми насекомыми вида  $y$  личинок вида  $x$ .

На рис. 9.7 представлен предельный цикл, являющийся траекторией устойчивого периодического решения системы (9.16).

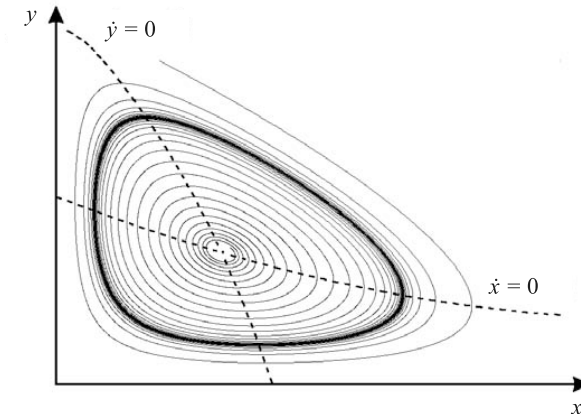


Рис. 9.7. Фазовый портрет модели (9.16). Жирная замкнутая кривая — предельный цикл, пунктир — изоклины вертикальных и горизонтальных касательных. Значения параметров:  $k_1 = 9, k_2 = 5, k_3 = 11, k_4 = 1, k_5 = 7, k_6 = 4, k_7 = 8, k_8 = 2$ .

Решение вопроса о том, каким образом обеспечить сосуществование популяции с ее биологическим окружением, разумеется, не может быть получено без учета специфики конкретной биологической системы и анализа всех ее взаимосвязей. Вместе с тем изучение формальных математических моделей позволяет ответить на некоторые общие вопросы. Можно утверждать, что для моделей типа (9.12) факт совместимости или несовместимости популяций не зависит от их начальной численности, а определяется только характером взаимодействия видов. Модель помогает ответить на вопрос о том, как следует воздействовать на биоценоз, управлять им, чтобы по возможности быстро уничтожить вредный вид.

Пусть популяция вредного вида совместима с окружающим биоценозом. Это означает, что существует устойчивый стационарный режим (устойчивая точка покоя или предельный цикл), описывающий динамику популяций хищника (паразита) и жертвы (хозяина). Введение управления в такую систему возможно в двух формах.

Управление может сводиться к кратковременному, скачкообразному изменению величин численности  $x$  и  $y$ . Такой способ отвечает методам борьбы типа однократного уничтожения одной или обеих популяций химическими средствами. Из сформулированного выше утверждения видно, что для совместимых популяций этот метод борьбы будет малоэффективным, поскольку с течением времени система опять выйдет на стационарный режим.

Другой способ — изменение вида функций взаимодействия между видами, например, при изменении значений параметров системы. Именно такому, параметрическому, способу отвечают биологические методы борьбы. Так при внедрении стерилизованных самцов уменьшается коэффициент естественного прироста популяции. Если при этом мы получим другой тип фазового портрета, такой, где имеется лишь устойчивое стационарное состояние с нулевой численностью вредителя, управление приведет к желаемому результату — уничтожению популяции вредного вида. Интересно отметить, что иногда воздействие целесообразно применить не к самому вредителю, а к его партнеру. Какой из способов более эффективен, в общем случае сказать нельзя. Это зависит от имеющихся в распоряжении средств управления и от явного вида функций, описывающих взаимодействие популяций.

### Модель А. Д. Базыкина

Теоретический анализ моделей взаимодействий видов наиболее исчерпывающе проведен в книгах А. Д. Базыкина «Биофизика взаимодействующих популяций» и «Нелинейная динамика взаимодействующих популяций».



**Базыкин Александр Дмитриевич** (1940–1994) — российский биолог и биофизик, крупнейший специалист в области динамики популяций, организатор и популяризатор науки.

Рассмотрим одну из изученных А. Д. Базыкиным моделей типа хищник–жертва:

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= Ax - \frac{Bxy}{1+px} - Ex^2, \\ \frac{dy}{dt} &= -Cy + \frac{Dxy}{1+px} - My^2. \end{aligned} \quad (9.17)$$

Система (9.17) является обобщением простейшей модели хищник–жертва Вольтерра (5.19) с учетом эффекта насыщения хищников. В модели (5.19) предполагается, что интенсивность выедания жертв линейно растет с ростом плотности жертв, что при больших плотностях жертв не соответствует реальности. Для описания зависимости рациона хищника от плотности жертв могут быть выбраны разные функции. Наиболее суще-

ственно, чтобы выбранная функция с ростом  $x$  асимптотически стремилась к постоянному значению. В модели Базыкина в роли такой функции выбрана гипербола  $x/(1+px)$ . Вспомним, что такой вид имеет формула Моно, описывающая зависимость скорость роста микроорганизмов от концентрации субстрата. Здесь в роли субстрата выступает жертва, а в роли микроорганизмов — хищник.

После перехода к безразмерным переменным система принимает вид

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= x - \frac{xy}{1+\alpha x} - \varepsilon x^2, \\ \frac{dy}{dt} &= -\gamma y + \frac{xy}{1+\alpha x} - \mu y^2 \end{aligned} \quad (9.18)$$

и зависит от четырех параметров.

Для полного качественного исследования необходимо разбить четырехмерное пространство параметров на области с различным типом динамического поведения, т. е. построить параметрический, или структурный, портрет системы.

Затем надо построить фазовые портреты для каждой из областей параметрического портрета и описать бифуркации, происходящие с фазовыми портретами на границах различных областей параметрического портрета.

Построение полного параметрического портрета производится в виде набора «срезов» (проекций) параметрического портрета малой размерности при фиксированных значениях некоторых из параметров.

Параметрический портрет системы (9.18) при фиксированных  $\gamma$  и малых  $\varepsilon$  представлен на рис. 9.8. Портрет содержит 10 областей с различным поведением фазовых траекторий.

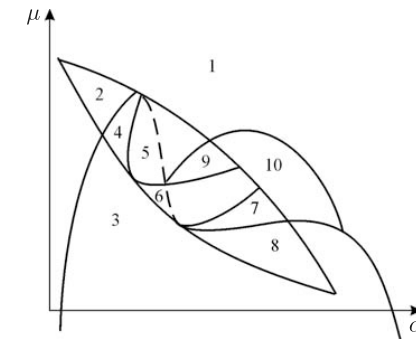


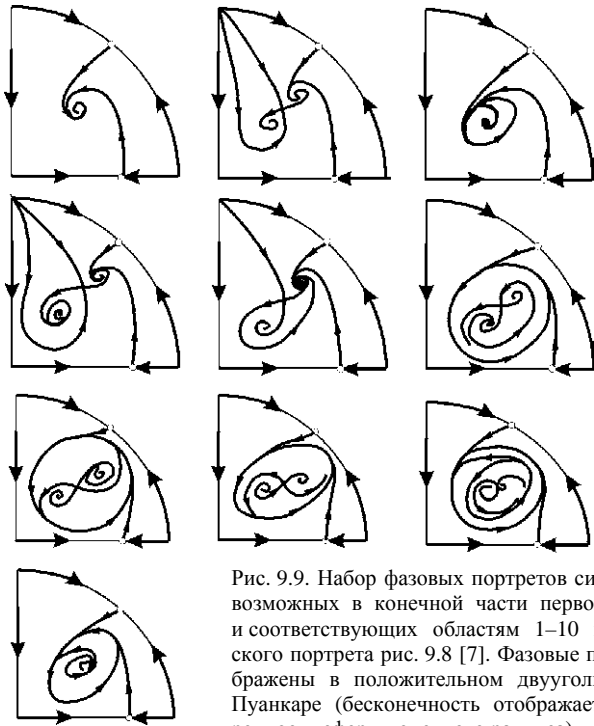
Рис. 9.8. Параметрический портрет системы (9.18) при фиксированных  $\gamma$  и малых  $\varepsilon$ .

Поведение системы при различных соотношениях параметров может быть существенно различным (рис. 9.9). В системе возможны:

- 1) одно устойчивое равновесие (области 1 и 5);
- 2) один устойчивый предельный цикл (области 3 и 8);

- 3) два устойчивых равновесия (область 2);
- 4) устойчивый предельный цикл и устойчивое равновесие внутри него (области 6, 7, 9, 10);
- 5) устойчивый предельный цикл и устойчивое равновесие вне его (область 4).

В параметрических областях 7, 9, 10 область притяжения равновесия ограничивается неустойчивым предельным циклом, лежащим внутри устойчивого. Наиболее интересно устроен фазовый портрет, соответствующий области 6 на параметрическом портрете. Детально он изображен на рис. 9.10.



Область притяжения равновесия  $B_2$  (заштрихована) представляет собой «улитку», скручивающуюся с неустойчивого фокуса  $B_1$ . Если известно, что в начальный момент времени система находилась в окрестности  $B_1$ , то судить о том, придет ли соответствующая траектория в равновесие  $B_2$  или на устойчивый предельный цикл, окружающий три точки равновесия  $C$  (седло),  $B_1$  и  $B_2$ , можно лишь на основе вероятностных соображений.

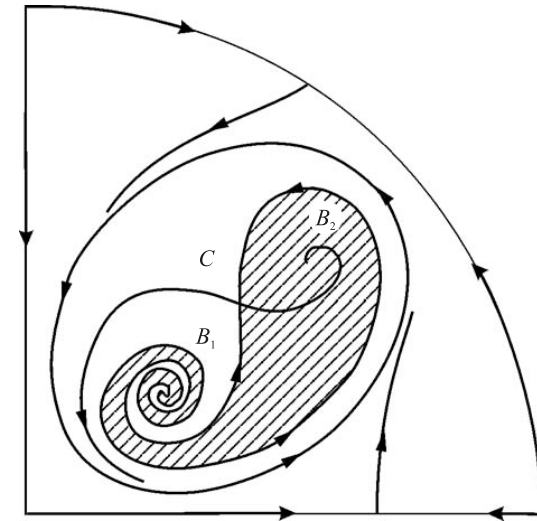


Рис. 9.10. Фазовый портрет системы (9.18) для параметрической области 6. Область притяжения  $B_2$  заштрихована.

На параметрическом портрете (рис. 9.8) имеются 22 различные бифуркационные границы, которые образуют 7 различных типов бифуркаций. Их изучение позволяет выявить возможные типы поведения системы при изменении ее параметров. Например, при переходе из области 1 в область 3 происходит рождение малого предельного цикла, или мягкое рождение автоколебаний вокруг единственного равновесия. Аналогичное мягкое рождение автоколебаний, но вокруг одного из равновесий, а именно  $B_1$ , происходит при пересечении границы областей 2 и 4. При переходе из области 4 в область 5 устойчивый предельный цикл вокруг точки  $B_1$  «лопается» на петле сепаратрис и единственной притягивающей точкой остается равновесие  $B_2$  и т. д.

Особый интерес для практики представляет, конечно, выработка критериев близости системы к бифуркационным границам. Действительно, биологам хорошо известно свойство «буферности», или «гибкости», природных экологических систем. Этими терминами обычно обозначают способность системы как бы поглощать внешние воздействия. Пока интенсивность внешнего воздействия не превышает некоторой критической величины, поведение системы не претерпевает качественных изменений. На фазовой плоскости это соответствует возвращению системы в устойчивое состояние равновесия или на устойчивый предельный цикл, параметры которого не сильно отличаются от первоначального. Когда же интенсивность воздействия превышает допустимую, система «ломается», переходит в качественно иной режим динамического поведения, например, просто вымирает. Это явление соответствует бифуркационному переходу.

Каждый тип бифуркационных переходов имеет свои отличительные особенности, позволяющие судить об опасности такого перехода для экосистемы. Приведем некоторые общие критерии, свидетельствующие о близости опасной границы. Как и в случае одного вида, если при уменьшении численности одного из видов происходит «застревание» системы вблизи неустойчивой седловой точки, что выражается в очень медленном восстановлении численности к начальному значению, значит, система находится вблизи критической границы. Индикатором опасности служит также изменение формы колебаний численностей хищника и жертвы. Если при изменении параметра из близких к гармоническим колебания становятся релаксационными, причем амплитуда колебаний увеличивается, это может привести к потере устойчивости системы и вымиранию одного из видов.

Итак, мы рассмотрели автономные непрерывные математические модели, описывающие взаимодействие двух видов. Сделаем некоторые выводы. При моделировании биоценоза из двух видов система Вольтерра (9.1) дает возможность для описания устойчивого сосуществования видов в условиях конкуренции, симбиоза и хищничества (паразитизма). При попытке описать устойчивые колебания численности видов мы сталкиваемся с трудностями. Система уравнений (5.17), описывающая взаимодействия хищник-жертва без учета самоограничения численности популяций и имеющая особую точку типа центр, — негрубая и, следовательно, неустойчива к случайным флуктуациям численности. Предельных же циклов, являющихся фазовыми траекториями устойчивых автоколебаний, система типа Вольтерра (9.1) иметь не может. Для получения предельных циклов в модельных системах приходится выходить за рамки гипотез Вольтерра и учитывать более тонкие эффекты взаимодействия между видами. Правые части уравнений при этом становятся существенно нелинейными.

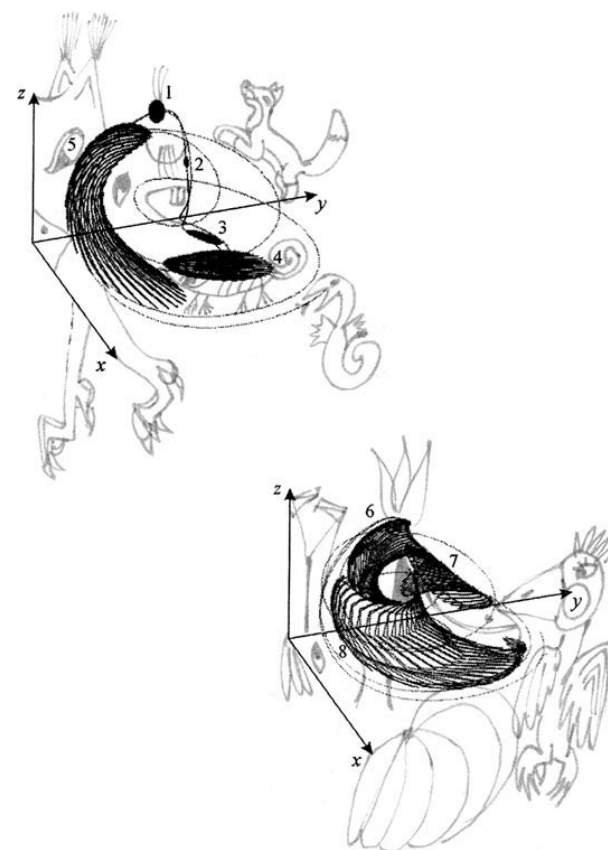
Дальнейшее углубление математической теории взаимодействия видов идет по линии детализации структуры самих популяций и учета временных и пространственных факторов.

### Литература к лекции 9

1. Gause G. F. The struggle for existence. Baltimore, The Williams and Wilkins Company, 1934.
2. MacArthur R. H. Graphical analysis of ecological systems. In: Cowan J. D. (Ed.) Some mathematical questions in biology. Providence R.I., Am. Math. Soc., 1970.
3. Pontin A. J. Further considerations of competition and the ecology of the ants *Lasius flavus* (F.) and *L. niger* (L.). *J. Anim. Ecol.* 32(3): 565–574, 1963.
4. Reynoldson T. B. The ecology of the *Turbellaria* with special reference to the freshwater triclads. *Hydrobiologia* 84(1): 87–90, 1981.
5. Rosenzweig A., MacArthur R. H. Graphical representation and stability conditions of predator-prey interactions. *Amer. Natur.* 97: 209–223, 1963.

6. Vito Volterra. Lecons sur la theorie mathematique de la lutte pour la vie. Paris, 1931
7. Базыкин А. Д. Биофизика взаимодействующих популяций. М., Наука, 1985.
8. Базыкин А. Д. Нелинейная динамика взаимодействующих популяций. М.-Ижевск, ИКИ-РХД, 2003.
9. Бигон М., Харпер Дж., Таусенд К. Экология: Особи, популяции и сообщества. М., Мир, 1989.
10. Братусь А. С., Новожилов А. С. Математические модели экологии и динамические системы с непрерывным временем. М., Издательство МГУ, 2004.
11. Вольтерра В. Математическая теория борьбы за существование. М., Наука, 1976.
12. Гаузе Г. Ф. Борьба за существование. М.-Ижевск, ИКИ-РХД, 2002.
13. Джефферс Дж. Введение в системный анализ: применение в экологии. М., Мир, 1981.
14. Заславский Б. Г., Полуэктов Р. А. Управление экологическими системами. М., Наука, 1988.
15. Колмогоров А. Н. Качественное изучение математических моделей динамики популяций. *Проблемы кибернетики* 5: 100–106, 1972.

**ДИНАМИЧЕСКИЙ ХАОС.  
МОДЕЛИ БИОЛОГИЧЕСКИХ  
СООБЩЕСТВ**



*Основные понятия теории динамических систем. Предельные множества. Аттракторы. Странные аттракторы. Динамический хаос. Линейный анализ устойчивости траекторий. Диссипативные системы. Устойчивость хаотических решений. Размерность странных аттракторов. Стационарные состояния и динамические режимы в сообществе из трех видов. Динамический хаос в моделях взаимодействия видов. Трофические системы с фиксированным количеством вещества. Модель системы четырех биологических видов.*

## Приложение к лекции 10

### ПРИМЕРЫ ФРАКТАЛЬНЫХ МНОЖЕСТВ

*Фракталы и фрактальная размерность. Кривая Коха. Треугольник и салфетка Серпинского. Канторово множество. Канторов стержень, чертова лестница.*

В предыдущих лекциях были рассмотрены модели систем, которые описываются с помощью двух дифференциальных уравнений, их поведение можно наглядно изобразить на фазовой плоскости. Для таких двумерных систем в рамках качественной теории дифференциальных уравнений разработана исчерпывающая теория возможных типов динамического поведения. Применение этой теории к моделям двух взаимодействующих видов мы рассмотрели в лекции 9.

Когда встает вопрос описания сложных многокомпонентных систем, например биологических сообществ, необходимо использовать системы большей размерности. Здесь полной классификации типов динамического поведения не существует. В предыдущих лекциях мы убедились, что увеличение размерности позволяет описать качественно новые типы поведения. Так, одно автономное уравнение может описать лишь монотонные изменения переменной. Система двух автономных уравнений может иметь более сложные типы поведения — предельные циклы, множественные стационарные состояния.

Во второй половине XX века стало понятно, что в автономной системе третьего и более высокого порядка возможны квазистохастические режимы. Впервые этот вывод для некоторых механических систем сделал еще на грани XIX–XX веков французский математик Анри Пуанкаре. В книге «*Наука и метод*» в 1908 г. он писал: «В неустойчивых системах совершенно ничтожная причина, ускользающая от нас по своей малости, вызывает значительные действия, которые мы не в состоянии предугадать... Предсказание становится невозможным, мы имеем перед собой явление случайное».

Однако большинством физиков этот результат был воспринят как курьез, и прошло более 70 лет, пока математик и метеоролог Эдвард Лоренц (Lorenz, 1963) не обнаружил, что даже простая система из трех нелинейных дифференциальных уравнений

$$\begin{aligned}\dot{x} &= \sigma y - \sigma x, \\ \dot{y} &= rx - y - xz, \\ \dot{z} &= xy - bz\end{aligned}\quad (10.1)$$

может привести к хаотическим траекториям (рис. 10.1).

В последующие десятилетия значимость работы Лоренца стала общепризнанной. Он открыл один из первых примеров детерминированного хаоса в нелинейных системах. Хаотическое поведение затем было обнаружено при увеличении их размерности в большинстве классических моделей биологических систем, имеющих колебательные решения, в том числе в моделях взаимодействия видов, моделях гликолиза и клеточного цикла, моделях ферментативного катализа и других. Некоторые из этих моделей мы рассмотрим в дальнейшем.



**Лоренц Эдвард Нортон** (Edward Norton Lorenz, 1917–2008) — американский математик и метеоролог, один из пионеров теории хаоса. Впервые получил «странный аттрактор» в системе трех обыкновенных дифференциальных уравнений, автор термина «эффект бабочки».

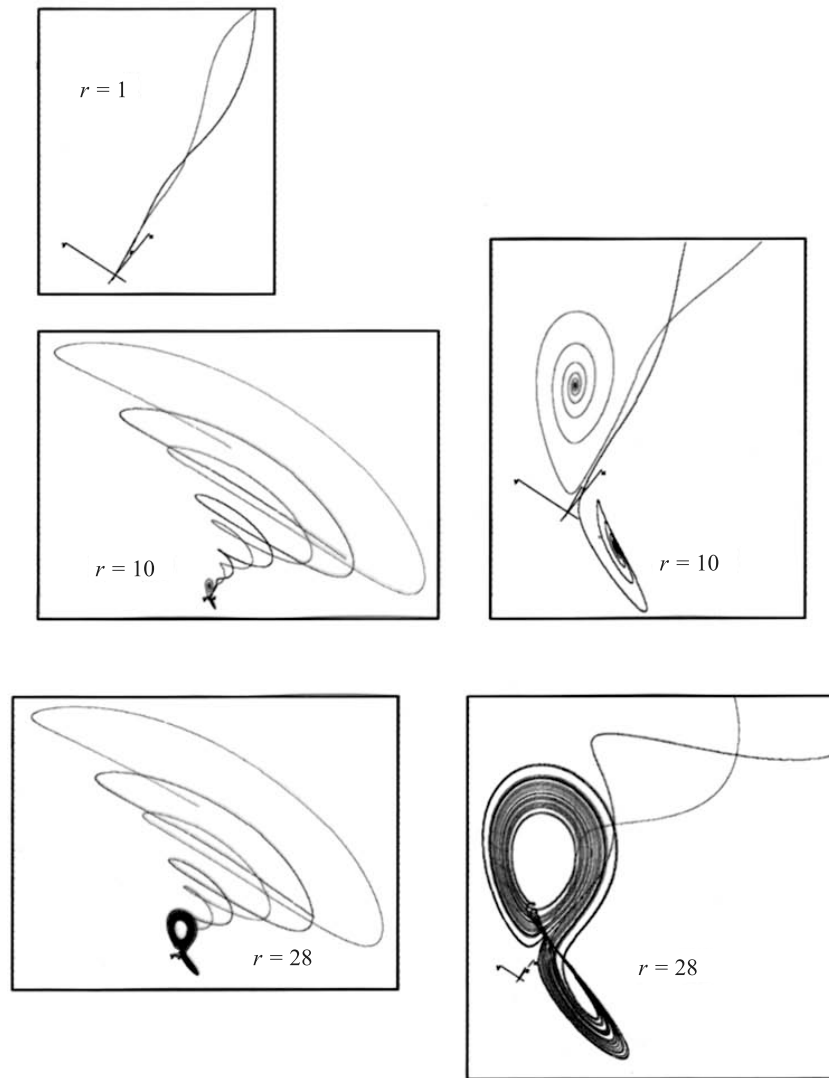


Рис. 10.1. Проекция фазовых траекторий системы Лоренца при разных значениях параметра  $r$ :  $r = 1$  — единственное стационарное состояние;  $r = 10$  — два стационарных состояния (устойчивых фокуса) в разных плоскостях;  $r = 28$  — область странного аттрактора. Справа — траектории в окрестности странного аттрактора в увеличенном масштабе. Траектории получены Игорем Федиком.

Хаотическое поведение в таких системах возникает

- не из-за внешних источников шума (их нет в системе Лоренца);
- не из-за бесконечного количества степеней свободы (их три в системе Лоренца);
- не из-за неопределенности, связанной с квантовой механикой (рассматриваемые системы чисто классические).

Настоящая причина нерегулярности определяется свойством нелинейных систем экспоненциально быстро разводить первоначально близкие траектории в ограниченной области фазового пространства.

Механической системой, демонстрирующей детерминированный хаос, является бильярд Синая, у которого стенки выпуклы внутрь, отчего угол отражения шара от стенки приводит к большому (экспоненциальному) разбеганию траекторий при малых отклонениях угла падения. То же происходит при рассеивании частиц на круглых шарах. В таких системах траектория частицы становится непредсказуемой на больших временах.



Синай Яков Григорьевич (род. 1935) — российский математик. Главные его результаты лежат в области теории вероятностей, теории динамических систем, эргодической теории и других математических проблем статистической физики. В числе первых нашел возможность вычислять энтропию для широкого класса динамических систем (т. н. «энтропия Колмогорова–Синая»).

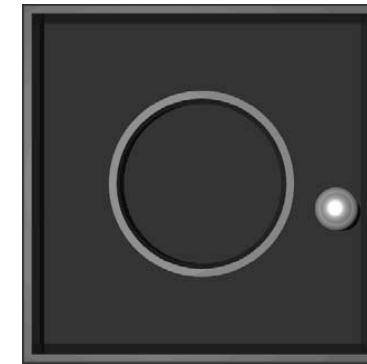


Рис. 10.2. Бильярд Синая.

К такому типу процессов относятся жидкости вблизи порога возникновения турбулентности, приборы нелинейной оптики (лазеры), некоторые химические реакции, метеорологические процессы, движения горных масс при землетрясениях, а также многие биологические процессы в достаточно узкой области значений параметров. Изучение роли динамического хаоса в организации биологических процессов — одна из актуальных задач математической биологии.



Необходимым (но не достаточным) условием существования динамического (детерминированного) хаоса является *нелинейность*. Линейные дифференциальные и разностные уравнения могут быть решены преобразованием Фурье и не приводят к хаосу.

Понятие «хаотическое поведение» означает *неустойчивость фазовых траекторий, рост малого начального возмущения во времени, перемешивание элементов фазового объема и, как следствие, непредсказуемость поведения системы на больших временах*.

Важно, что такого типа режимы обнаруживаются в *детерминированных* системах, где однозначно задан закон изменения системы с течением времени. *Детерминированность* означает, что зависимость будущего состояния  $x(t)$  можно записать в виде

$$x(t) = F[x(t_0)]. \quad (10.2)$$

Здесь  $F$  — детерминированный закон (оператор), который осуществляет строго однозначное преобразование начального состояния  $x(t_0)$  в будущее состояние  $x(t)$  для любого  $t > t_0$ . Частный случай такого закона мы видели в лекции 3, когда изучали дискретный аналог *логистического* уравнения. При некоторых значениях параметра эта система демонстрировала *квазистохастическое* поведение. Мы видели, что траектории системы при этом приобретали сложный непериодический характер и попытки воспроизвести начальную реализацию приводили к непредсказуемым результатам. Как в случае истинно хаотического броуновского движения, в каждой новой реализации при тех же начальных условиях (в пределах возможной точности) мы получали другие сложные траектории, даже близко не напоминающие друг друга. На самом деле, если бы начальные значения воспроизводились с абсолютной точностью, сложная траектория также бы повторилась. Но в области детерминированного хаоса траектории являются неустойчивыми по отношению к малым отклонениям. Поэтому даже малейшие отклонения, допускаемые компьютером, приводят к разбеганию траекторий.

Этим и объясняется термин «*детерминированный хаос*», объединяющий два несовместимых представления — детерминированность (однозначную определенность) и непредсказуемость поведения. Для понимания свойств детерминированного хаоса вернемся к определению основных понятий теории динамических систем.

### Устойчивость и неустойчивость

В лекциях 2 и 4 мы рассмотрели понятие устойчивости стационарного состояния по Ляпунову. Однако устойчивостью и неустойчивостью характеризуются не только состояния равновесия, но любые фазовые траектории. Существует несколько понятий устойчивости движения: устойчивость по Ляпунову, асимптотическая устойчивость, орбитальная устойчивость, устойчивость по Пуассону.

Для *устойчивого по Ляпунову* движения малое начальное возмущение не нарастает, т. е. *движение  $x^*(t)$  устойчиво по Ляпунову, если для любого  $\varepsilon > 0$  можно указать такое  $\delta(\varepsilon)$ , что для всякого движения  $x(t)$ , для которого  $|x(t_0) - x^*(t_0)| < \delta$ , при всех  $t > t_0$  выполняется неравенство  $|x(t) - x^*(t)| < \varepsilon$* .

Если малое начальное возмущение  $\delta$  не только не нарастает, а со временем стремится к нулю, то есть  $|x(t) - x^*(t)| \rightarrow 0$  при  $t \rightarrow \infty$ , то движение обладает более сильным свойством *асимптотической устойчивости*.

В понятии *орбитальной устойчивости* рассматривается не расстояние между точками исходной и возмущенной траекторий в один и тот же момент времени, а минимальное расстояние от изображающей точки возмущенной траектории до орбиты  $\Gamma^*$ , соответствующей исходному движению. Орбитально устойчивое движение может не быть устойчивым по Ляпунову.

*Устойчивость движения по Пуассону* предполагает, что соответствующая фазовая траектория при  $t \rightarrow \infty$  не покидает ограниченной области фазового пространства. Находясь в этой области бесконечно долго, она неизбежно будет возвращаться в сколь угодно малую окрестность начальной точки. Времена возврата могут соответствовать *периоду* или *квазипериоду* при регулярном движении, а могут представлять собой случайную последовательность, если решение отвечает режиму динамического хаоса.

### Предельные множества

Понятие предельного множества играет важнейшую роль в нелинейной динамике. Изучая некоторые модели биологических систем, мы уже сталкивались с несколькими типами предельных множеств. В первую очередь, с устойчивыми стационарными состояниями типа устойчивый узел и фокус, а также с устойчивыми замкнутыми фазовыми траекториями — предельными циклами (лекция 8). В динамических системах третьего порядка кроме этих двух типов возможны тороидальные предельные множества, соответствующие квазипериодическим фазовым траекториям, и еще более сложные хаотические предельные множества.

Пусть в момент времени  $t_0$  состояние системы определяется вектором  $x_0$ , а в момент  $t$  — вектором  $x(t) = \mathbf{T}_{\Delta t} x_0$ , где  $\mathbf{T}_{\Delta t}$  — *оператор эволюции* на интервале  $\Delta t = t - t_0$ . Если в фазовом пространстве существуют два множества  $V$  и  $L \subset V$ , такие, что для любого начального состояния  $x_0 \in V$  при  $t \rightarrow \infty$  или при  $t \rightarrow -\infty$ , начиная с определенного момента времени  $x(t) \in L$ , то тогда  $L$  называют *предельным множеством динамической системы*.

Таким образом, под действием оператора эволюции все точки системы в пределе переходят в точки предельного множества.



Пуассон Симеон-Дени (Poisson Siméon-Denis, 1781–1842) — французский физик и математик. Автор более 300 научных трудов в разных областях чистой математики, математической физики, теоретической и небесной механики.

Если все точки множества  $V$  будут принадлежать  $L$  при  $t \rightarrow +\infty$ , то  $L$  — *притягивающее предельное множество*, или *аттрактор*. Тогда  $V$  — *бассейн притяжения аттрактора* (подобно бассейну реки — территории, с которой она собирает свои воды).

Если все точки множества  $V$  будут принадлежать  $L$  при  $t \rightarrow -\infty$ , то  $L$  — *отталкивающее предельное множество*, или *репеллер*.

Если множество  $V$  состоит из двух подмножеств  $V = W^s \cup W^u$ , причем точки, принадлежащие  $W^s$ , стремятся к  $L$  в прямом времени, а точки, принадлежащие  $W^u$ , стремятся к  $L$  в обратном времени, тогда  $L$  называется *седловым предельным множеством* (или *седлом*). Множества  $W^s$  и  $W^u$  — устойчивое и неустойчивое многообразия седла. При инверсии времени (такую возможность предоставляют большинство современных математических пакетов для визуального решения дифференциальных уравнений) аттракторы системы становятся репеллерами, репеллеры — аттракторами, а у седел меняются ролями устойчивое и неустойчивое многообразия.

Мы знакомы с простейшими предельными множествами динамической системы — состояниями равновесия (лекция 4). Устойчивый узел и устойчивый фокус являются аттракторами, неустойчивый узел и неустойчивый фокус — репеллерами.

Точка типа *центр*, которую мы рассматривали в простейшей вольтерровской системе «хищник–жертва» (лекция 5) не является ни аттрактором, ни репеллером, ни седлом, так как не существует множества точек, стремящихся к центру в прямом или обратном времени. Это особый случай предельного множества, для которого  $V = L$ . Такая особая точка является негробой.

Предельное множество в виде замкнутой кривой также может быть аттрактором — устойчивый предельный цикл, репеллером — неустойчивый (см. лекцию 8). Седловые предельные циклы существуют лишь в фазовом пространстве размерности  $N \geq 3$ .

Таким же образом подразделяются тороидальные предельные множества, соответствующие квазипериодическим колебаниям с двумя несоизмеримыми частотами. Седловые торы существуют в пространстве  $N \geq 4$ .

Все перечисленные предельные множества представляют собой простые в геометрическом смысле множества — точка, кривая, поверхность — целой размерности (0, 1, 2). Их называют *регулярными*. Отметим, что с увеличением размерности фазового пространства старые типы предельных множеств, присущие пространствам малой размерности, сохраняются и появляются новые.

В системах с размерностью фазового пространства  $N \geq 3$  возможны установившиеся изменения переменных, не являющиеся ни периодическими, ни квазипериодическими. Таким хаотическим изменениям переменных соответствуют аттракторы, представляющие собой геометрически сложные множества дробной размерности, названные *хаотическими аттракторами*. Пример одной из класси-

ческих систем, демонстрирующих детерминированный хаос, представляет система Рёсслера:

$$\begin{aligned}\dot{x} &= -(x + y), \\ \dot{y} &= x + \alpha y, \\ \dot{z} &= \alpha + z(x - \mu).\end{aligned}\tag{10.3}$$

Траектории системы (10.3) напоминают клубок спутанных ниток (рис. 10.3).

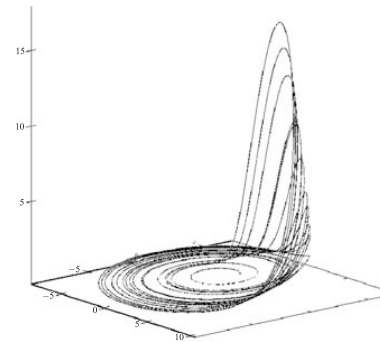


Рис. 10.3. Вид проекций фазовой траектории на странном аттракторе в системе Рёсслера (Rössler, 1976).

## Линейный анализ устойчивости траекторий

Линейный анализ устойчивости траекторий проводится подобно тому, как мы проводили линейный анализ устойчивости стационарных состояний. Поскольку мы анализируем малое возмущение, можно линеаризовать оператор эволюции в окрестности исследуемой траектории и провести линейный анализ ее устойчивости.

Рассмотрим автономную динамическую систему

$$\dot{x} = F(x, \alpha),$$

где  $x$  — вектор переменных,  $\alpha$  — вектор параметров,  $F$  — вектор-функция с компонентами  $f_j$ . Нас интересует устойчивость решения  $x^0(t)$ . Введем малое возмущение  $y = x(t) - x^0(t)$ . Для него можно записать:

$$\dot{y} = F(x^0 + y) - F(x^0).$$

Раскладывая  $F(x^0 + y)$  в ряд Тейлора в окрестности  $x^0$  и учитывая малость возмущения, получим линеаризованное уравнение относительно  $y$ :

$$\dot{y} = A(t)y,$$

где  $A$  — матрица линеаризации системы с элементами

$$a_{j,k} = \left. \frac{\partial f_j}{\partial x_k} \right|_{x_0}, \quad j, k = 1, 2, \dots, N.$$

Матрица  $A$  характеризуется собственными векторами  $e_i$  и собственными значениями  $\rho_i$ :

$$Ae_i = \rho_i e_i, \quad i = 1, 2, \dots, N.$$

Собственные числа являются корнями характеристического уравнения

$$\det[A - \rho E] = 0,$$

где  $E$  — единичная матрица.

Начальное возмущение, заданное в момент времени  $t^*$  вдоль  $i$ -го собственного вектора, с течением времени будет меняться в соответствии с эволюцией этого вектора:

$$y^i(t) = y^i(t^*) \exp \rho_i(t - t^*). \quad (10.4)$$

Будет отклонение уменьшаться или нарастать, определяется значением действительной части  $\rho_i$ .

Элементы матрицы  $A$  со временем могут меняться. Соответственно меняются ее собственные векторы и собственные значения, в том числе может меняться знак действительной части  $\rho_i$ . Поэтому, вообще говоря, (10.4) выполняется только в пределе при  $(t - t^*) \rightarrow 0$ . Для общей характеристики устойчивости траектории по отношению к возмущению вдоль  $i$ -го собственного вектора используют величину, называемую *характеристическим показателем Ляпунова*:

$$\lambda_i = \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{t - t_0} \ln \|y^i(t)\|.$$

Здесь  $y^i(t)$  — возмущение вдоль  $i$ -го собственного вектора в момент времени  $t$ , соответствующее малому начальному возмущению  $y^i(t^*)$ .

Для  $N$ -мерной задачи устойчивость траектории характеризуется набором  $N$  ляпуновских характеристических показателей. Они связаны с собственными значениями матрицы линеаризации соотношением

$$\lambda_i = \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{t - t_0} \int_{t_0}^t \operatorname{Re} \rho_i(t') dt'.$$

Таким образом, ляпуновский показатель — это усредненное вдоль исследуемой траектории значение действительной части собственного значения  $\rho_i$  матрицы линеаризации. Устойчивость траектории по Ляпунову означает, что произвольное начальное возмущение  $y(t^*)$  в среднем вдоль траектории не возрастает. Для этого необходимо и достаточно, чтобы спектр ляпуновских показателей  $\lambda_i$  не содержал положительных показателей.

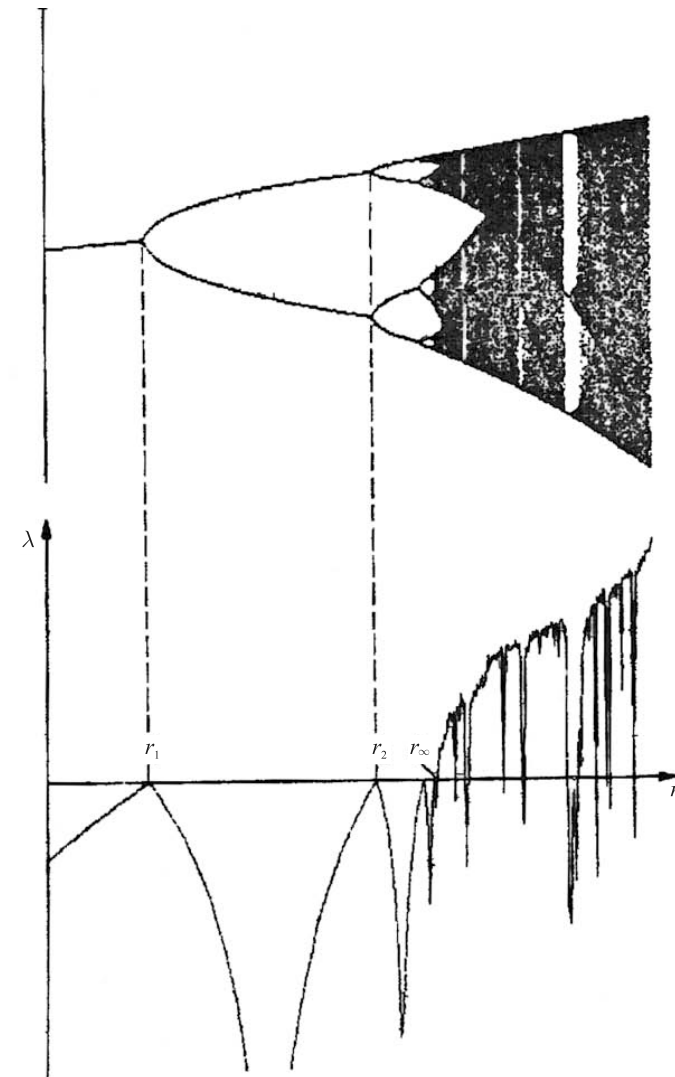


Рис. 10.4. Сценарий удвоения периода для итерации логистического отображения  $x_{n+1} = rx_n(1 - x_n)$  в зависимости от значения параметра  $r$  (а) и соответствующие значения показателя Ляпунова (б);  $r_1$  — бифуркационное значение возникновения двухточечного цикла,  $r_2$  — бифуркационное значение возникновения четырехточечного цикла,  $r_\infty$  — значение  $r$ , при котором возникает режим детерминированного хаоса.

На рис. 10.4 приведены значения итераций логистического отображения (см. лекцию 3) и соответствующие значения показателя Ляпунова [25] в зависимости от величины параметра  $r$ . Значение  $r_1$  соответствует бифуркации возникновения двухточечного цикла,  $r_2$  — четырехточечного цикла, и т. д. Кривые поведения во времени  $x_t$  для разных значений  $r$  приведены в лекции 3 на рис. 3.16. При  $r = r_\infty$  число повторяющихся точек становится бесконечным (траектория становится хаотической). При  $r > r_\infty$  (для квадратичного отображения  $r_\infty = 4$ ) поведение итераций для большинства значений  $r$  хаотично, показатель Ляпунова положительный, однако есть области, где он отрицательный — так называемые окна регулярности.

### Диссипативные системы

В физике системы принято подразделять на консервативные и диссипативные. В консервативных системах энергия сохраняется (маятник без затухания). В диссипативных системах энергия со временем уменьшается (маятник в вязкой среде). Для того чтобы диссипативная система поддерживала непрерывное движение (например, автоколебания), необходимы источники энергии.

Биологические системы по своей природе являются *диссипативными*. Поэтому их модели принципиально *нелинейны*. Существование аттрактора в диссипативной системе связано со свойством сжатия элемента фазового объема под действием оператора эволюции. Рассмотрим множество точек, заполняющих элемент объема  $\Delta V$ , и множество фазовых траекторий, стартующих из этих точек в момент времени  $t_0$  (рис. 10.5).

С течением времени объем  $\Delta V$  меняется по закону

$$\Delta V(t) = \Delta V(t_0) \exp[(t - t_0) \overline{\text{div} \mathbf{F}(x(t))}],$$

где  $\mathbf{F}(x(t))$  — поле фазовых скоростей (поток) динамической системы. Черта сверху означает усреднение вдоль фазовой траектории. Если в среднем дивергенция потока отрицательна, а это всегда выполняется для систем с потерями, то элемент фазового объема  $\Delta V$  в пределе при  $t \rightarrow \infty$  стремится к нулю. Это означает, что рассматриваемое множество фазовых траекторий, которые берут свое начало в  $\Delta V$ , стремится попасть на некоторое предельное множество, размерность которого меньше размерности  $N$  фазового пространства системы.

На рис. 4.10 показаны различные типы аттракторов, в которые может перейти элемент фазового пространства размерности 3. Это — точка покоя (1), предельный цикл (2), двумерная поверхность, диффеоморфная поверхности тора (3), и, наконец, хаотический аттрактор (4).

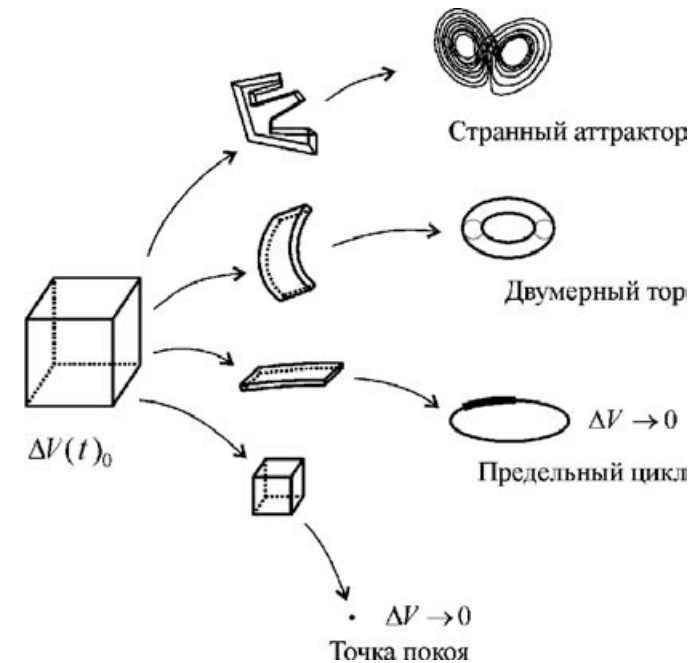


Рис. 10.5. Сжатие элемента фазового объема в разные типы аттракторов.

### Устойчивость хаотических решений

Фазовые траектории, принадлежащие регулярным предельным множествам — аттракторам, — устойчивы по Ляпунову, а принадлежащие репеллерам и седлам — неустойчивы. Для хаотических траекторий это не так. Хаотическая траектория обязательно неустойчива хотя бы по одному направлению. Значит, в спектре характеристических показателей Ляпунова обязательно присутствуют положительные величины. Неустойчивость фазовых траекторий и притягивающий характер предельного множества не противоречат друг другу, так как фазовые траектории, стартующие из близких точек бассейна притяжения, стремятся к аттрактору, но на аттракторе разбегаются. Траектории на хаотическом аттракторе *неустойчивы по Ляпунову, но устойчивы по Пуассону*. Такое поведение возможно лишь на множествах, обладающих сложной геометрической структурой.

Представление о том, как формируется структура хаотического аттрактора, дает рассмотрение предельного множества, возникающего в *отображении подковы* (отображении Смейла) (рис. 10.6).

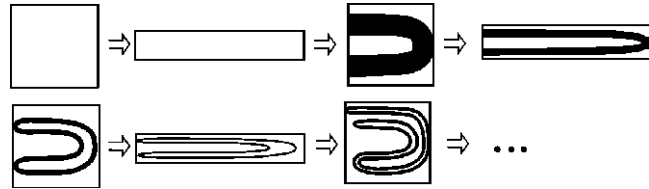


Рис. 10.6. Возникновение странного аттрактора в отображении подковы Смейла.

Единичный квадрат сжимается по одному направлению и растягивается по другому, причем площадь при этом уменьшается. Затем получившаяся полоска изгибается в форме подковы и вкладывается обратно в исходный квадрат. Эта процедура повторяется много раз. В пределе образуется множество с нулевой площадью, которое имеет в поперечном сечении *канторову структуру* (см. приложение к лекции 10). Отметим, что сложность геометрической структуры аттрактора может и не сопровождаться неустойчивостью траекторий на нем.

## Перемешивание

Непредсказуемость поведения системы в области динамического хаоса связана с неустойчивостью системы по отношению к малым отклонениям начального состояния. Это означает, что мы должны анализировать эволюцию во времени не начальной точки, а начального объема вокруг этой точки.

Рассмотрим малую сферу радиуса  $\varepsilon > 0$ , окружающую начальное состояние  $x_0$ . Любая точка внутри сферы характеризует малое отклонение от начального состояния. Применим оператор эволюции и посмотрим за трансформацией этого малого объема во времени. Если система устойчива, любое малое отклонение со временем будет затухать. На рис. 10.7 представлено последовательное сжатие первоначальной области неопределенности фазового объема в случае, когда устойчивое предельное множество представляет собой предельный цикл

Для неустойчивых режимов все сложнее. Неустойчивость режима ведет к росту возмущений. Но если система диссипативна, независимо от того, устойчива или неустойчива система, происходит уменьшение элемента фазового объема во времени, что связано с потерями энергии. Это значит, что элемент фазового пространства по одним направлениям растягивается (что соответствует положительным показателям Ляпунова), а по другим — сжимается. Причем степень сжатия превалирует над степенью расширения. Пример такой трансформации для системы, описывающей радиотехническое устройство (модифицированный генератор с инерционной нелинейностью) представили В. С. Анищенко с соавтора-

ми в книге «Нелинейная динамика хаотических и стохастических систем» [8]. Модель генератора описывается системой уравнений:

$$\begin{aligned} \dot{x} &= mx + y - xz, \\ \dot{y} &= -x, \\ \dot{z} &= -gz + gI(x)x^2, \quad I = \begin{cases} 1, & x > 0, \\ 0, & x \leq 0. \end{cases} \end{aligned} \quad (10.10)$$

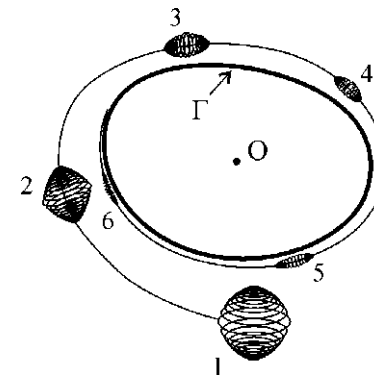


Рис. 10.7. Сжатие элемента фазового пространства при «наматывании» траектории на устойчивый предельный цикл — траектория  $\Gamma$ . [8].

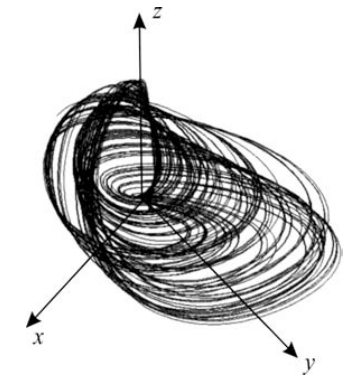


Рис. 10.8. Детерминированный хаос в трехмерной системе (10.10). Фазовая траектория для значений параметров  $m = 1.5$ ,  $g = 0.2$ . [8].

Со временем имеет место растяжение в одних направлениях и сжатие — в других. Спустя некоторое время точки траекторий, начинающихся в элементе 1, можно обнаружить в любой части фазового пространства, занятого аттрактором.

Процесс перемешивания имеет простую аналогию. Поместим в жидкость, находящуюся в сосуде, капельку чернил и будем жидкость перемешивать. В силу «неустойчивости» капли, молекулы чернил под влиянием потоков жидкости скоро «разбегутся» по всему объему. Их траектории будут хаотическими. Если же в сосуд поместить твердую частицу, молекулы вещества будут перемещаться по влиянием потока жидкости тоже по сложной траектории, но не удаляясь друг от друга (траектория устойчива).

При определенных значениях параметров система демонстрирует квазистохастическое поведение (рис. 10.8).



Анищенко Вадим Семенович — российский физик, профессор Саратовского государственного университета, специалист в области нелинейной динамики, детерминированного хаоса, стохастических систем.

Рассмотрим, как будет себя вести малый фазовый объем радиуса  $\varepsilon$ , окружающий начальную точку, для такой квазистохастической системы. Результаты компьютерного моделирования представлены на рис. 10.9.

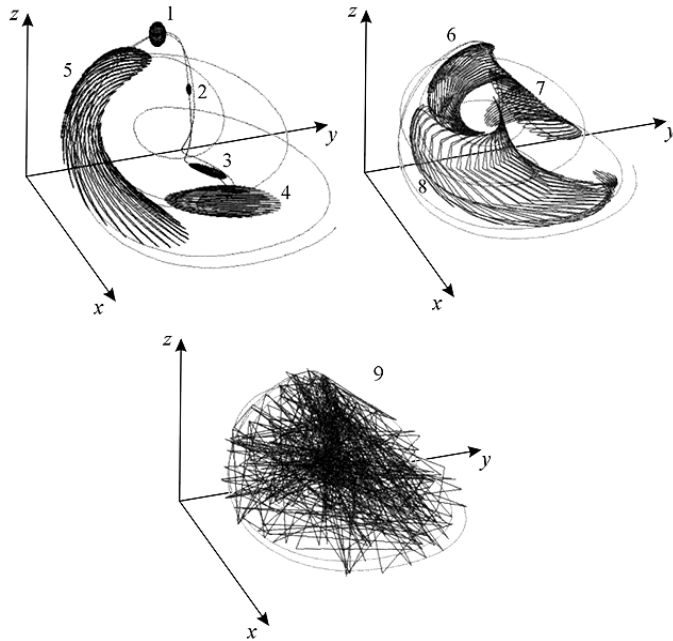


Рис. 10.9. Перемешивание в квазистохастической системе. Эволюция малого первоначального фазового объема во времени в динамической системе (10.10) [8].

## Размерности аттракторов

Важной отличительной чертой странного аттрактора является его сложная геометрическая структура. Характеристикой геометрической структуры является размерность, которая зависит от метрических свойств аттрактора. Такую размерность называют фрактальной размерностью.

Размерность, определяемую с учетом вероятности посещения траекторией различных областей аттрактора в фазовом пространстве, называют информационной. Она зависит от статистических свойств потока, определяемого динамикой системы, и может быть оценена из спектра ляпуновских показателей.

Введем определение фрактальной размерности  $D_F$  произвольного предельного множества  $G$  в  $N$ -мерном фазовом пространстве по Колмогорову–Хаусдорфу:

$$D_F = \lim \left[ \frac{\ln M(\varepsilon)}{\ln(1/\varepsilon)} \right]. \quad (10.11)$$

Здесь  $M$  — минимальное число  $N$ -мерных кубиков со стороной  $\varepsilon$ , необходимых для покрытия всех элементов множества  $G$ .

Если это определение применить для вычисления размерности точки, линии и поверхности, мы получим привычные для нас величины 0, 1, 2. Для геометрически сложных множеств размерность (10.11) может оказаться дробной.

Примером множества дробной размерности является канторово множество, описанное в приложении к лекции.

Вычисленная по формуле (10.11) размерность канторова множества

$$D_F = \lim \left[ \frac{\ln 2}{\ln 3} \right] \approx 0.63.$$

Мы уже видели на примере преобразования подковы Смейла, что странные аттракторы имеют структуру типа канторовой.

Информационная размерность  $D_I$  определяется следующим образом:

$$D_I = \lim_{t \rightarrow 0} \frac{I(\varepsilon)}{\ln(1/\varepsilon)}, \quad I(\varepsilon) = - \sum_{i=1}^{M(\varepsilon)} P_i \ln P_i. \quad (10.12)$$

Здесь  $I(\varepsilon)$  — количество информации, необходимое для того, чтобы определить состояние системы в пределах точности  $\varepsilon$ ,  $M(\varepsilon)$  — число кубиков со стороной  $\varepsilon$ , покрывающих аттрактор,  $P_i$  — вероятность посещения фазовой траекторией  $i$ -го кубика. Поскольку для малых  $\varepsilon$   $I(\varepsilon) \approx D_I \ln(1/\varepsilon)$ , размерность  $D_I$  характеризует скорость возрастания информации с уменьшением  $\varepsilon$ .

Существует также понятие ляпуновской размерности, которая позволяет выразить величину размерности через значения характеристических ляпуновских показателей.

После определения характерных свойств и разработки методов диагностики явления детерминированного хаоса оно было обнаружено практически во всех областях науки. Мы рассмотрим некоторые примеры моделей квазистохастического поведения биологических систем.

## Стационарные состояния и динамические режимы в сообществе из трех видов

Для системы из трех видов в случае разветвленной трофической цепи даже исследование автономной локальной системы становится чрезвычайно сложным. Здесь отступление от вольтерровской схемы и учет биологических факторов, влияющих на динамику численности сосуществующих популяций, приводят к большому разнообразию модельных систем.

В работах А. Д. Базыкина, А. И. Хибника, Т. И. Буриева проведено качественное исследование систем, состоящих из трех видов, и получены полные наборы двумерных срезов параметрического портрета и фазовых портретов для сообществ «два хищника–жертва» и «две жертвы–хищник». При исследовании последней системы получены результаты, свидетельствующие о стабилизирующей роли хищника в таком биоценозе. Если в отсутствие хищника, в соот-

ветствии с теорией Гаузе, сосуществование двух видов жертв невозможно, то при наличии хищника в системе при разных значениях параметров возможны следующие разнообразие режимы [10].

1. *Глобально притягивающие режимы:* а) выживает одна популяция жертвы без хищника; б) выживает одна популяция жертвы с хищником; в) стационарное сосуществование трех популяций: двух жертв и хищника.

2. *Триггерные режимы:*

- а) в отсутствие хищника выживает либо одна, либо другая популяция жертвы;
- б) либо одна популяция жертвы сосуществует с хищником, либо другая существует без хищника;
- в) с хищником сосуществует либо одна, либо другая популяция жертвы;
- г) устойчивое стационарное сосуществование всех трех популяций либо существование одной из популяций жертвы в отсутствие хищника и конкурента;
- д) то же, но сосуществование всех трех видов возможно лишь в автоколебательном режиме.

Отсюда следуют интересные результаты, касающиеся условий сосуществования популяций.

1. Введение в сообщество хищника может обеспечить устойчивое сосуществование конкурирующих видов жертвы, невозможное в отсутствие хищника. Сходный результат был получен В. В. Алексеевым [4] при анализе систем с ограничением по массе.

2. Режим сосуществования всех трех популяций может быть либо глобально устойчивым, либо иметь в фазовом пространстве границу области притяжения (триггерность).

3. Сосуществование всех трех видов может происходить в стационарном или автоколебательном режиме в отсутствие каких-либо специальных дестабилизирующих факторов (в силу автономных свойств системы).

В системах, состоящих из хищника и двух жертв, при наличии внутривидовой конкуренции между жертвами при изменении параметров системы, возможны бифуркационные явления, приводящие к появлению квазистохастических режимов.

Примером такой системы, обладающей различными типами поведения в зависимости от соотношения параметров, является рассмотренная в работе [9] модель «хищник–две жертвы»:

$$\begin{aligned} \frac{du_1}{dt} &= u_1(\alpha_1 - u_1 - 6u_2 - 4v), \\ \frac{du_2}{dt} &= u_2(\alpha_2 - u_2 - u_1 - 10v), \\ \frac{dv}{dt} &= v(-1 + 0.25u_1 + 4u_2 - v). \end{aligned} \quad (10.13)$$

Здесь  $u_1, u_2$  — безразмерные численности жертв,  $v$  — безразмерная численность хищников,  $\alpha_1, \alpha_2$  — параметры, соответствующие скоростям роста численностей жертв.

В такой системе наряду с устойчивым состоянием равновесия возможны колебательные изменения численностей всех трех видов. В некоторой области параметров в системе имеется предельный цикл сложной формы.

При уменьшении  $\alpha_2$  наблюдается серия последовательных удвоений цикла (рис. 10.10а–в). В некотором диапазоне значений  $\alpha_2$  из результатов численного эксперимента видно, что траектория системы полностью заполняет некоторый фазовый объем. При этих значениях параметров поведение системы неотличимо от случайного, т. е. является квазистохастическим (рис. 10.10г). Притягивающая область в фазовом пространстве является странным аттрактором.

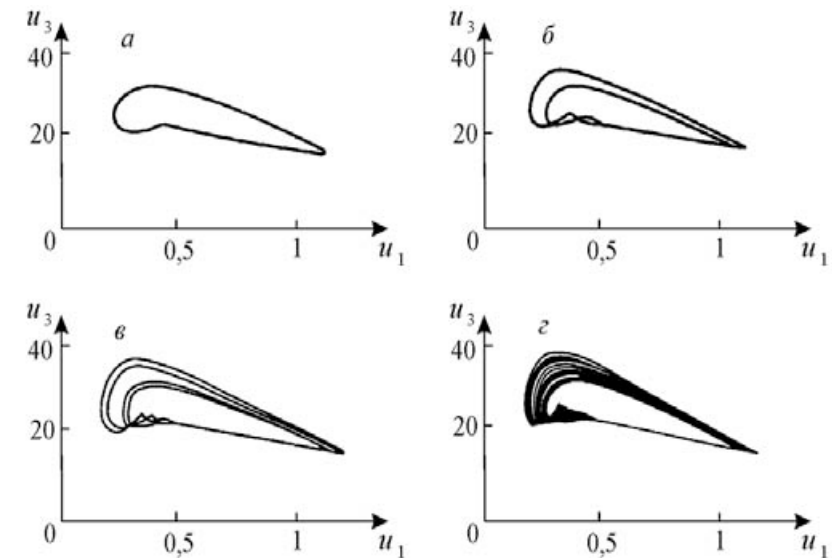


Рис. 10.10. Система (10.13), описывающая взаимодействие трех видов: хищник–две жертвы [9]. При уменьшении параметра скорости роста первой жертвы происходит усложнение траектории (последовательное удвоение предельного цикла рис. а–в; колебательная динамика переходит в квазистохастическую (г)).

Модельному режиму, изображенному на рис. 10.10г, соответствуют наблюдаемые в природе нерегулярные квазистохастические изменения численностей животных.

**Системы с фиксированным количеством вещества**



**Алексеев Вячеслав Викторович** (1940-2007) — русский советский физик, эколог, геофизик, специалист в области популяционной динамики, экологии, возобновляемых источников энергии.

При моделировании динамики численности видов в замкнутых экосистемах продуктивным оказался подход, когда переменными, входящими в уравнения, являются не биомассы видов, а общие массы того или иного вещества, содержащегося в организмах каждого вида. Такой подход, позволяющий учесть замкнутость системы по массе, впервые предложен В. В. Алексеевым в 1976 году, и в настоящее время широко используется в имитационном моделировании экосистем.

Рассмотрим циркуляцию вещества в системе, состоящей из растений-продуцентов ( $M_1^{(i)}$ ), опада ( $M_2^{(i)}$ ), редуцентов ( $M_3^{(i)}$ ), минерализующих спад, и почвы ( $M_n$ ). Здесь верхний индекс ( $i$ ) обозначает номер трофической пирамиды (рис. 10.11). Перечеркнутыми стрелками обозначены потоки вещества, определяемые процессом отмирания живых организмов. Скорости этих процессов считаются пропорциональными биомассе соответствующих видов (линейные члены в уравнениях). Простыми стрелками обозначены потоки вещества, обусловленные активными взаимодействиями живых организмов друг с другом и с неживым веществом. Интенсивности этих потоков (следуя гипотезам Вольтерра, лекция 8) пропорциональны вероятности встречи особей разных видов друг с другом, т. е. произведению масс вещества, заключенного в каждом из взаимодействующих блоков системы (билинейные члены в уравнениях).

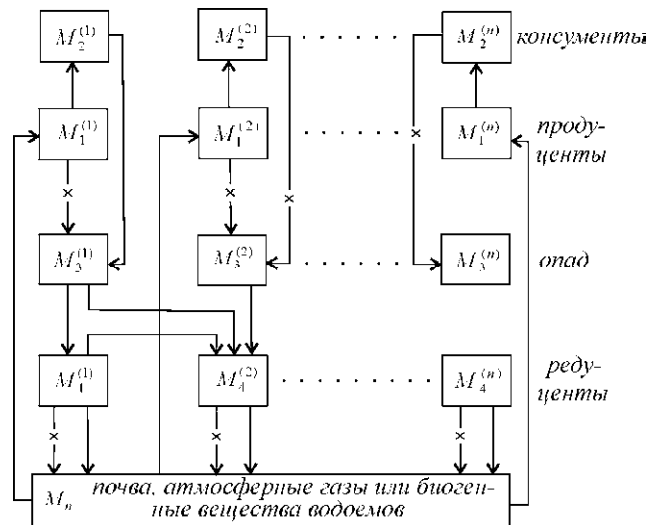


Рис. 10.11. Схема потоков вещества по трофическим пирамидам в замкнутой экосистеме.

Резервуар минеральных питательных веществ  $M_n$  будет общим для  $n$  трофических пирамид, причем между видами на разных трофических уровнях могут осуществляться всевозможные взаимодействия. Чтобы не загромождать схему, на рис. 10.11 указаны лишь некоторые из потоков вещества между компонентами системы.

Система уравнений, описывающая потоки вещества, приведенные на рис. 10.10, имеет вид

$$\begin{aligned} \frac{dM_1^{(i)}}{dt} &= -\varepsilon_1^{(i)} M_1^{(i)} + \gamma_1^{(i)} M_1^{(i)} M_n, \\ \frac{dM_2^{(i)}}{dt} &= -\varepsilon_1^{(i)} M_1^{(i)} - \sum_{k=1}^n \gamma_2^{(ik)} M_2^{(i)} M_3^{(k)}, \\ \frac{dM_3^{(i)}}{dt} &= -\varepsilon_3^{(i)} + \sum_{k=1}^n \gamma_3^{(ik)} M_2^{(i)} M_3^{(k)}, \\ \frac{dM_n}{dt} &= \sum_{i=1}^n \left[ \varepsilon_3^{(i)} M^{(i)} + \sum_{k=1}^n (\gamma_2^{(ik)} - \gamma_3^{(ik)}) M_2^{(i)} M_3^{(k)} - \gamma_1^i M_1^{(i)} M_n \right]. \end{aligned} \tag{10.14}$$

Здесь верхние индексы указывают номер трофической пирамиды, а нижние — номер трофического уровня, которому принадлежит соответствующий вид. Все  $\varepsilon$  и  $\gamma$  — положительные числа;  $\varepsilon_1^{(i)}$  и  $\varepsilon_3^{(i)}$  — коэффициенты естественной смертности продуцентов и редуцентов  $i$ -й пирамиды,  $\gamma_1^{(i)}$  и  $\gamma_3^{(i)}$  — коэффициенты роста продуцентов и редуцентов  $i$ -й пирамиды.

В системе (10.14) сохраняется общая масса компонентов. Действительно, сложив уравнения (10.14), получим

$$M_n + \sum_{j=1}^3 \sum_{i=1}^n M_j^{(i)} = \text{const.}$$

В моделях сложных биогеоценозов как замкнутых по массе систем могут существовать не только устойчивые стационарные состояния. В отличие от систем Вольтерра, в моделях систем, замкнутых по массе, не может быть негрубых особых точек типа центр. Зато появляются широкие возможности для существования автоколебательных и триггерных режимов, по-видимому, наиболее соответствующих природным ситуациям.

Еще более осложняется система при учете того факта, что незаменимых компонентов питания, необходимых живым организмам, много. В процессе жизнедеятельности может происходить такое перераспределение вещества в питательной среде, что процесс роста попеременно ограничивается разными биогенами. На примере замкнутой системы из двух видов водорослей и двух лимитирующих биогенов показано, что конкурентные отношения в такой системе достаточно сложны. Например, здесь существует область параметров с колебательным изменением переменных, а также области, имеющие вид двойных и тройных триггеров, причем исход конкуренции зависит от начальных плотностей популяций.



В системах с фиксированным количеством вещества могут возникать также хаотические режимы. Результаты о зарождении таких режимов и их свойствах получены в работах В. В. Алексеева и А. Ю. Лоскутова для 4-видовой системы, состоящей из двух хищников и двух жертв [6]. В более ранних работах В. В. Алексеевым [4] были предложены модели замкнутых по веществу сообществ, в которых насыщение процессов выражается в форме Моно. Для сообщества из  $N$  пар хищник–жертва такая модель запишется в виде

$$\begin{aligned} \frac{dM_1^i}{dt} &= \varepsilon_1^i M^i + \gamma_1^i \frac{M_1^i M_2^1}{1 + a^i M_1^i} + \beta^i \frac{M_1^i M_0}{1 + b^i M_0}, \\ \frac{dM_2^i}{dt} &= -\varepsilon_2^i M_2^i + \gamma_2^i \frac{M_1^i M_2^i}{1 + a^i M_1^i}, \quad 1, \dots, N, \\ \sum_{i=1}^N (M_1^i + M_2^i) + M_0 &= M = \text{const}. \end{aligned} \quad (10.15)$$

Здесь  $i$  — номер трофической пирамиды,  $M_1^i$  — биомасса (масса лимитирующего вещества)  $i$ -й жертвы,  $M_2^i$  — биомасса  $i$ -го хищника. Взаимодействие между трофическими парами осуществляется на уровне потребления общего ресурса  $M_0$ . В случае двух пар систему можно представить в виде

$$\begin{aligned} dx_k / dt &= f_k(x), \quad k = 1, \dots, 4, \quad x = \{x_1, x_2, x_3, x_4\}; \\ f_1(x) &= x_1 \left\{ -\frac{\delta\beta}{b} - \gamma_1 \frac{x_2}{1 + ax_1} + \beta \frac{M}{1 + bM_0} \right\}, \\ f_2(x) &= \gamma_2 x_2 \left( -\frac{\alpha}{a} + \frac{x_2}{1 + ax_1} \right), \\ f_3(x) &= x_3 \left( -\frac{\delta'\beta'}{b'} - \gamma_1 \frac{x_4}{1 + a'x_3} + \beta \frac{M_0}{1 + b'M_0} \right), \\ f_4(x) &= \gamma_2' x_4 \left( -\frac{\alpha'}{a'} + \frac{x_2}{1 + a'x_3} \right). \end{aligned} \quad (10.16)$$

Здесь  $x_1, x_2$  — биомассы жертв первой и второй пары,  $x_3, x_4$  — биомассы хищников первой и второй пары. От рассмотренных выше моделей в обыкновенных дифференциальных уравнениях, имеющих области хаотического поведения, системы (10.15), (10.16) отличаются неполиномиальным заданием правых частей уравнений. Фазовым пространством систем является 4-мерный положительный конус. Показано, что стохастическое движение стационарно и обладает сплошным спектром; в отличие от регулярного движения оно обладает положительной энтропией Колмогорова. Это означает, что система быстро «забывает» начальные условия.

В моделях типа (10.15), (10.16) обнаружена следующая последовательность перехода к квазистохастическому режиму: устойчивая особая точка — устойчивый предельный цикл — двумерный инвариантный тор — хаотичность.

На основании численных расчетов установлено, что хаотическое множество локально имеет вид произведения канторова множества на отрезок. Это фрактальное множество занимает промежуточное положение между гладкой линией и гладкой поверхностью, т. е. его фрактальная размерность дробная. Границы зон динамической стохастичности в пространстве параметров очень изрезаны (рис. 10.12).

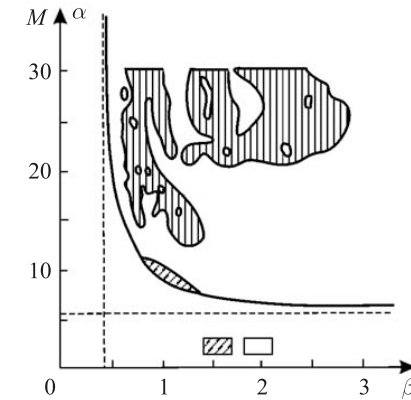


Рис. 10.12. Области стохастичности (штриховка) для системы (10.15): два хищника — две жертвы [6].

При наложении шумов на систему (а в реальности такие случайные воздействия на систему всегда присутствуют) границы будут размываться, и общий объем хаотических областей увеличится. Поэтому при биологической трактовке моделей таких систем не следует придавать большого значения точным величинам параметров на границах областей стохастичности. Гораздо больший интерес представляет вопрос, насколько велик общий объем таких параметрических областей и имеют ли параметры значения, близкие к реальным.

## ПРИЛОЖЕНИЕ К ЛЕКЦИИ 10

### Примеры фрактальных множеств

Мы говорили о том, что странные аттракторы имеют фрактальную структуру. Относительно определения фрактала до сих пор ведутся споры. Однако все эти определения включают в себя представление о том, что *фракталом называется структура, состоящая из частей, которые в каком-то смысле подобны целому*.



**Хаусдорф Феликс** (Hausdorff Felix, 1868–1942) — немецкий математик, один из основоположников современной топологии. Ввел и впервые исследовал важные в топологии понятия хаусдорфова пространства (1914), топологического предела, частично упорядоченного множества, хаусдорфовой размерности (1919). Внес большой вклад в теорию множеств, функциональный анализ, теорию топологических групп и теорию чисел. Как писатель известен под псевдонимом Поль Монгре (Paul Mongré).



**Мандельброт Бенуа** (Benoit Mandelbrot, род. 1924) — французский и американский математик. Основатель и ведущий исследователь в области фрактальной геометрии. Работал в области лингвистики, теории игр, экономики, авиации, географии, физиологии, астрономии, физики. Придумал понятие «фрактал» (от латинского fractus, означающего «сломаный, разбитый»). См. Б. Мандельброт «Фрактальная геометрия природы» [17].

Измерение длины, площади или объема такого типа объектов представляет значительные трудности. Классическим примером фрактальной линии является береговая линия Норвегии [23].

Для измерения этой изрезанной линии можно воспользоваться штанген-циркулем с раствором  $\delta$  и измерять длину в количестве отрезков. Тогда длина береговой линии будет равна произведению числа отрезков на длину одного отрезка  $L = N(\delta)\delta$ . При этом чем меньше будет раствор циркуля (подробнее измерение), тем больше будет полученная длина.

Другой способ — воспользоваться квадратными ячейками с размером  $\delta \times \delta$ , которыми мы будем покрывать эту кривую. Число  $N(\delta)$  ячеек, необходимых для того чтобы покрыть береговую линию на карте, приближенно равно числу шагов, за которое можно обойти по карте береговую линию с циркулем раствором  $\delta$ . Однако чем более подробным будет измерение (меньше площадь одной ячейки), тем меньше будет полученная общая площадь. При уменьшении  $\delta$  ( $\delta \rightarrow 0$ ) измеренная длина береговой линии не стремится к постоянному значению, как это было бы для обычной гладкой кривой, но хорошо описывается формулой

$$L(\delta) = a\delta^{1-D}. \quad (\text{П.1})$$

Для обычной кривой множитель  $a$  равен сумме длин отрезков,  $a = L_N$ , а показатель  $D$  равен единице. Но для береговой линии Норвегии  $D \sim 1,52$ . Показатель  $D$  называется *размерностью Хаусдорфа–Безиковича, или фрактальной размерностью*.

По определению основателя науки о фракталах Бенуа Мандельброта, «фракталом называется множество, размерность Хаусдорфа–Безиковича которого строго больше его топологической размерности».

Фракталы можно рассматривать как множества точек, вложенные в пространство. Например, множество точек, образующих линию в обычном евклидовом пространстве ( $E = 3$ ) имеет топологическую размерность  $D_t = 1$  и фрактальную размерность  $D = 1$ . Линия, согласно определению Мандельброта, не фрактальна. Аналогично, множество точек, образующих поверхность в евклидовом пространстве, имеет топологическую размерность  $D_t = 2$  и фрактальную размерность  $D = 2$ . Обычная поверхность не фрактальна независимо от того, насколько она сложна. Однако существуют множест-

ва, для которых топологическая и фрактальная размерности не совпадают. Это имеет место в случае, когда при последовательном уменьшении измеряющего элемента длина кривой не стремится к определенному пределу. Например, существуют кривые, закрученные так сильно, что длина их окажется бесконечной, или поверхности, изогнутые столь причудливым образом, что они занимают все пространство.

Фрактальная размерность  $D$  кривых, подобных береговой линии, заключена в интервале от 1 до 2, фрактальная размерность существенно пространственных объектов – облаков – от 2 до 3.

Вот некоторые примеры фрактальных множеств, предложенных математиками.

### Кривая Коха

Пример предложен Хельге фон Кохом в 1904 году. Построение, представленное на рис. П.1, начинается ( $n = 0$ ) с отрезка прямой длиной  $L(1) = 1$ . Отрезок делится на три части, средняя часть вынимается, вместо нее встраиваются две стороны равностороннего треугольника, длиной  $1/3$  каждая. В результате получаем кривую первого поколения ( $n = 1$ ) из четырех прямолинейных звеньев, каждое длиной по  $1/3$ . Длина кривой первого поколения составляет величину  $L(1/3) = 4/3$ . Следующее поколение получается при замене каждого прямолинейного звена уменьшенным образующим элементом. В результате получим кривую второго поколения ( $n = 2$ ), состоящую из  $N = 4^2 = 16$  звеньев. Каждое звено имеет длину  $\delta = 3^{-2} = 1/9$ . Длина кривой второго поколения равна  $L(1/9) = (4/3)^2 = 16/9$ . Заменяя все звенья предыдущего поколения кривой уменьшенным образующим элементом (треугольником без нижней стороны) получаем новое поколение кривой. Кривые для трех поколений представлены на рис. П.1. Кривая  $n$ -ного поколения при любом конечном  $n$  называется *предфракталом*.

Получим выражение для величины размерности  $D$ . Длина предфрактала зависит от номера поколения и для  $n$ -го поколения определяется формулой

$$L(\delta) = (4/3)^n.$$

Длина каждого звена составляет  $\delta = 3^{-n}$ . Отсюда число поколений  $n$  можно представить в виде

$$n = -\ln \delta / \ln 3.$$



**фон Кох Нильс Фабьян Хельге** (von Koch Niels Fabian Helge, 1870–1924) — шведский математик, автор основополагающих работ по теории чисел.

Длина предфрактала запишется в виде

$$L(\delta) = (4/3)^n = \exp\left(-\frac{\ln \delta (\ln 4 - \ln 3)}{\ln 3}\right) = \exp\left(\ln \delta \left(1 - \frac{\ln 4}{\ln 3}\right)\right). \quad (\text{П.2})$$

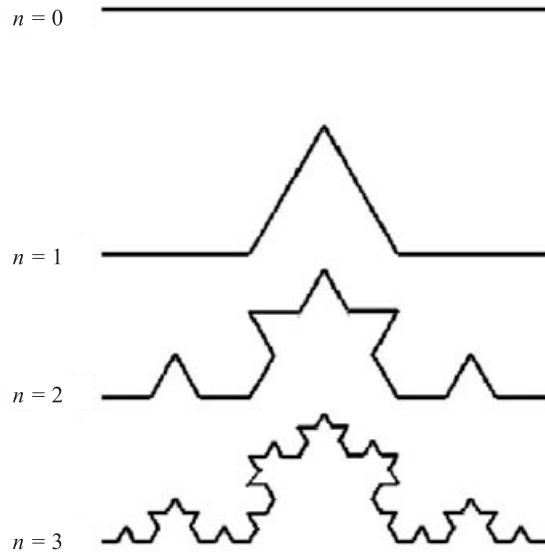


Рис. П. 1. Кривая Коха. Первые четыре шага построения.

Сравнивая формулу (П.2) с формулой (П.1), получим выражение для фрактальной размерности кривой Коха:

$$D = \ln 4 / \ln 3 \sim 1.2628.$$

На каждой стадии построения предфракталы Коха могут быть растянуты в линию, поэтому топологическая размерность триадной кривой Коха  $D_t = 1$ . Таким образом, *кривая Коха* — *фрактальное множество с фрактальной размерностью*  $D = \ln 4 / \ln 3$ .



**Серпінский Вацлав Франциск** (Sierpiński Waclaw Franciszek, 1882–1969) — польский математик. Основные труды посвящены теории множеств, теории чисел, теории функций, топологии.

### Треугольник Серпинского

Сходным образом строятся фрактальные салфетка и ковер Серпинского, изображенные на рис. П2, П3.

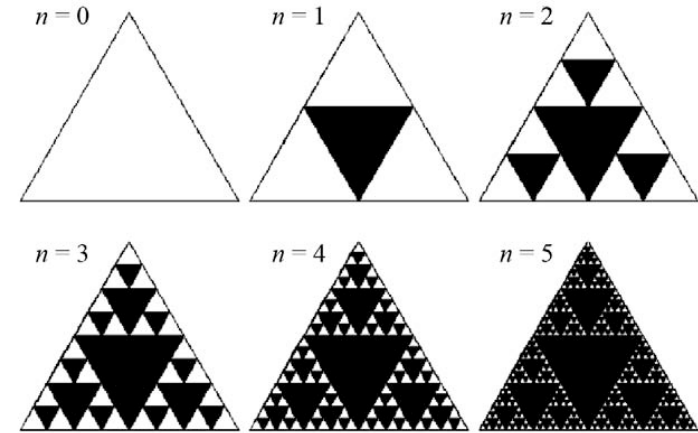


Рис. П. 2. Построение треугольной салфетки Серпинского. Начальный элемент — треугольник со всеми внутренними точками. Образующий элемент исключает из него центральный треугольник. На рисунке показаны пять поколений предфракталов. Фрактальное множество получается в пределе при бесконечно большом числе поколений и имеет фрактальную размерность  $D = \ln 3 / \ln 2 = 1.58\dots$

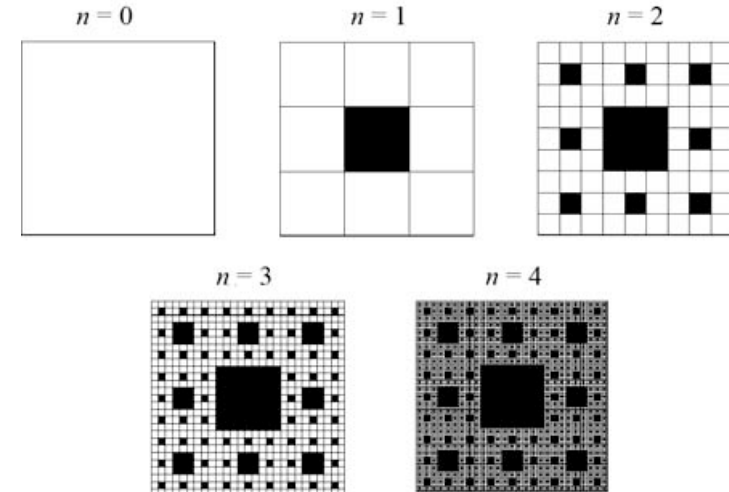


Рис. П. 3. Построение ковра Серпинского. Начальный элемент — черный квадрат со стороной, равной 1. Из него вырезается белый квадрат со стороной, равной 1/3. Далее из каждого черного квадрата вырезается снова белый квадрат, со стороной, равной 1/3 стороны черного квадрата. На рисунке показаны четыре поколения предфракталов. Размерность подобия  $D = \ln 8 / \ln 3 = 1.89\dots$

### Канторово множество

Канторово множество названо в честь великого математика Георга Кантора, открывшего его в 1883 году. Построение кривой Коха можно рассматривать как процесс добавления к отрезку все более мелких деталей. Построение канторова множества сводится к выбрасыванию из первоначального отрезка все более мелких отрезков (рис. П4).



Рис. П. 4. Канторово множество.

Построение начинается с отрезка длины 1, который делится на 3 равные части. Затем средняя часть изымается. Число отрезков станет 2, а их полная длина уменьшится до 2/3. Затем процесс повторяется на каждом из оставшихся отрезков. На каждом этапе отбрасывание средней трети удваивает число отрезков и уменьшает общую длину на одну треть. В пределе полная длина канторова множества стремится к нулю, а его фрактальная размерность, которую можно вычислить по аналогии с формулой (П.2), составит



**Кантор Георг** (Cantor Georg Ferdinand Ludwig Philipp, 1845-1918) — великий немецкий математик, родившийся в России. Создатель теории множеств, ставшей краеугольным камнем в математике. Кантор ввел понятие взаимно-однозначного соответствия между элементами множеств, дал определения бесконечного и вполне упорядоченного множеств и доказал, что действительных чисел «больше», чем натуральных.

$$D = \ln 2 / \ln 3 \sim 0.63092. \tag{П.3}$$

Реальные системы, имеющие фрактальную структуру, имеют конечную массу. Пример распределения массы в фрактальном множестве дает *канторов стержень*. Будем считать первоначальным элементом не единичный отрезок, а стержень из какого-либо материала с плотностью  $\rho_0$ . Исходный стержень имеет длину  $l_0 = 1$  и, следовательно, массу  $\mu_0 = 1$ .

Разрезаем стержень на две половины равной массы  $\mu_1 = \mu_2 = 1/2$ , которые затем в результате ковки укорачивают до длины  $l_1 = 1/3$  (одинаковой для обеих половин). В результате такой обработки плотность возрастает до  $\rho_0 = \mu_1/l_1 = 3/2$ . Повторяя процедуру, получим в  $n$ -м поколении  $N = 2^n$  стержней, каждый из которых имеет длину  $l_i = 3^{-n}$  и массу  $\mu_i = 2^{-n}$  при

$i = 1, \dots, N$  — номер стержня. При этом общая масса в ходе обработки сохраняется, поэтому

$$\sum_{i=1}^N \mu_i = 1.$$

Мандельброт сравнивает этот процесс со свертыванием молока, когда первоначально равномерное распределение массы в результате разбивается на множество мелких областей с высокой плотностью. На рис. П.5 изображен вариант триадного канторова стержня.

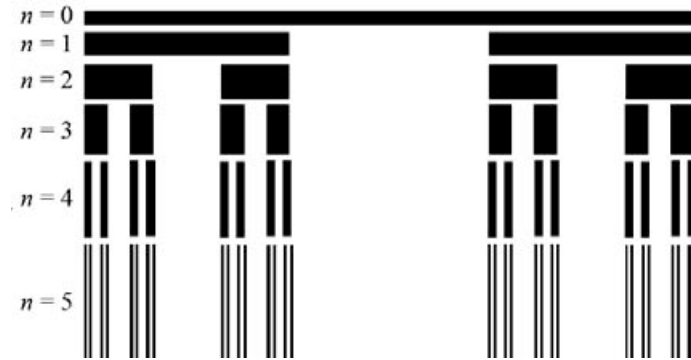


Рис. П. 5. Триадный канторов стержень. Высота стержня в  $n$ -м поколении пропорциональна его плотности.

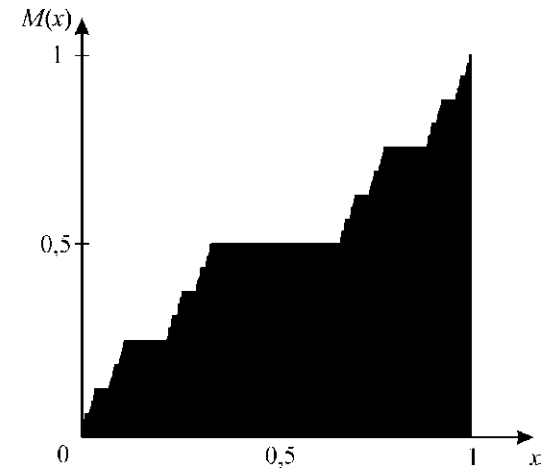
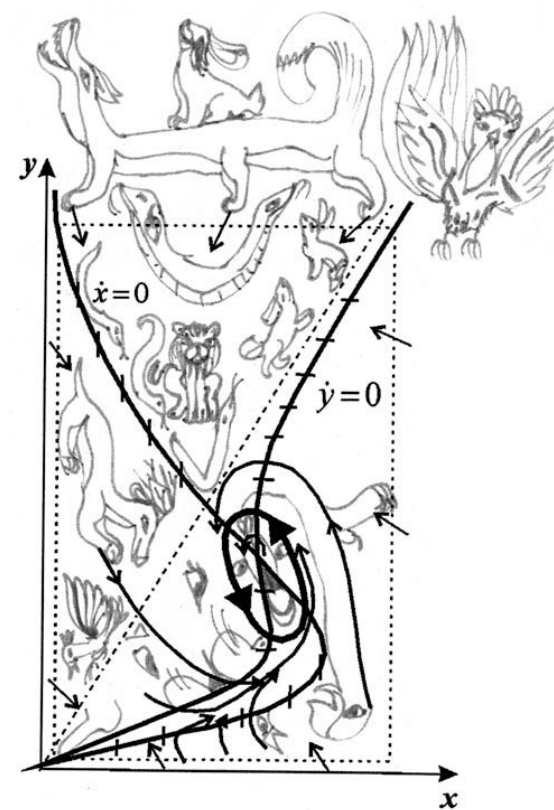


Рис. П. 6. Масса канторова стержня как функция координаты. Объект называется *чертовой лестницей* (devil's staircase).

**Литература к лекции 10**

1. Lorenz E. N. Deterministic non-periodic flow. *J. Atmos. Sci.* 20: 131–141, 1963.
2. Rossler O. E. An equation for continuous chaos. *Phys. Lett. A* 57(5): 397–398, 1976.
3. von Koch H. Une méthode géométrique élémentaire pour l'étude de certaines questions de la théorie des courbes planes. *Acta Mathematica* 30: 145–174, 1906.
4. Алексеев В. В. Динамические модели водных биоценозов. *Человек и биосфера* 1: 1–137, 1976.
5. Алексеев В. В., Крышев И. И., Сазыкина Т. Г. Физическое и математическое моделирование экосистем. СПб, Гидрометеиздат, 1992.
6. Алексеев В. В., Лоскутов А. Ю. О возможности управления системой со странным аттрактором. В кн.: Израэль Ю. А. (Ред.) Проблемы экологического мониторинга и моделирования экосистем, т. 8. Л., Гидрометеиздат, 1985.
7. Анищенко В. С. Сложные колебания в простых системах. М., Наука, 1990.
8. Анищенко В. С., Вадивасова Т. Е., Астахов В. В. Нелинейная динамика хаотических и стохастических систем. Саратов, Издательство Саратовского государственного университета, 1999.
9. Апонина Е. А., Апонин Ю. М., Базыкин А. Д. Анализ сложного динамического поведения в модели хищник–две жертвы. В кн.: Израэль Ю. А. (Ред.) Проблемы экологического мониторинга и моделирования экосистем, т. 5, с. 163–180. Л., Гидрометеиздат, 1982.
10. Базыкин А. Д. Математическая биофизика взаимодействующих популяций. М., Наука, 1985.
11. Базыкин А. Д. Нелинейная динамика взаимодействующих популяций. М.–Ижевск, ИКИ–РХД, 2003.
12. Базыкин А. Д., Березовская Ф. С., Буриев Т. И. Динамика системы «хищник–жертва» с учетом эффектов насыщения и внутривидовой конкуренции. В кн.: Факторы разнообразия в математической экологии и популяционной генетике, с. 6–33. Пушино, ОНТИ НЦБИ АН СССР, 1980.
13. Базыкин А. Д., Хибник А. И., Апонина Е. А., Нейфельд А. А. Модель эволюционного возникновения диссипативной структуры в экологической системе. В кн.: Факторы разнообразия в математической экологии и популяционной генетике, с. 33–47. Пушино, ОНТИ НЦБИ АН СССР, 1980.
14. Буриев Т. И., Базыкин А. Д. Динамика системы «хищник–жертва» с учетом эффектов насыщения и внутривидовой конкуренции. В кн.: Вопросы качественной теории дифференциальных уравнений, с. 31–38. Самарканд, СамГУ, 1980.
15. Кольцова Э. М., Гордеев Л. С. Методы синергетики в химии и химической технологии. М., Химия, 1999.
16. Малинецкий Г. Г., Потапов А. Б. Современные проблемы нелинейной динамики. М., Эдиториал УРСС, 2000.
17. Мандельброт Б. Фрактальная геометрия природы. М.–Ижевск, ИКИ–РХД, 2002.
18. Пайтген Х.-О., Рихтер П. Х. Красота фракталов. М., Мир, 1993.
19. Пуанкаре А. О науке. М., Наука, 1990.
20. Ризниченко Г. Ю., Рубин А. Б. Математические модели биологических продукционных процессов. М., Издательство МГУ, 1993.
21. Синай Я. Г. Теория фазовых переходов: Строгие результаты. М.–Ижевск, ИКИ–РХД, 2001.
22. Тарасевич Ю. Ю. Математическое и компьютерное моделирование: Дифференциальные модели. Стохастические и детерминистические модели. М., Эдиториал УРСС, 2001.
23. Феддер Е. Фракталы. М., Мир, 1991.
24. Шредер М. Фракталы. Хаос. Степенные законы: Миниатюры из бесконечного рая. М.–Ижевск, ИКИ–РХД, 2005.
25. Шустер Г. Детерминированный хаос. М., Мир, 1988.

## МОДЕЛИРОВАНИЕ МИКРОБНЫХ ПОПУЛЯЦИЙ



*Микробные популяции как объект моделирования и управления. Непрерывная культура микроорганизмов. Модель Моно. Микроэволюционные процессы в микробных популяциях. Возрастные распределения. Двухвозрастная модель. Непрерывные возрастные распределения.*

Микробиология является одной из областей современной биологии, где математическое моделирование стало действенным средством научного исследования. Более того, математические модели прочно вошли в практику биотехнологического производства микроорганизмов как инструмент управления биотехнологическими процессами. Мы остановимся на моделях, которые не только лежат в основе моделей микробиологических систем, но являются базовыми моделями всей математической биологии, в том числе используются в популяционной динамике, при моделировании иммунных и других процессов.

В большинстве своем микроорганизмы — одноклеточные организмы, они имеют высокое отношение поверхности к объему и поэтому высокие интенсивности обмена с окружающей средой. С этим связаны:

- высокие скорости размножения микроорганизмов,
- большой прирост биомассы,
- высокая скорость роста микробных популяций,
- высокая скорость микроэволюционных процессов в микробных сообществах.

Все это делает микробные популяции чрезвычайно привлекательными как в практическом отношении для биотехнологии, так и в качестве научного объекта для изучения популяционных и эволюционных процессов.

Для математического описания микробных популяций обычно используют аппарат обыкновенных дифференциальных уравнений. В отношении микробиологических систем такое описание гораздо более обосновано, чем применительно к наземным и водным высшим организмам. Из-за многочисленности микробных популяций к ним применимо понятие концентрации.

Действительно, даже в лабораторных исследованиях, *in vitro* приходится иметь дело с количеством особей порядка  $10^{10}$  и выше. В большом промышленном ферментере могут одновременно жить  $10^{16}$ – $10^{17}$  дрожжевых клеток.

Напомним, что отклонение численности от средних значений, вызванное случайными обстоятельствами, пропорционально  $\frac{1}{\sqrt{N}}$ , где  $N$  — численность популяции. Таким образом, для многочисленных популяций можно строить модель в терминах средних численностей, или концентраций.

Второй фактор — относительная однородность культуры микроорганизмов в объеме культиватора. Это позволяет пренебречь пространственными эффектами.

Для управления биотехнологическим процессом необходимо:

- сформулировать модель, описывающую рост управляемой культуры микроорганизмов,
- указать параметры, по которым производится управление,
- определить цель, которая при этом преследуется.

Например, целью может быть максимальная скорость роста культуры, или получение максимальной биомассы в течение всего срока выращивания, или минимизация времени выхода культиватора на стационарный режим работы. В зависимости от этого должна быть математически сформулирована соответствующая целевая функция. Нахождение значений управляющих параметров, которые позволяют достичь экстремума этой целевой функции, и составляют задачу управления.

### Непрерывные культуры микроорганизмов

Характерная кривая роста микроорганизмов приведена на рис. 11.1.

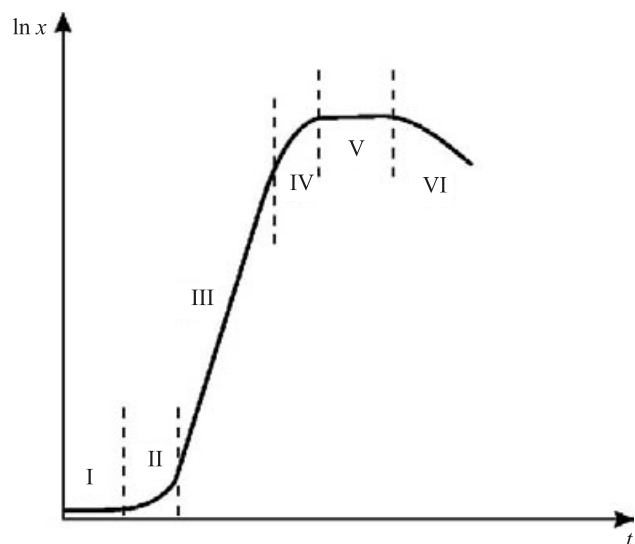


Рис. 11.1. Кривая роста микроорганизмов при периодическом культивировании: I — лаг-фаза; II — фаза ускорения роста; III — фаза экспоненциального роста; IV — фаза замедления роста; V — фаза стационарная; VI — фаза отмирания культуры.

Процессы культивирования разделяют на *периодические* и *непрерывные*. При периодическом режиме в культиватор одновременно закладывают все необходимое для роста микроорганизмов (субстраты) и некоторую «затравку» биомассы, после чего популяция микроорганизмов растет и развивается по своим законам. В некоторый момент времени производится изъятие биомассы. Затем процесс повторяется. Таким образом, снятие урожая производится периодически, и каждый раз популяция проходит через все стадии роста.

*Непрерывные культуры микроорганизмов* — это культуры, в которые все время добавляется питательная среда, а часть содержимого, в том числе живые организмы — биомасса — постоянно удаляется. Эти условия имитируют естественные проточные системы. Однако в отличие от естественных систем, условия среды и развития микроорганизмов в установках непрерывного культивирования в лабораториях и на промышленных предприятиях находятся под контролем и могут быть стабилизированы. Это позволяет проводить эксперименты с культурами микроорганизмов по изучению популяционных законов развития видов и их сообществ, наблюдать процессы микроэволюции.

Для микроорганизмов, особенно автотрофных бактерий и дрожжей, условия выращивания довольно просты. Их выращивают в жидкой среде, представляющей собой раствор солей и простых органических соединений. Культуру содержат при постоянной температуре и перемешивают, причем из резервуара в нее постоянно поступает стерильная среда (рис. 11.2).

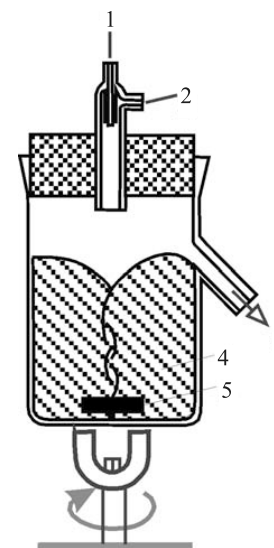


Рис. 11.2. Схема устройства для непрерывного культивирования микроорганизмов:

- 1 — регулятор,
- 2 — поступление субстрата,
- 3 — отток (вымывание) смеси субстрата и биомассы,
- 4 — культура внутри культиватора,
- 5 — мешалка.

При построении моделей в микробиологии в качестве равноправных переменных используют как концентрации микроорганизмов, так и концентрации различных растворимых органических и неорганических веществ: субстратов,



ферментов, продуктов. В микробиологии общепринят эмпирический подход к построению моделей. Из всех факторов, влияющих на рост клетки, выбирают лимитирующий и опытным путем находят зависимость скорости роста от его концентрации. Особый класс составляют задачи, где в процессе роста происходит смена лимитирования.

В общем виде кинетика концентрации клеток в непрерывной культуре описывается уравнением

$$\frac{dx}{dt} = x(\mu - \nu). \quad (11.1)$$

Здесь  $x$  — концентрация клеток в культиваторе;  $\mu$  — функция, описывающая размножение популяции, может зависеть от концентрации клеток  $x$ , концентрации субстрата (обычно обозначается  $S$ ), температуры, pH среды и прочих факторов;  $\nu$  — скорость вымывания.

В хорошо перемешиваемой культуре скорость вымывания зависит только от скорости протока. Если объем культиватора равен  $V$ , а скорость притока  $f$ , но величина, называемая разбавлением, определяется как  $D = f/V$ , и тогда скорость вымывания микроорганизмов из культиватора равна

$$\nu = -D. \quad (11.2)$$

Без учета вымывания клеток рост биомассы описывается уравнением

$$\frac{dx}{dt} = x(\mu). \quad (11.3)$$

При неограниченных ресурсах питательных веществ величина  $\mu$  постоянна, и уравнение (11.3) описывает экспоненциальный рост популяции клеток. Если же какие-либо причины начинают лимитировать рост, величина  $\mu$  будет уменьшаться. Для микробиологических систем обычно величиной, лимитирующей рост, является концентрация субстрата. Наиболее распространенная форма записи, учитывающая насыщение скорости роста культуры по питательному субстрату, предложена Моно:

$$\frac{dx}{dt} = \frac{\mu_m S}{K_S + S} x. \quad (11.4)$$

Здесь  $\mu_m$  — максимальная скорость роста микроорганизмов при данных условиях;  $K_S$  — константа, численно равная концентрации субстрата, при которой скорость роста культуры равна половине максимальной. График функции величины скорости роста от концентрации субстрата приведен на рис. 11.3.

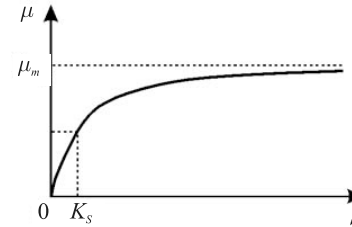


Рис. 11.3. График зависимости скорости роста от концентрации субстрата в соответствии с формулой Моно (11.4).

Вид уравнения Моно аналогичен формуле Михаэлиса–Ментен из ферментативной кинетики (см. лекцию 6). И это не только формальное сходство. В основе жизнедеятельности любой клетки лежат ферментативные процессы. Скорость роста биомассы в конечном счете определяется скоростью переработки лимитирующего субстрата ферментом узкого места в метаболической сети. Пусть концентрация фермента на единицу биомассы равна  $E_0$ . Тогда, по закону Михаэлиса, скорость переработки субстрата единицей биомассы определяется формулой

$$\frac{1}{x} \frac{dS}{dt} = - \frac{kE_0 S}{K_m + S}. \quad (11.5)$$

Здесь  $K_m$  — константа Михаэлиса,  $k$  — константа скорости реакции. Вся биомасса концентрации  $x$  обладает количеством фермента  $E_0 x$ , следовательно, суммарная скорость убыли субстрата равна

$$\frac{dS}{dt} = - \frac{kE_0 S x}{K_m + S}. \quad (11.6)$$

Предположим, что прирост биомассы пропорционален убыли субстрата:

$$\frac{dx}{dt} = - \frac{1}{\alpha} \frac{dS}{dt}. \quad (11.7)$$

Обозначив  $K_S = K_m$  и  $\mu_m = kE_0 \alpha$ , получим формулу (11.4).

В формулах (11.4) и (11.6) имеются важные различия. Формула Михаэлиса–Ментен (11.6) относится к отдельной ферментативной реакции, все входящие в нее константы выражаются через скорости соответствующих биохимических реакций. В формуле Моно (11.4) константы скоростей  $K_S$  и  $\mu_m$  являются эффективными величинами и определяются по эмпирической зависимости скорости роста культуры от концентрации питательного субстрата.

При моделировании конкретной культуры микроорганизмов часто нелегко выделить лимитирующий фактор. Здесь может играть роль соотношение коэффициентов растворимости различных веществ или проницаемости мембран клеток по отношению к этим веществам. Только специально поставленные эксперименты могут выделить управляющее звено — лимитирующий субстрат, который входит в формулу (11.4).

В стационарном состоянии процессы размножения популяции и вымывания должны быть уравновешены. При непрерывном культивировании подбором скорости протока можно стабилизировать скорость роста популяции в любой точке на восходящей ветви кривой роста популяции. Для этого применяются различные способы управления скоростью протока. Основное их свойство — обратная связь между приростом концентрации биомассы и удалением части популяции из ферментера. В различных культурах применяются разные физико-химические методы поддержания плотности культуры на разном уровне: турбидостатный, основанный на регулировании оптической плотности культуры, рН-статный для процессов, в которых имеется связь между приростом биомассы и изменениями рН, оксигенный — для аэробных микроорганизмов. Эти способы управления дают возможность поддерживать культуру в условиях нелимитированного роста, когда скорость прироста биомассы определяется лишь собственной генетически обусловленной способностью популяции к размножению. При этом достигаются очень высокие скорости, которые особенно важны при изучении микроэволюционных процессов. Например, бактерии могут размножаться в турбидостате со скоростью, соответствующей средней продолжительности поколения, — около 5 мин.

Для поддержания культуры в области нелимитированного роста требуются внешние регуляторы. В случае лимитирования роста внешним фактором, например, недостатком субстрата, стационарный режим работы культиватора устанавливается путем саморегуляции. Это имеет место в природных проточных системах и в наиболее распространенном типе непрерывных культиваторов — *хемостате*, где задается скорость разбавления культуры, или скорость протока.

Наиболее устойчиво работает хемостат в пределах скорости протока, малой по сравнению с максимальной удельной скоростью роста культуры. В области сравнимых значений этих величин система становится неустойчивой: малые колебания скорости протока могут приводить к заметным изменениям концентрации биомассы и даже к вымыванию культуры из культиватора. Теория хемостата впервые была разработана Моно [6] и Гербертом [3] и с той поры постоянно совершенствуется. Однако основы ее остались неизменными. На них мы и сосредоточим свое внимание.

### Модель Моно

При непрерывном перемешивании можно считать весь объем культиватора однородно заполненным, а концентрации субстрата и клеток в каждой точке культиватора — одинаковыми, и описывать поведение этих концентраций во времени с помощью системы обыкновенных дифференциальных уравнений:

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= \mu(S)x - D(x), \\ \frac{dS}{dt} &= DS_0 - \alpha \mu(S)x - DS, \\ \mu(S) &= \frac{\mu_m S}{K_m + S}. \end{aligned} \quad (11.8)$$

Здесь  $S$  — концентрация субстрата,  $x$  — концентрация клеток в культиваторе,  $S_0$  — концентрация субстрата, поступившего в культиватор,  $D$  — скорость протока (разбавления) культуры,  $\alpha^{-1}$  — «экономический коэффициент», показывающий, какая часть поглощенного субстрата идет на приращение биомассы.

Поясним смысл членов, входящих в правые части уравнений (11.8). В первом уравнении:  $\mu(S)x$  — прирост биомассы за счет поглощения субстрата,  $(-Dx)$  — отток биомассы из культиватора.

Во втором уравнении:  $(-\alpha\mu(S)x)$  — количество субстрата, поглощенного клетками культуры,  $DS_0$  — приток субстрата в культиватор,  $(-DS)$  — отток неиспользованного субстрата из культиватора.

Скорость роста биомассы предполагается зависящей только от концентрации субстрата в соответствии с формулой Моно (третье уравнение).

Исследуем тип стационарных режимов и переходных процессов в культиваторе, используя методы, изученные в лекциях 3–5.

Введем безразмерные концентрации, время и скорость протока

$$x' = \frac{\alpha x}{K_m}, \quad y = \frac{S}{K_m}, \quad y_0 = \frac{S_0}{K_m}, \quad t' = t\mu_m, \quad D' = \frac{D}{\mu_m} D.$$

Штрихи у новых переменных опустим. В новых переменных система имеет вид

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= \mu(y)x - Dx, \\ \frac{dy}{dt} &= -\mu(y)x + D(y_0 - y), \\ \mu(y) &= \frac{y}{1+y}. \end{aligned} \quad (11.9)$$

Найдем стационарные концентрации биомассы и субстрата. Подставим выражение для скорости роста  $\mu(y)$  в первое и второе уравнения (11.9). Приравняем правые части уравнений нулю:

$$\begin{aligned} \left(\frac{\bar{y}}{1+\bar{y}} - D\right)\bar{x} &= 0, \\ -\frac{\bar{y}}{1+\bar{y}}\bar{x} + D(y_0 - \bar{y}) &= 0. \end{aligned} \quad (11.10)$$

Система алгебраических уравнений (11.10) имеет два решения, следовательно, система дифференциальных уравнений (11.9) имеет два стационарных состояния

$$\bar{x}_1 = 0, \quad \bar{y}_1 = y_0; \quad (11.11)$$

$$\bar{x}_2 = y_0 - \frac{D}{1-D}, \quad \bar{y}_2 = \frac{D}{1-D}. \quad (11.12)$$

Примем во внимание, что безразмерная концентрация клеток  $x$  имеет смысл только при значениях  $x > 0$ , а безразмерная концентрация субстрата  $y$  ограничена сверху значением  $y_0 = S_0/K$  — концентрацией притекающего субстрата. Легко видеть, что ненулевое стационарное значение биомассы (11.12) имеет смысл только в случае, когда безразмерная скорость протока  $D$  меньше определенной величины:

$$D \leq \frac{y_0}{1 + y_0} = D_0. \quad (11.13)$$

Граничное значение скорости протока называется скоростью вымывания. В размерном виде величина скорости вымывания равна

$$D_0 = \frac{\mu_m S_0}{K_s + S_0}. \quad (11.14)$$

При скоростях протока, больших  $D_0$ , прирост биомассы не может компенсировать ее отток и культура полностью вымывается из культиватора.

Определим характер устойчивости стационарных состояний системы, используя метод линеаризации системы в окрестности стационарного состояния, рассмотренный в лекции 4.

Характеристический определитель системы (11.9) имеет вид

$$\begin{vmatrix} \mu(\bar{y}) - D - \lambda & \frac{\bar{x}}{(1 + \bar{y})^2} \\ -\mu(\bar{y}) & \frac{\bar{x}}{(1 + \bar{y})^2} - D - \lambda \end{vmatrix}. \quad (11.15)$$

Исследуем характер устойчивости режима вымывания — особой точки с координатами (11.11). В этом случае

$$\mu(y_0) = \frac{y_0}{1 + y_0} = D_0 \quad (11.16)$$

и характеристическое уравнение принимает вид

$$\begin{vmatrix} D_0 - D - \lambda & 0 \\ -D_0 & -D - \lambda \end{vmatrix} = 0. \quad (11.17)$$

Корни характеристического уравнения (11.17)

$$\begin{aligned} \lambda_1 &= -D, \\ \lambda_2 &= D_0 - D \end{aligned} \quad (11.18)$$

действительны и имеют различные знаки при  $D < D_0$ , т. е. при скоростях разбавления, меньших скоростей вымывания. При этом точка 1  $(0, y_0)$  неустойчива — седло.

Если же  $D > D_0$ , то оба корня отрицательны и особая точка (1) является устойчивым узлом. Этот режим называется *режимом вымывания*. Концентрация субстрата в культиваторе равна при этом концентрации поступающего субстрата  $S_0$ , а концентрация биомассы равна нулю. Если в такой культиватор заложить «затравку», микроорганизмы будут вымыты из культиватора, не успев размножиться.

Для особой точки (2) с координатами (11.12) корни характеристического уравнения (11.15) равны

$$\begin{aligned} \lambda_1 &= -D, \\ \lambda_2 &= -(D_0 - D)(1 + y_0)(1 - D). \end{aligned} \quad (11.19)$$

Напомним, что это ненулевое по биомассе состояние равновесия существует в положительном квадранте фазовой плоскости лишь при значениях скорости разбавления  $D < D_0$ . Так как

$$D_0 = \frac{y_0}{1 + y_0} < 1,$$

все три множителя, входящие в выражение для  $\lambda_2$  в (11.19), положительны. Следовательно,  $\lambda_2 < 0$  и точка (2) — устойчивый узел. Это и есть рабочее состояние проточного культиватора.

Фазовые портреты системы для двух значений скоростей протока  $D < D_0$  и  $D > D_0$  приведены на рис. 11.4 (а, б). Особая точка (1) с координатами  $x = 0$ ,  $y = y_0$  соответствует режиму вымывания, точка (2) — рабочему режиму непрерывного культиватора.

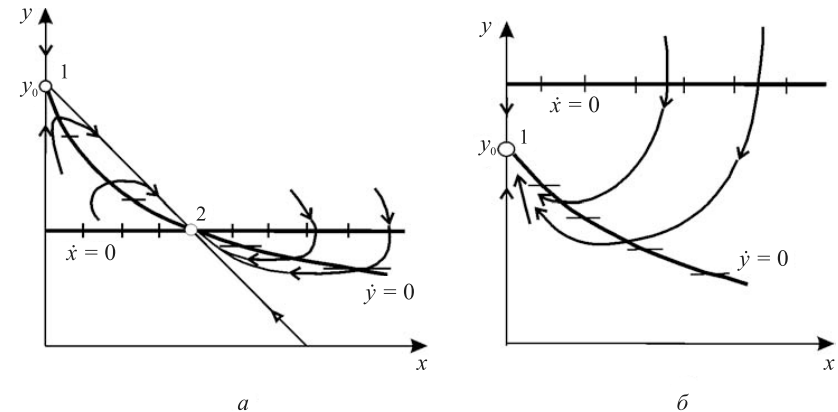


Рис. 11.4. Фазовые портреты системы (11.9): а)  $D < D_0$ , стационарный режим работы, б)  $D > D_0$ , режим вымывания.

Уравнение изоклины горизонтальных касательных получим, приравняв правую часть второго уравнения (11.9) нулю:

$$x = \frac{D(y_0 - y)(1 + y)}{y}, \quad (11.20)$$

Изоклины вертикальных касательных на рисунках 11.4: ось  $x = 0$  и прямая

$$y = \frac{D}{1 - D}. \quad (11.21)$$

В случае, когда  $D < D_0$ , главные изоклины (11.20) и (11.21) пересекаются в положительном квадранте и точка их пересечения является устойчивым узлом, а точка пересечения кривой (9.20) с осью  $x = 0$  — седлом (рис. 11.4 а)

В случае  $D > D_0$  главные изоклины (11.20) и (11.21) пересекаются вне положительного квадранта и устойчивым узлом будет особая точка (11.11), соответствующая режиму вымывания (рис. 11.4б).

Рассмотренная модель является упрощенной и для описания реальных процессов требует дополнений. Например, при больших концентрациях субстрата может оказывать ингибирующее действие, и тогда формулу для скорости роста следует записывать в виде

$$\mu(S) = \frac{\mu_m S}{K_m + S + AS^2}, \quad (11.22)$$

где  $A$  — константа субстратного ингибирования.

В системе, где существует такая зависимость скорости роста от субстрата, возможны триггерные режимы — наличие двух устойчивых стационарных состояний и зависимость стационарных значений концентраций субстрата и биомассы от начальных условий (от величины затравки и начальной концентрации биомассы).

На скорость роста биомассы может оказывать влияние концентрация продуктов метаболизма в среде, окружающей клетку. Тогда к двум уравнениям, описывающим динамику концентрации биомассы и субстрата в непрерывном процессе культивирования, следует добавить третье уравнение, выражающее динамику концентрации продуктов метаболизма  $P$ . При этом скорость роста биомассы будет зависеть как от концентрации субстрата, так и от концентрации продукта. Наиболее известную формулу такой зависимости предложил Иерусалимский:

$$\mu(S) = \frac{\mu_m S}{(K_m + S) + (K_p + P)}, \quad (11.23)$$

здесь  $P$  — концентрация субстрата,  $K_p$  — константа продуктного ингибирования. Формула (11.23) известна как формула Моно–Иерусалимского.

Исследование модели, учитывающей ингибирующее действие продукта, показывает, что значение скорости вымывания в такой системе совпадает с величиной  $D_0$ , полученной выше для модели Моно (11.13). В то же время ингибирующее

влияние продукта ведет к значительному уменьшению стационарных концентраций биомассы.

## Микроэволюционные процессы в микробных популяциях

Быстрота смены поколений делает микробные популяции чрезвычайно удобным объектом для изучения процессов микроэволюции. Пусть требуется изучить микроэволюционный процесс в популяции, протекающий в течение 100 генераций, например, проследить последствия повышения фона радиации. В популяции однолетних организмов (например, сельскохозяйственных культур) для проведения такого исследования не хватит всей жизни одного исследователя. Для человеческой популяции на сто поколений приходится период времени более 2000 лет. А для микробной популяции с временем генерации  $g = 20$  мин. наблюдение 100 генераций займет около полутора суток.

Рассмотрим процесс восстановления популяции после воздействия неблагоприятного фактора. Пусть процесс происходит в условиях непрерывного культивирования. Предположим, что в микробной популяции в результате воздействия неблагоприятного внешнего воздействия погибает значительная часть клеток. После снятия неблагоприятного фактора в популяции будет происходить процесс восстановления. В результате действия протока количество мертвых клеток будет уменьшаться, а количество живых будет определяться двумя процессами — вымыванием и размножением. Со временем доля живых клеток увеличивается, и популяция возвращается к активному состоянию.

Рассмотрим простейшую модель такой системы [13]. Разделим все клетки на два типа. Первый тип — потерявшие способность к размножению в результате воздействия неблагоприятного фактора неживые клетки. Второй тип — сохранившие способность к размножению клетки. Динамика живых и неживых клеток может быть описана системой уравнений:

$$\begin{aligned} \frac{dx_{жс}}{dt} &= \mu(S)x_{жс} - Dx_{жс}, \\ \frac{dx_{н}}{dt} &= -Dx_{н}, \\ \frac{dS}{dt} &= D(S_0 - S) - \alpha\mu(S)x_{жс}, \\ x_{жс} + x_{н} &= x. \end{aligned} \quad (11.24)$$

Здесь  $x_{жс}$  — концентрация живых клеток,  $x_{н}$  — концентрация неживых клеток,  $x$  — общая концентрация клеток в популяции,  $S$  — концентрация лимитирующего субстрата.

Функция  $\mu(S)$ , характеризующая зависимость скорости роста живых клеток от концентрации лимитирующего субстрата, может быть представлена в форме Моно или в виде более сложной функции.



**Печуркин Николай Савельевич** (род. 1939) — русский советский биофизик, специалист в области эволюционной теории, экспериментальной экологии, управляемого микробного синтеза. Профессор Красноярского государственного университета.

Если воздействие неблагоприятного фактора было сильным и погибла значительная часть популяции, потребление субстрата в начальные моменты процесса восстановления будет незначительным. Концентрация субстрата в среде значительно повысится за счет его постоянного поступления. При этом можно считать, что  $\mu = \mu_{max} = \text{const}$ .

Тогда уравнение для субстрата можно исключить из рассмотрения. Анализ кинетики восстановления сведется к рассмотрению простой системы первых двух уравнений и алгебраического соотношения для количества клеток. Решив систему уравнений, получим соотношение, определяющее долю живых клеток в популяции в любой момент времени  $t$ :

$$\frac{x_{ж}}{x} = \frac{a_0 e^{\mu_{max} t}}{1 + a_0 e^{\mu_{max} t}}, \quad (11.25)$$

где  $a_0$  — отношение количества живых и неживых клеток в начальный момент времени.

Можно оценить время, которое необходимо популяции для устранения последствий неблагоприятного фактора. Будем считать процесс восстановления законченным, если в популяции на сто живых осталась одна неживая клетка. Пусть в результате неблагоприятного воздействия в популяции отношение живых клеток к неживым составляло 1:100. Оценки [13] показывают, что для изменения соотношения числа живых и неживых клеток в  $10^4$  раз необходимо примерно тринадцать с половиной поколений культуры. Даже при очень сильном неблагоприятном воздействии, например при  $a_0 = 10^{-7}$ , время восстановления до 90 % уровня живых клеток составляет 27 генераций. Это объясняется логарифмической зависимостью времени восстановления от отношения живых и неживых клеток.

На сходных моделях можно анализировать конкуренцию мутантных форм в микробных культурах. Несмотря на то, что частота мутаций, приводящих к улучшению некоторого признака, чрезвычайно низка, именно такие мутанты вытесняют исходную форму за счет действия естественного отбора. Анализ экспериментального материала на основе таких моделей позволил сделать определенные выводы о совместном действии мутаций и отбора. Преимущества имеют следующие мутанты:

- мутанты, способные более полно утилизировать имеющийся субстрат, т. е. имеющие отличную от исходной формы зависимость  $\mu = f(S)$ ,
- «экономичные» мутанты, способные более полно использовать субстрат,
- более «резистентные» мутанты, менее чувствительные к воздействию внешнего фактора,
- мутанты с пониженными скоростями отмирания,
- менее «мутабельные» мутанты,
- быстро растущие и быстро отмирающие мутанты,

- мутанты с увеличенной максимальной скоростью роста,
- мутанты, выделяющиеся в неоднородных средах, например, способные противостоять вымыванию из ферментера: прилипать к стенкам или слипаться в комки и выпадать на дно.

Оценка времени замены исходной формы мутантной при воздействии неблагоприятного фактора (например, антибиотика), показывает, как быстро распространяются нечувствительные к ингибиторам мутанты в открытых системах.

## Возрастные распределения микроорганизмов

Однородность клеток в микробной популяции всегда относительна. Большую роль в процессах роста микробной популяции играет возрастная структура. Делиться, т. е. увеличивать численность популяции, способны только клетки, достигшие определенного возраста (или определенного размера). Возрастная гетерогенность популяции может служить причиной сложной немонотонной динамики ее численности.

Рассмотрим простейшую двухвозрастную модель клеточной популяции [17]. Популяция разбита на две группы клеток: молодые и старые.

Понятие «молодые» и «старые» применительно к разным видам микроорганизмов можно трактовать по-разному. В клетках эукариотов молодыми можно считать клетки фазы  $G_1$ , в которой синтезируется белок, а старыми — все остальные, начиная с  $S$ -фазы синтеза ДНК. Именно на этих поздних стадиях существуют ингибирующие кейлоны, угнетающе действующие на скорость деления.

Будем считать, что клетки первой группы интенсивно растут, но не достигли физиологической зрелости и не способны делиться. Члены второй группы способны к делению. Процесс деления может быть задержан при помощи различных ингибиторов. Уравнения для численностей молодых ( $N_1$ ) и старых ( $N_2$ ) клеток имеют вид

$$\begin{aligned} \frac{dN_1}{dt} &= \frac{2}{T_2} N_2 - \frac{1}{T_1} N_1 - DN_1, \\ \frac{dN_2}{dt} &= \frac{1}{T_1} N_1 - \frac{1}{T_2} N_2 - DN_2. \end{aligned} \quad (11.26)$$

Здесь  $T_1$  — среднее время созревания молодой клетки,  $T_2$  — среднее время пребывания старой клетки в репродуктивном периоде,  $D$  — скорость протока. Удельная скорость деления клеток  $\omega = T_2^{-1}$ . Множитель 2 в первом уравнении отражает тот факт, что старая клетка делится на две молодые.



**Степанова Наталья Вячеславовна** (1931–1993) — русский советский физик, биофизик, специалист в области математического моделирования в микробиологии и иммунологии, один из авторов классических книг по математической биофизике [14–18].

При отсутствии лимитирования субстратом продолжительность первой фазы  $T_1$  постоянна, продолжительность второй фазы  $T_2$  зависит от взаимного влияния клеток, которое осуществляется с помощью метаболитов (кейлонов), выделяемых клетками в среду. Если скорость выделения и распада кейлонов много больше скорости протока и скорости деления клеток, концентрация кейлонов пропорциональна числу клеток, их выделяющих.

Обозначим концентрацию ингибирующего метаболита  $I$ . Его влияние на удельную скорость деления клеток можно записать в виде

$$T_2^{-1} = \omega = \omega_0 [1 + (\frac{I}{k_1})^n]^{-1}, \tag{11.27}$$

где  $\omega_0$  — скорость деления в отсутствие ингибитора  $I$ . Здесь  $n$  — порядок ингибирования,  $k_1$  — константа ингибирования.

Были рассмотрены три ситуации:

- 1) ингибиторы выделяются только молодыми клетками,
- 2) ингибиторы выделяются только старыми клетками,
- 3) ингибиторы выделяются независимо от возраста. Исследование модели показало, что только предположение о выделении ингибиторов старыми клетками позволяет описать колебательные режимы в системе. В рамках модели это означает, что скорость деления зависит от численности  $N_2$ :

$$\omega = \omega_0 [1 + (\frac{N_2}{N_1})^n]^{-1}.$$

Введем безразмерные переменные:

$$x = \frac{N_1}{N_0}, \quad y = \frac{N_2}{N_0}, \quad t' = \frac{t}{T_1}, \quad \sigma = \omega_0 T_1, \quad \delta = DT_1.$$

В безразмерных переменных система имеет вид

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= -\frac{2\sigma y}{1+y^n} - (\delta+1)x, \\ \frac{dy}{dt} &= x - \delta y - \frac{\sigma y}{1+y^n}. \end{aligned} \tag{11.28}$$

Штрих у времени опущен.

Кроме тривиальной особой точки  $(0, 0)$  система (11.28) имеет еще одну особую точку:

$$\bar{x} = 2\sigma\bar{y} \frac{1}{1-\delta}, \quad \bar{y} = \frac{(1-\delta)\sigma}{(1+\delta)\sigma} - 1,$$

тип которой может быть различным в зависимости от параметров. Ширина области неустойчивости в пространстве параметров зависит от порядка ингибиро-

вания: чем больше  $n$ , тем она шире. Области неустойчивости на плоскости параметров  $(\sigma, \delta)$  для второго и третьего порядка ингибирования изображены на рис. 11.5.

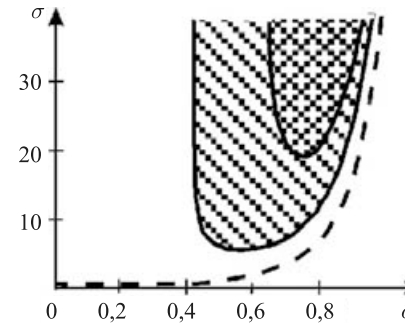


Рис. 11.5. Параметрические области неустойчивости стационарного ненулевого решения при  $n = 2$  (двойная штриховка) и  $n = 3$  (простая штриховка).

Фазовый портрет системы в области неустойчивости содержит предельный цикл (рис. 11.6). Динамика переменных изображена на рис. 11.7.

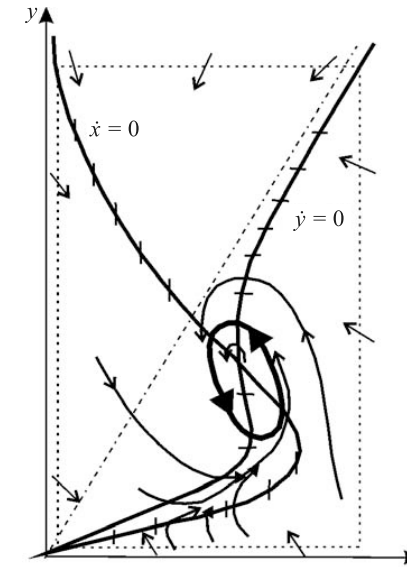


Рис. 11.6. Фазовый портрет системы (11.28) в области неустойчивости ненулевого стационарного решения. Жирная линия — предельный цикл.

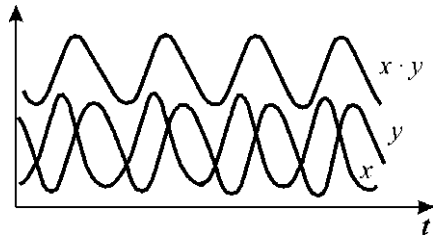


Рис. 11.7. Поведение во времени переменных модели (11.28).

### Непрерывные модели возрастной структуры микроорганизмов

Такие модели оперируют не с численностями отдельных групп, а с непрерывной функцией распределения организмов по возрастам. Уравнение для плотности функции распределения было впервые получено Маккендриком в 1926 г. [4], а затем «перезоткрыто» Х. фон Фёрстером [1] в 1959 году и носит его имя. Имя этого ученого мы уже упоминали в лекции 3 в связи с обсуждением закона гиперболического роста человечества.

Вместо интегральной характеристики — числа клеток  $N(t)$  — введем функцию распределения числа клеток по возрастам  $n(t, \tau)$ . Произведение численности на величину возрастного интервала  $n(t, \tau)d\tau$  — это количество особей в момент времени  $t$ , имеющих возраст в интервале  $[\tau, \tau + d\tau]$ .

Общее число особей всех возрастов в момент времени  $t$  определяется интегралом

$$N(t) = \int_0^{\infty} n(t, \tau) d\tau.$$

В уравнении Ферстера две независимые переменные — время  $t$  и возраст  $\tau$ , который отсчитывается с момента рождения особи. Уравнение представляет собой дифференциальную форму закона сохранения числа особей. Согласно этому закону, дивергенция функции  $n(t, \tau)$  в пространстве переменных  $t$  и  $\tau$  равна сумме источников и стоков:

$$\frac{\partial n(t, \tau)}{\partial t} + \frac{\partial n(t, \tau)}{\partial \tau} = \rho(t, \tau)n(t, \tau) - D(t)n(t, \tau) - \omega(t, \tau)n(t, \tau). \quad (11.29)$$

В уравнении (11.29) слева стоит полная производная  $dn/dt$ , при этом учтено, что  $d\tau/dt = 1$ .

В правой части — члены, которые описывают процессы, приводящие к изменению числа клеток данного возраста.

Первый член  $\rho(t, \tau)n(t, \tau)$  — прирост числа клеток за счет поглощения субстрата.

Убыль клеток может быть вызвана разными причинами — смертностью, миграцией. Для проточной культуры всеми этими процессами можно пренебречь

по сравнению с протоком клеток через культиватор, скорость протока  $D(t)$  не зависит от возраста клеток, но может зависеть от времени.

Второй член справа характеризует скорость оттока клеток возраста  $\tau$  в момент времени  $t$ . Третий член описывает переход клеток в нулевой возраст вследствие процесса размножения,  $\omega(t, \tau)$  — вероятность разделить за время  $dt$  клетки, достигшей возраста  $\tau$  в момент времени  $t$ . Прирост численности в результате размножения происходит в нулевой возраст и войдет в граничное условие при  $\tau = 0$ .

Начальное распределение клеток по возрастам в момент времени  $t = 0$  считается заданным:

$$n(0, \tau) = g(\tau). \quad (11.30)$$

Второе граничное условие показывает, сколько клеток рождается в момент времени  $t$  от родителей всех возрастов:

$$n(t, 0) = k \int_0^{\infty} n(t, \tau') W(t, \tau') d\tau'. \quad (11.31)$$

Здесь  $k$  — число потомков в одном акте размножения,  $n(t, \tau')$  — число клеток в возрасте  $\tau'$ ,  $W(t, \tau')d\tau'$  — вероятность размножения родителя в возрастном интервале  $[\tau', \tau' + d\tau']$ .

Вероятность размножения родителя в формуле (11.31) равна вероятности убыли числа клеток этого возраста за счет размножения в правой части уравнения (11.29):

$$W(t, \tau)d\tau = \omega(t, \tau)dt, \quad \omega = W \frac{d\tau}{dt} = W. \quad (11.32)$$

Если родители остаются в популяции после размножения (дрожжи), то  $W(t, \tau)$  — плотность безусловной вероятности деления в возрасте  $\tau$  (функция распределения возрастов деления). Если же клетки выбывают из своей возрастной группы после деления (водоросли, бактерии), то  $W(t, \tau)$  — плотность условной вероятности разделить в возрасте  $\tau$ , если клетка дожила до этого возраста, не разделившись.

Функции  $\rho(t, \tau)$ ,  $\omega(t, \tau)$ , входящие в уравнение (11.29), могут зависеть от времени через лимитирующие факторы среды, например, концентрацию субстрата  $S$ . Тогда, чтобы модель была замкнута, надо писать дополнительные уравнения для концентрации субстрата. В этом случае вместо численностей возрастных групп удобнее использовать в качестве переменных концентрации.

Существуют модели, описывающие распределение клеток по размеру и массе. Их легче сопоставлять с экспериментальными данными, так как имеются экспериментальные методы определения размеров клеток. Активно разрабатываются методы микроизмерений, позволяющие определить и другие параметры отдельных клеток (например, фотосинтетическую активность, содержание хлорофилла в водорослях, внутриклеточный pH и др.).

Все большее распространение получают методы проточной микрофлуориметрии, позволяющие регистрировать спектральные характеристики сотен и тысяч микроорганизмов и строить соответствующие распределения признаков отдельных особей. Информация об эволюции этих распределений дает новые возможности оценки состояния популяций микроорганизмов, например, состояний популяций планктона в морях, почвенных микроорганизмов, клеток крови. Здесь предстоит большая работа по решению как математических, так и методических вопросов.

### Литература к лекции 11

1. Hinshelwood C. N. The chemical kinetics of the bacterial cell. Oxford, Oxford University Press, 1946.
2. Herbert D. Some principles of continuous culture. In: Tunesall G. (Ed.) Recent progress in microbiology. VII International progress for microbiology, pp. 381–397. Stockholm, Almqvist & Wiksell, 1958.
3. Herbert D., Elsworth R., Telling R. C. The continuous culture of bacteria: A theoretical and experimental study. *J. Gen. Microbiol.* 14: 601–622, 1956.
4. MacKendrick A. G. Application of mathematics to medical problems. *Proc. Edin. Math. Soc.* 44: 98–130.
5. Monod J. Recherches sur la croissance des cultures bactériennes. Paris, Hermann, 1942.
6. Monod J. La technique de culture continue, théorie et applications. *Ann. Inst. Pasteur* 79: 390–410, 1950.
7. Murphy L. F. A nonlinear growth mechanism in size structured population dynamic. *J. Theor. Biol.* 104(8): 493–506, 1983.
8. von Foerster H. Some remarks on changing population. In: Stollman J. Jr. (Ed.) The kinetics of cellular proliferation, pp. 382–407. N.Y., Grune and Stratton, 1959.
9. Бирюков В. В, Каптере В. М. Оптимизация периодических процессов микробиологического синтеза. М., Наука, 1985.
10. Заславский Б. Г., Полуэктов Р. А. Управление экологическими системами. М., 1988.
11. Паников Н. С. Кинетика роста микроорганизмов. М., Наука, 1991.
12. Перт С. Дж. Основы культивирования микроорганизмов и клеток. М., Мир, 1978.
13. Печуркин Н. С. Популяционная микробиология. Новосибирск, Наука, Сиб. отд-ние, 1978.
14. Романовский Ю. М., Степанова Н. В., Чернавский Д. С. Математическое моделирование в биофизике. М., Наука, 1975.
15. Романовский Ю. М., Степанова И. В., Чернавский Д. С. Математическая биофизика. М., Наука, 1984.
16. Романовский Ю. М., Степанова Н. В., Чернавский Д. С. Математическое моделирование в биофизике: Введение в теоретическую биофизику. М.–Ижевск, ИКИ–РХД, 2004.
17. Степанова Н. В. Математические модели непрерывной культуры микроорганизмов, распределенных по возрастам и размерам. В кн.: Математические модели в экологии, с. 95–113. Горький, ГГУ, 1980.
18. Степанова Н. В. и Шульдц Ф. Параметры функции распределения клеток по размерам в связи с изучением механизма их роста. *Биофизика* 2 (4): 670–674, 1982.
19. Фафф Г. Промышленные микроорганизмы, промышленная микробиология и успехи генетической инженерии. М., Наука, 1984.



**МОДЕЛЬ ВОЗДЕЙСТВИЯ СЛАБОГО  
ЭЛЕКТРИЧЕСКОГО ПОЛЯ  
НА НЕЛИНЕЙНУЮ СИСТЕМУ  
ТРАНСМЕМБРАННОГО ПЕРЕНОСА  
ИОНОВ**



*Влияние слабых электромагнитных полей на биологические системы. Понятие резонанса. Нелинейная модель антипорта ионов с участием переносчика. Периодическое воздействие на систему со стационарным состоянием типа устойчивый фокус. Мультистационарная модель. Автоколебательная модель. Динамический хаос. Частота воздействия как управляющий параметр. Стохастический резонанс.*

В процессе эволюции сформировалась такая пространственно-временная организация биологических систем, которая делает их чрезвычайно чувствительными к внешним воздействиям. При этом, как правило, отклик системы на воздействие является «нелинейным». Под термином «нелинейный» обычно понимают несколько обстоятельств:

- непропорциональность ответа системы внешнему воздействию,
- пороговый характер отклика,
- резонансный характер отклика системы. Под термином «резонансный» мы понимаем существование некоторых выделенных частот воздействия, при которых отклик системы существенно больше, чем при других частотах.

Здесь в качестве примера мы рассмотрим нелинейную систему трансмембранного переноса ионов и ее отклик на периодическое воздействие электрического поля, которое в терминах кинетической модели может быть выражено как периодическое изменение параметров системы. Приведенные результаты основаны на работах Т. Ю. Плюсониной, Г. Ю. Ризниченко с соавторами [11–14]. На примере этой системы мы увидим, как изученные в предыдущих лекциях понятия и методы теории динамических систем «работают» при исследовании моделей конкретных биологических процессов. Задача важна для понимания механизмов воздействия слабых электромагнитных полей низкой частоты на биологические объекты.

В течение последних десятилетий большое внимание уделяется наблюдению корреляций между космофизическими электромагнитными воздействиями и состоянием живых систем. При изменении электромагнитной обстановки во время магнитных бурь, гроз, землетрясений меняется состояние живых организмов, нарушается пролиферация клеток, меняется биолуминисцентная активность бактерий. Классические работы по изучению связи солнечной активности с медицинскими и экологическими событиями принадлежат Александру Леонидовичу Чижевскому [15, 16]. Имеются экспериментальные доказательства изменений мембранных процессов под действием слабых как высокочастотных, так и низкочастотных полей.

Несомненное воздействие на биологические процессы оказывают используемые человеком электрические приборы. На рис. 12.1. изображены технические устройства, излучаю-



**Плюсони́на Татьяна Юрьевна** (род. 1966) — доцент кафедры биофизики биологического факультета МГУ, специалист в области математического моделирования биологических процессов.



**Чиже́вский Александр Леонидович** (1897—1964) — советский биофизик, основоположник гелиобиологии, аэроионификации, электрогеомодинамики, поэт, философ.



**Аксенов Сергей Иванович** (род. 1929) — российский физик, биофизик, специалист в области электронного парамагнитного резонанса, состояния воды в живых системах, физик электромагнитных воздействий на живые системы. Профессор кафедры биофизики биологического факультета МГУ.



**Бинги Владимир Николаевич** — зав. лабораторией Института общей физики РАН, специалист в области радиобиологии и электромагнитных воздействий на живые системы.

и через многоступенчатую систему регуляции и усиления вызывает сложные реакции организма.

Кониг [2] приводит классический пример лошади, берущей препятствие в сумерках. Энергии всего нескольких фотонов «хватает» лошади для того, чтобы совершить прыжок через барьер благодаря мобилизации внутренней энергии животного с участием сложной системы нервной и гуморальной регуляции. Здесь можно говорить об «информационном» резонансе ЭМИ с воспринимающей живой системой и последующем многократном усилении сигнала.

Когда речь идет о воздействии ЭМИ низких частот, возникает вопрос о том, что энергия падающих квантов слишком мала, чтобы вызвать изменения в структуре энергетических уровней воспринимающей молекулярной системы.

щие электромагнитные волны, и показан диапазон длин волн и частот их излучения. Видно, что наиболее распространенные в быту частоты, излучаемые электропоездами, телефонами, другими бытовыми приборами, относятся к области десятых долей/сотен герц. Чрезвычайно важно понять, каким образом эти низкочастотные поля низкой интенсивности влияют на биологические объекты, в том числе на здоровье человека.

Современному состоянию проблемы воздействия электрических и магнитных полей на живые системы посвящена монография В. Н. Бинги [10] и ряд работ профессора биологического факультета МГУ С. И. Аксенова [4, 5].

Изучая взаимодействие электромагнитных полей с любой системой, мы всегда имеем дело с *резонансом*. Под резонансом в широком смысле слова будем понимать комплементарность воспринимающей системы и поступающего сигнала, которая обеспечивается особой организацией этой системы. В зависимости от частоты сигнала «воспринимающее устройство»

системы может иметь разную природу, различные пространственные и временные масштабы. Сигнал электромагнитного излучения (ЭМИ) может восприниматься на уровне макромолекул (видимый свет) или на уровне субклеточных систем, например, клеточных мембран (низкие частоты). Механизмы такого восприятия различны.

Физика взаимодействия видимого света с фотосинтетическими и зрительными системами довольно хорошо изучена. При фотосинтезе кванты света высокой энергии переводят молекулы хлорофилла в возбужденное состояние, затем эта энергия стабилизируется и утилизируется в виде энергии химических связей. Имеет место «энергетический резонанс». При зрительном восприятии возбужденное состояние молекулы родопсина трансформируется в энергию нервных импульсов

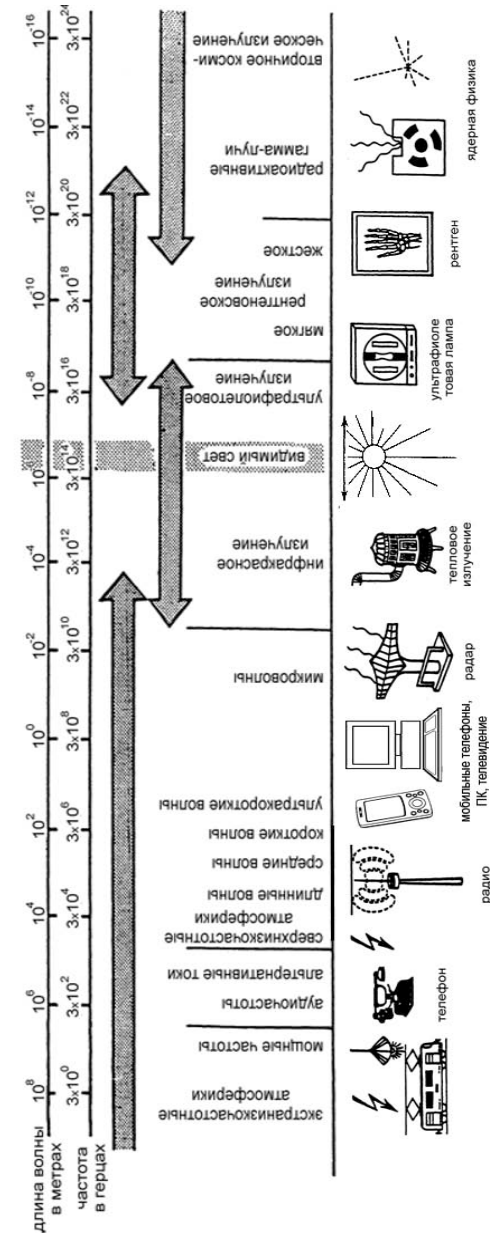


Рис. 12.1. Технические устройства, излучающие электромагнитные волны. Указаны шкалы длин волн, частот и диапазонов излучения

Однако можно подойти к проблеме с другой, «не энергетической», точки зрения и рассматривать воспринимающую систему как нелинейную макросистему, обладающую различными типами поведения в зависимости от величины внутренних параметров. Под действием слабого периодического воздействия поведение такой системы может существенно трансформироваться, в особенности когда такое воздействие испытывает система, находящаяся вблизи бифуркационной границы своих параметров. Частота воздействия может не соответствовать разности энергетических уровней молекулярных структур, а быть «резонансной» для более крупномасштабных субклеточных систем, которым соответствуют гораздо более низкие характерные частоты.

### Модель трансмембранного переноса ионов

Рассмотрим систему переноса ионов  $K^+$  и  $H^+$  через клеточную мембрану с участием переносчика  $T^-$ . Примером является система  $K^+-H^+$ -антипорта с участием нигерицина, у которого имеются места связывания как для протона, так и для калия (рис. 12.2).

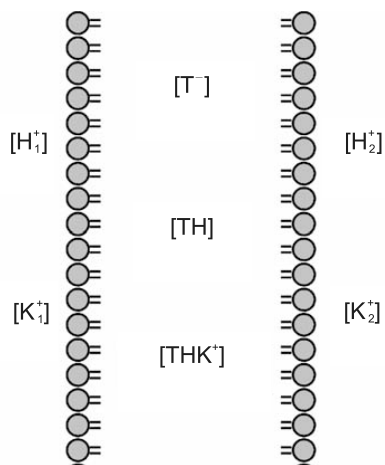


Рис. 12.2. Система переноса ионов  $K^+$  и  $H^+$  через плазматическую мембрану.

При построении модели используются следующие предположения:

- Приток и отток ионов в систему происходит в примембранных слоях,  $V_H$  и  $V_K$  — скорости притока ионов в сферы реакции.
- Отрицательно заряженный переносчик  $T^-$  может переносить протон или ион через мембрану в форме нейтральных комплексов  $TH$  и  $TK$  или в форме заряженного комплекса  $THK^+$ .

- Константа связывания для комплекса  $THK^+$  значительно больше, чем для  $TK$  комплекса. Ион  $K^+$  не может вытеснить ион  $H^+$  из  $TH$  комплекса, поэтому его перенос через мембрану происходит в форме  $THK^+$ .

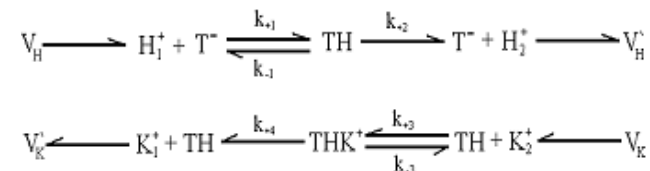


Схема 12.1. Система  $K^+-H^+$ -антипорта с участием переносчика  $T^-$ .

Рассматриваемые процессы изображены на схеме 12.1. Здесь  $V_H$  — скорость притока протонов в примембранную область (1),  $[H_1^+]$ ,  $[K_1^+]$  — концентрации ионов в этой области,  $V_K'$  — скорость оттока ионов  $K^+$  из области (1),  $V_K$  — скорость притока ионов  $K^+$  в примембранную область (2),  $[H_2^+]$ ,  $[K_2^+]$  — концентрации ионов в этой области,  $V_H'$  — скорость оттока протонов из области (2),  $k_{\pm 1,3}$  — константы ассоциации и диссоциации комплексов,  $k_{2,4}$  — эффективные константы трансмембранного переноса комплекса и его диссоциации.

Запишем систему уравнений, описывающую изменение концентраций протонов в областях (1) и (2):

$$\frac{d[H_1^+]}{dt} = V_H - k_{+1}[H^+][T^-] + k_{-1}[TH],$$

$$\frac{d[H_2^+]}{dt} = k_H[TH],$$

$$\frac{d[K_1^+]}{dt} = k_K[THK^+],$$

$$\frac{d[K_2^+]}{dt} = V_K - k_{+3}[K_2^+][TH] + k_{-3}[THK^+],$$

$$\frac{d[T^-]}{dt} = -k_{+1}[H_1^+][T^-] + (k_{-1} + k_{+2})[TH],$$

$$\frac{d[THK^+]}{dt} = k_{+3}[TH][K_2^+] - (k_{-3} + k_{+4})[THK^+],$$

$$[T^-] + [TH] + [THK^+] = T_0.$$

Здесь  $[T_0]$  — общая концентрация переносчика в свободной и связанной в комплексы форме. Второе и третье уравнение для концентраций  $[H_2^+]$ ,  $[K_1^+]$  отделяются, и можно рассмотреть систему

$$\begin{aligned} \frac{d[H_1^+]}{dt} &= V_H - k_{+1}[H^+][T^-] + k_{-1}[TH], \\ \frac{d[K_2^+]}{dt} &= V_K - k_{+3}[K_2^+][TH] + k_{-3}[THK^+], \\ \frac{d[T^-]}{dt} &= -k_{+1}[H_1^+][T^-] + (k_{-1} + k_{+2})[TH], \\ \frac{d[THK^+]}{dt} &= k_{+3}[TH][K_2^+] - (k_{-3} + k_{+4})[THK^+], \\ [T] + [TK] + [THK^+] &= T_0. \end{aligned} \quad (12.1)$$

Введем безразмерные параметры:

$$\varepsilon = \frac{T_0}{K_m}, \quad V'_H = \frac{V_H \bar{K}_m}{k_{+4} T_0 K_m}, \quad V'_K = \frac{V_K}{k_{+4} T_0}, \quad a = \frac{\bar{K}_m k_{+2}}{K_m k_{+4}}. \quad (12.3)$$

Пусть концентрация переносчика значительно меньше, чем концентрации ионов в сфере реакции. При этом выполняется неравенство  $T_0 \ll K_m$ , которое позволяет сделать заключение о существовании иерархии времен и провести редукцию системы, а именно: при  $\varepsilon \rightarrow 0$  третье и четвертое уравнения системы (12.1) можно заменить алгебраическими.

Для исследования системы перейдем к безразмерным переменным:

$$\begin{aligned} x &= \frac{[H_1^+]}{K_m}, \quad y = \frac{[K_2^+]}{\bar{K}_m}, \quad t' = \frac{t T_0 k_{+4}}{\bar{K}_m}, \\ K_m &= \frac{k_{-1} + k_{+2}}{k_{+1}}, \quad \bar{K}_m = \frac{k_{-3} + k_{+4}}{k_{+3}}. \end{aligned} \quad (12.2)$$

Система уравнений в безразмерных концентрациях протонов ( $x$ ) в области (1) и ионов калия ( $y$ ) в области (2) примет следующий вид (штрихи при координате времени  $t$  и константах скоростей притока ионов в сферу реакции  $V_H$ ,  $V_K$  опускаем):

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= V_H - \frac{ax}{1+x+xy}, \\ \frac{dy}{dt} &= V_K - \frac{yx}{1+x+xy}. \end{aligned} \quad (12.4)$$

Система имеет единственное устойчивое стационарное состояние — узел или фокус. Стационарные значения переменных:

$$\begin{aligned} \bar{x} &= \frac{V_H}{a(1-V_K) - V_H}, \\ \bar{y} &= \frac{aV_K}{V_H}. \end{aligned} \quad (12.5)$$

Линеаризуя систему в окрестности стационарного состояния и решая характеристическое уравнение, получим условие, при котором особая точка представляет собой фокус:

$$V_H(1-V_K) + [a(1-V_K) - V_H]^2 < 2V_H^{1/2}[a(1-V_K) - V_H]. \quad (12.6)$$

При выполнении этого условия в системе имеют место затухающие колебания. Фазовый портрет системы изображен на рис. 12.3, кинетика переменных — на рис. 12.4а,б (кривые 1).

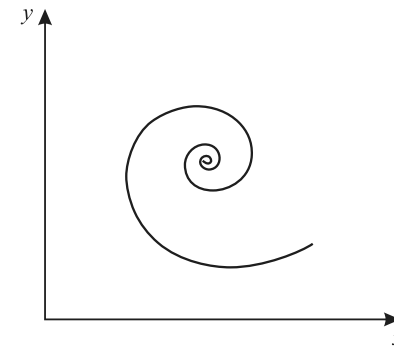


Рис. 12.3. Фазовый портрет системы (12.4) при выполнении условия (12.6):  $V_H = 1$ ,  $V_K = 0.96$ ,  $a = 30$ .

Наложение низкочастотного периодического поля на рассматриваемую систему приводит к изменению скоростей реакции в системе. В предположении постоянства градиента электрического потенциала в примембранном слое, это влияние можно ввести в уравнения в виде периодических множителей при константах скоростей притока ионов в сферу реакции, так как величина этих коэффициентов в примембранной области определяется интенсивностью процессов электродиффузии. Приложенное поле слабо влияет на процессы переноса в самой мембране, поскольку напряженность поля на мембране значительно превосходит напряженность приложенного внешнего поля.

Уравнения с периодически меняющимися коэффициентами имеют вид

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= V_H(1 + A \sin \omega t) - \frac{ax}{1+x+xy}, \\ \frac{dy}{dt} &= V_K(1 + A \sin \omega t) - \frac{yx}{1+x+xy}. \end{aligned} \quad (12.7)$$

Здесь  $\omega$  — безразмерная частота воздействия,  $A$  — безразмерная амплитуда, показывающая, какую долю напряженности собственного электрического поля в примембранной области составляет напряженность внешнего электрического поля.

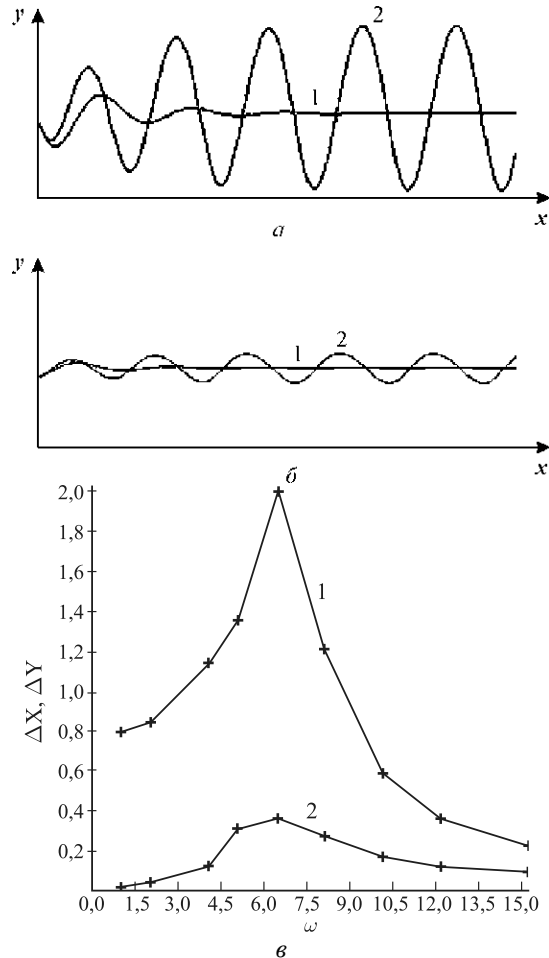


Рис. 12.4. Изменения во времени безразмерных концентраций (а) — протонов ( $x$ ) и (б) — ионов  $K^+$  ( $y$ ). Кривые 1 — в соответствии с системой уравнений (12.4), кривые 2 — в соответствии с системой уравнений (12.7) при периодическом воздействии.  $V_H = 1, V_K = 0.96, a = 30, A = 0.0005, \omega = 0.064$ . (в) Амплитудно-частотные характеристики для концентраций протонов (кривая 1) и ионов  $K^+$  (кривая 2).  $\Delta X, \Delta Y$  — амплитуды колебаний концентраций протонов и ионов  $K^+$ , как функция частоты  $\omega$  внешнего электрического поля.

Периодическое воздействие малой амплитуды приводит к незатухающим колебаниям переменных системы, амплитуда которых зависит от частоты внешнего воздействия. На рис. 12.4 представлены кинетические кривые изменения переменных во времени для системы без внешнего воздействия — это затухающие колебания (кривые 1), а при внешнем воздействии на резонансной частоте (кривые 2) — это незатухающие колебания достаточно большой амплитуды. На рис. 12.4в представлены амплитудно-частотные характеристики системы, которые несут резонансный характер.

Таким образом, рассматриваемая система может работать как усилитель. Под действием слабого низкочастотного поля концентрации ионов начинают меняться периодически. Проведенные оценки показывают, что на резонансной частоте амплитуда этих колебаний может достигать десятых долей (до единицы) рН. Резонансная частота при этом составляет, по разным оценкам, от десятых долей до единиц и десятков герц (рис. 12.4в).

### Бистабильная модель

Более детальный учет процессов, происходящих в мембране в процессе  $K^+ - H^+$ -антипорта, приводит к бистабильной модели. Слабое периодическое воздействие может оказывать существенное влияние на такую систему, причем в качестве управляющего параметра выступает частота воздействия.

Учтем в схеме (12.1) возможность образования неактивного комплекса переносчика с двумя ионами водорода  $TH + H^+ \rightleftharpoons (TH^2)^+$ . Схема химических превращений показана на схеме 12.2.

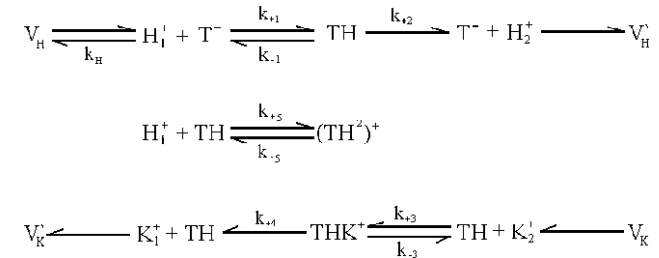


Схема 12.2. Система  $K^+ - H^+$ -антипорта с участием переносчика  $T^-$  и учетом возможности образования комплекса  $(TH^2)^+$ . Обозначения те же, что и на схеме 12.1.

Записывая аналогичную систему кинетических уравнений и произведя редукцию системы в соответствии с иерархией времен, получим систему уравнений для безразмерных концентраций протонов и ионов  $K^+$ :

$$\begin{aligned}
 \frac{dx}{dt} &= V_H - k_H x - \frac{ax}{1 + x + xy + bx}, \\
 \frac{dy}{dt} &= V_K - \frac{xy}{1 + x + xy + bx}.
 \end{aligned}
 \tag{12.8}$$

Безразмерные переменные вводятся по формулам (12.2), и безразмерные параметры — по формулам (12.3). Кроме того, в системе появляются еще два безразмерных параметра:

$$b = \frac{K_m k_{+5}}{k_{-5}}, \quad k'_H = \frac{k_H \bar{K}_m}{T_0 k_{+4}}. \quad (12.9)$$

В дальнейшем штрих у  $k_H$  опускаем. Стационарное решение может быть получено из уравнений

$$V_H - k_H \bar{x} - \frac{a\bar{x}}{1 + \bar{x} + b\bar{x} + \frac{V_K a x}{V_H - k_H \bar{x}}} = 0, \quad (12.10)$$

$$\bar{y} = \frac{V_K a}{V_H - k_H \bar{x}}.$$

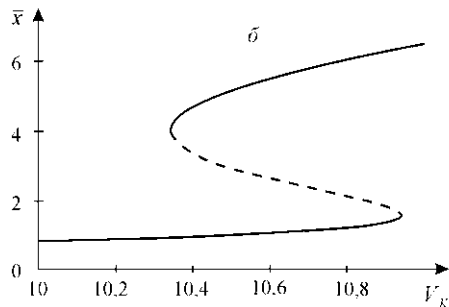
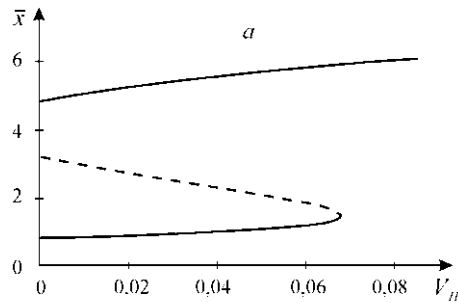


Рис. 12.5. Зависимость стационарной концентрации протонов  $\bar{x}$  от скорости притока протонов  $V_H$  (а) и ионов калия  $V_K$  (б) в сферу реакции. Сплошной линией показаны устойчивые ветви, а пунктирной — неустойчивая ветвь решения.

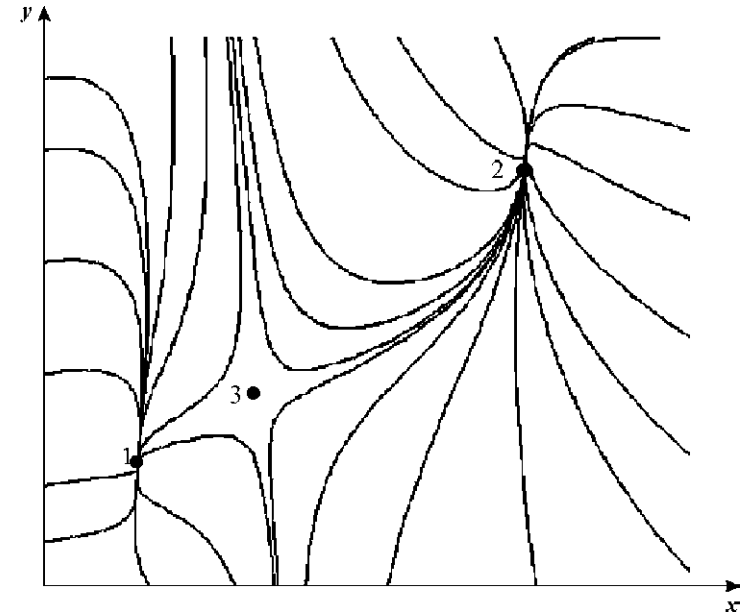


Рис. 12.6. Фазовый портрет системы (12.7). Система имеет три стационарных решения: два устойчивых узла (1 и 2) и седло (3).  $V_H = 10.637$ ,  $V_K = 0.0325$ ,  $k_H = 1$ ,  $a = 26.44$ ,  $b = 0.696$ .

Стационарная концентрация протонов представляет собой решение уравнения третьей степени:

$$-bk_H(\bar{x})^3 + (\bar{x})^2(bV_H - k_H) - \bar{x}(k_H - V_K a + a - V_H) + V_H = 0. \quad (12.11)$$

Уравнение (12.11) может иметь одно, два или три положительных корня. В последнем случае два из них являются устойчивыми особыми точками системы (12.8), а третья, расположенная между ними, — седло.

На рис. 12.5а показана зависимость величины стационарной концентрации протонов от параметра  $V_H$ . Существует область значений  $V_H$  между  $V_{H1}$  и  $V_{H2}$ , в которой имеется три стационарных решения. Пунктиром обозначена неустойчивая ветвь решений. Зависимость  $\bar{x}$  от  $V_K$  имеет тот же характер (рис. 12.5б).

Фазовый портрет системы (12.10) изображен на рис. 12.6. Стационарные состояния 1, 2 — устойчивые узлы, состояние 3 — седло.

При периодическом изменении величин  $V_H$ ,  $V_K$ , аналогично тому, как это было задано в формуле (12.8), компьютерный эксперимент показывает следующий результат. Пусть начальное значение переменных близко к одному из двух стационарных состояний. При высокой частоте воздействия изображающая точка системы колеблется в окрестности соответствующей стационарной точки (рис. 12.7, кривая 1 или 2).

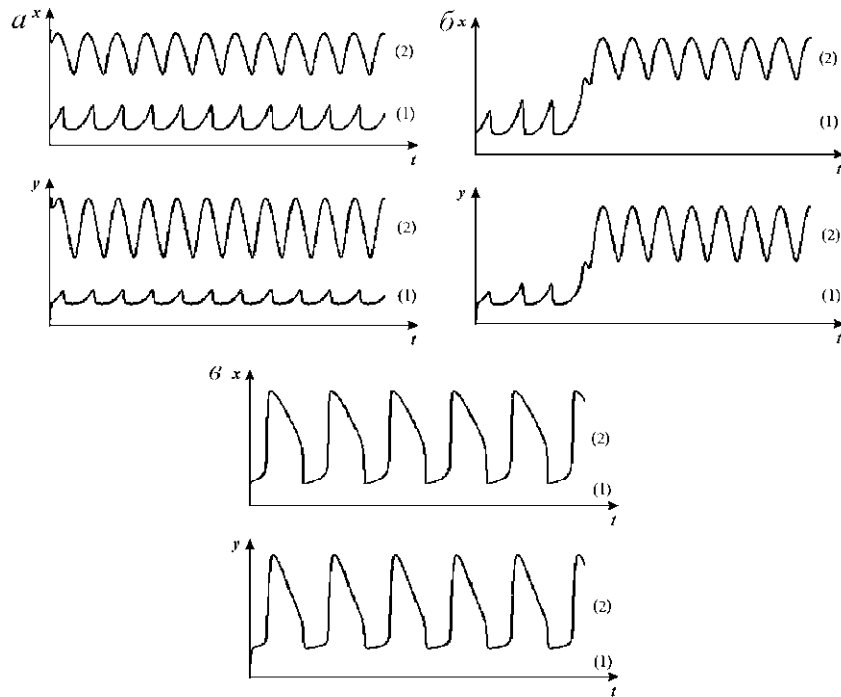


Рис. 12.7. Кинетика изменения переменных при наложении внешнего периодического воздействия в бистабильной системе (12.8) в окрестности устойчивых стационарных состояний, изображенных на фазовом портрете рис. 12.6. Кривые (1) — в окрестности устойчивого узла 1; кривые (2) — в окрестности устойчивого узла 2: а)  $\omega < \omega_1$ , б)  $\omega_1 < \omega < \omega_2$ , в)  $\omega > \omega_2$ .

Для кривых (1) начальные значения переменных соответствуют стационарному состоянию 1 (рис. 12.6); для кривых (2) — стационарному состоянию 2 (рис. 12.6).

Параметры системы:  $V_H = 10.637$ ,  $V_K = 0.0325$ ,  $k_H = 1$ ,  $a = 26.44$ ,  $b = 0.696$ , амплитуда внешнего воздействия  $A = 0.03$ , частота воздействия  $\omega < \omega_1$ .

Будем постепенно уменьшать частоту внешнего воздействия. Существует некоторое критическое значение частоты  $\omega_1$ , при котором совершается «переход» системы в окрестность второго стационарного состояния, где и происходят дальнейшие колебания (рис. 12.7б). Для параметров, указанных на рис. 12.6а, значение этой критической частоты  $\omega_1 = 0.047$ .

После достижения следующего критического значения  $\omega_2$  (для заданных выше параметров  $\omega_2 = 0.023$ ) начинаются колебания системы между стационарными

состояниями 1 и 2 с частотой внешнего воздействия (рис. 12.7в). Кинетика переменных для случаев  $\omega_1 < \omega < \omega_2$  и  $\omega > \omega_2$  представлены на рис. 12.7б,в.

Таким образом, частота внешнего периодического воздействия может служить управляющим параметром, изменяя который, можно переключать систему из одного в другое стационарное состояние, причем в некотором диапазоне частот это переключение имеет необратимый характер.

### Автоколебательная система

Более детальный учет химических превращений, возможных в системе  $K^+ - H^+$ -антипорта, приводит к системе, в которой возникают автоколебательные изменения переменных. Кинетическая схема процессов, кроме учтенных раньше, включает еще возможность образования неактивного комплекса переносчика с протоном (схема 12.3).

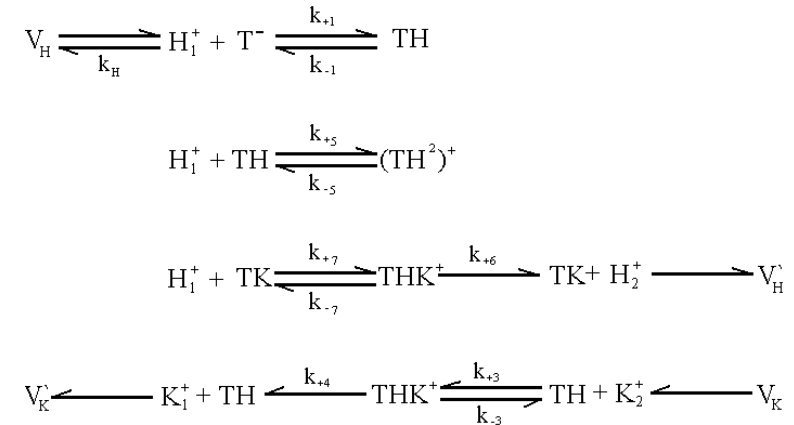


Схема 12.3. Система  $K^+ - H^+$  антипорта с участием переносчика  $T^-$  с учетом возможности образования комплекса  $(TH^2)^+$  и неактивного комплекса переносчика с протоном  $TH$ . Обозначения те же, что и на схемах 12.1, 12.2.

Система уравнений в безразмерных переменных (12.3) с учетом внешнего периодического воздействия имеет вид

$$\begin{aligned}
 \frac{dx}{dt} &= V_H (1 + A \sin \omega t) - k_H x - \frac{bxy}{1 + b(x + xy + y) + cx^2}, \\
 \frac{dy}{dt} &= V_K (1 + A \sin \omega t) - \frac{bxy}{1 + b(x + xy + y) + cx^2}.
 \end{aligned} \tag{12.12}$$



Кроме введенных в формулах (12.3), (12.9) параметров, в формулу (12.12) входит также параметр

$$c = \frac{K_m^2 k_{+1} k_{+5}}{k_{-1} k_{-5}}. \quad (12.13)$$

Исследование системы (12.12) в отсутствие воздействия ( $A = 0$ ) показало, что при определенных значениях параметров выполняется условие теоремы Хопфа (см. лекцию 8), в системе имеет место суперкритическая бифуркация и происходит мягкое рождение предельного цикла. При аналитическом исследовании и компьютерном моделировании были получены значения управляющего параметра  $V_H$ , при которых в системе возникают бифуркационные изменения. Область возникновения бифуркаций является очень узкой: изменения параметра на десятитысячные доли приводит к переходам от режима затухающих колебаний к предельным циклам разной амплитуды и к появлению двух аттракторов, один из которых устойчивый фокус, а другой — устойчивый предельный цикл большой амплитуды. Изменение структуры фазового портрета в зависимости от величины параметра  $V_H$  вблизи точки бифуркации Андронова–Хопфа показано на рис. 12.8.

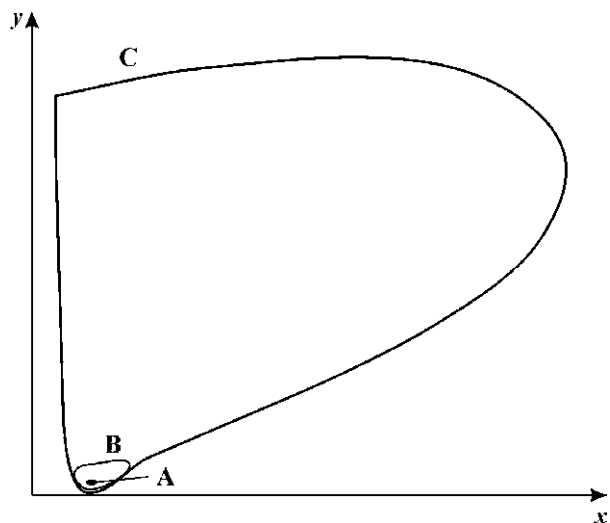


Рис. 12.8. Фазовый портрет системы (12.12) в отсутствие внешнего поля ( $A = 0$ ) при разных значениях параметра  $V_H$  вблизи значений, соответствующих бифуркации Андронова–Хопфа:  $x$ ,  $y$  — безразмерные концентрации протонов и ионов калия,  $V_K = 0.5$ ,  $k_H = 0.01$ ,  $b = 1$ ,  $c = 1$ . При  $V_H = 0.5241$  в системе реализуется устойчивый фокус (А), при  $V_H = 0.5242$  возникает предельный цикл (В), при  $V_H = 0.5245$  амплитуда цикла резко возрастает (кривая С).

Воздействие внешнего периодического поля на зависящий от градиента потенциала параметр  $V_H$  изучали как вблизи точки бифуркации, так и при значениях параметров, далеких от бифуркации.

Вдали от точек бифуркации система сохраняет устойчивость в широком диапазоне амплитуд и частот воздействий, характер собственных автоколебаний практически не меняется.

Вблизи критических значений  $V_H$  внешнее малое возмущение полем вызывает смену режима функционирования. При нижнем критическом значении параметра  $V_H = 0.5241$ , соответствующем устойчивому фокусу, слабое внешнее воздействие переводит систему из режима затухающих колебаний в режим автоколебаний. Если воздействие осуществляется, когда система находится в режиме автоколебаний (при  $V_H$ , близком к бифуркационному), в системе возможны переходы от колебаний малой амплитуды к колебаниям большой амплитуды. На рис. 12.8 это переход от цикла (В) к циклу (С). Соответствующая кинетика переменных показана на рис. 12.9.

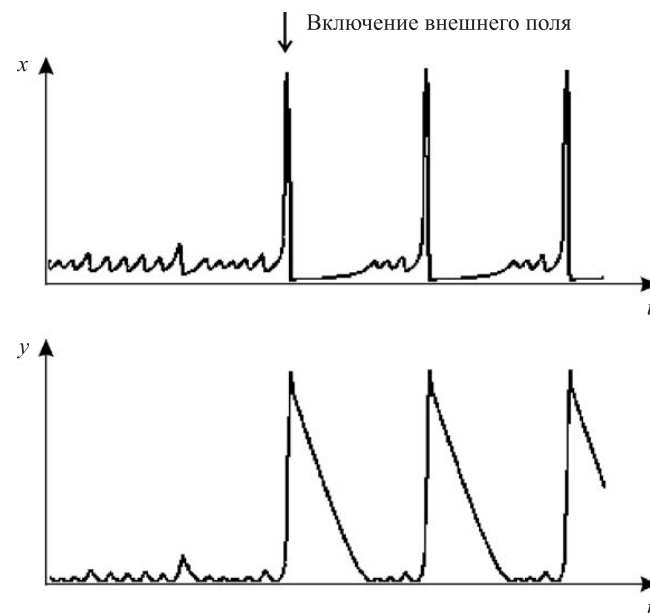


Рис. 12.9. Кинетика безразмерных концентраций протонов ( $x$ ) и ионов калия ( $y$ ) в системе уравнений (12.12). В ответ на внешнее слабое периодическое возмущение в системе возникают переходы от колебаний малой амплитуды к колебаниям большой амплитуды. Значения параметров:  $V_K = 0.5$ ,  $k_H = 0.01$ ,  $b = 1$ ,  $c = 1$ ,  $V_H = 0.5243$ ,  $A = 0.0003$ ,  $\omega = 0.004$ .

Фазовый портрет невозмущенной системы в области больших значений параметра  $V_H$  показан на рис. 12.10.

Вблизи верхнего критического значения  $V_H = 0.706$  в ответ на внешнее слабое периодическое воздействие в зависимости от частоты ответ системы может быть различным. При относительно высоких частотах воздействия система либо совершает колебания в окрестности устойчивого фокуса (область D на рис. 12.10), либо стремится к предельному циклу (область F на рис. 12.10). При уменьшении частоты воздействия существует некоторая критическая частота, при которой систему, находящуюся вблизи устойчивого фокуса, можно «перебросить» в окрестность предельного цикла. Подобное явление «переброса» от одного аттрактора к другому мы видели в бистабильной системе.

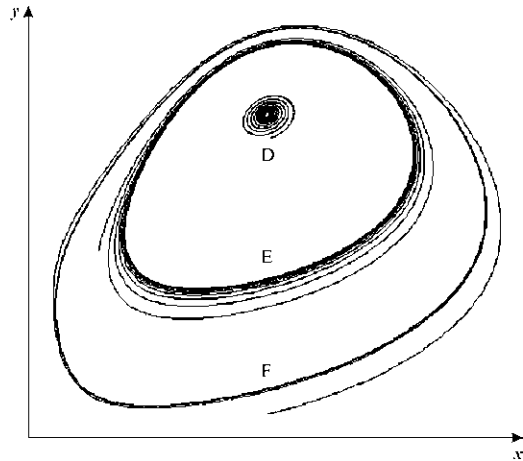


Рис. 12.10. Фазовый портрет невозмущенной системы (12.12) вблизи большого критического значения параметра  $V_H$ . В интервале значений  $V_H = 0.701-0.706$  в системе одновременно существуют устойчивый фокус (D), неустойчивый предельный цикл (E), устойчивый предельный цикл (F).  $V_k = 0.5$ ,  $k_H = 0.01$ ,  $b = 1$ ,  $c = 1$ .

При уменьшении частоты внешнего воздействия вблизи предельного цикла возникает предельное множество, называемое странный аттрактор (лекция 10). Вид траекторий для значения параметра  $\omega = 0.0025$  показан на рис. 12.11.

Помимо странного аттрактора при рассматриваемой частоте воздействия в системе существует предельная периодическая траектория (рис. 12.11, кривая 2), содержащая внутри себя неустойчивую точку покоя — неустойчивый фокус. Таким образом, в системе в зависимости от начальных условий могут реализовываться либо периодические колебания сравнительно малой амплитуды, либо квазистохастические колебания большой амплитуды.

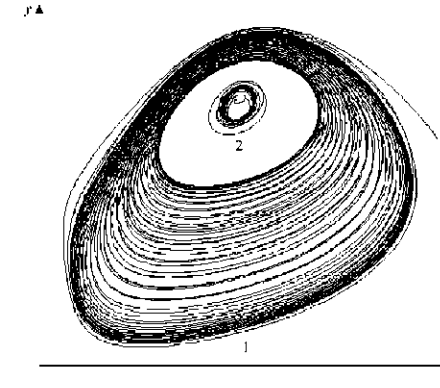


Рис. 12.11. Квазихаотический режим в системе (12.12).  $V_k = 0.5$ ,  $k_H = 0.01$ ,  $b = 1$ ,  $c = 1$ ,  $V_H = 0.7065$ ,  $A = 0.003$ ,  $\omega = 0.0025$ .

Рассмотренная модель является одной из возможных базовых моделей для описания процессов, возникающих в возбудимых мембранах, и других процессов, характеризующихся набором сложных паттернов поведения.

### Стохастический резонанс

Понятие «шум», «случайные флуктуации» обычно воспринимается как «помеха», то есть нечто нежелательное для работы системы. Однако в радиофизике уже давно известно, что источники шума могут вызвать в системе принципиально новые режимы функционирования (например, индуцированные шумом колебания), они называются «индуцированными шумом переходами». Это явление легко представить себе для бистабильных систем, рассмотренных нами в лекциях 7 и 12.

Флуктуации, которые носят случайный характер, могут иметь различную амплитуду. Флуктуации с большими амплитудами возникают реже. Вообще говоря, для флуктуации любой амплитуды существует среднее время ожидания. Таким образом, если долго ждать, в системе с шумом всегда возникнет флуктуация, которая «перебросит» систему из одного стационарного состояния в другое.

Исследования последних лет показали, что в нелинейных системах шум может приводить к увеличению степени упорядоченности системы. К таким явлениям относится *стохастический резонанс*, определяющий группу явлений, при которых отклик нелинейной системы на слабый внешний сигнал заметно усиливается с ростом интенсивности шума в системе. Точнее, существует некоторая оптимальная амплитуда шума, при которой отклик системы на слабый сигнал максимален.

Термин «стохастический резонанс» был предложен авторами модели бистабильного осциллятора, предложенной для описания периодичности в наступле-

нии ледниковых периодов на Земле [1]. Модель описывала движение частицы в симметричном двухъямном потенциале под действием периодической силы в условиях большого трения. Устойчивые состояния соответствовали ледниковому периоду и нормальному климату Земли. Периодическая сила соответствовала колебаниям эксцентриситета орбиты Земли. Расчеты показали, что реальная сила слишком мала, чтобы обеспечить переключения, однако они становятся возможными при учете дополнительной случайной силы.

Исследования физических и химических систем как в эксперименте, так и на модели показали, что стохастический резонанс представляет собой фундаментальное физическое явление, типичное для нелинейных систем, в которых с помощью шума можно контролировать один из характерных временных масштабов системы (например, время переключения между метастабильными состояниями).

Пусть система испытывает малое внешнее периодическое воздействие, в результате которого она совершает колебательные движения вокруг состояния равновесия, как это мы видели для бистабильной системы без шума (12.8). Добавим в систему шум. При малой интенсивности шума время перехода между состояниями будет очень велико, намного больше периода внешнего воздействия. При высоком уровне шума за время одного периода изменения внешнего поля система с высокой вероятностью многократно совершит переключения. Таким образом, при наличии шума высокой интенсивности периодическое воздействие не будет оказывать видимого влияния.

Варьируя интенсивность шума, можно обеспечить режим, когда среднее время перехода через барьер близко к периоду внешнего воздействия. Переключения системы в среднем будут происходить с частотой внешнего воздействия, и шум будет служить в роли «усилителя» внешнего сигнала. Имеет место соответствие (резонанс) внешнего воздействия и воспринимающей системы (динамическая система + шум). Это и есть явление *стохастического резонанса*.

Для систем с аттракторами, демонстрирующими динамический хаос, типично существование в фазовом пространстве аттракторов различного типа. Области (бассейны) притяжения этих аттракторов разделяются сепаратрисными гиперповерхностями. В отсутствие внешнего шума фазовая траектория будет принадлежать тому или иному аттрактору в зависимости от начальных условий. Воздействие внешнего шума приведет к возникновению переключений между существующими аттракторами системы.

Если дополнительно к внешнему шуму на систему подается слабый периодический сигнал, не вызывающий переходов между аттракторами, возможно появление стохастического резонанса. Отклик системы на слабое периодическое воздействие будет усилен.

Справедливо и обратное. Если к системе, которая в присутствии любого периодического поля имеет два аттрактора, добавить шум, между этими аттракторами возникает перемежаемость. Этот эффект имеет место для системы (12.12), в области параметров, для которой фазовый портрет изображен на рис. 12.11.

Для систем с хаотической динамикой В. Д. Анищенко [6] был установлен принципиально новый эффект — *детерминированный стохастический резонанс*.

Известно, что в системах с квазистохастическим поведением возможно явление объединения двух аттракторов с возникновением динамической перемежаемости «хаос–хаос». Именно такое поведение демонстрирует система Лоренца, рассмотренная в лекции 10 (уравнения (10.1)).

При воздействии медленного периодического сигнала можно путем изменения управляющего параметра добиться примерного совпадения периода сигнала и среднего времени переключения с одного аттрактора на другой, то есть условий стохастического резонанса. Среднее время переключений между аттракторами зависит не от амплитуды шума, а от параметров динамической системы. Изменяя управляющий параметр, можно управлять откликом системы на внешнее воздействие и наблюдать эффект типа стохастического резонанса в отсутствие шума.

## Литература к лекции 12

1. Benzi R., Sutera A., Vulpiani A. The mechanism of stochastic resonance. *J. Phys. A: Math. Gen.* 14: 453–457, 1981.
2. König H. L. Bioinformation — electrophysical aspects. In: Popp F.A., Bekker J., König H. L., Peschka W. (Eds.) *Electromagnetic Bioinformation*, pp. 42–73. München-Baltimore, Urban & Schwarzenberg, 1989.
3. Rizinchenko G. Yu., Plusnina T. Yu., Aksyonov S. I. Modeling of the effect of weak electric field on a nonlinear transmembrane ion transfer system. *Bioelectrochem. Bioenerg.* 35: 39–47, 1994.
4. Аксенов С. И. Вода и ее роль в регуляции биологических процессов. М.–Ижевск, ИКИ, 2004.
5. Аксенов С. И., Грунина Т. Ю., Горячев С. Н. Физико-химический механизм влияния магнитных бурь и ЭПМ низких частот на биологические и социальные процессы. *Биомедицинская радиоэлектроника*. № 8–9: 77–88, 2007.
6. Анищенко В. С. Сложные колебания в простых системах. М., Наука, 1990.
7. Анищенко В. С. Знакомство с нелинейной динамикой. М., Эдиториал УРСС, 2008.
8. Анищенко В. С., Вадивасова Т. Е., Астахов В. В. Нелинейная динамика хаотических и стохастических систем. Саратов, Издательство Саратовского государственного университета, 1999.
9. Анищенко В. С., Вадивасова Т. Е., Шиманский-Гайер Л. Динамическое и статистическое описание колебательных систем. М.–Ижевск, ИКИ–РХД, 2005.
10. Бинги В. Н. Магнитобиология: Эксперименты и модели. М., Милта, 2002.
11. Плюснина Т. Ю., Ризниченко Г. Ю. Типы нелинейного поведения системы переноса ионов через мембрану при слабом воздействии электрического поля. *Биофизика* 41(4): 939–943, 1996.
12. Плюснина Т. Ю., Ризниченко Г. Ю., Аксенов С. И., Черняков Г. Н. Влияние слабого электромагнитного воздействия на триггерную систему трансмембранного ионного переноса. *Биофизика* 39(26): 345–360, 1994.

13. Ризниченко Г. Ю., Плюснина Т. Ю. Нелинейная организация субклеточных систем как условие отклика на приложенное электромагнитное поле. *Биофизика* 41(2): 428–432, 1996.
14. Ризниченко Г. Ю., Плюснина Т. Ю. Нелинейные эффекты при воздействии слабого электромагнитного поля на биологические мембраны. *Журнал физической химии* 71(12): 2264–2270, 1997.
15. Чижевский А. Л. Земное эхо солнечных бурь. М., Мысль, 1976.
16. Чижевский А. Л. Космический пульс жизни: Земля в объятиях Солнца. Гелиотараксия. М., Мысль, 1995.

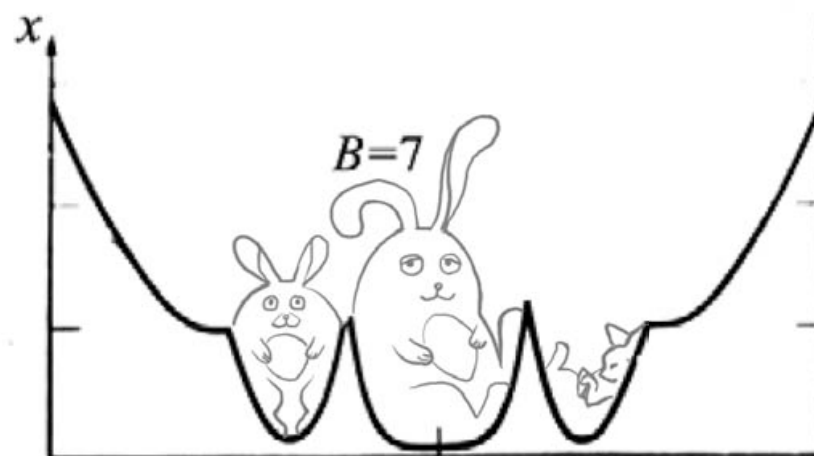
### ЗАКЛЮЧЕНИЕ К ЛЕКЦИЯМ 1–12

Итак, в первых 12-и лекциях были рассмотрены основные понятия современной динамической теории систем и их применение к моделированию биологических процессов.

Биологические процессы на всех уровнях происходят в открытых системах, через них проходят потоки вещества и энергии, имеет место многоступенчатая регуляция со стороны систем высшего уровня. Биологическим системам свойственны сложные типы поведения: ограниченность роста, мультистабильность, периодические и квазистохастические изменения переменных, характеризующих живую систему. Эти обстоятельства обуславливают необходимость использования для их описания *нелинейных уравнений* — обыкновенных, разностных, с запаздывающим аргументом. 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.

В лекциях 2–12 мы ограничились рассмотрением особенностей протекания биологических процессов во времени и возможностями их описания с помощью современной теории нелинейной динамики. В последующих лекциях будут рассмотрены эффекты, связанные с пространственной неоднородностью биологических систем.

### РАСПРЕДЕЛЕННЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ. УРАВНЕНИЕ «РЕАКЦИЯ–ДИФFUЗИЯ»



*Активные кинетические среды в живых системах. Проблема формообразования. Распространение волн возбуждения. Пространственные структуры и автоволновые процессы в химических и биохимических реакциях. Уравнение диффузии. Начальные и граничные условия.*

## **Активные кинетические среды в живых системах**

Биологические процессы, как и вообще все процессы в природе, протекают в пространстве и во времени. При построении математических моделей некоторых процессов можно ограничиться рассмотрением локальной (точечной) системы, предполагая, что процессы во всех точках пространства протекают одинаково. Такой подход оправдан при рассмотрении однородных в пространстве объектов, таких как культура микроорганизмов в непрерывном культиваторе полного перемешивания. Однако реальные системы, как правило, неоднородны в пространстве.

Построение локальной модели является необходимым этапом при моделировании любой системы, так как для описания поведения системы в целом, естественно, надо представлять себе поведение отдельных ее частей. Однако связи, существующие между отдельными точками или «компартаментами» пространства, например диффузионные потоки различных веществ, могут приводить к тому, что система в целом — совокупность таких компарментов (например, ткань — совокупность клеток) — приобретает качественно новые свойства. Кроме того, в самих компартаментах реакция зачастую происходит на границах (например, на мембранах клеток или субклеточных органелл).

Один из возможных путей описания пространственно неоднородных систем — разбиение всего объема системы на маленькие ячейки (пространственная «сетка»). При этом вся система может быть охарактеризована большим, но конечным набором чисел — концентрациями веществ в этих ячейках. Такой подход используется при компьютерном решении задач, он удобен для вычислений, но в случае большого числа ячеек для качественного или аналитического исследования оказывается мало пригодным. В этом и следующем разделах мы рассмотрим математические модели, в которых состояние системы описывается функцией точки пространства. Такие модели называются распределенными (в пространстве). Если раньше мы задавали состояние системы при помощи конечного числа переменных, причем эволюцию системы во времени описывали системами обыкновенных дифференциальных уравнений, то в случае распределенных систем эволюция во времени будет описываться уравнениями в частных производных.

Известно, что в линейной физической системе процессы переноса — диффузия — приводят к выравниванию концентраций веществ во всем объеме. Однако все биологические системы являются неравновесными, а протекающие в них процессы — необратимыми процессами. Именно это позволяет живым системам использовать потоки вещества и энергии для построения и поддержания структурной и функциональной упорядоченности. Соответственно и мате-

матические модели биологических систем должны быть существенно нелинейными моделями.

Как и в случае точечных систем, некоторую информацию о поведении нелинейной системы, в частности, о свойствах ее стационарных решений, можно получить, исследуя линеаризованную систему. При изучении свойств решений нелинейных распределенных систем особенно полезными оказались рассмотренные нами в лекциях 2, 4, 5 методы качественного анализа фазовой плоскости локальной системы и методы малого параметра (лекция 6), позволяющие учесть иерархию времен протекающих в системе процессов.

Все биологические системы (в частности, биологически активные мембраны и ткани, сообщества живых организмов и проч.) относятся к классу активных распределенных систем, основные свойства которых следующие:

а) существует распределенный источник энергии или веществ, богатых энергией;

б) каждый элементарный объем среды находится в состоянии, далеком от термодинамического равновесия, т. е. является открытой термодинамической системой, в которой диссипирует часть энергии, поступающей из распределенного источника;

в) связь между соседними элементарными объемами осуществляется за счет процессов переноса.

Благодаря этим свойствам биологические системы обладают рядом нетривиальных типов поведения, составляющих сущность живых систем. Приведем лишь три примера.

**1. Проблема формообразования организмов.** При развитии организма от оплодотворенной яйцеклетки до взрослой особи можно выделить несколько этапов, на которых происходит спонтанное нарушение симметрии. Первый из них — образование аксиальной оси, т. е. нарушение цилиндрической симметрии зародыша. На более поздних этапах происходит расчленение первоначально однородного отрезка (нарушение трансляционной симметрии). Например, при образовании позвоночника сначала возникает однородная в пространстве хорда, а затем — пространственная структура, которая определяет образование отдельных позвонков. Аналогично происходит образование пальцев на конечностях. Внешние факторы, способные привести к нарушению симметрии, как правило, столь малы, что не могут рассматриваться как причина явления. Таким образом, способность нарушать симметрию является внутренним свойством развивающегося организма. Форма его предопределена (будь то конечная форма или одна из форм на промежуточном этапе развития), информация о ней уже имеется в геноме оплодотворенной яйцеклетки, т. е. информация о возникающей в организме структуре заключена в нем самом, а не привносится извне, поэтому ее можно назвать собственной структурой. Возникают вопросы: при каких условиях возможно образование собственных структур, как протекает процесс и как он регулируется.

Работа Тьюринга, заложившая основу динамического подхода к моделированию распределенных биологических систем, называется «Химические основы морфогенеза» [8]. В ней впервые показана возможность существования в активной кинетической среде стационарных и неоднородных структур. Полученные в этой работе фундаментальные результаты легли в основу большого числа моделей морфогенеза, описывающих раскраску шкур животных [5, 6], образование раковин [4], морских звезд и других живых организмов. Такие модели будут рассмотрены в лекции 19.

**2. Распространение волн возбуждения. Возбудимая ткань.** Одним из основных механизмов, с помощью которого передаются сигналы в живом организме, является распространение волн возбуждения. Волны возбуждения могут распространяться не только по нервным клеткам, но и по клеткам скелетной мускулатуры, кишечника, кровеносных сосудов, сердца. Распространяющаяся по мышечным клеткам волна возбуждения запускает биохимический сократительный аппарат. В мышце сердца и в гладкой мускулатуре кишечника волна возбуждения помимо электромеханического сопряжения обеспечивает синхронизацию сокращений отдельных мышечных волокон. Нарушение распространения волн возбуждения может приводить к различным серьезным заболеваниям: параличам, эпилепсии, сердечным аритмиям.

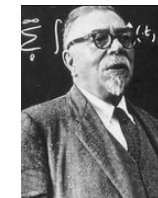
Объяснению механизма сердечных аритмий при помощи аксиоматических моделей возбудимой среды была посвящена первая в этой области работа Н. Винера и А. Розенблота [13].

Российским биофизикам В. И. Кринскому и Г. Р. Иванниченко принадлежит серия блестящих работ, положивших начало экспериментальному изучению и теоретическому описанию возбудимых тканей [14–16]. В настоящее время направление по изучению и компьютерному моделированию процессов в сердечной мышце интенсивно развивается. Вопросы нервного проведения и моделирования процессов в активных тканях мы рассмотрим в лекции 18. Наиболее продвинутые модели учитывают сопряжение электрических и механохимических процессов, структурную и геометрическую неоднородность сердца.

**3. Автоволновые процессы в химических и биохимических реакциях.** Российским ученым Б. П. Белоусовым [10] был открыт класс химических реакций, позволяющих наблюдать на опыте практически все известные в настоящее время типы поведения распределенных систем. А. М. Жаботинский с сотрудниками подробно исследовали свойства этих реакций и условия их протекания, им



**Тьюринг Алан Мэтьюсон** (Turing Alan Mathison, 1912-1954) — английский математик, один из основателей информатики, логик, криптограф. Предложенная им в 1936 году абстрактная вычислительная «машина Тьюринга» позволила формализовать понятие алгоритма и до сих пор используется во множестве теоретических и практических исследований



**Винер Норберт** (Wiener Norbert, 1894-1964) — американский ученый, выдающийся математик и философ, основоположник кибернетики и теории искусственного интеллекта.

также была предложена первая математическая модель наблюдаемого явления (Жаботинский, 1975). В дальнейшем реакцию Белоусова–Жаботинского (BZ-реакцию) как модель распределенной системы, демонстрирующей различные типы пространственно-временной организации, исследовали в сотнях лабораторий мира [1, 11]. Был разработан ряд моделей для описания протекающих процессов, наиболее известными являются модель «орегонатор», предложенная исследователями из университета Орегона, США [2, 3], и модель «пушинатор», предложенная исследователями из Научного центра биологических исследований г. Пущино [7].

Исследование простейших моделей активных сред показало, что все перечисленные типы поведения систем могут быть описаны системами нелинейных дифференциальных уравнений в частных производных вида

$$\frac{\partial x_i}{\partial t} = f_i(x_1, x_2, \dots, x_n) + \frac{\partial}{\partial r} \left( \sum_{j=1}^n D_{ij} \frac{\partial x_j}{\partial r} \right), \quad i = 1, 2, \dots, n. \quad (13.1)$$

Здесь  $D_i$  и  $D_{ij}$  ( $i \neq j$ ) — коэффициенты диффузии и взаимной диффузии,  $f_i$  — нелинейные функции, описывающие взаимодействие компонентов.

В зависимости от вида функций  $f_i$  и коэффициентов диффузии  $D_{ij}$  в системах типа (13.1) могут возникать следующие нетривиальные типы поведения переменных:

1. Распространяющиеся возмущения в виде бегущего импульса.
2. Генерация волн автономными источниками импульсной активности. В качестве источников волн могут выступать либо неоднородности среды, вызванные отклонением значений параметров системы из-за механических либо других повреждений, либо локальные кратковременные флуктуации переменных (источники типа «ведущий центр»).
3. Стоячие волны.
4. Синхронные автоколебания во всем пространстве. Много лет считали, что синхронизация происходит с частотой того элемента пространства, который обладает наименьшим периодом колебаний. Однако исследования последних лет (Мазуров, 2008) показали, что для «захвата» всего пространства число элементов с малым периодом колебаний должно превосходить некоторую пороговую величину. В противном случае синхронные колебания будут происходить с периодом, присущим большинству элементов.
5. Квазистохастические волны, которые могут быть связаны с динамическим хаосом в локальной системе, но могут возникать и в распределенной системе с устойчивыми локальными элементами.
6. Стационарные неоднородные распределения переменных в пространстве — диссипативные структуры.

Все эти режимы мы рассмотрим в следующих лекциях.

## Уравнение диффузии

Существование процессов переноса вещества и энергии является необходимым условием того, что система функционирует в пространстве как единое целое. Перемещение молекул вещества с различной скоростью под действием случайных сил — *диффузия* — имеет место в любом веществе, будь то газ, жидкость или твердое вещество. Большая часть объема живой клетки представляет собой жидкую среду, в которой диффузия играет существенную роль. Мембраны клеток, в основном состоящие из липидов, также допускают активную диффузию молекул, хотя и с гораздо меньшей скоростью. Перенос ионов и макромолекул через мембрану происходит посредством специальных механизмов: переносчиков, каналов и проч. (Рубин, 2002).



**Рубин Андрей Борисович** (род. 1937) — российский биофизик, член-корреспондент РАН, зав. кафедрой биофизики биологического факультета МГУ, автор фундаментального учебника «Биофизика» [21].

Если вещество имеет сложный состав и включает несколько компонентов, каждый из которых перемещается в направлении своих меньших концентраций, что приводит к выравниванию концентраций каждого из веществ. Неоднородная смесь веществ в замкнутом объеме, предоставленная самой себе, станет со временем благодаря диффузии однородной (вещества перемешаются), и концентрация каждого из веществ во всем объеме станет одинаковой. В такой системе установится так называемое *однородное (или гомогенное) стационарное состояние*. Время установления стационарного состояния, естественно, определяется свойствами вещества, в основном, подвижностью его молекул.

В активных кинетических средах, которыми являются биологические системы, кроме процессов диффузии происходят также взаимодействия между компонентами, описываемые, как правило, нелинейными функциями. Эти нелинейные процессы могут приводить к установлению различных концентраций взаимодействующих компонентов в разных точках пространства, препятствуя, таким образом, вызванному диффузией выравниванию концентраций. Противоборство этих двух процессов — взаимодействия компонентов в каждой отдельной точке пространства и диффузии — определяет поведение распределенной системы.

Рассмотрение процессов, происходящих в распределенной системе, мы начнем с простейшего случая — с изучения процесса диффузии в одномерном реакторе (трубке, заполненной раствором некоторого вещества), предполагая, что во всякий момент времени концентрация раствора по сечению трубки одинакова. Тогда процесс диффузии может быть описан функцией  $C(r, t)$ , представляющей концентрацию вещества в сечении с координатой  $r$  в момент времени  $t$ .

Опыт показывает, что диффузионный поток какого-либо компонента (т. е. масса диффундирующего компонента, проходящая в единицу времени через единицу



**Фик Адольф Юджин** (Fick Adolf Eugen, 1829-1901) — немецкий физик и физиолог, сформулировал закон диффузии, изобретатель контактных линз.

площади, перпендикулярной к направлению диффузии) пропорционален градиенту концентрации этого компонента, взятому с обратным знаком (закон Фика):

$$I = -D \frac{\partial C}{\partial r}. \quad (13.2)$$

Здесь  $I$  — диффузионный поток интересующего нас компонента в направлении оси  $r$ . Знак минус в правой части (13.2) показывает, что диффузионный поток направлен в сторону убывания концентрации. Коэффициент  $D$  в уравнении (13.2) называется *коэффициентом диффузии*. Он численно равен диффузионному потоку при градиенте концентраций, равном 1, и зависит от свойств диффундирующего вещества и свойств остальных компонентов, составляющих смесь. При не слишком больших концентрациях веществ  $D$  мало зависит от концентрации самого вещества и определяется степенью подвижности молекул.

Выведем уравнение, описывающее пространственно-временную эволюцию  $C(r, t)$  в случае одномерной трубки (рис. 13.1). Пусть поперечное сечение рассматриваемой нами трубки —  $S$ . Выделим элементарный объем  $\Delta V$ , с координатами границ  $r$  и  $r + \Delta r$ , тогда  $\Delta V_r = S \cdot \Delta r$ . Не нарушая общности, предположим, что диффузия протекает в направлении оси  $r$ .

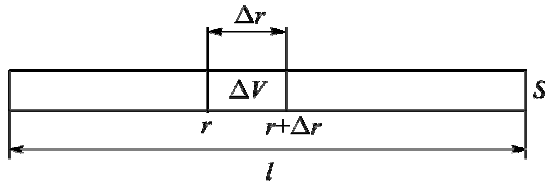


Рис. 13.1. К выводу уравнения диффузии.

Масса  $\Delta M_r$  вещества, втекающего за время от  $t$  до  $t + \Delta t$  в рассматриваемый объем через границу  $r$ , равна произведению диффузионного потока на величину сечения  $S$  и длину промежутка времени  $\Delta t$  и, согласно закону Фика, равна

$$\Delta M_r = -D \frac{\partial C(r, t)}{\partial r} S \Delta t. \quad (13.3)$$

Через другую границу с координатой  $r + \Delta r$  из выделенного объема вытекает вещество, масса которого  $\Delta M_{r+\Delta r}$ :

$$\Delta M_{r+\Delta r} = -D \frac{\partial C(r + \Delta r, t)}{\partial r} S \Delta t. \quad (13.4)$$

Общее изменение массы  $\Delta M$  в объеме  $\Delta V_r$  составляет

$$\Delta M = \Delta M_r - \Delta M_{r+\Delta r},$$

$$\Delta M = \left[ D \frac{\partial C(r + \Delta r, t)}{\partial r} - D \frac{\partial C(r, t)}{\partial r} \right] S \Delta t. \quad (13.5)$$

Запишем уравнение для изменения концентрации:

$$\Delta C = \frac{\Delta M}{\Delta V} = \frac{\Delta M}{S \Delta r} = \frac{D \frac{\partial C(r + \Delta r, t)}{\partial r} - D \frac{\partial C(r, t)}{\partial r}}{\Delta r} \Delta t. \quad (13.6)$$

Перейдем к пределу при  $\Delta r \rightarrow 0$ :

$$\Delta C = \frac{\partial}{\partial r} \left( D \frac{\partial C(r, t)}{\partial r} \right) \Delta t. \quad (13.7)$$

Разделив левую и правую часть (13.7) на  $\Delta t$  и переходя к пределу при  $\Delta t \rightarrow 0$ , получим уравнение диффузии в дифференциальной форме:

$$\frac{\partial C(r, t)}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial r} \left( D \frac{\partial C(r, t)}{\partial r} \right). \quad (13.8)$$

В случае, когда коэффициент диффузии  $D$  в среде постоянен, имеем:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \frac{\partial^2 C}{\partial r^2}, \quad (13.9)$$

или, в другой форме записи  $C_t = DC_{rr}$ .

В случае, когда диффузия происходит в трехмерном пространстве, причем имеет место изотропная диффузия, т. е. перемещение частиц вещества равновероятно по всем направлениям, уравнение (13.9) примет вид

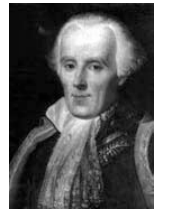
$$\frac{\partial C(\mathbf{r}, t)}{\partial t} = D \Delta C(\mathbf{r}, t). \quad (13.10)$$

Здесь  $\mathbf{r}$  — вектор  $\mathbf{r}(x, y, z)$ ;  $\Delta$  — оператор Лапласа:  $\frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2}$ .

Если в среде диффундируют  $n$  веществ с концентрациями  $C_i$  ( $i = 1, \dots, n$ ), процесс описывается системой  $n$  уравнений:

$$\frac{\partial C_i(\mathbf{r}, t)}{\partial t} = D_i \Delta C_i(\mathbf{r}, t), \quad i = 1, 2, \dots, n. \quad (13.11)$$

Здесь  $D_i$  — коэффициент диффузии  $i$ -го вещества. Вообще говоря, коэффициент диффузии определяется не только свойствами самого диффундирующего вещества, но и свойствами



**Лаплас Пьер-Симон** (Laplace Pierre-Simon, 1749-1827) — французский математик и астроном; автор основополагающих работ в области небесной механики, дифференциальных уравнений, один из создателей теории вероятностей.



остальных компонентов системы. Тогда вместо используемого нами коэффициента самодиффузии  $D$ , следует пользоваться коэффициентом взаимной диффузии (кросс-диффузии).

Уравнения (13.9)–(13.11) описывают изменение во времени и пространстве концентраций веществ, когда в системе происходит единственный процесс — диффузия. Однако специфика химических и биологических систем определяется тем, что кроме диффузии в них протекают и другие процессы. Это приводит к возникновению новых членов в правых частях уравнений типа (13.9)–(13.11), описывающих изменения концентраций  $C_i$  во времени. Например, в случае одного вещества в одномерном реакторе, кроме диффузии возможно наличие в некоторых местах трубки источников или стоков этого вещества. Их учет придаст уравнению (13.9) вид

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \frac{\partial^2 C}{\partial r^2} + F(r, t). \quad (13.12)$$

Здесь  $F$  — функция источника.

В многокомпонентных системах возможны разнообразные взаимопревращения компонентов, например химические превращения веществ в ходе реакций. Вид функциональной зависимости скорости химической реакции определяется механизмом реакции, в общем случае функция  $f_i$  в уравнении (13.1) зависит как от концентраций реагирующих веществ, так и явно от пространственной координаты  $r$  и времени  $t$ .

Предположим, что вид функции  $f_i$  не зависит явно от времени и координаты пространства:

$$f_i = f_i(C_1, C_2, \dots, C_n). \quad (13.13)$$

С учетом химических превращений, происходящих в каждой точке системы согласно функциям (13.13), уравнения (13.11) следует переписать в виде

$$\frac{\partial C_i}{\partial t} = f_i(C_1, C_2, \dots, C_n) + D_i \Delta C_i(\mathbf{r}, t). \quad (13.14)$$

В случае одномерного реактора:

$$\frac{\partial C_i}{\partial t} = f_i(C_1, C_2, \dots, C_n) + D_i \frac{\partial^2 C_i}{\partial r^2}. \quad (13.15)$$

Уравнения типа (13.1, 13.14, 13.15) называются автономными уравнениями типа «реакция–диффузия».

Дифференциальные уравнения с обыкновенными, а тем более с частными производными, имеют, вообще говоря, бесчисленное множество решений. Поэтому для однозначной характеристики процесса необходимо к уравнениям добавить некоторые дополнительные условия. Для обыкновенных дифференциальных уравнений необходимо задать начальные значения переменных в момент времени  $t = t_0$ . В случае распределенных систем этого недостаточно.

## Начальные и граничные (краевые) условия

Кроме начальных условий, т. е. значений функций  $C_i(t, r)$  в некоторый начальный момент времени  $t = t_0$ , следует задать также так называемые *граничные (или краевые) условия*, т. е. условия на границе области, в которой развевается изучаемый процесс.

Начальные условия задаются в виде функции зависимости концентрации от пространственной координаты в начальный момент времени  $t_0$ :

$$C_i(t_0, r) = \varphi_i(r). \quad (13.16)$$

Граничные (краевые) условия могут быть заданы в различном виде в зависимости от закона изменения концентрации веществ на границе изучаемой области. Рассмотрим основные типы краевых условий на примере одномерного реактора — трубки длиной  $l$ . Наиболее распространены три типа краевых условий:

1. На краю трубки задана концентрация, которая может определяться, например, концентрацией вещества в резервуаре, с которым трубка находится в контакте:

$$C(0, t) = \mu(t). \quad (13.17)$$

Здесь  $\mu(t)$  — концентрация вещества в резервуаре в момент времени  $t$ .

В частности, если на границе трубки происходит поглощение вещества, возникает условие

$$C(0, t) = 0. \quad (13.18)$$

2. На границе задано значение производной:

$$\frac{\partial C}{\partial r}(0, t) = \nu(t). \quad (13.19)$$

К этому условию мы приходим, если задана величина диффузионного потока  $I$ , протекающего через торцевое сечение трубки:

$$I(0, t) = D \frac{\partial C}{\partial r}(0, t).$$

Тогда величина  $\nu$  в формуле (13.19) — известная функция, которая выражается через заданный поток  $I$  по формуле

$$\nu(t) = -\frac{I(0, t)}{D}. \quad (13.20)$$

В частности, в случае непроницаемости торца трубки, когда диффузионный поток на границе равен нулю,

$$\frac{\partial C}{\partial r}(0, t) = 0. \quad (13.21)$$

3. На краю трубки задано линейное соотношение между производной и функцией:

$$\frac{\partial C}{\partial r}(0, t) = -\lambda [C(0, t) - \theta(t)]. \quad (13.22)$$

Это граничное условие соответствует случаю, когда на границе имеется диффузионный поток между трубкой и резервуаром, концентрация вещества в котором известна. Пользуясь двумя выражениями для диффузионного потока, протекающего через сечение  $r = 0$ ,  $I = h(C - \theta)$  и  $I = -D \frac{\partial C}{\partial r}$ , получаем математическую формулировку краевого условия в виде (13.22), где  $\lambda = \frac{h}{D}$ ,  $\theta$  — заданная функция.

В случае если функции  $C_i(x, t)$  непрерывны в изучаемой области вместе со своими вторыми производными, система уравнений типа (13.14, 13.15) вместе с начальными (13.16) и граничными условиями одного из типов (13.17, 13.19) или (13.22) имеет единственное решение.

Возможны типы задач, в которых краевые или начальные условия не следует учитывать. Рассмотрим процесс диффузии в очень большом объеме. В течение небольшого промежутка времени влияние потока веществ, заданного на границе, в центральной части рассматриваемого объема оказывается весьма слабо, и концентрация вещества здесь определяется, помимо химических реакций, в основном начальным распределением вещества. При рассмотрении поведения переменных на малых временах в таких задачах считают, что реакция происходит в неограниченном объеме, и ищут решение системы уравнений типа (13.14) при заданных начальных условиях, а граничных условий ставить не нужно.

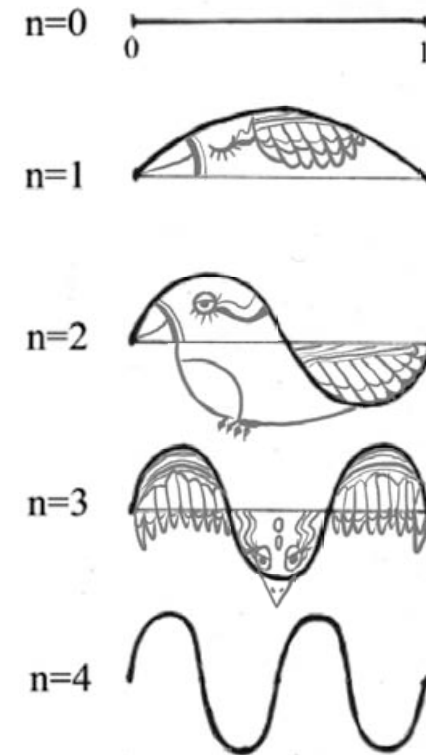
В определенных случаях пренебрегают точным учетом начальных условий. Действительно, влияние начальных условий ослабевает с течением времени. При этом, если концентрация веществ поддерживается постоянной на границе, то в момент времени, достаточно удаленный от начального, концентрация веществ определяется лишь граничными условиями. В этом случае можно считать, что опыт продолжается бесконечно долго, и начальные условия тем самым отпадают.

### Литература к лекции 13

1. Field R. J. and Burger M. (Eds.) Oscillations and travelling waves in chemical systems. N.Y., Wiley-Interscience, 1985.
2. Field R. J., Körös E., Noyes R. M. Oscillations in chemical systems: II. Thorough analysis of temporal oscillations in the bromate-cerium-malonic acid system. *J. Am. Chem. Soc.* 94: 8649–8664, 1972.
3. Field R. J. and Noyes R. M. Oscillations in chemical systems: IV. Limit cycle behavior in a model of a real chemical reaction. *J. Chem. Phys.* 60, 1877–1884, 1974.

4. Meinhardt H. The algorithmic beauty of sea shells. Berlin, Springer, 1995.
5. Murray J. D. Mathematical biology. Berlin, Springer, 1993.
6. Murray J. D. Mathematical biology: II. Spatial models and biomedical applications. N.Y., Springer, 2003.
7. Rovinsky A. B. and Zhabotinsky A. M. Mechanism and mathematical model of the oscillating bromate-ferroin-bromomalonic acid reaction. *J. Phys. Chem* 88(25): 6081–6084, 1984.
8. Turing A. M. The chemical basis of the morphogenesis. *Phil. Trans. R. Soc. London B* 237: 37–71, 1952.
9. Wiener N. and Rosenblueth A. The mathematical formulation of the problem of conduction of impulses in a network of connected excitable elements, specifically in cardiac muscle. *Arch. Inst. Cardiol. Mexico* 16: 205–265, 1946.
10. Белоусов Б. П. Периодически действующая реакция и ее механизмы. В: Сборник рефератов по радиационной медицине за 1958 год, с. 145–147. М., Медгиз, 1959. Перепечано в: Греховая М. Т. (Ред.) Автоволновые процессы в системах с диффузией, с. 176–189. Горький, ИПФ АН СССР, 1981.
11. Ванг В. К. Диссипативные структуры в реакционно-диффузионных системах. М.–Ижевск, ИКИ–РХД, 2008.
12. Васильев В. А. Романовский Ю. М., Яхно В. Г. Автоволновые процессы. М., Наука, 1987.
13. Винер Н., Розенблут А. Проведение импульсов в сердечной мышце: Математическая формулировка проблемы проведения импульсов в сети связанных возбудимых элементов, в частности в сердечной мышце. *Кибернетический сборник ИЛЗ*: 7–86, 1961.
14. Иваницкий Г. Р., Кринский В. И., Сельков Е. Е. Математическая биофизика клетки. М., Наука, 1978.
15. Кринский В. И. Нестационарная скорость распространения импульса, латентность и их связь с фибрилляцией. *Биофизика* 16: 87–94, 1971.
16. Кринский В. И., Фомин С. В., Холопов А. В. О критической массе при фибрилляции. *Биофизика* 12(5): 908–914, 1967.
17. Мазуров М. Е. Идентификация математических моделей нелинейных динамических систем. В: Математика. Компьютер. Образование. Сборник тезисов, вып. 16. М.–Ижевск, ИКИ–РХД, 2009.
18. Мюррей Дж. Математическая биология: Том I: Введение. М.–Ижевск, ИКИ–РХД, 2009.
19. Романовский Ю. М., Степанова Н. В., Чернавский Д. С. Математическая биофизика. М., Наука, 1984.
20. Романовский Ю. М., Степанова Н. В., Чернавский Д. С. Математическое моделирование в биофизике: Введение в теоретическую биофизику. М.–Ижевск, ИКИ–РХД, 2004.
21. Рубин А. Б. Биофизика: Т. 1, 2. М., Изд. Высшая школа, 1987; Изд. Книжный дом Университет, 1999; Изд. Академия, 2004.
22. Филд Р., Бургер М. (Ред.) Колебания и бегущие волны в химических системах. М., Мир, 1988.

**РЕШЕНИЕ УРАВНЕНИЯ ДИФФУЗИИ.  
УСТОЙЧИВОСТЬ ГОМОГЕННЫХ  
СТАЦИОНАРНЫХ СОСТОЯНИЙ**



*Решение однородного уравнения диффузии с нулевыми граничными условиями. Метод разделения переменных. Собственные значения и собственные функции задачи Штурма–Лиувилля. Решение неоднородного уравнения с нулевыми начальными условиями. Решение общей задачи. Линейный анализ устойчивости гомогенных стационарных решений одного уравнения типа «реакция–диффузия».*

Решение краевых задач для системы нелинейных уравнений типа «реакция–диффузия» при произвольных функциях правых частей уравнений может быть выполнено при помощи компьютера. Методы аналитического решения разработаны только для линейных уравнений, не содержащих нелинейных функций относительно концентраций  $C$ , вида

$$C_t = DC_{rr} + f(r, t) \quad (14.1)$$

с соответствующими начальными и граничными условиями. Методы решения таких задач подробно изложены в учебниках и монографиях, посвященных уравнениям математической физики [1].

Ниже мы подробно рассмотрим решение линейной краевой задачи. В пространстве и времени это решение может быть представлено в виде ряда Фурье — бесконечной суммы гармонических функций пространственной координаты с убывающими со временем амплитудами. Отсюда становится понятным, почему в нелинейных системах с диффузией при наличии малых флуктуаций могут возникнуть автоволновые процессы и периодические по пространству постоянные во времени структуры (диссипативные структуры). Нелинейная система оказывается своеобразным «фильтром», выделяющим некоторые из членов гармонического ряда (разложения по синусам и косинусам) и поддерживающим их существование, в то время как более высокие гармоники затухают во времени.

Рассмотрим общий путь решения одномерной краевой задачи для уравнения (14.2) с начальным условием

$$C(r, 0) = \varphi(r) \quad (14.2)$$

и граничными условиями первого рода на обеих границах узкой трубки длины  $l$ :

$$C(0, t) = \mu_1(t), \quad C(l, t) = \mu_2(t). \quad (14.3)$$

Задачу решают в три этапа. Сначала ищут решение однородного уравнения

$$C_t = DC_{rr} \quad (14.4)$$

с начальным условием (14.2) и нулевыми краевыми условиями:

$$C(0, t) = 0, \quad C(l, t) = 0. \quad (14.5)$$



**Самарский Александр Андреевич** (1919–2008) — российский советский физик, математик. Специалист в области вычислительной математики, математической физики, теории математического моделирования. Создатель теории операторно-разностных схем, общей теории устойчивости разностных схем. С 1948 года совместно с академиком А. Н. Тихоновым (см. лекцию 6) разработывал численные методы и вел первые в СССР прямые расчеты мощности взрыва атомной, а позже — водородной бомбы. С 60-х годов вместе с учениками занимался проблемами лазерного термоядерного синтеза, магнитной и радиационной газодинамики, создания мощных лазеров, аэродинамики, атомной энергетики, физики плазмы и другими.

Затем ищут решение неоднородного уравнения (14.1) с нулевыми граничными условиями (14.5). Наконец, последний этап: решение общей краевой задачи — уравнения (14.1) с начальным условием (14.2) и граничными условиями (14.3).

### Решение однородного уравнения

Пусть в системе имеет место только один процесс — диффузия. Решим основную вспомогательную задачу: найдем решение уравнения (14.4), не равное тождественно нулю и удовлетворяющее нулевым краевым условиям (14.5). При этом воспользуемся методом разделения переменных, представляя решение в виде

$$C(r, t) = R(r)T(t). \quad (14.6)$$

Здесь  $R(r)$  — функция только пространственной переменной  $r$ , а  $T(t)$  — функция только переменной времени  $t$ . Подставим решение в форму (14.6) в уравнение (14.4)

$$T'R = DTR''$$

и произведем деление обеих частей равенства на  $DRT$ . Получаем:

$$\frac{1}{D} \frac{T'}{T} = \frac{R''}{R} = -\lambda,$$

где  $\lambda = \text{const}$ , т. к. левая часть равенства зависит только от  $t$ , а правая — только от  $r$ . Отсюда получим два самостоятельных уравнения для переменных  $r$  и  $t$ :

$$R''(r) + \lambda R(r) = 0, \quad (14.7)$$

$$T'(t) + D\lambda T(t) = 0. \quad (14.8)$$

Для определения функции  $R(r)$  мы получили обыкновенное дифференциальное уравнение (14.7), причем вследствие граничных условий (14.5) функция  $R(r)$  должна удовлетворять дополнительным условиям

$$R(0) = R(l) = 0, \quad (14.9)$$

так как в противном случае мы имели бы

$$T(t) = 0 \text{ и } C(r, t) = 0,$$

в то время как задача состоит в нахождении нетривиального решения. Для функции  $T(t)$  никаких дополнительных условий нет.

Таким образом, в связи с нахождением функции  $R(r)$  нам необходимо найти значения  $\lambda$ , называемые *собственными значениями*, при которых существует нетривиальное решение задачи (14.7), (14.9), а также найти сами эти решения. Такая задача называется задачей о собственных значениях или задачей Штурма–Лиувилля.

Общее решение уравнения (14.7) имеет вид

$$R(r) = C_1 e^{\sqrt{-\lambda}r} + C_2 e^{-\sqrt{-\lambda}r}. \quad (14.10)$$

При  $\lambda \leq 0$  задача не имеет нетривиальных решений. При  $\lambda > 0$  общее решение (14.10) содержит мнимые показатели и поэтому может быть записано в виде

$$R(r) = D_1 \cos \sqrt{\lambda}r + D_2 \sin \sqrt{\lambda}r. \quad (14.11)$$

Краевые условия (14.9) дают

$$\begin{aligned} R(0) &= D_1 = 0, \\ R(l) &= D_2 \sin \sqrt{\lambda}l = 0. \end{aligned}$$

Если  $R(r)$  не равно тождественно нулю, то  $D_2 \neq 0$ , поэтому

$$\sin \sqrt{\lambda}l = 0, \text{ или } \sqrt{\lambda} = \frac{\pi n}{l},$$

где  $n$  — любое целое число. Величину  $\sqrt{\lambda_n} = \frac{\pi n}{l}$  в литературе, посвященной волновым процессам, обычно называют *волновым числом* и обозначают буквой  $k$ . Таким образом, нетривиальные решения задачи возможны лишь при значениях

$$\lambda_n = \left( \frac{\pi n}{l} \right)^2. \quad (14.12)$$

Этим собственным значениям соответствуют *собственные функции*:

$$R_n(r) = D_n \sin \frac{n\pi}{l} r. \quad (14.13)$$

В дальнейшем произвольный множитель  $D_n$  будем считать равным единице. Вид собственных функций  $R(r)$  для краевой задачи о диффузии (14.4), (14.5) в одномерном реакторе длины  $l$  при различных значениях  $n$  изображен на рис. 14.1.

Рассмотрим теперь уравнение (14.8)

$$T'(t) + D\lambda T(t) = 0$$

и найдем его решения, соответствующие собственным значениям  $\lambda_n$  (14.12). Это линейное обыкновенное дифференциальное уравнение, его решения для каждого  $n$  представляют собой затухающие со временем экспоненты (см. лекцию 2):

$$T_n(t) = A_n e^{-D\lambda_n t}. \quad (14.14)$$

Здесь  $A_n$  — не определенные пока коэффициенты.

Возвращаясь к основной вспомогательной задаче (14.4), (14.5), видим, что частными решениями уравнения (14.4), удовлетворяющими нулевым краевым условиям, являются функции:

$$C_n(r, t) = R_n(r) \cdot T_n(t) = A_n e^{-D\lambda_n t} \sin \frac{\pi n}{l} r. \quad (14.15)$$

Эти частные решения (14.15) представляют собой затухающие со временем синусоидальные распределения концентрации  $C$ . Легко видеть, что выражение, стоящее под знаком  $\sin$ , представляют собой произведение волнового числа  $k_n = \frac{\pi n}{l}$

и координаты  $r$ . Таким образом,  $k_n = \frac{\pi n}{l}$  является «частотой колебания» переменной  $C$  в пространстве или, что то же самое, величина  $\Lambda_n = \frac{2\pi}{k_n}$  является «периодом» колебаний концентрации  $C$  по пространству  $r$ . Иначе говоря,  $\Lambda_n = \frac{2l}{n}$  есть длина волны синусоиды, представляющей собой собственное решение  $C_n$  (рис. 14.1). Чем больше номер гармоники  $n$ , тем меньше период синусоиды в пространстве и тем больше коэффициент затухания этой синусоиды во времени (за счет множителя  $e^{-\left(\frac{\pi n}{l}\right)^2 Dt}$ ).



Рис. 14.1. Собственные функции  $R_n(r)$  для краевой линейной задачи о диффузии в одномерной трубке длины  $l$  с нулевыми краевыми условиями.

Общее решение представляет собой суперпозицию частных решений.

### Зависимость решений от начальных условий

Вернемся к задаче с ненулевыми начальными условиями (14.2). Представим решение в виде ряда:

$$C(r, t) = \sum_{n=1}^{\infty} A_n e^{-\left(\frac{\pi n}{l}\right)^2 Dt} \sin \frac{\pi n}{l} r. \quad (14.16)$$

Функция  $C(r, t)$  удовлетворяет нулевым граничным условиям (14.5), так как им удовлетворяют все члены ряда. Требуя выполнения начальных условий (14.2), получим выражение для  $A_n$ :

$$\varphi(r) = C(r, 0) = \sum_{n=1}^{\infty} A_n \sin \frac{\pi n}{l} r. \quad (14.17)$$

Таким образом,  $A_n$  представляют собой коэффициенты разложения Фурье (см. курс математического анализа) функции  $\varphi(r)$  по синусам в интервале  $(0, l)$ :

$$A_n = \varphi_n = \frac{2}{l} \int_0^l \varphi(\xi) \sin \frac{\pi n}{l} \xi d\xi. \quad (14.18)$$

Здесь  $\xi$  — переменная интегрирования.

Формулу (14.16) можно записать в виде

$$C(r, t) = \int_0^l \left[ \frac{2}{l} \sum_{n=1}^{\infty} e^{-\left(\frac{\pi n}{l}\right)^2 Dt} \sin \frac{\pi n}{l} r \cdot \sin \frac{\pi n}{l} \xi \right] \varphi(\xi) d\xi. \quad (14.19)$$

Изменение порядков суммирования и интегрирования законно, поскольку ряды сходятся равномерно по  $\xi$  при  $t > 0$ .

Обозначим:

$$G(r, \xi, t) = \frac{2}{l} \sum_{n=1}^{\infty} e^{-\left(\frac{\pi n}{l}\right)^2 Dt} \sin \frac{\pi n}{l} r \cdot \sin \frac{\pi n}{l} \xi. \quad (14.20)$$

Тогда  $C(r, t)$  можно представить через  $G(r, \xi, t)$  в виде

$$C(r, t) = \int_0^l G(r, t, \xi) \varphi(\xi) d\xi. \quad (14.21)$$

$G(r, \xi, t)$  называется *функцией мгновенного источника* и характеризует распределение вещества в трубке  $0 \leq r \leq l$  в момент времени  $t$ , если в начальный момент времени концентрация вещества равна нулю, и в этот момент в точке  $r = \xi$  мгновенно выделяется некоторое количество вещества, а концентрация вещества на концах трубки все время поддерживается нулевой. Как мы увидим в дальнейшем, выражение для функции источника удобно использовать при решении неоднородного уравнения диффузии.

Итак, мы получили выражения (14.19), (14.21) для решения однородного уравнения с заданными начальными условиями и нулевыми краевыми условиями. При граничных условиях непроницаемости концов одномерного реактора на решения уравнения (14.7) накладываются краевые условия:

$$\frac{\partial C}{\partial r}(0, t) = \frac{\partial C}{\partial r}(l, t) = 0. \quad (14.22)$$

Краевые условия (4.22) дают:  $\frac{\partial R}{\partial r}(0) = 0$ ,  $\frac{\partial R}{\partial r}(l) = 0$ .

Продифференцировав выражение (14.11) по  $r$ , получим:

$$\frac{\partial R}{\partial r} = -D_1 \sqrt{\lambda} \sin \sqrt{\lambda} r + D_2 \sqrt{\lambda} \cos \sqrt{\lambda} r.$$

Краевые условия (14.22) дают:

$$\left. \frac{\partial R}{\partial r} \right|_{r=0} = D_2 \sqrt{\lambda} = 0, \quad D_2 = 0,$$

$$\left. \frac{\partial R}{\partial r} \right|_{r=l} = -D_1 \sqrt{\lambda} \sin \sqrt{\lambda} l = 0.$$

Отсюда, как и в случае нулевых краевых условий (14.5), получаются те же величины собственных значений  $\sqrt{\lambda_n} = \frac{\pi n}{l}$ , но собственными функциями для одномерного реактора с непроницаемыми концами являются функции

$$R_n = D_n \cos \frac{\pi n}{l} r. \quad (14.23)$$

Решение краевой задачи (14.4), (14.22) поэтому будет иметь вид

$$C(r, t) = \int_0^l \left[ \frac{2}{l} \sum_{n=1}^{\infty} e^{-\left(\frac{\pi n}{l}\right)^2 D t} \cos \frac{\pi n}{l} r \cdot \cos \frac{\pi n}{l} \xi \right] \varphi(\xi) d\xi, \quad (14.24)$$

а функция источника, соответственно, может быть представлена виде

$$G(r, \xi, t) = \frac{2}{l} \sum_{n=1}^{\infty} e^{-\left(\frac{\pi n}{l}\right)^2 D t} \cos \frac{\pi n}{l} r \cdot \cos \frac{\pi n}{l} \xi. \quad (14.25)$$

Таким образом, для краевых задач как первого рода (на границах заданы концентрации), так и второго рода (на границах заданы потоки) собственными

функциями являются периодические гармонические функции пространственной координаты:

$$\sin \frac{\pi n}{l} r, \quad \cos \frac{\pi n}{l} r, \quad n = 1, 2, \dots, \infty.$$

Если реакция происходит в безграничной трубке, решение однородного уравнения

$$C_t = DC_{rr}$$

с начальным условием  $C(0, r) = g(r)$  имеет вид

$$C(r, t) = \frac{1}{\sqrt{\pi D t}} \int_{-\infty}^{\infty} g(\xi) e^{-\frac{(x-\xi)^2}{4 D t}} d\xi. \quad (14.26)$$

Из этой формулы в частности следует, что если начальная концентрация была положительна только на конечном отрезке  $0 \leq r \leq l$ , то при любом  $t > 0$  концентрация в момент  $t$  будет положительна всюду на числовой прямой:  $-\infty < r < \infty$ . Таким образом, с помощью диффузии большие концентрации распространяются сравнительно медленно, в то время как малые концентрации распространяются за малое время на большие расстояния. Следует, однако, иметь в виду, что уравнение (14.26) на очень малых интервалах времени плохо описывает процесс диффузии.

Если рассматривается диффузия на конечном отрезке  $[0, l]$  с условием непроницаемости на концах, то любая начальная концентрация с ростом  $t$  стремится к равномерному распределению по отрезку.

### Решение неоднородного уравнения диффузии с нулевым начальным условием и нулевыми краевыми условиями

Присутствие в правой части уравнения (14.1) члена  $f(r, t)$  означает наличие источника (или стока) вещества в данном месте через стенки трубки. Например, при описании процессов диффузии ионов вдоль мембраны возможен трансмембранный перенос ионов (см. модель пространственно-временных распределений протонов вдоль мембраны водорослей в лекции 21).

Для решения неоднородного уравнения диффузии

$$C_t = DC_{rr} + f(r, t) \quad (14.1)$$

с нулевым начальным условием

$$C(r, 0) = 0$$

и нулевыми краевыми условиями

$$C(0, t) = 0, \quad C(l, t) = 0$$

решение  $C(r, t)$  также ищут в виде разложения в ряд Фурье по  $\sin \frac{\pi n}{l} r$ :

$$C(r, t) = \sum_{n=1}^{\infty} C_n(t) \sin \frac{\pi n}{l} r.$$

Здесь функции  $C_n(t)$  могут быть получены при подстановке предполагаемой формы решения в исходное уравнение (14.1), где функция  $f(r, t)$  также представляется в виде ряда Фурье:

$$f(r, t) = \sum_{n=1}^{\infty} f_n(t) \sin \frac{\pi n}{l} r. \quad (14.27)$$

Таким образом, решение поставленной задачи имеет вид

$$C(r, t) = \sum_{n=1}^{\infty} \left[ \int_0^t e^{-\left(\frac{\pi n}{l}\right)^2 D(t-\tau)} f_n(\tau) d\tau \right] \sin \frac{\pi n}{l} r. \quad (14.28)$$

Как и в случае однородного уравнения, оно может быть представлено через функцию источника:

$$C(r, t) = \iint_{0,0}^l G(r, \xi, t - \tau) f(\xi, \tau) d\xi d\tau, \quad (14.29)$$

$$G(r, \xi, t - \tau) = \frac{2}{l} \sum_{n=1}^{\infty} e^{-\left(\frac{\pi n}{l}\right)^2 D(t-\tau)} \sin \frac{\pi n}{l} r \cdot \sin \frac{\pi n}{l} \xi. \quad (14.30)$$

Легко видеть, что функция (14.30) совпадает с функцией (14.20). Различие состоит в том, что в случае формулы (14.20) мы изучали однородное уравнение диффузии и поэтому рассматривали источник вещества, действующий лишь в момент времени  $t = 0$ , согласно начальному условию (14.2). Дальнейшее распределение вещества определялось в этом случае «пассивной» диффузией по градиенту концентраций. В случае неоднородного уравнения (14.1) функция  $f(r, t)$  задает распределение источников вещества, действующих постоянно. Поэтому в выражении для  $C(r, t)$ , через функцию источника необходимо суммировать действие мгновенных точечных источников во все моменты времени от  $t = 0$  до рассматриваемого момента  $t$  (интеграл по  $\tau$ ) и во всех точках одномерного реактора (интеграл по  $\xi$ ). Таким образом, исходя из физического смысла функции источника  $G(r, \xi, t)$  можно было бы сразу написать выражение (14.29) для функции, дающей решение неоднородного уравнения.

### Общая краевая задача

Решение общей краевой задачи — уравнения (14.1) с начальными (14.2) и краевыми (14.3) условиями — сводится к решению задачи с нулевыми краевыми условиями. Для этого решение  $C(r, t)$  представляют в виде суммы двух функций:

$$C(r, t) = V(r, t) + v(r, t). \quad (14.31)$$

Здесь  $V(r, t)$  — известная функция

$$V(r, t) = \mu_1(t) + \frac{r}{l} [\mu_2(t) - \mu_1(t)], \quad (14.32)$$

а  $v$  — неизвестная функция, которая определяется как решение уравнения

$$v_t = Dv_{rr} + \bar{f}(r, t), \quad \text{где } \bar{f}(r, t) = f(r, t) - [V_t - DV_{rr}].$$

Начальные условия для функции  $v$

$$v(r, 0) = \bar{\phi}(r), \quad \bar{\phi}(r) = \phi(r) - V(r, 0),$$

а граничные условия — нулевые:

$$\bar{\mu}_1(t) = 0, \quad \bar{\mu}_2(t) = 0.$$

Метод нахождения функции  $v$  мы разобрали выше.

Таким образом, решение (14.31) представляет собой сумму двух составляющих. Функция  $V(r, t)$  в каждый момент времени  $t^*$  задает распределение концентраций, линейно меняющееся с пространственной координатой между значениями  $\mu_1(t^*)$  и  $\mu_2(t^*)$  на концах трубки. Функция  $v(r, t)$  задает отклонение от этой, линейной по  $r$ , функции (рис. 14.2).

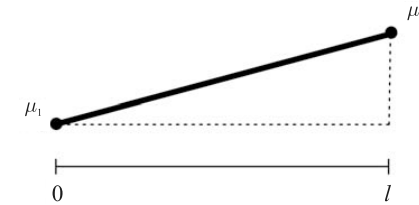


Рис. 14.2. Иллюстрация к формуле (14.31)

Итак, мы рассмотрели аналитические методы решения однородных (типа (14.4)) и неоднородных (типа (14.1)) уравнений, описывающих диффузию одного вещества в одномерном реакторе. Как мы видели, решение представляется в виде интегралов, причем удобный для аналитического исследования вид решения может быть получен лишь в небольшом числе частных случаев. Еще более сложная ситуация становится при рассмотрении системы нескольких веществ, способных вступать в химические реакции и диффундировать в трехмерном про-



странстве, а именно с такими системами мы имеем дело в биологии. Однако, как мы увидим ниже, некоторые выводы о свойствах решений могут быть сделаны на основании качественного исследования моделей. Одна из проблем, при решении которой оказываются эффективными методы качественного исследования — изучение устойчивости стационарных состояний распределенных систем.

В любом случае, условием возникновения в распределенных системах сложных пространственно-временных режимов является неустойчивость гомогенного стационарного состояния. Границы области параметров, в которой возникает такая неустойчивость, могут быть установлены на основе анализа линеаризованной системы подобно тому, как это мы делали для локальных систем в лекциях 2, 4, 5.

Для такого исследования оказывается важным уметь решать линейные системы, разобранные выше, поскольку, как правило, задача об устойчивости стационарных состояний нелинейной системы требует решения при  $t \rightarrow \infty$  линейной задачи (подобно тому, как для изучения устойчивости нелинейной точечной системы необходимо исследовать линеаризованную систему, см. лекции 2, 4, 5).

### Устойчивость стационарных состояний нелинейных систем

При построении и исследовании математических моделей биологических систем особый интерес представляют стационарные состояния систем, которые устанавливаются по истечении достаточно большого промежутка времени (при  $t \rightarrow \infty$ ). При этом особенно важен вопрос об устойчивости стационарных состояний. Действительно, только устойчивые стационарные состояния могут реализовываться на практике, поскольку в любой реальной системе всегда присутствуют малые флуктуации. Понятие устойчивости подробно обсуждается в лекции 2.

Если некоторое стационарное состояние системы неустойчиво, это означает, что с течением времени в системе устанавливается какой-либо иной режим. Для точечной системы это могут быть другие устойчивые стационарные состояния (в триггерных системах, лекция 7), автоколебания (лекция 8) или динамический хаос (лекция 10). В распределенных системах неустойчивость однородных в пространстве (гомогенных) стационарных решений может приводить к возникновению диссипативных структур, автоволновых процессов и квазистохастических режимов.

Стационарные, т. е. неизменные во времени, решения можно найти из условия обращения в нуль производной по времени:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = 0.$$

Поясним, как ставится задача об устойчивости стационарных решений распределенных систем на примере одного автономного уравнения с одной пространственной переменной. Пусть реакция происходит в тонкой трубке длины  $l$ . Уравнение, описывающее изменение переменной  $C$  в пространстве и во времени, имеет вид

$$\frac{\partial C}{\partial t} = f(C) + D \frac{\partial^2 C}{\partial r^2}. \quad (14.33)$$

Пусть краевые условия соответствуют непроницаемости трубки на торцах:

$$\frac{\partial C}{\partial t}(t, 0) = \frac{\partial C}{\partial r}(t, l) = 0. \quad (14.34)$$

Поскольку речь идет о стационарном решении (поведении переменной  $C$  при  $t \rightarrow \infty$ ), начальные условия не играют роли. Пусть  $C_0(r)$  — стационарное решение уравнения (14.33), т. е. решение задачи

$$f(C) + D \frac{\partial^2 C}{\partial r^2} = 0 \quad (14.35)$$

с краевым условием непроницаемости границ.

Зададим системе некоторое возмущение  $\delta(r)$ , т. е. выберем в качестве начальной функции в этой задаче функцию, близкую к  $C_0$ :

$$C(0, r) = C_0(r) + \delta(r), \quad (\delta(r) \ll 1).$$

Пусть  $C_\delta(t, r)$  — решение задачи (14.33), (14.34) с такой начальной функцией. При малых  $\delta(r)$  функция  $C_\delta(t, r)$  может быть представлена в виде

$$C_\delta(t, r) \approx C_0(r) + \delta(t, r). \quad (14.36)$$

Стационарное решение  $C_0(r)$  называется устойчивым, если для достаточно малых отклонений от стационарного состояния  $(\delta(r))$  (функция  $C_\delta(t, r)$  при всех  $t \geq 0$  мало отличается от  $C_0(r)$ ).

Вблизи  $C_0(r)$  нелинейную функцию  $f(C)$  можно приблизить линейной функцией, используя первый член разложения по  $C$  в ряду Тейлора:

$$f(C) = f(C_0) + f'_c(C_0)(C - C_0), \quad C - C_0 = \delta(t, r). \quad (14.37)$$

Подставим выражения (14.36) и (14.37) в формулу (14.33):

$$\frac{\partial C_0}{\partial t} + \frac{\partial \delta(t, r)}{\partial t} = f(C_0) + f'_c(C_0)\delta(t, r) + \frac{\partial^2 C_0}{\partial r^2} + \frac{\partial^2 \delta(t, r)}{\partial r^2}.$$

Учитывая то обстоятельство, что  $C_0$  — стационарное решение, удовлетворяющее уравнению (14.35), получим уравнение для  $\delta(t, r)$

$$\frac{\partial \delta(t, r)}{\partial t} = \frac{\partial^2 \delta(t, r)}{\partial r^2} + f'_c(C_0)\delta(t, r) \quad (14.38)$$

с начальным условием  $\delta(0, r) = \delta(r)$  и краевыми условиями

$$\frac{\partial \delta(t, 0)}{\partial r} = \frac{\partial \delta(t, l)}{\partial r} = 0. \quad (14.39)$$

Здесь и в дальнейшем считаем для краткости, что коэффициент диффузии  $D = 1$ .

Итак, для исследования устойчивости стационарных состояний распределенных систем нужно изучить поведение при  $t \rightarrow \infty$  решения линейной задачи (14.38), (14.39). Как правило, свойства линейной задачи определяют устойчивость или неустойчивость решения соответствующей нелинейной системы. Исключения составляют случаи нейтрального поведения решений линейной задачи, как это имело место и при исследовании точечных систем (лекция 5).

Пусть задача (14.33), (14.34) имеет однородные по пространству стационарные решения. Рассмотрим вопрос об устойчивости таких решений. Для однородных стационарных решений

$$f'_c(C_0) = A = \text{const.}$$

Поэтому задача (14.38), (14.39) представляет собой линейное уравнение диффузии с соответствующими краевыми и начальными условиями. Выше (см. (14.23)) мы видели, что собственными функциями такой задачи с условиями непроницаемости на концах отрезка являются функции

$$\cos \frac{k\pi r}{l}, \quad k = 0, 1, \dots$$

Решение  $\delta(t, r)$  задачи (14.38) с начальной функцией  $\delta(r)$  можно представить в виде

$$\delta(t, r) = \sum_{k=0}^{\infty} a_k(t) \cos \frac{k\pi r}{l}.$$

Подставляя это выражение в (14.38), получим следующее уравнение для нахождения  $a_k$ :

$$\frac{\partial a_k(t)}{\partial t} = \left( -\frac{k^2 \pi^2}{l^2} + A \right) a_k(t), \quad a_k(0) = 1.$$

Отсюда:

$$a_k(t) = \exp \left\{ \left( -\frac{k^2 \pi^2}{l^2} + A \right) t \right\}. \quad (14.40)$$

Величины  $a_k$  задают временной характер нарастания или затухания соответствующей гармоники возмущения  $\delta(t, r)$ , в то время как множители  $\cos \frac{k\pi r}{l}$  определяют распределение начального отклонения вдоль пространственной координаты.

Если в формулах (14.40)  $A < 0$ , то при любом  $k = 0, 1, 2, \dots$  функция  $\delta(t, r) \rightarrow 0$  при  $t \rightarrow \infty$ , какова бы ни была начальная функция  $\delta(r)$ . Таким образом, в этом случае любое малое возмущение однородного по пространству стационарного решения со временем затухает. Если  $A = 0$ , показатель экспоненты отрицателен при любых  $k$ , кроме  $k = 0$ . В такой системе будут затухать все гармоники  $\cos \frac{k\pi r}{l}$ , для  $k = 0, 1, 2, \dots$ ; относительно нулевой гармоники линейное приближение не

дает ответа. Если  $A > 0$ , существует конечное число гармоник вида  $\cos \frac{k\pi r}{l}$ , которое приводят к развитию возмущений стационарного однородного решения, а именно: это только те гармоники, для которых  $\frac{k^2 \pi^2}{l^2} < A = f'(C_0)$ . Если начальное возмущение не содержит этих гармоник, то оно со временем будет исчезать.

Вспомним, что в начале нашего рассмотрения мы положили  $D = 1$ . Если учесть коэффициент диффузии, в системе, где  $f'(C_0) > 0$  и потому возможны незатухающие начальные возмущения, номер наивысшей незатухающей гармоники в соответствии с (14.38) можно определить по формуле

$$k^* < \sqrt{\frac{f'(C_0) l^2}{D \pi^2}}.$$

Таким образом, номер наивысшей незатухающей гармоники тем больше, чем длиннее реактор, и тем меньше, чем выше значение коэффициента диффузии. Незатухающие гармоники, развиваясь, могут приводить систему к установлению пространственно неоднородных диссипативных структур или автоволновых режимов.

Исследование устойчивости неоднородных по пространству стационарных решений более сложно. Для этого необходимо изучить собственные значения дифференциального оператора  $Lv = \frac{d^2 v}{dr^2} + f'_c(C_0(r))v$  с условиями  $v(0) = v(l) = 0$ . Если

все собственные значения такой задачи отрицательны, то решение  $C_0(r)$  устойчиво. Если какие-то собственные значения положительны, то для некоторых возмущений разовьется неустойчивость. В случае одного уравнения с условиями непроницаемости на концах одномерного реактора можно доказать, что все неоднородные по пространству стационарные решения задачи неустойчивы. При других граничных условиях могут появиться устойчивые неоднородные по пространству решения уравнения (14.32). Как мы увидим в последующих параграфах, в случае взаимодействия двух и более компонентов в системе (система двух и более уравнений) возможны негомогенные стационарные решения и при условии непроницаемости торцов реактора.

## ПРИМЕР

В качестве примера найдем стационарные решения и исследуем устойчивость однородных стационарных решений одного уравнения с одной пространственной переменной, которое встречается в некоторых моделях популярной генетики, экологии, теории возбудимых сред:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \frac{\partial^2 C}{\partial r^2} + C(a - C)(C - b). \quad (14.41)$$

Для  $0 < a < b$  вид функции  $f(C)$  в этом уравнении соответствует графику, изображенному на рис. 14.3.

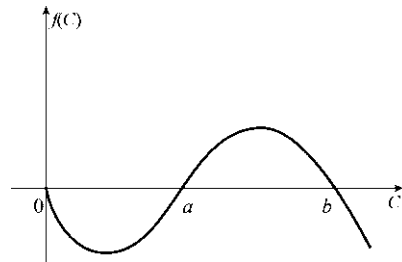


Рис. 14.3. Функция  $f(C)$  для уравнения (14.39).

Переменная  $C$  в задачах популяционной динамики соответствует численности вида. Вид функции  $f(C)$  можно интерпретировать следующим образом. При малых концентрациях особей вида  $0 < C < a$  смертность превышает рождаемость, как это имеет место в двуполоых популяциях, когда вероятность встречи особей разных полов меньше величины, обратной продолжительности репродуктивного периода. При  $a < C < b$  скорость прироста концентрации положительна, причем ее величина проходит через максимум, как в случае логистического закона прироста численности. При  $C = b$  численность вида достигает насыщения. (Подробное рассмотрение такого типа модели см. в лекции 3). Изображенная на рис. 14.3 функция используется также в популярной модели распространения нервного импульса Фитцхью–Нагумо, которую мы рассмотрим в лекции 18.

### Устойчивость стационарного состояния модели

Предположим, что процесс, описываемый уравнением (14.39), происходит в трубке длины  $l$  ( $0 \leq r \leq l$ ) с непроницаемыми концами. Это накладывает граничные условия:

$$\frac{\partial C}{\partial r}(t, 0) = \frac{\partial C}{\partial r}(t, l) = 0.$$

Рассмотрим соответствующее точечное уравнение:

$$\frac{dc}{dt} = c(a - c)(c - b). \quad (14.42)$$

Оно имеет три стационарных решения:

$$\bar{c}_1 = 0, \quad \bar{c}_2 = a, \quad \bar{c}_3 = b. \quad (14.43)$$

Из графика на рис. 14.3 следует, что стационарные точки  $\bar{c}_1 = 0$  и  $\bar{c}_3 = b$  устойчивы, а  $\bar{c}_2 = a$  — неустойчивое положение равновесия для точечной системы.

Исследуем теперь стационарные решения задачи (14.42), (14.43). Для их определения имеем обыкновенное дифференциальное уравнение, независимой переменной которого является пространственная координата  $r$ :

$$D \frac{d^2 \bar{c}}{dr^2} + \bar{c}(\bar{c} - a)(b - \bar{c}) = 0, \quad 0 \leq r \leq l, \quad (14.41)$$

причем

$$\frac{d\bar{c}}{dr}(0) = 0, \quad \frac{d\bar{c}}{dr}(l) = 0.$$

Прежде всего, имеем три стационарных решения, которые являются положениями равновесия соответствующей точечной системы:  $c_1 = 0$ ,  $c_2 = a$ ,  $c_3 = b$ . Но при не очень малых длинах реактора  $l$  имеются еще и неоднородные по пространству решения. С ростом длины реактора число различных стационарных решений возрастает. Однако в случае одного уравнения с условиями непроницаемости на концах все неоднородные в пространстве решения неустойчивы и, следовательно, в природе не реализуются.

Исследуем устойчивость однородных стационарных состояний системы, описываемой уравнением (14.39). В соответствии с процедурой, описанной выше, вблизи стационарного решения  $\bar{c}(r)$  аппроксимируем нелинейную функцию

$$f(c) = c(a - c)(c - b)$$

линейной функцией:

$$f^*(c) = f(\bar{c}) + f'_c(\bar{c})(c - \bar{c}).$$

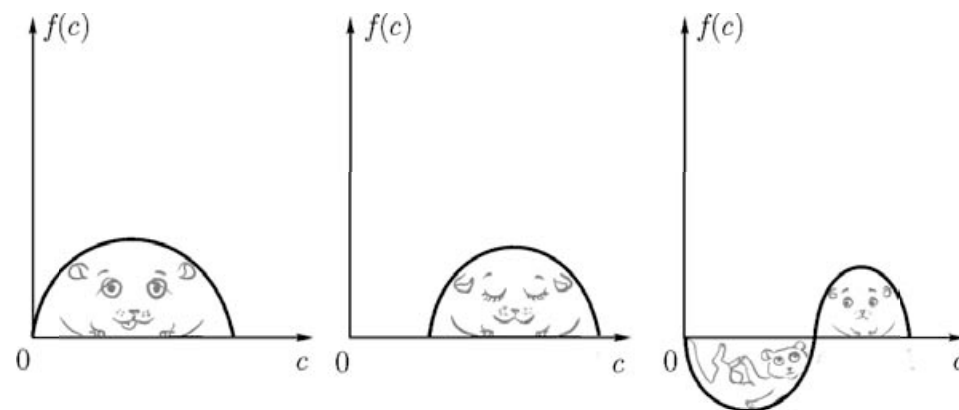
Рассмотрим знак производной функции  $f'_c(\bar{c})$  в стационарных точках. Как видно из рис. 14.2, при  $0 < a < b$  значения  $f'(0)$  и  $f'(b)$  отрицательны и, следовательно, стационарные решения  $\bar{c} = 0$  и  $\bar{c} = b$  устойчивы. Решение  $\bar{c} = a$  неустойчиво, так как  $f'(a) > 0$ . Заметим, что существует только конечное число гармоник вида  $\cos \frac{k\pi n}{l}$ , которые приводят к развитию возмущений стационарного решения

$\bar{c} = a$ . Это те гармоники, для которых  $\frac{k^2 \pi^2}{l^2} < f'(a)$ . Если начальное возмущение не содержит этих гармоник, оно со временем будет затухать.

### Литература к лекции 14

1 Тихонов А. Н., Самарский А. А. Уравнения математической физики. М., Издательство МГУ, 2004.

**РАСПРОСТРАНЕНИЕ  
КОНЦЕНТРАЦИОННОЙ ВОЛНЫ  
В СИСТЕМАХ С ДИФФУЗИЕЙ**



*Модель распространения фронта волны  
Петровского–Колмогорова–Пискунова.  
Взаимодействие процессов размножения  
и диффузии. Локальные функции размножения.  
Автомодельная переменная. Распространение  
амброзиевого листоеда.*

Процессы, происходящие в активных кинетических средах, во многом определяются видом функции в правых частях уравнений реакции–диффузии. Важную роль играет также характер граничных и начальных условий процесса. Сочетание тех и других факторов может давать чрезвычайно разнообразные картины эволюции системы в пространстве и во времени. Лишь для некоторых важных для биологии случаев удалось провести качественное рассмотрение простейших уравнений при самых общих предположениях. Одной из таких важных задач является изучение распространения концентрационной волны в системах с диффузией. В популяционной генетике к такой задаче приводит рассмотрение распространения области, занятой особями, которые являются носителями доминантного гена. Подобные задачи встречаются в экологии при изучении распространения вида. Эффекты, возникающие при распространении волн в активной кинетической среде, играют особую роль в процессах передачи информации и управления в биологических системах. Передача сигнала путем движения концентрационной волны обладает большой помехоустойчивостью, защищенностью от внешних факторов, и, по-видимому, этот способ передачи сигналов был закреплен в процессе эволюции.

Рассмотрим дифференциальное уравнение

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \frac{\partial^2 C}{\partial r^2} + f(C) \quad (15.1)$$

с начальным условием

$$C(0, r) = g(r) = \begin{cases} 1, & r < 0, \\ 0, & r > 0. \end{cases} \quad (15.2)$$

Начальное условие такого вида означает, например, что обширная территория (в одномерном случае — полупрямая  $r < 0$ ) занята доминантным геном, концентрация которого близка к единице. В начальный момент времени область, где  $C = 1$ , имеет резкую границу, и при всех  $r > 0$  концентрация  $C = 0$ . При  $t = 0$  начинается распространение «волны» ненулевых концентраций доминантного гена в область  $r > 0$ , которое является следствием взаимодействия двух процессов: случайного перемещения особей (диффузии частиц) и размножения, описываемого функцией  $f(C)$ . Эти процессы ведут к перемещению области плотностей, близких к единице, с возрастанием  $t$  слева направо. Примерная картина профиля плотности  $C$  в зависимости от координаты  $r$  в разные моменты времени изображена на рис. 15.1.

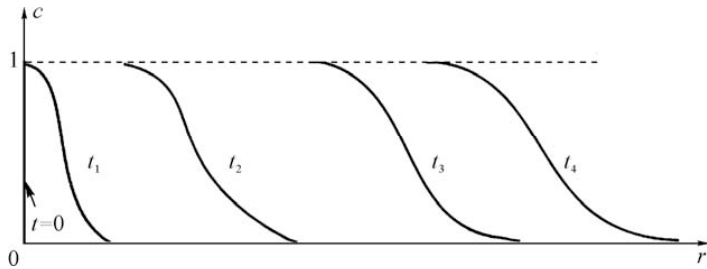


Рис.15.1. Профиль плотности  $C$  в зависимости от координаты  $r$  в последовательные моменты времени:  $t_4 > t_3 > t_2 > t_1 > t_0 = 0$ .

В начальный момент времени  $t_0 = 0$  кривая имеет вид ступеньки. С течением времени фронт волн перемещается вправо, причем его форма со временем приближается к определенной предельной кривой.

А. Н. Колмогоров, И. Г. Петровский, Н. С. Пискунов в 1937 году в работе «Исследование уравнения диффузии, соединенной с возрастанием вещества, и его применение к одной биологической проблеме» [7] решили задачу о предельной скорости перемещения фронта волны и определили предельную форму фронта.

В качестве функции  $f(C)$  в этой работе рассматривали функцию, равную нулю при  $C = 0$  и  $C = 1$  и положительную в промежуточных точках. Вид такой функции изображен на рис. 15.2а.



**Петровский Иван Георгиевич** (1901-1973) — советский математик и деятель отечественного образования. Им получены фундаментальные результаты в различных областях математики: в алгебраической геометрии, теории вероятностей, теории обыкновенных дифференциальных уравнений, математической физике, теории уравнений с частными производными. В 1951-1973 гг. — ректор Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова.

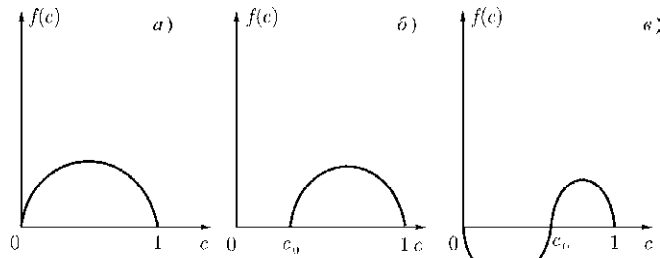


Рис. 15.2. Возможные типы функции  $f(C)$  для уравнения (15.1).

Сделанные относительно  $f(C)$  предположения означают, что при малых  $C$  концентрация резко нарастает за счет функции размножения  $f(C)$ . При  $C$ , близких к единице, наступает насыщение.

Продолжительность лаг-периода функции  $C(t)$  зависит от координаты  $r^*$ . Как только благодаря диффузии малые, но

конечные концентрации достигли точки  $r^*$ , здесь начинается бурный рост  $C$  до значений, близких к единице, в соответствии с функцией  $f(C)$ . Вид функции  $C(t)$  в зависимости от времени в фиксированных точках пространства  $r^*$  изображен на рис. 15.3.

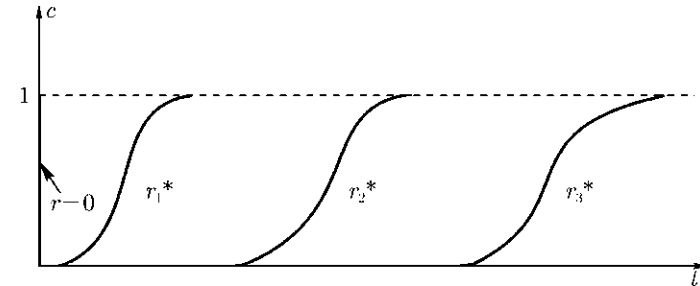


Рис. 15.3. Вид функции  $C(t)$  в зависимости от времени в фиксированных точках пространства  $r^*$ :  $r_1^* < r_2^* < r_3^*$ .

Таким образом, малые концентрации, которые распространяются за счет диффузии, увеличиваются за счет нелинейных свойств локальной системы. Взаимодействие этих двух процессов приводит к тому, что волна концентрации, близкой к единице, движется слева направо (см. рис. 15.3). В цитированной выше работе Колмогорова, Петровского, Пискунова установлено, что предельная скорость распространения фронта волны для функции, изображенной на рис. 15.1а, равна

$$\lambda_0 = 2\sqrt{D \cdot f'(0)}. \tag{15.3}$$

Предельная форма кривой плотности дается решением уравнения

$$D \frac{d^2V}{dz^2} + \lambda_0 \frac{dV}{dz} + f(V) = 0, \tag{15.4}$$

которое обращается в нуль при  $Z = +\infty$  и в единицу при  $Z = -\infty$ . Такое решение  $V(Z)$  всегда существует и единственно, с точностью до преобразования  $Z' = Z + A$  ( $A$  — произвольная постоянная), не меняющего форму кривой.

Уравнение (15.4) может быть получено, если искать решение уравнения (15.1) в форме

$$C(t, r) \approx V(r - \lambda t). \tag{15.5}$$

Решение вида (15.5) устанавливает связь временной и пространственной координаты, оно называется автоволновым и обладает тем свойством, что при изменении  $t$  форма кривой, изображающей зависимость  $V(t)$  не меняется, а сама эта кривая перемещается слева направо со скоростью  $\lambda$ . Рассматривая  $V$  как функцию одного автоволнового переменного  $z = r - \lambda t$ , получим уравнение (15.4).

Можно показать, что уравнение (15.4) имеет решение, удовлетворяющее начальным условиям (15.2) лишь при  $\lambda = \lambda_0$  (формула 15.3).

Отметим, что за счет множителя  $\sqrt{f(0)}$  скорость распространения волны  $\lambda_0 2\sqrt{Df(0)}$  может быть существенно больше, чем скорость, с которой распространяются не очень маленькие концентрации за счет диффузии. Это увеличение скорости распространения происходит вследствие действия «размножителя», который описывается точечной системой.

В ряде моделей возникают функции иного вида, чем изображенные на рис. 15.2а. Например, функция на рис. 15.2б описывает случай, когда размножение частиц начинается не при любой сколь угодно малой концентрации, а только при достижении некоторой достаточно большой концентрации  $C_0$ . Такая функция встречается в некоторых моделях химической кинетики и моделях передачи сигналов в биологических системах, когда реакция начинается только в том случае, когда концентрация достигает порогового значения. Эта функция применяется в теории горения, пороговое значение переменной величины здесь имеет смысл температуры возгорания. В случае нелинейностей, изображенных на рис. 15.2б, когда начальное условие задано «ступенькой» (15.2), в распределенной системе тоже распространяется концентрационная волна.

Случай, изображенный на рис. 15.2в, встречается в ряде задач популяционной генетики и экологии. Отрицательность функции  $f(C)$  при малых  $C$  описывает, например, эффект, связанный с тем, что при малой концентрации скорость размножения мала, так как мала частота встреч особей разного пола. Поэтому за счет смертности при малых  $C$  скорость изменения численности отрицательна. Именно такой вид функции скорости роста мы рассматривали в лекции 3, когда говорили о популяциях с наименьшей критической численностью. В этом случае для распространения концентрационной волны постоянной амплитуды надо еще потребовать, чтобы величина  $\int_0^1 f(C)dC$  была положительна, в противном случае будет распространяться область малых значений концентраций.

В важном частном случае  $f(C) = C(1 - C)(C - \mu)$  скорость волны, которая устанавливается при больших  $t$ , можно вычислить явно. Именно этот тип функции используется в уравнении Фитцхью–Нагумо для описания распространения нервного импульса (лекция 18). Оказывается, в этом случае скорость распространения волны равна  $\sqrt{D} \left( \frac{1}{\sqrt{2}} - \mu\sqrt{2} \right)$ . Предполагается, что  $0 < \mu < \frac{1}{2}$ , иначе будет расширяться область малых значений концентраций.

Выше мы рассмотрели распространение диффузной волны в одномерном случае. Результаты справедливы и в многомерном случае, на поверхности и в пространстве [1]. В целом ряде задач естественно считать, что размножение происходит не всюду в пространстве, а на границе области или на каких-то поверхностях внутри нее. Это приводит к распространению волны в основном вдоль

этих границ или, во всяком случае, распространение волны по всему объему определяется поверхностными явлениями. Модели такого типа качественно объясняют процесс агрегации миксомицетов на поверхности агара [3]. Основной организующий сигнал здесь — волна цАМФ, которая распространяется за счет диффузии и «усиления» волны отдельными миксомицетами. Аналогичная ситуация возникает в океане, где размножение целого ряда видов происходит только в приповерхностном слое. Роль поверхностей меньшей размерности могут также играть реки, вдоль которых часто идет размножение видов.

### Модель распространения амброзиевого листоеда

Процессы распространения фронтов заселения территории популяциями наблюдаются достаточно часто. Иногда такое распространение имеет катастрофический характер и имеет вид нашествий [4]. Таковы миграции саранчи и леммингов. Однако характер распространяющейся популяционной волны имеют и процессы, не имеющие столь очевидного драматического характера. К ним относятся фактически все процессы интродукции «чужих» видов, не встроенных в пищевые цепи и конкурентные отношения существующего на данной территории сообщества. Обсудим один из удачных примеров использования модели Колмогорова–Петровского–Пискунова для описания реально наблюдающейся популяционной волны амброзиевого листоеда [6].

Амброзиевый жук является естественным вредителем амброзии полынолистной (*Ambrosia artemisiifolia*), которая была завезена в Россию в сороковые годы XX века во время Великой Отечественной войны вместе с американскими продовольственными поставками зерна. «Чужой» для России вид быстро распространился по огромным территориям Европейской части СССР, в Закавказье, Казахстане, Приморском крае. Амброзия заглушает посевы культурных растений, не имеет в Европе и Азии естественных вредителей, не поедается большинством теплокровных животных, пыльца амброзии вызывает массовую аллергию у людей в летнее время.

По рекомендации Зоологического института АН СССР в Ставропольский край был завезен полосатый жук — амброзиевый листоед (*Zygotogramma suturalis*), который является естественным вредителем амброзии в Америке. За распространением жука проводили тщательное наблюдение, и была построена специальная модель, описывающая процессы его миграции. Эта модель является уникальным примером описания наблюдаемого в естественных условиях пространственно-временного поведения естественной популяции.

Оказалось, начиная с третьего поколения жука границы разрастающейся популяции можно было определить по зонам высокой плотности листоеда. Эти зоны представляли собой неправильной формы круги, причем положение зон высокой плотности в течение сезона оставалось фиксированным и изменялось лишь в следующем сезоне.

Начиная с седьмого поколения была зарегистрирована уединенная популяционная волна, движущаяся с постоянной скоростью без изменения формы. В узкой полосе регистрировалась чрезвычайно высокая плотность насекомых — до 5 тыс. на 1 кв. м. В тылу волны амброзия оказывается полностью уничтоженной, движение напоминало распространение степного пожара. Скорость движения волны составляла 3 м/сут. Формирование волны происходило на всей территории ареала вредителя по мере достижения критической численности в местах колонизации.

Авторы модели использовали в качестве базовой модель Колмогорова–Петровского–Пискунова и функцию, описывающую популяцию с наименьшей критической численностью в качестве локального элемента. Кроме того, в правую часть уравнения модели был добавлен член, пропорциональный градиенту плотности корма. Таким образом, учитывалось как хаотическое расползание жуков (диффузия), так и движение жуков в поисках пищи (направленное движение).

Общее уравнение для плотности жуков  $n(\mathbf{r}, t)$  имеет вид

$$\frac{\partial n}{\partial t} = -\nabla \mathbf{I} + f(n), \quad (15.6)$$

где  $\mathbf{I}(\mathbf{r}, t)$  — вектор потока насекомых,  $f(n)$  — изменение численности жуков за счет рождения и смертности.

Вектор потока насекомых  $\mathbf{I}(\mathbf{r}, t)$  записывается формулой

$$\mathbf{I} = -D\nabla n + B\nabla p. \quad (15.7)$$

Здесь первый член описывает обычный процесс диффузии, второй член пропорционален градиенту плотности кормового растения;  $B$  — коэффициент эффективности поиска пищи,  $p(\mathbf{r}, t)$  — плотность амброзии.

В модель также включается уравнение, описывающее изменение плотности кормового растения, поедаемого жуками. В итоге система уравнений, описывающая взаимодействие ресурс–потребитель на плоскости имеет вид

$$\begin{aligned} \frac{\partial n}{\partial t} &= D\Delta n + \nabla(B\nabla p) + f(n), \\ \frac{\partial p}{\partial t} &= -An, \end{aligned} \quad (15.8)$$

где  $A$  — количество корма, поедаемое одной особью в сутки, оператор

$$\Delta = \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2}.$$

Как и для уравнения Колмогорова–Петровского–Пискунова, решение можно представить в виде плоской волны, движущейся без изменения формы с постоянной скоростью  $V$ . Введем автомодельную переменную

$$\xi = x - x_0 - Vt,$$

при этом изначальные переменные системы выразятся в виде

$$\eta(\mathbf{r}, t) = n(\xi), \quad p(\mathbf{r}, t) = p(\xi).$$

Граничные условия определяются выражениями:

$$\begin{aligned} n(\xi)|_{\xi \rightarrow \pm\infty} &= 0, \\ p(\xi)|_{\xi \rightarrow -\infty} &= 0, \\ p(\xi)|_{\xi \rightarrow +\infty} &= p_0. \end{aligned} \quad (15.9)$$

В результате замены переменных частные производные от плотности популяции по пространственным координатам выражаются в виде

$$\frac{\partial n}{\partial x} = n', \quad \frac{\partial n}{\partial y} = 0, \quad \frac{\partial n}{\partial t} = -Vn'.$$

Система (15.8) в автомодельных переменных принимает вид

$$\begin{aligned} -Vn' &= Dn'' - (Bp')' + f(n), \\ Vp' &= An. \end{aligned}$$

Подставив выражение для  $p'$  из второго уравнения в первое, получим одно обыкновенное дифференциальное уравнение второго порядка

$$-Vn' = Dn'' - \left(B\frac{F}{V}n\right)' + f(n). \quad (15.10)$$

Для случая  $B = \text{const}$  уравнение (15.10) приобретает вид

$$Dn'' - \left(V - \frac{AB}{V}\right)n' + f(n) = 0.$$

Это уравнение имеет решение, удовлетворяющее заданным граничным условиям только в случае равенства нулю члена при  $n'$ . Таким образом, скорость волны равна

$$V = \sqrt{AB}. \quad (15.11)$$

Скорость волны определяется количеством амброзии, съедаемым одним насекомым в сутки и коэффициентом эффективности поиска пищи. Чем быстрее и эффективнее жук находит и поедает кормовые растения, тем быстрее движется волна.

На рис. 15.4 представлена форма уединенной популяционной волны амброзиевого листоеда (кривая I), и волна пораженности амброзии (%) (кривая II).



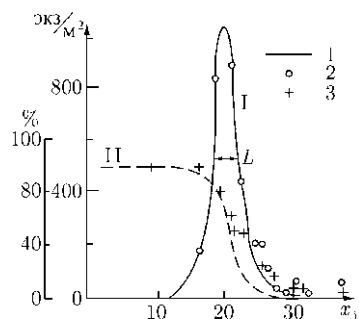


Рис. 15.4. Популяционная волна амброзиевого листоеда (кривая I), и волна пораженности амброзии (%) (кривая II). 1 — расчет по модели, 2,3 — данные экспериментальных наблюдений [5].

Расчеты проведены в предположении аппроксимации функции  $f(n)$  квадратичным полиномом

$$f(n) = \frac{E_n}{n_0} (n^2 - En).$$

В этом простейшем случае формы волны как для жука-листоеда, так и для амброзии могут быть выражены аналитически.

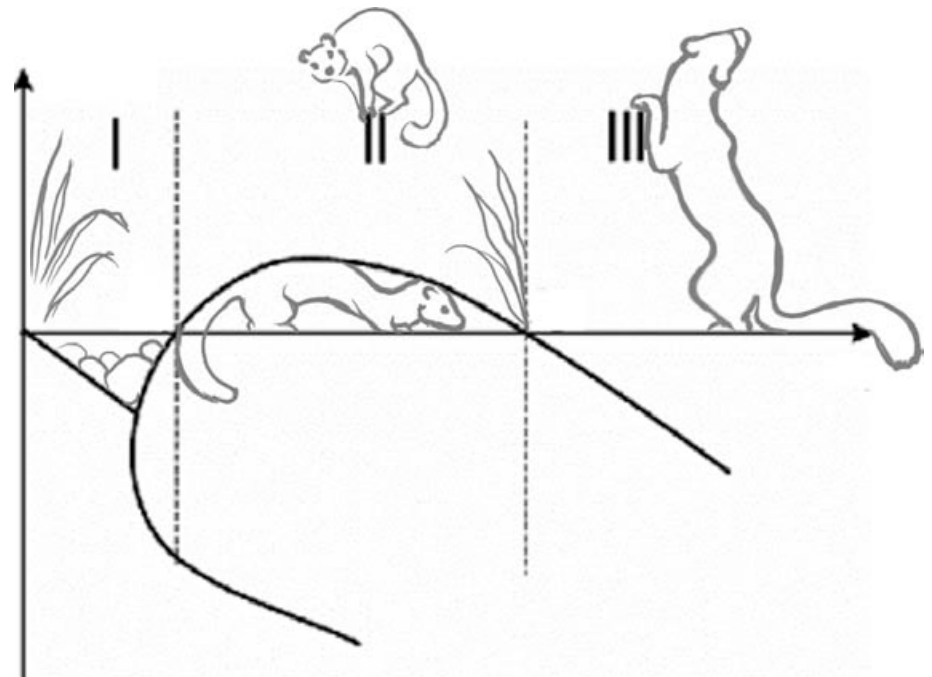
Применение метода автомодельной переменной позволяет получить асимптотическое решение — то есть поведение системы на больших временах. Более аккуратное рассмотрение пространственно-временного поведения систем популяционной динамики показывает, что развитие системы, которое включает увеличение численности популяции и ее распространение в пространстве, носит сложный, многостадийный характер.

## Литература к лекции 15

1. Aronson D. G. and Weinberger H. F. Multidimensional nonlinear diffusion arising in population genetics. *Adv. Math.* 30: 33–76, 1978.
2. Chow P. L. and Tam W. C. Periodic and traveling wave solutions to Volterra-Lotka equations with diffusion. *Bull. Math. Biology* 38(6):643–658, 1976.
3. Freidlin M. I. and Sivak S. A. Small parameter method in multidimensional reaction-diffusion problem. *Studia Biophysica (DDR)* 76: 129–136.
4. Elton C. S. The ecology of invasions by animals and plants. London, Methuen and Co. Ltd., 1958. Последнее издание: Chicago, The University of Chicago Press, 2000.
5. Алексеев В. В., Крышев И. И., Сазыкина Т. Г. Физическое и математическое моделирование экосистем. СПб., Гидрометеоиздат, 1992.

6. Ковалев О. В., Вечерин В. В. Описание нового волнового процесса в популяциях на примере интродукции и расселения амброзиевого листоеда *Zygotogramma suturalis* F. (Coleoptera, Chrysomelidae). *Энтомологическое обозрение* 65(1): 21–38, 1986.
7. Колмогоров А. Н., Петровский Н. Г., Пискунов Н. С. Исследование уравнения диффузии, соединенной с возрастанием вещества, и его применение к одной биологической проблеме. *Бюл. МГУ, сер. Математика и механика* 1(6): 1–26, 1937.
8. Коростелев А. П., Фрейдлин М. И. О распространении концентрационных волн за счет нелинейных граничных эффектов. В: Факторы разнообразия в математической экологии и популяционной генетике, с. 149–160. Пушино, ОНТИ НЦБИ АН СССР, 1980.
9. Фрейдлин М. И. Распространение концентрационной волны при случайном движении, сопряженном с ростом вещества. *Докл. АН СССР* 246 (3): 544–548, 1979.

**УСТОЙЧИВОСТЬ ОДНОРОДНЫХ  
СТАЦИОНАРНЫХ РЕШЕНИЙ СИСТЕМЫ  
ДВУХ УРАВНЕНИЙ ТИПА  
«РЕАКЦИЯ–ДИФФУЗИЯ».  
ДИССИПАТИВНЫЕ СТРУКТУРЫ**



*Линейный анализ устойчивости гомогенного стационарного состояния. Зависимость вида неустойчивости от волнового числа.*

*Неустойчивость Гьюринга. Линейный анализ устойчивости гомогенного стационарного состояния распределенного брюсселятора.*

*Диссипативные структуры вблизи порога неустойчивости. Локализованные диссипативные структуры. Линейный анализ системы реакция–электродиффузия. Типы пространственно-временных режимов.*

Поведение распределенных систем из двух уравнений может быть чрезвычайно разнообразным. Здесь возможны распространяющиеся возмущения в виде бегущего импульса, генерация волн автономными источниками импульсной активности, стоячие волны, синхронные автоколебания во всем пространстве, квазистохастические волны и диссипативные структуры — стационарные неоднородные распределения переменных в пространстве. Как и в случае точечных систем, важное место в изучении распределенных систем занимает исследование устойчивости стационарного состояния.

Рассмотрим распределенную систему, в которой имеется два вещества, т. е. две кинетические переменные  $x$  и  $y$ , которые претерпевают химические превращения и кроме того могут диффундировать в реакционном объеме. В случае одномерного реактора такая система может быть описана системой уравнений:

$$\begin{aligned}\frac{\partial x}{\partial t} &= P(x, y, r) + D_x \frac{\partial^2 x}{\partial r^2}, \\ \frac{\partial y}{\partial t} &= Q(x, y, r) + D_y \frac{\partial^2 y}{\partial r^2}.\end{aligned}\tag{16.1}$$

Здесь  $r$  — пространственная переменная. Пусть краевыми условиями являются условия непроницаемости торцов одномерного реактора:

$$\left. \frac{\partial x}{\partial r} \right|_{r=0} = \left. \frac{\partial x}{\partial r} \right|_{r=l} = \left. \frac{\partial y}{\partial r} \right|_{r=0} = \left. \frac{\partial y}{\partial r} \right|_{r=l} = 0.\tag{16.2}$$

Характер поведения такой системы со временем может быть различным. В простейшем случае при  $t \rightarrow \infty$  во всех точках реактора установятся одинаковые концентрации  $\bar{x}$  и  $\bar{y}$ , т. е. система придет к своему устойчивому однородному в пространстве (гомогенному) стационарному состоянию. Если же однородное стационарное состояние неустойчиво, при  $t \rightarrow \infty$  могут реализоваться другие режимы. Это либо другие однородные стационарные состояния, либо неоднородные стационарные (диссипативные) структуры. Возможно также, что в каждой точке пространства переменные с течением времени не стремятся к определенным значениям, а в системе устанавливается автоколебательный или квазистохастический режим. Таким образом, как и в случае точечных моделей, первым необходимым этапом изучения модели распределенной системы является исследование устойчивости ее однородного стационарного состояния.

Рассмотрим пространственно однородное решение системы (16.1):

$$x = \bar{x}_k = \text{const}, \quad y = \bar{y}_k = \text{const},\tag{16.3}$$

где  $\bar{x}_k$  и  $\bar{y}_k$  являются корнями алгебраической системы уравнений

$$\begin{aligned} P(x, y) &= 0, \\ Q(x, y) &= 0 \end{aligned} \quad (16.4)$$

и, следовательно, являются особыми точками точечной системы.

В лекции 14 мы рассмотрели устойчивость гомогенного стационарного состояния в случае одного уравнения. Такое состояние устойчиво, если малые возмущения сил (в том числе и распределенных в пространстве), действующих на систему, вызывают малые возмущения ее решений. Предполагается, что эти возмущения остаются малыми при любом  $t \rightarrow \infty$ .

Как и в случае одного уравнения, исследование устойчивости будем проводить на основе анализа линеаризованной системы уравнений. Пусть  $\xi_k(t, r)$  и  $\eta_k(t, r)$  — малые отклонения от пространственно однородных решений  $\bar{x}_k$  и  $\bar{y}_k$ . Тогда для  $\xi_k$  и  $\eta_k$  можно записать распределенную линеаризованную систему (нижние индексы  $k$  для краткости опускаем):

$$\begin{aligned} \frac{\partial \xi}{\partial t} &= a\xi + b\eta + D_\xi \frac{\partial^2 \xi}{\partial r^2}, \\ \frac{\partial \eta}{\partial t} &= c\xi + d\eta + D_\eta \frac{\partial^2 \eta}{\partial r^2}. \end{aligned} \quad (16.5)$$

Здесь, как и в лекциях 4, 5,

$$\begin{aligned} a &= \frac{\partial P(\bar{x}, \bar{y})}{\partial x}, & b &= \frac{\partial P(\bar{x}, \bar{y})}{\partial y}, \\ c &= \frac{\partial Q(\bar{x}, \bar{y})}{\partial x}, & d &= \frac{\partial Q(\bar{x}, \bar{y})}{\partial y}. \end{aligned}$$

Коэффициенты диффузии:

$$D_x = D_\xi, \quad D_y = D_\eta. \quad (16.6)$$

Решение будем искать в виде

$$\xi(t, r) = Ae^{pt} e^{ikr}, \quad \eta(t, r) = Be^{pt} e^{ikr}. \quad (16.7)$$

Здесь множитель  $e^{ikr}$  характеризует отклонение величин переменных от однородного стационарного состояния в точке с координатой  $r$  для собственных функций, соответствующих волновому числу  $k$ . Для трубки длиной  $l$ , как показано в лекции 14, волновое число принимает дискретные значения  $k = k_n = \frac{\pi n}{l}$ . Множитель  $e^{pt}$  характеризует поведение отклонения от стационарного состояния во времени. Подстановка выражений (16.7) в (16.5) после сокращения на  $e^{pt} e^{ikr}$  дает

$$Ap = aA + bB - D_\xi k^2 A,$$

$$Bp = cA + dB - D_\eta k^2 B, \quad (16.8)$$

или

$$\begin{aligned} A(p - a + D_\xi k^2) - bB &= 0, \\ cA - (p - d + D_\eta k^2)B &= 0. \end{aligned} \quad (16.9)$$

Величины  $A, B$  тождественно не равны нулю только в том случае, если определитель системы (16.9) равен нулю:

$$(p - a + k^2 D_\xi)(p - d + k^2 D_\eta) - bc = 0. \quad (16.10)$$

Уравнение (16.10) называется дисперсионным уравнением. Его решения:

$$p_{1,2} = \frac{a + d - (D_\xi + D_\eta)k^2 \pm \sqrt{[a - d - k^2(D_\xi - D_\eta)]^2 + 4bc}}{2}. \quad (16.11)$$

Итак, мы получили выражение для величин  $p_{1,2}$ , определяющих поведение системы во времени, через параметры системы и волновое число  $k$ . Как и в случае точечных систем, знак действительной части  $p_{1,2}$  показывает, устойчивым или неустойчивым будет исследуемое однородное стационарное решение. В области параметров, где оба  $\text{Re } p_{1,2} < 0$ , решение (16.3) устойчиво. К устойчивому стационарному состоянию переменные могут приближаться колебательным или бесколебательным образом, в зависимости от знака подкоренного выражения в формуле (16.11). Если подкоренное выражение отрицательно, то корни  $p_{1,2}$  комплексно-сопряженные, и в каждой точке пространства имеют место затухающие колебания переменных вокруг стационарных значений. Если же подкоренное выражение положительно, корни  $p_{1,2}$  действительные отрицательные и имеет место бесколебательное стремление переменных к значениям (16.3). В случае, когда действительные части  $p_{1,2}$  положительны или имеют разные знаки, однородное стационарное состояние является неустойчивым. Здесь также возможны различные типы неустойчивостей. Если  $p_{1,2}$  действительны и положительны — неустойчивость типа узла, если  $p_{1,2}$  — комплексные и  $\text{Re } p_{1,2} > 0$  — неустойчивость типа фокуса и, наконец, если  $p_1$  и  $p_2$  имеют разные знаки — неустойчивость типа седла.

На рис. 16.1 изображены возможные виды зависимости действительной части  $p_{1,2}$  от волнового числа  $k$ . На всех графиках можно выделить три области: I — оба корня имеют положительную действительную часть,  $\text{Re } p_{1,2} > 0$ ; II — один корень имеет положительную, а другой — отрицательную действительную часть:  $\text{Re } p_1 > 0, \text{Re } p_2 < 0$ ; III — оба корня имеют отрицательную действительную часть:  $\text{Re } p_{1,2} < 0$ .

На рис. 16.1а, 16.1б оба характеристических числа  $p_{1,2}$  действительны для любых волновых чисел  $k$ , а потому  $\text{Re } p_1$  и  $\text{Re } p_2$  различны во всей области изменения параметров. На рис. 16.1в,г,д,е существуют две области — область, в которой характеристические числа  $p_{1,2}$  комплексно-сопряженные, и потому их действительные части равны, и область, где оба числа  $p_{1,2}$  действительны и различны.

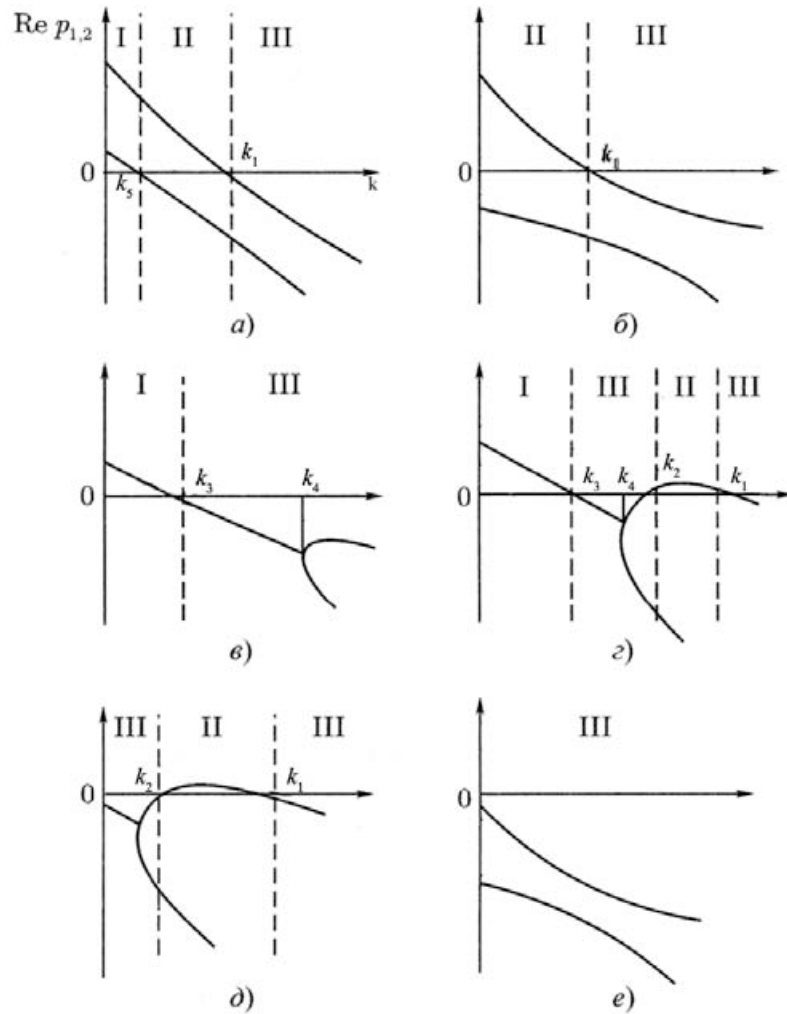


Рис. 16.1. Различные типы зависимости действительной части корней дисперсионного уравнения (16.10) от волнового числа  $k$ :  $k_1$  — волновое число, при котором система становится устойчивой к данному виду возмущений;  $k_2$  — система теряет устойчивость к данному виду возмущений;  $k_3$  — переход из области колебательной неустойчивости в область устойчивых колебаний;  $k_4$  — переход колебательной системы в бесколебательную;  $k_5$  — переход из области неустойчивого узла в область седловой неустойчивости [13].

На рисунках указаны значения волнового числа, которые соответствуют изменению типа устойчивости системы. Рассмотрим, какие изменения могут происходить при увеличении числа  $k$ .

Величина  $k_1$  соответствует значению, при котором один из вещественных корней (большой) переходит из положительной в отрицательную область, это соответствует переходу из области седловой неустойчивости (два положительных действительных корня разных знаков) II в область устойчивого узла III (рис. 16.1а,б,г). Величина  $k_2$ , наоборот, соответствует переходу из области устойчивого узла III в область седловой неустойчивости II (рис. 16.1г,д). Величина  $k_3$  соответствует переходу из области колебательной неустойчивости I ( $\text{Re } p_1 = \text{Re } p_2 > 0$ ) в область устойчивых колебаний:  $\text{Re } p_1 = \text{Re } p_2 < 0$  (рис. 16.1в,г). Величина  $k_4$  соответствует превращению колебательной системы в бесколебательную — рождению двух разных значений  $\text{Re } p_{1,2}$  из одного, соответствующего двум комплексно-сопряженным числам  $p_{1,2}$  (рис. 16.1в,г,д). Величина  $k_5$  соответствует переходу из области неустойчивого узла I в область седловой неустойчивости II (рис. 16.1а).

В случаях (г) и (д) имеется область II изменения параметра  $k$ :  $k_1^2 < k^2 < k_2^2$ , в которой одно из характеристических чисел положительно, а другое — отрицательно. Эта область называется областью седловой неустойчивости, или неустойчивости Тьюринга. Границы этой области на оси абсцисс определяются значениями  $k_1^2, k_2^2$ , для которых одна из действительных частей  $\text{Re } p_{1,2}$  обращается в нуль:

$$k_{1,2} = \left[ (aD_\eta + dD_\xi) \pm \sqrt{(aD_\eta + dD_\xi)^2 - 4D_\xi D_\eta (ad - bc)} \right] \frac{1}{2D_\xi D_\eta}. \quad (16.12)$$

Возмущения с длиной волны из области I в нелинейной распределенной системе могут приводить к возникновению бегущих волн конечной амплитуды, стоячих волн, ведущих центров. В системе с двумя переменными возникновение таких режимов возможно лишь в случае, когда точечная система ( $D_\xi = 0, D_\eta = 0$ ) является автоколебательной. Флуктуации от однородного стационарного состояния в области II могут привести к нарушению однородности системы и возникновению стационарной неоднородной структуры.

При анализе устойчивости гомогенных стационарных состояний систем более высокого порядка

$$\frac{\partial x_i}{\partial t} = F_i(x_1, x_2, \dots, x_n) + D \frac{\partial^2 x_i}{\partial r^2} \quad (16.13)$$

поступают таким же образом, как и при исследовании систем второго порядка. Пусть координаты особой точки системы

$$\{\bar{x}_{1m}, \bar{x}_{2m}, \dots, \bar{x}_{nm}\} \quad (m = 1, 2, \dots, M), \quad (16.14)$$

где  $m$  — номер особой точки. Возмущение представляется в виде суперпозиции волн вида:

$$x'_{im} = x_i - \bar{x}_{im} = \alpha_{im} \exp(p_{mk}t + j \frac{\pi k}{l} r), \quad (16.15)$$

где  $k$  — волновое число, определяющее длину волны:  $\lambda_{mk} = \frac{2l}{k}$ ,  $l$  — длина трубки.

Подставляя (16.15) в линеаризованную систему уравнений, записанную в системе координат с началом в  $m$ -й особой точке, и используя условие существования нетривиальных решений такой системы, получим дисперсионное уравнение, связывающее комплексные частоты  $p_{mk} = \delta_{mk} \pm j\omega_{mk}$ , длины волн  $\lambda_{mk}$  (волновые числа  $k$ ) и коэффициенты системы  $q_i$  ( $i = 0, \dots, n-1$ ) (16.13):

$$p_{mk}^n + q_{n-1}(k^2)p_{mk}^{n-1} + \dots + q_0(k^2) = 0. \quad (16.16)$$

Если исследуемое стационарное состояние неустойчиво, имеется хотя бы одно значение комплексной частоты  $p_{mk}$ , для которой  $\text{Re } p_{mk} > 0$ .

Число корней дисперсионного уравнения с положительной действительной частью определяет тип неустойчивости системы. Если имеется четное число корней  $p_{mk}$  с  $\delta > 0$ , неустойчивость называют *колебательной*. Нечетному числу таких корней соответствует *неустойчивость Тьюринга*, приводящая к образованию стационарных неоднородных структур, названных *диссипативными структурами (ДС)*. Этот термин подчеркивает термодинамический аспект проблемы — ДС рождаются и существуют в термодинамически открытых системах за счет диссипативных процессов утилизации энергии и энтропии [8].

## Неустойчивость Тьюринга

Изучение нарушений симметрии системы имеет особенно важное значение для биологии. Действительно, самопроизвольный переход от однородного к пространственно неоднородному стационарному состоянию означает рождение в системе собственной структуры. Таким образом, исследование условий возникновения и регуляции диссипативных структур может пролить свет на процессы формообразования в организме, проходящие в соответствии с заложенной в геноме информацией.

Основополагающая работа Тьюринга, в которой впервые были получены условия существования устойчивых неоднородных структур, была написана в 1952 году и называется «Химические основы морфогенеза» [5]. В работе рассмотрена общая система (16.1), описывающая взаимодействие и диффузию химических веществ. Такая система, первоначально находившаяся в однородном стационарном состоянии, в дальнейшем может образовать структуру благодаря потере устойчивости однородного стационарного состояния. Пусть система представляет собой некий объем, заполненный клетками, которые вырабатывают

и выделяют в среду химические вещества. Переход такой системы в пространственно неоднородное состояние может служить предпосылкой к разному типу функционирования клеток, находящихся в разном химическом окружении — к их дифференцировке. Таким образом, химическая «предструктура» будет проявлена в биологической форме клеток разного типа. Осуществится дифференцировка клеток и морфогенез. При этом предполагается, что точечная кинетика изучаемых моделей физически реализуема, т. е. точечная система не имеет никаких неограниченно нарастающих решений.

А. Тьюринг [5] предложил два условия существования диссипативных структур: 1) стационарное состояние точечной системы является устойчивым фокусом (для модели с двумя переменными); 2) имеется интервал значений волновых чисел ( $k_{min}$ ,  $k_{max}$ ), при которых дисперсионное уравнение имеет два действительных корня с разными знаками.

Если эти условия выполняются, то зависимость  $\text{Re } p_{mk}$  от  $k$  имеет вид, представленный на рис. 16.2.

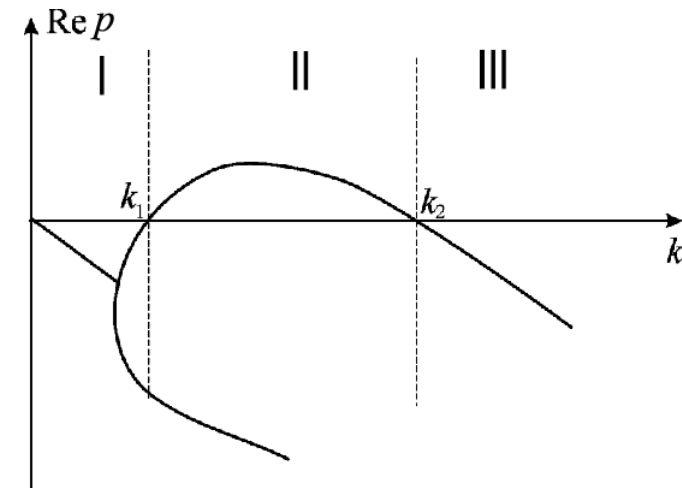


Рис. 16.2. Зависимость действительной части корней дисперсионного уравнения  $\text{Re } p$  от волнового числа  $k$  в случае неустойчивости Тьюринга.

Анализ дисперсионного уравнения (16.12) показывает, что устойчивое в отсутствие диффузии однородное состояние системы может стать неустойчивым, если выполняются следующие условия:

$$\begin{aligned} ad - bc &> 0, \\ a + d &< 0, \\ D_2a + D_1d &> 2\sqrt{D_1D_2(ad - bc)}. \end{aligned}$$

Выполнение первых двух неравенств обеспечивает отрицательность действительных частей собственных значений  $\lambda$  при  $k = 0$  ( $k$  — волновое число) — устойчивость локальной системы в отсутствие диффузии.

Выполнение третьего неравенства означает, что в некотором диапазоне волновых чисел одно из собственных значений становится положительным, т. е. однородное состояние теряет устойчивость относительно соответствующих длин волн. Принципиально важно, что неравенства могут выполняться одновременно, только если один из коэффициентов на главной диагонали (например,  $a$ ) положителен, тогда соответствующая переменная  $x$  является автокаталитической и часто называется «активатором», а коэффициент диффузии второй переменной  $y$  («ингибитора»), существенно больше коэффициента диффузии активатора:  $D_y > D_x$ .

Таким образом, А. Тьюринг увидел в уравнениях (16.1) принципиальную возможность описания морфогенеза. В течение последующих 30 лет появились многочисленные работы [1, 3], в которых с помощью уравнений такого типа описывали раскраску шкур животных, образование структур морских звезд и раковин и многое другое. Мы рассмотрим эти модели в лекции 19. Конечно, моделирование образования столь сложных структур невозможно без компьютерной техники.

Романовским и Васильевым [6] были получены более общие условия: если свободный член дисперсионного уравнения отрицателен при некотором значении волнового числа  $k$  ( $q_0(k) < 0$ ), то распределенная система имеет хотя бы одно стационарное решение типа ДС. Условие означает, что дисперсионное уравнение имеет четное число корней с положительными действительными частями, т. е.



**Романовский Юрий Михайлович** — русский советский физик, биофизик, профессор физического факультета МГУ, специалист в области автоволновых процессов в физических, химических и биологических системах. Автор фундаментальных работ в области клеточной подвижности и динамического моделирования белка. Автор классических книг по математической биофизике [11, 12, 13].

однородное состояние имеет неустойчивость типа Тьюринга.

В случае двух переменных эти условия следуют из решения дисперсионного уравнения (16.10), (16.11) и соответствуют неустойчивости седлового типа:

$$\begin{aligned} (aD_x + dD_y)^2 - 4D_x D_y (ad - bc) &\geq 0, \quad a + d < 0, \quad bc < 0, \\ D_x \neq D_y \neq 1, \quad D_x \neq \infty, \quad D_y \neq \infty. \end{aligned}$$

Приведенные условия существования ДС аналогичны условиям триггерности точечных (локальных) систем, описываемых системами обыкновенных дифференциальных уравнений. Объем, в котором происходит реакция, является распределенным триггером со многими устойчивыми состояниями — формами ДС. Форма диссипативных структур зависит от параметров системы и от того, как изменяются эти параметры: одни формы могут переходить в другие.

В ряде случаев, например для рассмотренной ниже модели «брюсселятор», в которой локальная система имеет колеба-

тельную неустойчивость, стационарные неоднородные решения ДС имеют периодический по пространству характер и могут быть представлены в виде гармонических рядов:

$$x(r) = A + \sum_{k=1}^{\infty} p_k \cos\left(\frac{\pi kr}{L}\right), \quad y(r) = \frac{B}{A} + \sum_{k=1}^{\infty} p_k \cos\left(\frac{\pi kr}{L}\right).$$

Легко видеть, что период структуры зависит от параметров системы, в частности от длины реактора  $L$ . Переход от диссипативной структуры с одним периодом к ДС с другим периодом имеет гистерезисный характер.

Скачкообразный характер смены формы ДС при увеличении длины системы является принципиальной моделью процесса деления клетки. Действительно, для некоторых живых клеток процесс роста в первую очередь выражается в увеличении их длины (например, кишечной палочки). При определенной длине клетки создаются предпосылки деления ее на две части, т. е. в ней происходит образование новой формы ДС. Если же процесс переключения триггера произошел, то обратный переход благодаря гистерезису практически невозможен. Интересно, что в соответствии с результатами моделирования переключение происходит при меньших  $L$ , если скорость увеличения длины  $\frac{\partial L}{\partial t}$  больше. С термодинамической

точки зрения переключение ДС и деление системы надвое приводит к уменьшению производства энтропии в системе и уменьшению диссипации энергии.

В системах с двумя переменными колебательная неустойчивость для волн конечной длины может существовать, лишь когда соответствующая точечная система является автоколебательной. В то же время неустойчивость Тьюринга может возникнуть, даже если стационарное состояние точечной системы устойчиво (такая ситуация невозможна для системы с одной переменной). Если точечная система является автоколебательной, то всегда возможны такие значения коэффициентов диффузии, при которых имеет место неустойчивость Тьюринга.

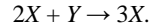
В системах с тремя и более переменными возможны случаи, когда, несмотря на автоколебательный характер точечной системы, неустойчивость Тьюринга невозможна ни при каких значениях коэффициентов диффузии. В то же время в таких системах может возникнуть колебательная неустойчивость, хотя точечная система не является автоколебательной.

В случае, когда имеет место взаимная диффузия компонентов, разнообразие систем, в которых возможны неустойчивости однородного состояния, еще более увеличивается. В частности, точечные системы в этом случае могут быть устойчивы при любых значениях параметров.

В двумерных и трехмерных системах разнообразие возможных пространственно-временных режимов многократно возрастает.

### Пример. Распределенный брюсселятор

В лекции 8 мы рассмотрели простейшую модельную автоколебательную систему «брюсселятор», которая описывает химическое взаимодействие двух веществ по схеме, включающей реализацию кубической нелинейности:



Посмотрим, каким может быть пространственно-временное поведение системы, если в каждой точке локальное взаимодействие описывается уравнениями типа «брюсселятор» (8.6).

Пусть реакции протекают в узкой длинной трубке (одномерном реакторе), вдоль которой вещества могут диффундировать. Коэффициенты диффузии  $D_x$ ,  $D_y$  будем считать постоянными параметрами системы. Концы трубки, равно как и ее стенки, непроницаемы для веществ, участвующих в реакции. Уравнения, описывающие распределенный брюсселятор, имеют вид

$$\begin{aligned} \frac{\partial X}{\partial t} &= A + X^2 Y - (B+1)X + D_x \frac{\partial^2 X}{\partial r^2}, \\ \frac{\partial Y}{\partial t} &= BX - X^2 Y + D_y \frac{\partial^2 Y}{\partial r^2}, \end{aligned} \quad (16.17)$$

$r$  — пространственная координата.

Напомним, что для точечной системы имеется одно стационарное состояние, которое характеризуется значениями концентраций

$$\bar{X} = A, \quad \bar{Y} = \frac{B}{A}.$$

Таковыми будут концентрации во всех точках реактора, если гомогенное стационарное состояние системы устойчиво.

Для исследования условий потери устойчивости однородного по пространству решения введем переменные, характеризующие малые отклонения системы от однородного решения (16.18):

$$\xi = X - A, \quad \eta = Y - \frac{B}{A}.$$

Линеаризуем систему (16.17) и решение линеаризованной системы будем искать в виде

$$\begin{aligned} \xi(t, r) &= C_1 e^{pt+ikr}, \\ \eta(t, r) &= C_2 e^{pt+ikr}. \end{aligned}$$

Величины  $p$  и  $k$  связаны дисперсионным уравнением типа (16.10), которое позволяет определить характер устойчивости исследуемого гомогенного решения. Дисперсионное уравнение для брюсселятора имеет вид

$$(p - B - 1 + k^2 D_x)(p + A^2 + k^2 D_y) + BA^2 = 0. \quad (16.18)$$

Если уравнение (16.18) имеет два действительных корня, причем один из них  $p_1 < 0$ , а второй  $p_2 > 0$ , то система в области гомогенного стационарного решения имеет неустойчивость седлового типа (неустойчивость Тьюринга). Условия существования такой неустойчивости выполняются при

$$B \geq 1, \quad D_x \leq \frac{D_y(1 - \sqrt{B})^2}{A^2}. \quad (16.19)$$

Границы области волновых чисел  $k$ , в которой реализуется неустойчивость Тьюринга, даются выражением

$$k_{1,2}^2 = \frac{1}{2D_x D_y} \left\{ [(B-1)D_y - D_x A^2] \pm \sqrt{[(B-1)D_y - D_x A^2]^2 - 4A^2 D_x D_y} \right\}. \quad (16.20)$$

Именно в этой области система (16.17) образует диссипативные структуры.

Аналитическое исследование устойчивости неоднородных стационарных решений представляет значительные трудности, и в основном для этой цели используют асимптотические методы. Так, устойчивость диссипативных структур в брюсселяторе исследовали методом малых возмущений, предполагая, что диссипативная структура носит квазигармонический характер [6]. Стационарные решения представляли в виде

$$\bar{x}(r) = a_1 + a_2 \cos(kr), \quad \bar{y}(r) = b_1 + b_2 \cos(kr) + c_2 \sin(kr),$$

а малые возмущения в виде

$$\xi(t, r) = \sum_{j=0}^n \xi_j(t) \cos(jkr), \quad \eta(t, r) = \sum_{j=0}^n \eta_j(t) (\cos jkr).$$

Показано, что при  $k_{\min} < k < k_{\max}$  наблюдаются устойчивые структуры. Здесь  $k_{\min}$ ,  $k_{\max}$  определяются из выражений (16.19), (16.20):

$$k_{\min} = \frac{B-1}{D_x}, \quad k_{\max} = \frac{A^2}{D_y(B-1)}.$$

Компьютерные эксперименты показали, что в отсутствие потоков на границах в системе могут возникать несколько различных диссипативных структур в зависимости от локализации возмущений однородного состояния. Стационарные профили переменной  $X$  для различных возмущений представлены на рис. 16.3.



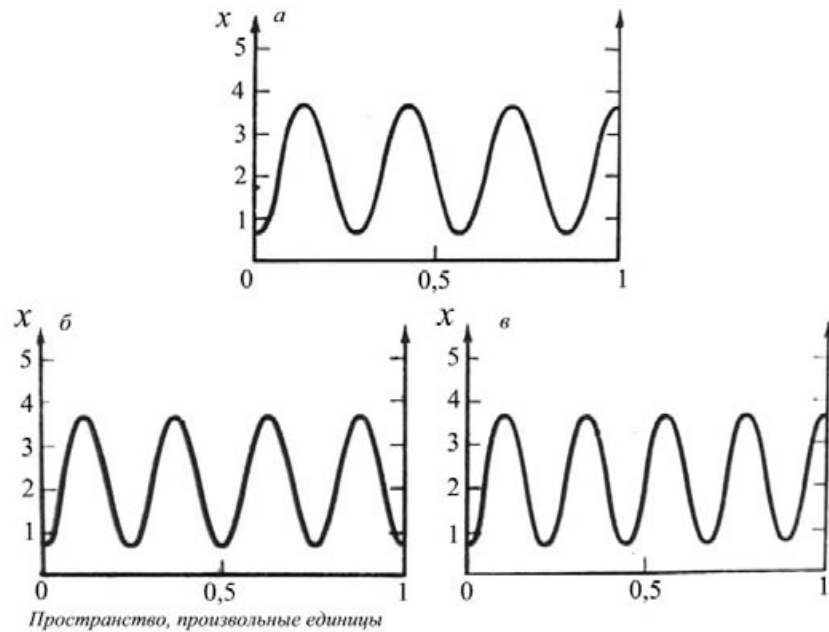


Рис. 16.3. Стационарные диссипативные структуры, полученные при одинаковых значениях параметров путем наложения на однородное стационарное состояние локализованного возмущения. Отрезок  $\{0,1\}$  разбивали на 101 одинаковый интервал, после чего возмущение одного знака и одинаковой амплитуды налагались в точках в интервалах с номерами: 9, 21, 48, 72 (а); 9, 17, 34, 43 (б); 9, 55, 70 (в) [8].

### Локализованные диссипативные структуры

Описанные выше диссипативные структуры распространяются на всю систему. Этот факт является следствием предположения о том, что концентрации исходных веществ реакций  $A$  и  $B$  поддерживаются постоянными во всех точках пространства. Такая ситуация является идеализированной. В реальном эксперименте реагенты вводятся в реакционный объем через границы. Это означает, что вещества  $A$  и  $B$  будут диффундировать в среде, что приведет к установлению их концентрационных профилей. Неоднородное пространственное распределение исходных веществ приводит к локализации диссипативных структур внутри определенных границ.

В случае, когда вещество  $B$  равномерно распределено по объему, а концентрация вещества  $A$  поддерживается постоянной на границе, систему уравнений

(16.17) следует дополнить уравнением, описывающим потребление и диффузию вещества  $A$ . Получим систему из трех уравнений

$$\begin{aligned} \frac{\partial X}{\partial t} &= A + X^2 Y - (B+1)X + D_x \frac{\partial^2 X}{\partial r^2}, \\ \frac{\partial Y}{\partial t} &= BX - X^2 Y + D_y \frac{\partial^2 Y}{\partial r^2}, \\ \frac{\partial A}{\partial t} &= -A + D_A \frac{\partial^2 A}{\partial r^2} \quad (0 \leq r \leq l) \end{aligned} \quad (16.21)$$

и граничными условиями

$$A(0) = A(l) = \bar{A}.$$

Концентрационные профили вещества  $X$ , полученные в соответствии с системой (16.21) для разных значений параметра  $B$ , представлены на рис. 16.4.

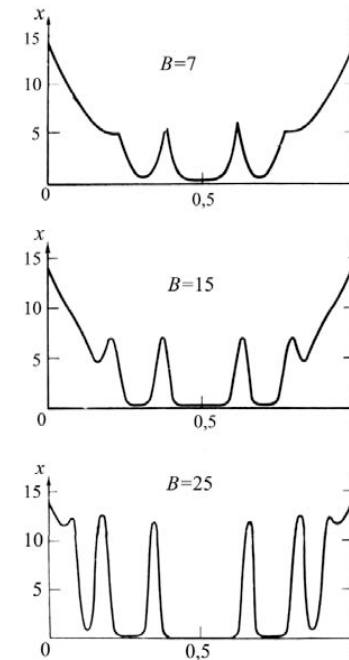


Рис. 16.4. Локализованная диссипативная структура, полученная при численном решении системы (16.21) для последовательно увеличивающихся значений параметра  $B$ . На границах поддерживались значения переменных, соответствующие гомогенному стационарному состоянию. Параметры системы:  $D_A = 0.026$ ,  $D_x = 1.052 \cdot 10^{-3}$ ,  $D_y = 5.26 \cdot 10^{-3}$ ,  $l = 1$ ; (а)  $B = 7$ ; (б)  $B = 12$ ; (в)  $B = 25$  [8].

## Пространственно-временные режимы в системе реакция–электродиффузия

Участие заряженных молекул в большинстве химических и биологических процессов обуславливает необходимость принимать во внимание вклад так называемого самосогласованного поля (электрического поля, возникающего в результате движения и взаимодействия заряженных частиц) в различные динамические режимы.

В живых организмах роль ионов очевидна. Среди наиболее значимых для клетки процессов с участием ионов — создание градиентов трансмембранного потенциала и движение электрического импульса. Эти процессы играют основную роль в проведении нервного импульса (лекция 18) и образовании структур рН вдоль клеточных мембран (лекция 19). Исследование механизмов таких явлений требует не только изучения работы конкретных механизмов каналов и переносчиков, но и понимания динамики в целом, то есть изучения организации пространственно-временных явлений с учетом самосогласованного поля.



**Лобанов Алексей Иванович** — российский физик, математик. Профессор Московского физико-технического Института. Специалист в области динамики высокотемпературной плазмы, численных методов, математическом моделировании в биологии и медицине.

Существует два основных подхода к описанию электрических явлений на мембранах и вблизи мембран. Первый подход — использование эквивалентных электрических схем, мы воспользуемся этим подходом в лекциях 18, 19. Другой подход — использование уравнения электродиффузии. В сочетании с химическими реакциями уравнения электродиффузии применяли, в основном, для описания воздействия внешних электрических полей [2, 4]. При этом выдвигались предположения об электронейтральности как следствии высокой ионной силы растворов. Такие предположения, справедливые для химических сред, позволяли значительно упростить анализ задач. Однако применительно к биологическим средам эти предположения справедливы не всегда. Так, вблизи клеточных мембран электронейтральность может быть нарушена в результате активного транспорта ионов, существования двойного

электрического слоя и фиксированных зарядов на белковых молекулах, встроенных в мембрану.

Покажем на простой модели (Плюснина и др., 2002), что учет самосогласованного поля в системах с нелинейной химической кинетикой может приводить к биологически значимым эффектам, связанным с перераспределением зарядов и созданием градиентов потенциала.

### Уравнения реакция–электродиффузия для концентрации двух типов ионов вблизи клеточной мембраны

Рассмотрим систему, в которой помимо нейтральных присутствуют заряженные частицы. Это могут быть, например, ионы, находящиеся вблизи клеточной

мембраны, диффундирующие вдоль нее и вступающие в химические реакции. Будем считать, что концентрация ионов много ниже концентрации нейтральных молекул, т. е. рассматривается раствор с низкой ионной силой.

Изменения концентраций разных видов ионов описываются системой реакция–электродиффузия, которая для одномерного случая имеет вид

$$\frac{\partial n_i}{\partial t} = -\frac{\partial J_i}{\partial x} + f(n_i), \quad (16.22)$$

$$J_i = -\frac{RTu_i}{F} \frac{\partial n_i}{\partial x} - n_i u_i z_i \frac{\partial \varphi}{\partial x}, \quad (16.23)$$

где потоки компонентов  $J_i$  описываются уравнением Нернста–Планка,  $n_i$  — концентрация  $i$  вида ионов,  $f(n_i)$  — нелинейная функция, описывающая изменение концентрации ионов за счет происходящих на мембране химических реакций,  $u$  — подвижность иона,  $z$  — валентность,  $T$  — абсолютная температура,  $R$  — газовая постоянная,  $F$  — число Фарадея,  $\frac{\partial \varphi}{\partial x}$  — напряженность самосогласованного поля, сформированного зарядами ионов.

Потенциал самосогласованного поля находится из уравнения Пуассона

$$\frac{\partial^2 \varphi}{\partial x^2} = \frac{-4\pi F}{\varepsilon \varepsilon_0} \sum_i z_i n_i, \quad (16.24)$$

где  $\varepsilon$  — диэлектрическая постоянная среды,  $\varepsilon_0$  — диэлектрическая проницаемость вакуума.

Тогда для двух типов ионов (положительного  $n_1$  и отрицательного  $n_2$ ) получим систему, которую после приведения к безразмерному виду можно записать как

$$\frac{\partial c_1}{\partial \tau} = D_1 \frac{\partial^2 c_1}{\partial r^2} + B_1 \frac{\partial c_1}{\partial r} \frac{\partial \psi}{\partial r} - B_1 \chi c_1 (c_1 - z\gamma c_2) + f(c_1, c_2), \quad (16.25 \text{ а})$$

$$\frac{\partial c_2}{\partial \tau} = D_2 \frac{\partial^2 c_2}{\partial r^2} - B_2 \frac{\partial c_2}{\partial r} \frac{\partial \psi}{\partial r} + B_2 \chi c_2 (c_1 - z\gamma c_2) + g(c_1, c_2), \quad (16.25 \text{ б})$$

$$\frac{\partial^2 \psi}{\partial r^2} = -\chi (c_1 - z\gamma c_2), \quad (16.25 \text{ в})$$

Здесь  $c_1 = \frac{n_1}{n_{01}}$ ,  $c_2 = \frac{n_2}{n_{02}}$ ,  $\tau = \frac{t}{t_0}$ ,  $r = \frac{x}{L}$ ,  $\psi = \frac{\varphi}{\varphi_0}$ ,  $\varphi_0 = \frac{RT}{Fz_1}$ ,  $D_1 = \frac{RTu_1 t_0}{FL^2}$ ,

$D_2 = \frac{RTu_2 t_0}{FL^2}$ ,  $B_1 = \frac{u_1 z_1 t_0 \varphi_0}{L^2}$ ,  $B_2 = \frac{u_2 z_2 t_0 \varphi_0}{L^2}$ ,  $n_{01}$  и  $n_{02}$  — характерные концентрации,

соответственно, положительных и отрицательных ионов,  $t_0$  — характерное время, выражающееся через константы химических реакций,  $L$  — размер рассматриваемой

мой области,  $D_1$  и  $D_2$  — безразмерные коэффициенты диффузии положительных и отрицательных ионов,  $B_1$  и  $B_2$  — подвижности ионов в электрическом поле,  $\gamma = \frac{n_{02}}{n_{01}}$  — отношение характерных концентраций ионов,  $z = \frac{z_2}{z_1}$  — отношение

валентностей ионов,  $\chi = \frac{4\pi F^2 z_1^2 L n_{01}}{\varepsilon \varepsilon_0 RT}$ ,  $f(c_1, c_2)$ ,  $g(c_1, c_2)$  — функции, задающие

характер химического взаимодействия между ионами.

В качестве граничных условий для уравнений, описывающих изменение концентраций, будем рассматривать условие отсутствия потока частиц через границы области:

$$J_1(0, \tau) = J_1(1, \tau) = 0, \quad (16.26 \text{ а})$$

$$J_2(0, \tau) = J_2(1, \tau) = 0. \quad (16.26 \text{ б})$$

В качестве начальных условий выберем условие стационарного однородного распределения концентраций, то есть решение алгебраической системы

$$f(c_1, c_2) = 0 \text{ и } g(c_1, c_2) = 0.$$

Для уравнения Пуассона поставим граничные условия

$$\psi(0, \tau) = \psi(1, \tau) = 0. \quad (16.26 \text{ в})$$

Условия (16.26) означают отсутствие внешнего электрического тока, направленного вдоль поверхности мембраны, а основное изменение потенциала происходит в примембранном слое, толщина которого примерно равна дебаевскому радиусу задачи. При этом на малых масштабах может протекать электрический ток, связанный с перераспределением ионов вдоль мембраны.

### Анализ системы по линейному приближению

Итак, система (16.25) с граничными условиями (16.26) описывает электродиффузию и химическую реакцию двух типов ионов. Изначально такая система находится в устойчивом состоянии, в котором распределение концентраций однородно.

В линейном приближении системы (16.26) члены, описывающие подвижность ионов за счет самосогласованного поля  $B_i \frac{\partial c_i}{\partial r} \frac{\partial \psi}{\partial r}$ , исчезают, так как несут принципиально квадратичный характер. При линейном анализе можно говорить лишь о той составляющей, которая дает вклад в реакционную часть за счет уравнения Пуассона  $B_i \chi c_i (c_i - z\gamma c_j)$ .

Исследуя устойчивость стационарных состояний  $\bar{c}_1$  и  $\bar{c}_2$  относительно небольших отклонений  $u(r, t) = Ae^{\lambda t + ikr}$ ,  $v(r, t) = Be^{\lambda t + ikr}$ , получим дисперсионное уравнение

$$(\lambda - a_{11} + D_1 k^2)(\lambda - a_{22} + D_2 k^2) - a_{12} a_{21} = 0, \quad (16.27)$$

где, с учетом  $\bar{c}_1 - z\gamma \bar{c}_2 = 0$ ,

$$a_{11} = \frac{\partial f(\bar{c}_1, \bar{c}_2)}{\partial c_1} - 2B_1 \chi \bar{c}_1, \quad a_{12} = \frac{\partial f(\bar{c}_1, \bar{c}_2)}{\partial c_1} + B_1 \chi z \gamma \bar{c}_1,$$

$$a_{21} = \frac{\partial g(\bar{c}_1, \bar{c}_2)}{\partial c_1} + B_2 z \gamma \bar{c}_2, \quad a_{22} = \frac{\partial g(\bar{c}_1, \bar{c}_2)}{\partial c_1} - 2z\gamma B_2 \chi \bar{c}_2.$$

Видно, что коэффициенты матрицы линеаризации содержат добавочные члены, выражающие влияние самосогласованного поля. Значения параметров можно подобрать так, что без учета вклада поля система будет устойчива по Тьюрингу (рис. 16.5а), а с учетом поля в системе возникают структуры (рис. 16.5б).

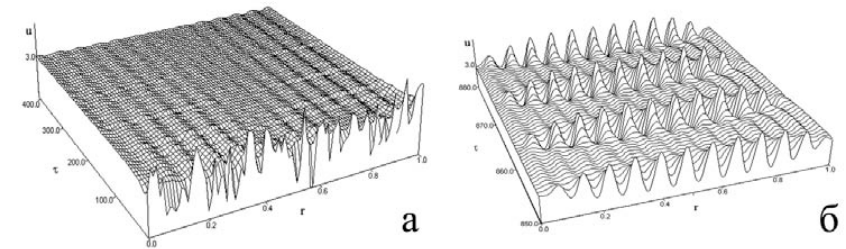


Рис. 16.5. а) Затухание возмущения в системе без учета самосогласованного поля в области параметров вблизи бифуркации Тьюринга. Параметры системы:  $D_1 = 5 \cdot 10^{-5}$ ,  $D_2 = 3.5 \cdot 10^{-4}$ ,  $B_1 = B_2 = 0$ ,  $z = 0.5$ ,  $\gamma = 0.2$ ,  $\chi = 1$ . б) Возникновение структур в системе с учетом самосогласованного поля. Параметры системы:  $D_1 = 5 \cdot 10^{-5}$ ,  $D_2 = 3.5 \cdot 10^{-4}$ ,  $B_1 = 0.01$ ,  $B_2 = 0.035$ ,  $z = 0.5$ ,  $\gamma = 0.2$ ,  $\chi = 1$  (Плюснина и др., 2002).

При определенных условиях амплитуда структур может отличаться в центре области и вблизи границ, например, уменьшаться к границам области (рис. 16.5б). Таким образом, учет самосогласованного поля дает поправку в условия возникновения тьюринговской неустойчивости.

При увеличении подвижности ионов в самосогласованном поле в системе возникает нерегулярная, квазихаотическая динамика (рис. 16.6а). При определенных начальных условиях может также возникнуть структура типа «двойного слоя», которая движется от одной границы области до другой, не изменяя своей формы (рис. 16.6б).

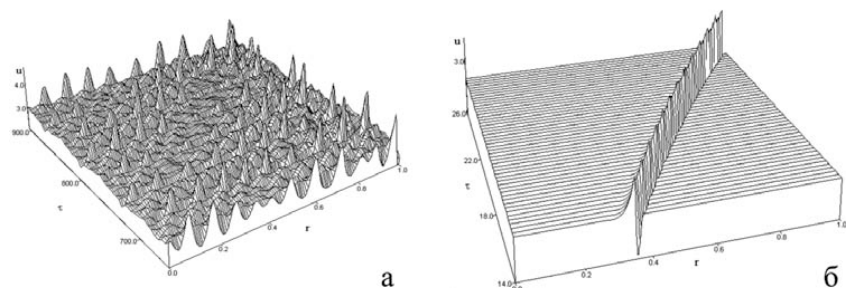


Рис. 16.6. а) Нерегулярная, квазихаотическая динамика. Параметры системы:  $D_1 = 5 \cdot 10^{-5}$ ,  $D_2 = 3.5 \cdot 10^{-4}$ ,  $B_1 = 0.1$ ,  $B_2 = 0.35$ ,  $z = 0.5$ ,  $\gamma = 0.2$ ,  $\chi = 1$ . б) Структуры типа «двойного слоя». Параметры системы:  $D_1 = D_2 = 10^{-4}$ ,  $B_1 = B_2 = 0.04$ ,  $z = 1$ ,  $\gamma = 1$ ,  $\chi = 1$  (Плюснина и др., 2002).

Нужно заметить, что в рассматриваемой области параметров система обладает высокой чувствительностью к начальным данным. Существует лишь небольшой набор начальных условий, при которых обнаруживаются структуры. Возможно, такие структуры могут играть роль в передаче информации в биологических системах, поскольку способны двигаться длительное время, не изменяя своей формы. Качественно появление таких структур напоминает прохождение электрического импульса, описанного для нервных и растительных клеток. Появление таких импульсов в примембранном слое, по-видимому, представляет собой один из альтернативных механизмов образования и распространения потенциала действия.

### Литература к лекции 16

1. Meinhardt H. The algorithmic beauty of sea shells. Berlin, Springer, 1995.
2. Munster A. F., Nasal P., Snita D., Marek M. Charge distribution and electric field effects on spatiotemporal patterns. *Phys. Rev. E* 50 (1): 546–550, 1994.
3. Murray J. D. Mathematical biology. Berlin, Springer, 1993.
4. Sevikova H., Kosek J., Marek M. Splitting of 2D waves of excitation in a direct current electric field. *J. Phys. Chem.* 100(5): 1666–1675, 1996.
5. Turing A. M. The chemical basis of the morphogenesis. *Phil. Trans. R. Soc. London B* 237: 37–71, 1952.
6. Васильев В. А., Романовский Ю. М. О роли диффузии в системах с автокатализом. В сборнике: Теоретическая и экспериментальная биофизика, т. 6, с. 73. Калининград, 1976.
7. Котык А., Янычек К. Мембранный транспорт. М., Мир, 1980.
8. Николис Г., Пригожин И. Р. Самоорганизация в неравновесных системах: От диссипативных структур к упорядоченности через флуктуации. М., Мир, 1979.

9. Плюснина Т. Ю., Лобанов А. И., Лаврова А. И., Старожилова Т. К., Ризниченко Г. Ю., Рубин А. Б. Новые пространственно-временные режимы в системе реакция–электродиффузия. *Биофизика*, 47, 277–282, 2002.
10. Плюснина Т. Ю., Лобанов А. И., Лаврова А. И., Старожилова Т. К., Ризниченко Г. Ю., Рубин А. Б. Влияние электрического поля на динамику ионов вблизи клеточной мембраны. В: Математика. Компьютер. Образование. Сборник тезисов, вып. 9, с. 748–756. М.–Ижевск, ИКИ–РХД, 2002.
11. Романовский Ю. М., Степанова Н. В., Чернавский Д. С. Математическое моделирование в биофизике. М., Наука, 1975.
12. Романовский Ю. М., Степанова Н. В., Чернавский Д. С. Математическая биофизика. М., Наука, 1984.
13. Романовский Ю. М., Степанова Н. В., Чернавский Д. С. Математическое моделирование в биофизике: Введение в теоретическую биофизику. М.–Ижевск, ИКИ–РХД, 2004.

РЕАКЦИЯ БЕЛОУСОВА–ЖАБОТИНСКОГО



*Колебательная реакция Белоусова. Эксперимент. Локальные модели. Поведение концентраций реагентов во времени. Модель Жаботинского. Пространственно-временные режимы в системе Белоусова–Жаботинского. Модель Филда–Нойеса (орегонатор). Пространственно-временные режимы в системе Белоусова–Жаботинского. Управление траекторией кончика спиральной волны. Аналогия с волнами в сердце.*

Среди многочисленных колебательных химических и биохимических реакций наиболее известным является класс реакций, впервые открытых российским ученым Б. П. Белоусовым (1958).

В изучение этих реакций большой вклад также внес А. М. Жаботинский, в связи с чем в мировой литературе они известны по названию «BZ-реакции» (Belousov–Zhabotinskii reaction). Реакция Белоусова–Жаботинского стала базовой моделью для исследования процессов самоорганизации, включая образование неоднородных по пространству распределений концентраций реагирующих веществ, распространение пятен (patches), спиральных волн и других автоволновых процессов. Она исследована в сотнях лабораторий мира в сосудах различной формы, в протоке, на пористых средах, при различных воздействиях — изменении температуры, световом и радиационном воздействии.

В реакции, изученной Б. П. Белоусовым, основная стадия представляет собой окисление в кислой среде малоновой кислоты ионами бромата  $\text{BrO}_3^-$ . Процесс протекает в присутствии катализатора церия, который имеет две формы  $\text{Ce}^{3+}$  и  $\text{Ce}^{4+}$ . Полный текст статьи «Периодически действующая реакция и ее механизм», опубликованной в сборнике рефератов по радиационной медицине за 1958 год [12], приведен в книге [2]. Сам Б. П. Белоусов так описывает открытую им реакцию:

«Нижеприведенная реакция замечательна тем, что при ее проведении в реакционной смеси возникает ряд скрытых, упорядоченных в определенной последовательности окислительно-восстановительных процессов, один из которых периодически выявляется отчетливым временным изменением цвета всей взятой реакционной смеси. Такое чередующееся изменение окраски от бесцветной до желтой и наоборот, наблюдается неопределенно долго (час и больше), если составные части реакционного раствора были взяты в определенном количестве и в соответствующем общем разведении. Так, например, периодическое изменение окраски можно наблюдать в 10 мл водного раствора следующего состава: лимонная кислота 2.00 г, сульфат церия 0.16 г, бромат калия 0.20 г, серная кислота (1:3) 2.00 мл. Воды до общего объема 10 мл».



**Белоусов Борис Павлович** (1893-1970) — российский и советский химик и биофизик. Как военный химик, Белоусов занимался разработкой способов борьбы с отравляющими веществами, составами для противогазов, газовыми анализаторами, препаратами, снижающими воздействие радиации на организм. В 1951 году при исследовании окисления лимонной кислоты броматом в присутствии катализатора (сульфат церия), обнаружил концентрационные колебания ионов церия (BZ-реакция). В 1980 г. Б. П. Белоусову посмертно была присуждена Ленинская премия. Реакция Белоусова–Жаботинского вошла в золотой фонд науки XX века.



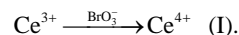
**Жаботинский Анатолий Маркович** (1938–2008) — советский и американский биофизик, физико-химик. Один из основателей нелинейной химической динамики, исследовал и описал с помощью математической модели реакцию Белоусова–Жаботинского, лауреат Ленинской премии (1980). С 1991 года работал в США.

Наблюдать колебания и автоволновые процессы также можно в аналогах этой реакции, сконструированных путем замещения бромата на иодат, лимонной кислоты на малоновую или броммалоновую. В качестве катализаторов вместо церия могут быть использованы многие другие переходные металлы. Для демонстраций часто используются системы ферроин–ферриин, содержащие ион Fe в комплексе с фенантролином, так как переход Fe(II) → Fe(III) сопровождается изменением цвета с красного на синий. В качестве органического соединения чаще всего используется малоновая кислота HOOCCH<sub>2</sub>COOH.

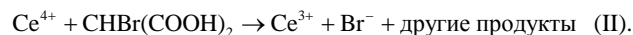
### Эксперимент

В замкнутом сосуде при интенсивном перемешивании после короткого индукционного периода возникают колебания концентраций [Br<sup>-</sup>] и [Ce<sup>4+</sup>]. Типичные экспериментальные кривые представлены на рис. 17.1. Начало колебаний имеет характер «жесткого возбуждения». В терминах главы 8, система проходит через субкритическую бифуркацию Андронова–Хопфа. Колебания концентрации ионов [Ce<sup>4+</sup>], регистрируемые на платиновом электроде, имеют постоянную амплитуду. Бромидный электрод фиксирует увеличение амплитуды, максимальное значение ее соответствует разнице концентраций ионов [Br<sup>-</sup>] на два порядка, форма колебаний несколько меняется с течением времени, период удлиняется до 2 минут через 1.5 часа. После этого амплитуда колебаний постепенно уменьшается, они становятся нерегулярными и очень медленно исчезают.

Первая модель наблюдаемых процессов была предложена А. М. Жаботинским. Рассмотренный им цикл реакции состоит из двух стадий. Первая стадия (I) — окисление трехвалентного церия броматом:



Вторая стадия (II) — восстановление четырехвалентного церия малоновой кислотой:



Продукты восстановления бромата, образующиеся на стадии I, броматируют МК. Получающиеся бромпроизводные МК разрушаются с выделением [Br<sup>-</sup>]. Бромид является сильным ингибитором реакции. Схема автоколебательной реакции может быть качественно описана следующим образом. Пусть в системе имеются ионы [Ce<sup>4+</sup>]. Они катализируют образование [Br<sup>-</sup>] (стадия II), который взаимодействует с частицами Y реакции I и выводится из системы. Если концентрация [Br<sup>-</sup>] достаточно велика, реакция I полностью заблокирована. Когда концентрация ионов [Ce<sup>4+</sup>] в результате реакции II уменьшится до порогового значения, концен-

трация [Br<sup>-</sup>] падает, тем самым снимается блокировка реакции I. Скорость реакции I возрастает, и возрастает концентрация [Ce<sup>4+</sup>]. При достижении верхнего порогового значения [Ce<sup>4+</sup>] концентрация [Br<sup>-</sup>] также достигает больших значений, и это приводит снова к блокировке реакции I, и так далее (рис. 17.2).

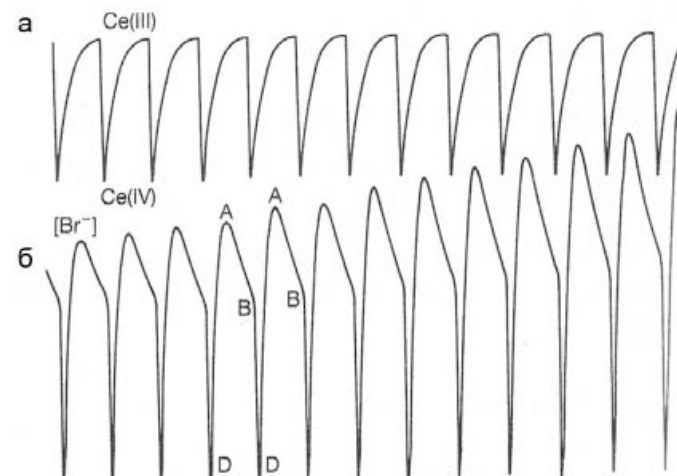


Рис. 17.1. Экспериментально наблюдаемые показания, снятые с платинового электрода [Ce<sup>4+</sup>] (а) и электрода, регистрирующего ток ионов бромида [Br<sup>-</sup>] (б). Начальные концентрации реагентов: [BrO<sub>3</sub><sup>-</sup>] = 6.25 · 10<sup>2</sup> М, [малоновая кислота] = 0.275 М, [Ce(IV)] = 2 · 10<sup>-3</sup> М. Максимальная амплитуда колебаний на электроде — 100 мВ, что соответствует изменению концентрации в 100 раз, период колебаний — около 1 мин [5].

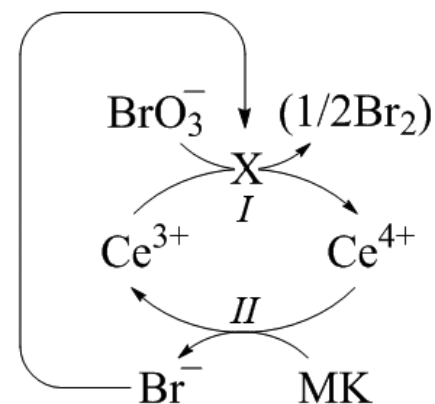
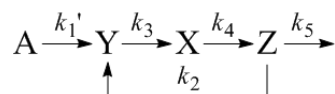


Рис. 17.2. Схема автокаталитической реакции окисления малоновой кислоты (МК).

### Локальные модели. Поведение концентраций реагентов во времени. Модель Жаботинского

Предложенная В. М. Жаботинским для описания процесса модель [14] включает три переменных: концентрацию ионов  $[\text{Ce}^{4+}]$  ( $x$ ), концентрацию автокатализатора стадии I — промежуточный продукт восстановления бромата до гипобромита ( $y$ ) и концентрацию бромата — ингибитора стадии I ( $z$ ).

Схема процессов представляется в виде



В модели учитывается, что общая концентрация ионов церия является постоянной величиной:  $[\text{Ce}^{4+}] + [\text{Ce}^{3+}] = c$ . Предполагается, что скорость автокаталитической реакции пропорциональна концентрации  $[\text{Ce}^{3+}]$ . Модель для безразмерных концентраций имеет вид

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= k_1 y (c - x) - k_3 x, \\ \frac{dy}{dt} &= -k_1 y (c - x) - k_2 y z + k_5, \\ \frac{dz}{dt} &= k_3 x + k_6 (k_7 y - k_8)^2 x - k_4 z, \end{aligned} \quad (17.1)$$

где  $k_1 = k_1' - k_3$ , а член  $k_6(k_7 y - k_8)^2 x$  подобран эмпирически таким образом, чтобы пороговые значения  $x$  в модели соответствовали экспериментальным значениям.

Учет иерархии констант скоростей реакций позволяет заменить дифференциальное уравнение для переменной  $z$  алгебраическим и после введения безразмерных переменных прийти к системе двух уравнений:

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= y(1 - x) - \delta x, \\ \varepsilon \frac{dy}{dt} &= y \left\{ 1 - x \left[ 1 - \alpha + (y - \alpha)^2 \right] \right\} + c. \end{aligned} \quad (17.2)$$

В уравнениях (17.2)  $\varepsilon$  — малый параметр, поэтому форма колебаний — релаксационная. Фазовый портрет системы представлен на рис. 17.3а. На рис. 17.3б показаны колебания переменной  $x$ , соответствующей безразмерной концентрации ионов  $\text{Ce}^{4+}$ .

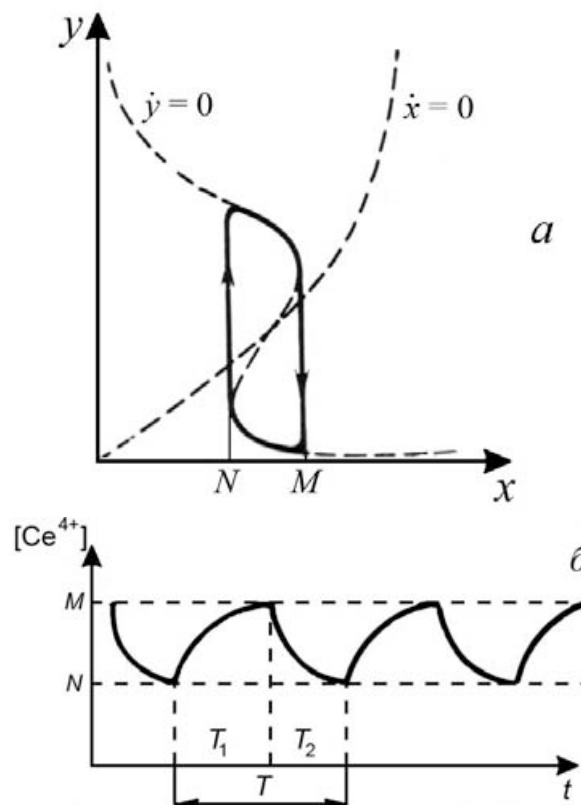


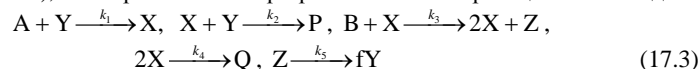
Рис. 17.3. а) Фазовый портрет системы (17.2). Пунктиром обозначены нуль-изоклины, жирной линией — предельный цикл;  $x$  — безразмерная концентрация ионов  $\text{Ce}^{4+}$ ,  $y$  — безразмерная концентрация автокатализатора — быстрая переменная. б) Кинетика концентрации ионов  $\text{Ce}^{4+}$  — релаксационные колебания.  $N$ ,  $M$  — наименьшее и наибольшее значение переменной,  $T_1$ ,  $T_2$  — время нарастания и убывания концентрации ионов  $\text{Ce}^{4+}$ ,  $T$  — период колебаний [14].

### Модель «орегонатор»

Недостатком модели Жаботинского является наличие переменной  $y$  — «автокатализатора», не соответствующего какому-либо реальному химическому соединению. Впоследствии были предложены несколько моделей, описывающих механизм ВЗ-реакции. Наиболее популярной из них является схема реакции, предложенная Филдом, Кершем и Нойесом [3], состоящая из 10 реакций с семью промежуточными соединениями. Позже Филд и Нойес [4] предложили более



простую схему, получившую название «орегонатор» по имени университета штата Орегона (США), в котором она была разработана. Схема реакций имеет вид



Здесь А, В — исходные реагенты, Р, Q — продукты, X, Y, Z — промежуточные соединения:  $\text{HBrO}_2$  (бромистая кислота),  $\text{Br}^-$  (бромид-ион), и  $\text{Ce}^{4+}$ .

Концентрации исходных реагентов полагают в модели неизменными. Обозначим малыми буквами переменные, соответствующие концентрациям реагентов, и запишем уравнения для их изменений во времени в соответствии с законом действующих масс:

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= k_1 ay - k_2 xy + 2k_3 bx - k_4 x^2, \\ \frac{dy}{dt} &= -k_1 ay - k_2 xy + fk_5 z, \\ \frac{dz}{dt} &= k_3 bx - k_5 z. \end{aligned} \quad (17.4)$$

Численные значения констант скоростей прямых реакций были оценены авторами из экспериментальных данных. Их значения:

$$\begin{aligned} [A] &= [B] = 0.06 \text{ M}, \\ k_1 &= 1.34 \text{ M/c}, \quad k_2 = 1.6 \cdot 10^9 \text{ M/c}, \\ k_3 &= 8 \cdot 10^3 \text{ M/c}, \quad k_4 = 4 \cdot 10^7 \text{ M/c}. \end{aligned} \quad (17.5)$$

Стехиометрический множитель  $f$  и константу  $k_5$ , параметры, связанные с расходом реагентов, варьировали.

Безразмерная форма записи модели орегонатор имеет вид

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= s(y - xy + x - qx^2), \\ \frac{dy}{dt} &= \frac{-y - xy + fz}{s}, \\ \frac{dz}{dt} &= w(x - z). \end{aligned} \quad (17.6)$$

Здесь безразмерные концентрации:  $x$  —  $[\text{BrO}_2]$ ,  $y$  —  $[\text{Br}^-]$ ,  $z$  — концентрация иона металла, параметр  $f$  рассматривали в диапазоне  $0 < f < 2$  [4].

Система (17.6) может иметь нулевое стационарное состояние

$$\bar{x} = 0, \quad \bar{y} = 0, \quad \bar{z} = 0, \quad (17.7)$$

которое всегда неустойчиво, и одно положительное стационарное состояние:

$$\begin{aligned} \bar{x} &= \frac{1 - f - q + \sqrt{(1 - f - q)^2 + 4q(f + 1)}}{2q}, \\ \bar{y} &= \frac{f \bar{x}}{1 + \bar{x}}, \quad \bar{z} = \bar{x}. \end{aligned} \quad (17.8)$$

Анализ устойчивости этого стационарного состояния [4] позволил найти область, в которой решение (17.8) теряет устойчивость. Бифуркационная диаграмма системы для плоскости параметров  $f, k_5$  приведена на рис. 17.4 а; на рис. 17.4 б показана форма колебаний переменной. Значения параметров приведены в пояснении к рисунку.

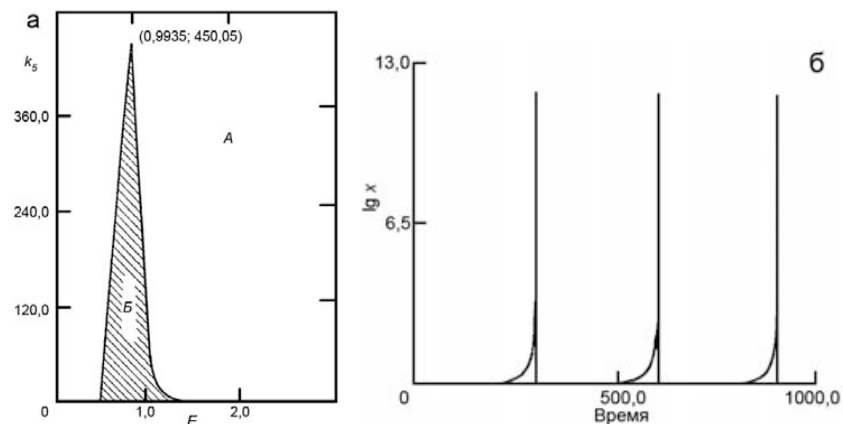


Рис. 17.4. а) Область устойчивости А и неустойчивости Б положительного стационарного решения (17.8) модели орегонатор (17.4), (17.6). б) Высокоамплитудные колебания переменной  $x$ . Значения параметров:  $s = 77.27$ ,  $q = 8.375 \cdot 10^6$ ,  $w = 0.161 k_5$  [4].

Соотношение параметров в системе таково, что имеет место иерархия характерных времен изменения переменных (см. лекцию 6). Из рис. 17.4б также видно, что  $x$  — быстрая переменная, для которой дифференциальное уравнение может быть заменено на алгебраическое. Приравняв правую часть первого уравнения системы (17.6) нулю, получим:

$$y - xy + x - qx^2 = 0. \quad (17.9)$$

Из уравнения (17.9) получим  $x$  как функцию  $y$ :

$$x = x(y) = \frac{1 - y + \sqrt{(1 - y)^2 + 4qy}}{2q}. \quad (17.10)$$

Подставим выражение (17.10) во второе и третье уравнение системы (17.6), получим редуцированную модель «орегонатор» из двух уравнений:

$$\begin{aligned} \frac{dy}{dt} &= \frac{-y - yx(y) + fz}{s}, \\ \frac{dz}{dt} &= w(x(y) - z). \end{aligned} \quad (17.11)$$

Система (17.11) имеет устойчивый предельный цикл большой амплитуды, а внутри него — неустойчивый предельный цикл малой амплитуды (Rinzel and Troy, 1982).

Именно в таком (или сходном) виде система уравнений Филда–Нойеса была исследована многими авторами как локальный элемент распределенной системы типа реакция–диффузия. В связи с возможностью наблюдать в ВZ-реакции в эксперименте различные виды автоволновых режимов, на модели имитировали различные типы воздействий на параметры системы (например, периодическое), рассматривались режимы в двумерной и трехмерной системах при наличии разного рода границ.

### Пространственно-временные режимы в системе Белоусова–Жаботинского

На рис. 17.5 показана последовательность развития во времени разного рода режимов на поверхности чашки Петри в ходе реакции Белоусова–Жаботинского. В лекции 16 мы говорили, что если локальный элемент системы обладает колебательными свойствами, распределенная система может демонстрировать ведущие центры (а), спиральные волны (в), сложные пространственно-временные распределения (б, г).

На каждой серии рисунков показано последовательное развитие процессов во времени (Жаботинский, 1975).

Встает вопрос: можно ли с помощью внешних воздействий влиять на развитие этих сложных структур во времени и пространстве? Воздействия заключаются в изменении скорости притока конечных и промежуточных веществ в сферу реакции, различных режимах постоянного и периодического освещения, радиоактивном облучении частицами высокой энергии. Такие исследования имеют большой практический смысл. Они позволяют находить способы управления автоволновой активностью и помогают искать режимы воздействия на спиральные волны в активной ткани сердца, распад которых приводит к фибрилляциям. Действительно, уже в первых аксиоматических моделях активных сред (см. лекцию 18) было обнаружено, что если в среде имеется спиральная волна, выход ее «кончика» на границу активной области приведет к затуханию такой волны [15]. Реакция Белоусова–Жаботинского представляет собой хорошую экспериментальную модель для изучения управления волновой динамикой.

При изучении воздействий разной природы используются разные модификации ВZ-реакции. Воздействие  $\alpha$ -частиц высокой энергии из циклотрона изучают на системе, в которой вместо соединений  $\text{Ce}^{4+}$  используют ферроин — комплекс двухвалентного железа  $\text{Fe(II)}$  с фенантролином (phen). При облучении раствора в капилляре наблюдаются две плоских волны, которые расходятся в противоположных направлениях от центра облучения. При облучении раствора в чашке Петри наблюдается возникновение концентрационной волны с центром на облученном участке раствора. Под действием тотального облучения всего реакционного объема наблюдается полное гашение автоволновых процессов [16].

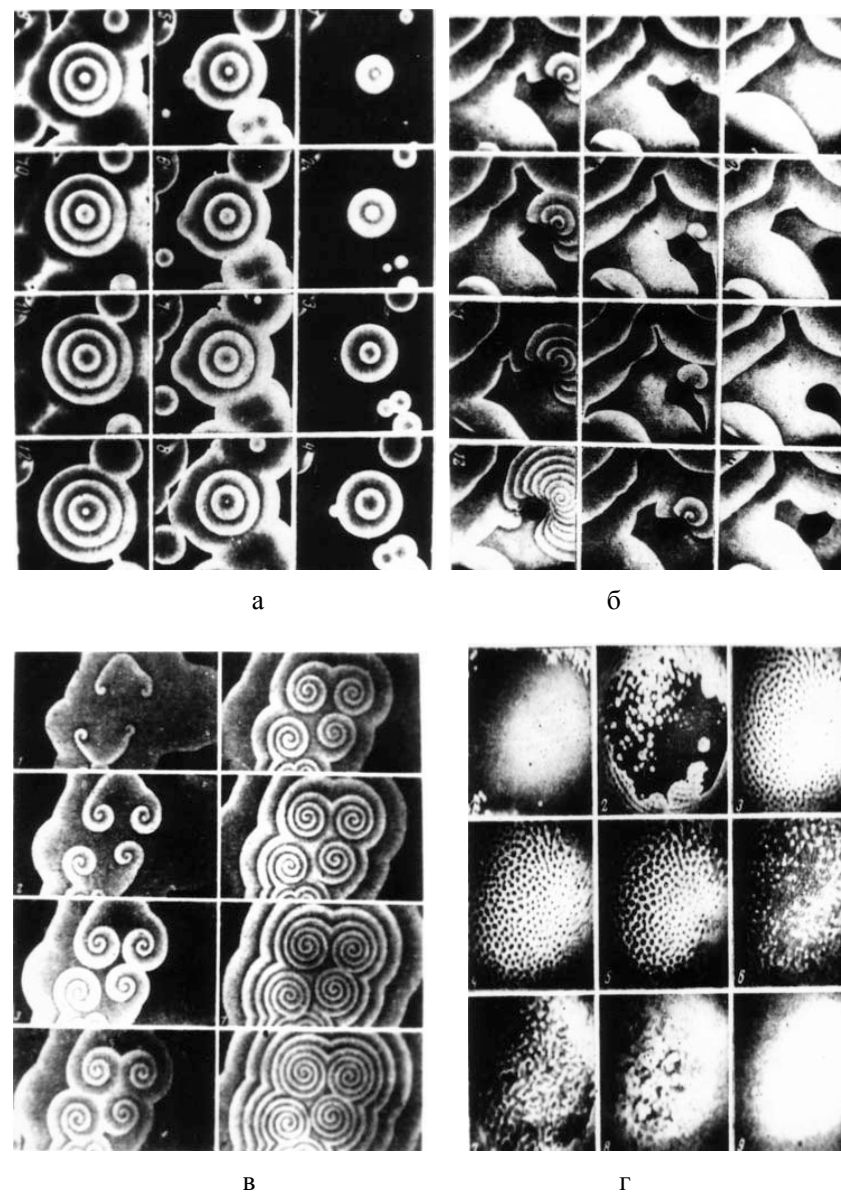


Рис. 17.5. Различные пространственные режимы в реакции Белоусова–Жаботинского.

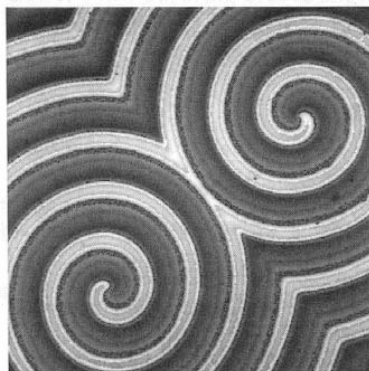


Рис. 17.6. Спиральные волны в тонком слое возбудимой реакционной среды Белоусова–Жаботинского, размер ячейки 9 кв. мм [7].

С точки зрения экспериментальных возможностей особенно удобно использовать разные протоколы светового воздействия, постоянное освещение всей реакционной системы или ее части, постоянное освещение разной интенсивности, периодическое освещение и др. Управление с помощью светового воздействия становится возможным при использовании в качестве катализатора реакции светочувствительных ионов  $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ . Обычно реакция проводится в чашке Петри, заполненной тонким слоем силиконового геля, в которую добавлены реагенты, необходимые для протекания BZ-реакции. В такой системе наблюдаются расходящиеся спиральные волны, однако воздействие тонкого лазерного луча приводит к разрыву фронта и возникновению двух спиральных волн (рис. 17.6) [7, 8].

### Управление траекторией кончика спиральной волны



**Мюллер Штефан** (Müller Stefan) — немецкий физик, физико-химик, биофизик, крупный специалист в области процессов самоорганизации в физических и химических системах.

В лаборатории профессора Штефана Мюллера (Магдебургский университет, Германия) была разработана техника, позволяющая «выводить» кончик одной из волн за границу чашки Петри, и в дальнейшем наблюдать эволюцию единственной спиральной волны, «кончик» (*tip*) которой совершает сложные пространственные перемещения, траектория зависит от режима освещения [6].

При постоянном освещении кончик описывает циклоиду с четырьмя «лепестками» (рис. 17.7, пунктирная линия). Изучалось воздействие световых импульсов на траекторию кончика спиральной волны. Импульсы подавались в тот момент, когда фронт волны достигал некоторой точки (на рисунке помечена крестом), или с некоторой заданной задержкой.

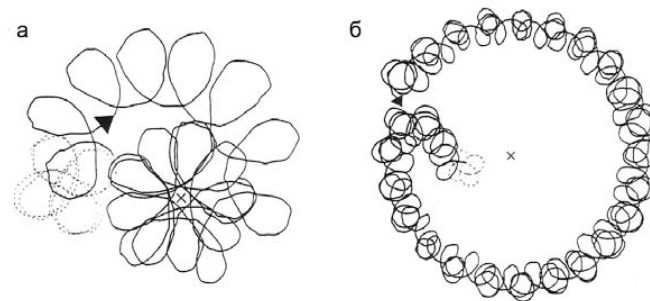


Рис. 17.7. Два типа траекторий кончика спиральной волны, полученных в эксперименте для светочувствительной BZ-реакции. Расстояние от центра невозмущенной траектории (пунктир) до точки измерения (крестик): *a* — 0.49 мм, *b* — 0.57 мм [6].

Наблюдали два типа режимов. В случае, когда «точка измерения» находилась близко от центра невозмущенной траектории, через некоторое время движение кончика приходило на асимптотическую траекторию с центром в «точке измерения», при этом расстояние между положением кончика и точкой измерения не превышало размеров петли циклоиды (рис. 17.7а). Наличие обратной связи приводило к синхронизации — период импульсного светового воздействия устанавливался равным времени, в течение которого кончик спиральной волны описывал одну петлю циклоиды.

В случае, когда точка измерения находилась относительно далеко от центра невозмущенной траектории, кончик спирали описывал траекторию, по форме напоминающую дрейф 4-лепестковой циклоиды вдоль круга большого радиуса, центр которого опять находится в «точке измерения». Оба режима оказались устойчивыми по отношению к малым смещениям точки измерения, то есть представляют собой аттракторы. Сходный результат получается, если световой импульс подается с некоторым запаздыванием по отношению к моменту прохождения волны через точку измерения. Радиус «большого круга», по которому перемещается циклоида, растет с увеличением времени запаздывания.

При периодической модуляции постоянного освещения наблюдается синхронизация движения кончика и дрейф «кончика» волны (рис. 17.7а). Для математического описания процесса использовали модель [10]:

$$\begin{aligned} \varepsilon \frac{du}{dt} &= u - u^2 - w(u - q), \\ \frac{dv}{dt} &= u - v, \\ \varepsilon' \frac{dw}{dt} &= f v - w(u + q) + \varphi. \end{aligned} \quad (17.12)$$



**Зыков Владимир Сергеевич** — российский физик, физико-химик, специалист в области математического моделирования автоволновых процессов и образования структур в реакционно-диффузионных системах.

Здесь переменные  $u$ ,  $v$  и  $w$  соответствуют концентрациям  $\text{HBrO}_2$ , катализатора и концентрации бромидов. Член  $\varphi$  в третьем уравнении отражает индуцированный светом поток ионов  $\text{Br}^-$ ,  $f$ ,  $q$  — безразмерные параметры. Оценка констант скоростей отдельных реакций показывает наличие временной иерархии процессов в системе:

$$\varepsilon' \ll \varepsilon \ll 1. \quad (17.13)$$

Выполнение этого неравенства позволяет считать концентрацию бромидов  $w$  «очень быстрой переменной», правую часть уравнения для этой переменной приравнять нулю и найти для ее квазистационарного значения выражение через концентрации более медленных переменных:

$$w = \frac{fv + \varphi}{u + q}. \quad (17.14)$$

Подставив это выражение в первое и второе уравнения системы (17.12) и учитывая диффузию реагентов, получим для такой модифицированной модели «орегонатор» систему типа реакция–диффузия:

$$\begin{aligned} \frac{\partial u}{\partial t} &= \nabla^2 u + \frac{1}{\varepsilon} \left[ u - u^2 - (fv + \varphi) \frac{u - q}{v - q} \right], \\ \frac{\partial v}{\partial t} &= u - v. \end{aligned} \quad (17.15)$$

Здесь переменные  $u$  и  $v$  соответствуют концентрациям  $\text{HBrO}_2$  и катализатора.

В работах группы С. Мюллера и В. Зыкова [6, 10] с использованием системы (17.15) на модели изучены параметры системы, при которых воспроизводятся наблюдаемые в эксперименте режимы (рис. 17.8).

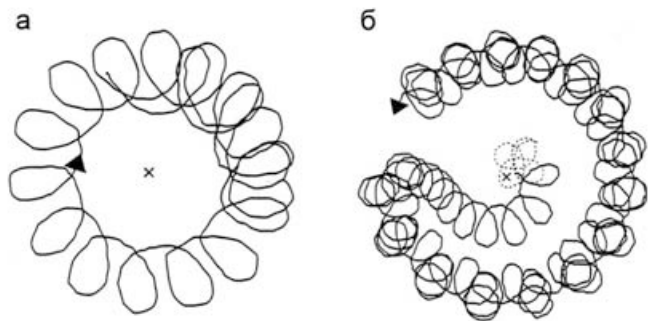


Рис. 17.8. Рассчитанные на модели (17.15) траектории кончика спиральной волны для амплитуды воздействия  $A = 0.01$  и разных значений времени запаздывания  $\tau$  в «контуре управления» световыми импульсами: а)  $\tau = 0.8$ , б)  $\tau = 1.5$  [6].

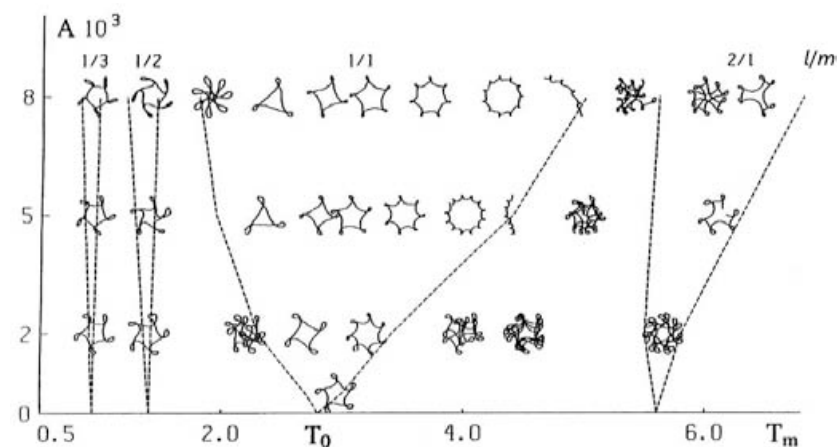


Рис. 17.9. Типы траекторий кончика спиральной волны, полученные в ходе вычислительных экспериментов на модели (17.15) при разных периодах гармонической модуляции параметра  $\varphi$ , чувствительного к световому воздействию. По оси абсцисс отложен период модуляции, по оси ординат — амплитуда модуляции. Пунктирные линии обозначают границы областей, в которых происходит резонансный «захват» частоты собственных колебаний системы частотой воздействия;  $l/m$  — отношение числа петель, которые описывает кончик спиральной волны, к числу периодов модуляции светового воздействия,  $T_0$  — собственный период оборота кончика спирали в отсутствие внешнего воздействия [10].

Модель позволяет также изучить возможные режимы поведения кончика спиральной волны при разных амплитудах и частотах модуляции периодического светового воздействия. Общая картина видов траекторий суммирована на рис. 17.9, общая теория такого типа систем была разработана В. И. Арнольдом, а графики областей, в которых наблюдается подобный тип поведения, получили название «языков Арнольда».

Модельные исследования автоволновых процессов в реакции Белоусова–Жаботинского внесли важный вклад в изучение возможностей управления автоволновыми процессами в таких жизненно важных органах, как мозг и сердце. В последующих работах было показано, что с помощью этой реакции можно моделировать большое разнообразие процессов, в том числе формирование спиральных волн (в терминологии кардиологов — реентри), появление которых в миокарде связывают с фибрилляциями и различными аритмиями — опасными сердечными заболеваниями (рис. 17.10).



Ванаг Владимир Карлович — российский физик, физико-химик, биофизик. Специалист в области диссипативных структур. Им впервые обнаружены антиволны, колебательные кластеры, стоячие, прыгающие и штрих-волны, а также локализованные структуры в химических реакционно-диффузионных системах.

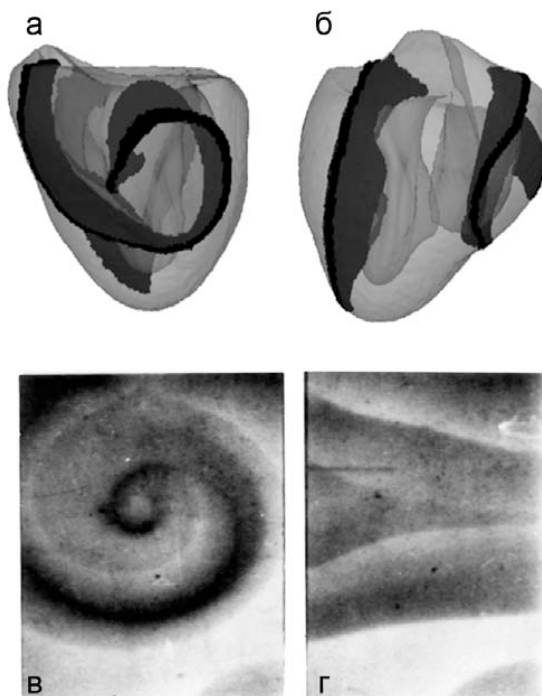


Рис. 17.10. Трехмерный вращающийся вихрь (реентри) в желудочках собаки (а, б), модель [1], и в реакции Белоусова–Жаботинского (в,г), эксперимент [11]. Сложная форма вихря в трехмерной модели возникает из-за сложной геометрии и анизотропии среды желудочков.

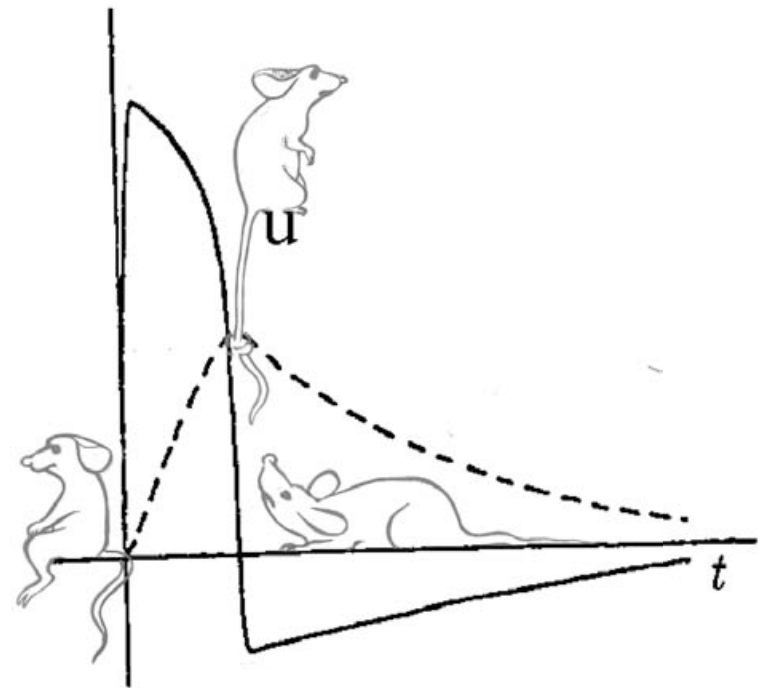
Более полувека продолжается экспериментальное и теоретическое исследование ВЗ-реакции. Экспериментально изучаются диссипативные структуры разного рода, колебательные стоячие кластеры, стоячие волны, локализованные структуры и много других. Современное состояние науки в этой области отражает монография Владимира Карловича Ванага [13], к которой приложен CD-диск с программным обеспечением и примерами реализации замечательных пространственно-временных структур, наблюдаемых в реакции Белоусова–Жаботинского и подобных системах.

### Литература к лекции 17

1. Aliev R. R. and Panfilov A. V. A simple two-variable model of cardiac excitation. *Chaos, Solitons and Fractals* 7(3): 293–301, 1996.

2. Field R. J. and Burger M. (Eds.) Oscillations and travelling waves in chemical systems. N.Y., Wiley-Interscience, 1985.
3. Field R. J., Körös E., Noyes R. M. Oscillations in chemical systems: II. Thorough analysis of temporal oscillations in the bromate-cerium-malonic acid system. *J. Am. Chem. Soc.* 94: 8649–8664, 1972.
4. Field R. J. and Noyes R. M. Oscillations in chemical systems: IV. Limit cycle behavior in a model of a real chemical reaction. *J. Chem. Phys.* 60, 1877–1884, 1974.
5. Gray P. and Scott S. K. Chemical oscillations and instabilities. Oxford, Oxford Science Publications, 1994.
6. Grill S., Zykov V. S., Müller S. C. Feedback controlled dynamics of meandering spiral waves. *Phys. Rev. Lett.* 75(18): 3368–3371, 1995.
7. Müller S. C., Plessner T., Hess B. Two-dimensional spectroscopy and pseudo-color representation of chemical patterns. *Naturwissenschaften* 73(4): 165–179, 1986.
8. Müller S. C., Markus M., Hess B. Dynamic pattern formation in chemistry and mathematics: Aesthetics in sciences. Dortmund, Max-Planck-Institut für Ernährungsphysiologie, 1988.
9. Rinzel J. and Troy W. C. A one-variable map analysis of bursting in the Belousov–Zhabotinsky reaction. In: Smoller J. (Ed.) Nonlinear partial differential equations. Providence, R.I., Am. Math. Soc., 1982.
10. Zykov V. S., Steinbock O., Müller S. C. External forcing of spiral waves. *Chaos* 4(3): 509–516, 1994.
11. Алиев Р. Р. Моделирование электрической активности сердца на компьютере. В кн.: Медицина в зеркале информатики, с. 81–100. М., Наука, 2008.
12. Белоусов Б. П. Периодически действующая реакция и ее механизмы. В кн.: Сборник рефератов по радиационной медицине за 1958 год, с. 145–147. М., Медгиз, 1959. Перепечано в: Греховая М. Т. (Ред.) Автоволновые процессы в системах с диффузией, с. 176–189. Горький, ИПФ АН СССР, 1981.
13. Ванаг В. К. Диссипативные структуры в реакционно-диффузионных системах. М.–Ижевск, ИКИ, год?.
14. Жаботинский А. М. Концентрационные автоколебания. М., Наука, 1974.
15. Иваницкий Г. Р., Кринский В. И., Сельков Е. Е. Математическая биофизика клетки. М., Наука, 1978.
16. Лебедев В. М., Приселкова А. Б., Спасский А. В., Тпуханов К. А. Инициация ведущих центров в реакции Белоусова–Жаботинского под действием пучка альфа-частиц с энергией 30 МэВ. *Препринт НИИЯФ МГУ* 31.797: 1–14, 2005.
17. Филд Р., Бургер М. (Ред.) Колебания и бегущие волны в химических системах. М., Мир, 1988.

**МОДЕЛИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ НЕРВНОГО  
ИМПУЛЬСА. АВОВОЛНОВЫЕ ПРОЦЕССЫ  
И СЕРДЕЧНЫЕ АРИТМИИ**



*Распространение нервного импульса. Опыты и модель Ходжкина–Хаксли. Редуцированная модель ФитцХью–Нагумо. Возбудимый элемент локальной системы. Подпороговое и надпороговое возбуждение. Бегущие импульсы. Детальные модели кардиоцитов. Аксиоматические модели возбудимой среды. Автоволновые процессы и сердечные аритмии.*

Нервная система высших животных обеспечивает согласованную деятельность кровеносной, дыхательной, выделительной, двигательной и других систем организма. Она обеспечивает восприятие организмом сигналов внешней среды, создавая возможность адаптации организма к изменениям условий среды. Благодаря нервной системе обеспечивается психическая деятельность человека. Основным свойством нервных клеток является способность к проведению нервного импульса — распространяющейся по нервному волокну электрической волны. Свойство проведения обусловлено тем, что элементарный объем мембраны представляет собой «локальный активный элемент», обладающий способностью усиливать проходящий электрический сигнал.

Распространение нервного импульса — один из наиболее ярких примеров автоволновых процессов в живых системах. Еще в середине XIX в. было обнаружено, что нервный импульс у лягушки распространяется без видимого затухания на большие расстояния (до 10 см) [3].

Г. Гельмгольц впервые измерил скорость распространения возбуждения в нервах — в опытах на лягушке (1850), а в 1867–1870 г. совместно с русским ученым Н. Бакстом — у человека, и определил условия пороговой электрической стимуляции нервного волокна. Он также сделал первую экспериментальную попытку определить ритмику импульсов, посылаемых мозгом к мышце, и определил период мышечной реакции на раздражение органов чувств. В лаборатории Гельмгольца проводил свои первые опыты крупнейший российский естествоиспытатель, основоположник русской физиологической школы И. М. Сеченов.

Согласно представлениям, сложившимся к началу XX столетия на основе исследований Б. Ф. Вериги, Ю. Бернштейна, Л. Германа и других ученых, возбужденный участок волокна становится генератором электрического тока. Этот ток, затекая в соседние участки нервного волокна, заставляет их в свою очередь генерировать ток, который переводит в возбужденное состояние новые участки, и т. д. Таким образом, нервные и мышечные волокна по своей электрической природе подобны кабелю, то есть представляют собой относительно хорошо проводящий сердечник (протоплазма), окруженный оболочкой (мембрана волокна) с большим сопротивлением и большой емкостью. Основная роль в формировании и распространении им-



**Фон Гельмгольц Герман Людвиг Фердинанд** (von Helmholtz Hermann Ludwig Ferdinand, 1821–1894) — великий немецкий естествоиспытатель, работал в области физики, математики, физиологии и психологии. В мемуарах «О сохранении силы» (1847) он впервые дал математическую трактовку закона сохранения энергии и, проанализировав большинство известных в то время физических явлений, указывал на всеобщность этого закона. Гельмгольц заложил фундамент теории вихревого движения жидкости, высказал идею об атомарном строении электричества, обнаружил и измерил теплообразование в мышце термоэлектрическим методом, разработал учение о цветовом зрении, построил модель уха, разработал офтальмоскоп, позволяющий наблюдать глазное дно, и сделал огромное количество других научных открытий.



**Семенов Иван Михайлович** (1829–1905) — великий русский физиолог. В своем классическом труде «Рефлексы головного мозга» (1863 г.) обосновал рефлекторную природу сознательной и бессознательной деятельности. Открыл явления центрального торможения, установил наличие ритмических биоэлектрических процессов в центральной нервной системе. Исследовал дыхательную функцию крови. Заложил основы физиологии труда, возрастной, сравнительной и эволюционной физиологии. Установил закон растворимости газов в водных растворах электролитов.



**Ходжкин Алан Ллойд** (Hodgkin Alan Lloyd, 1914–1998) — английский физиолог и биофизик, лауреат Нобелевской премии по физиологии и медицине 1963 г. (совместно с Джоном Экслем и Эндрю Хаксли) за открытия, касающиеся ионных механизмов возбуждения и торможения в периферических и центральных участках нервных клеток.

пульса принадлежит мембране: если из нервного волокна выдавить протоплазму и заполнить его оболочку (мембрану) морской водой, то такое нервное волокно может в течение довольно длительного времени передавать возбуждение. Участок волокна возбуждается, когда разность потенциалов по обе стороны мембраны достигает некоторого порогового уровня. Иначе говоря, разность потенциалов на мембране служит параметром, определяющим включение механизмов генерации тока.

Только через сто лет после работ Гельмгольца удалось объяснить механизмы генерации нервного импульса. Здесь основной вклад внесли работы А. Ходжкина и Э. Хаксли [4, 31].

Их работа была выполнена на аксоне гигантского кальмара, представляющем собой длинную цилиндрическую трубку, которая отходит от нейрона; электрический сигнал распространяется вдоль внешней мембраны трубки. Это нервное волокно достигает толщины 0.5–1 мм (что в сотни раз превышает толщину нервных волокон млекопитающих) и представляет собой очень удобный объект для таких исследований.

Помимо экспериментального исследования, Ходжкин и Хаксли предложили модель, описывающую процессы ионного транспорта через мембрану и прохождение импульса потенциала вдоль мембраны. Работа британских ученых была удостоена Нобелевской премии 1963 года (вместе с сэром Джоном Экслем, Австралия).

Механизм работы мембранного генератора выглядит следующим образом. В состоянии покоя между наружной поверхностью нервного волокна и находящейся внутри протоплазмы существует разность потенциалов, составляющая примерно 60–90 мВ, причем поверхность клетки заряжена положительно по отношению к протоплазме. Эта разность потенциалов называется *потенциалом покоя*. Она обусловлена тем, что ионный состав протоплазмы нервных и мышечных клеток сильно отличается от ионного состава окружающей внеклеточной жидкости; в протоплазме концентрация ионов калия в 30–50 раз больше, а ионов натрия — в 10 раз меньше, чем снаружи.

Положительно заряженные ионы калия, выходя через клеточную мембрану наружу, создают потенциал покоя. Ионы натрия (заряженные тоже положительно), проходя в обратном направлении, создают противоположный эффект, но так как в состоянии покоя мембрана значительно более проницаема для калия, чем для натрия, первый процесс доминирует, и в результате возникает указанная выше разность потенциалов.



**Хаксли Эндрю Филдинг** (Andrew Fielding Huxley, род. 1917) — английский нейрофизиолог и биофизик, лауреат Нобелевской премии по физиологии и медицине в 1963 году. Братом Эндрю был писатель Олдос Хаксли, автор известного романа-антиутопии «О дивный новый мир» и других произведений.

Когда мембрана переходит в возбужденное состояние (под влиянием внешнего воздействия, возбуждения соседних участков мембраны и т. д.) избирательным образом меняется ее проницаемость для различных ионов. Сначала происходит резкое увеличение натриевой проницаемости мембраны и поток положительно заряженных ионов натрия устремляется внутрь клетки. При этом разность потенциалов по обе стороны мембраны сначала снижается до нуля, а затем меняет знак: аксоплазма становится заряженной положительно по отношению к внеклеточной среде, причем разность потенциалов достигает в максимуме примерно 30 мВ. (Таким образом, полное изменение мембранного потенциала по сравнению с исходным значением составляет примерно 100–120 мВ.) После этого снова начинает преобладать поток ионов калия наружу, и система постепенно возвращается к исходному состоянию покоя. Изменение потенциала при возбуждении показано на рис. 18.1.

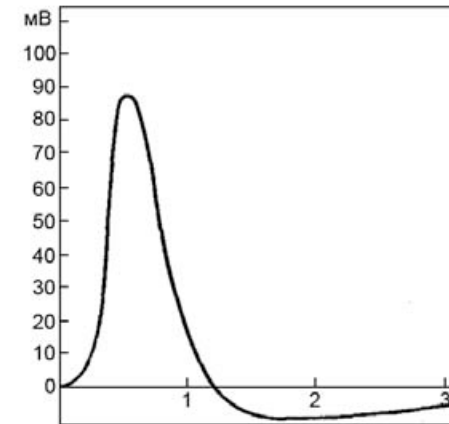


Рис. 18.1. Форма нервного импульса во времени. Потенциал отсчитывается от уровня потенциала покоя. По оси абсцисс отложено время в мс, по оси ординат — потенциал в мВ.

Опыты с использованием фармакологических агентов позволили разделить протекающий поперек мембраны ток на составляющие, соответствующие  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$  токам ( $I_{\text{Na}}$  и  $I_{\text{K}}$ ). В формировании тока принимают участие и другие ионы, в частности ионы  $\text{Ca}^{2+}$ . В модели Ходжкина–Хаксли их вклад характеризовали общим током «утечки» ( $I_{\text{L}}$ ). Общий ток  $I(t)$  представляет собой сумму токов от-



дельных ионов через мембрану и «емкостного тока», вызванного вариациями трансмембранного потенциала  $V$ . Таким образом

$$I(t) = C \frac{dV}{dt} + I_i, \quad (18.1)$$

где  $C$  — емкость мембраны,  $I = I_{Na} + I_K + I_L$ .

На основе экспериментальных данных о зависимости проводимости мембраны для различных ионов от потенциала на мембране А. Ходжкин и Э. Хаксли описали величины ионных токов с помощью функций, зависящих от «концентраций» некоторых гипотетических частиц, перемещающихся в мембране под действием электрического поля. Моделью Ходжкина–Хаксли называется следующая система нелинейных дифференциальных уравнений:

$$\frac{a}{2R} \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} = C \frac{\partial V}{\partial t} + (V - E_K) \bar{g}_K n^4 + (V - E_{Na}) \bar{g}_{Na} m^3 h + (V - E_0) \bar{g}_0, \quad (18.2)$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n (1 - n) - \beta_n n, \quad (18.3)$$

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m (1 - m) - \beta_m m, \quad (18.4)$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h (1 - h) - \beta_h h. \quad (18.5)$$

Здесь  $n$ ,  $m$  и  $h$  — функции потенциала и времени, определяющие поведение натриевого и калиевого токов,  $a$  — радиус волокна,  $R$  — удельное сопротивление протоплазмы,  $C$  — удельная емкость мембраны,  $E_K, E_{Na}, E_0, \bar{g}_K, \bar{g}_{Na}, \bar{g}_0$  — постоянные параметры и, наконец,  $\alpha_n, \alpha_m, \alpha_h, \beta_n, \beta_m, \beta_h$  — заданные функции потенциала, имеющие следующий вид [4]:

$$\alpha_n = \frac{0,01(V + 10)}{\exp \frac{V + 10}{10} - 1}, \quad \alpha_m = \frac{0,1(V + 25)}{\exp \frac{V + 25}{10} - 1},$$

$$\alpha_h = 0,07 \exp(V / 20), \quad \beta_n = 0,125 \exp(V / 80), \quad (18.6)$$

$$\beta_m = 4 \exp(V / 18) \quad \beta_h = \frac{1}{\exp \frac{V + 30}{10} + 1}.$$

Коэффициенты в формулах подобраны эмпирически. Модель (18.2)–(18.6) позволяет описать основные свойства проводящего нервного волокна. Рассмотрим некоторые из них.

**1. Генерация импульсов.** Допустим, что нервное волокно, находившееся первоначально в покое, стимулируется на протяжении короткого времени внеш-

ним источником тока. Как показывает анализ уравнений, при этом прежде всего начнет возрастать величина  $m(V, t)$ , что приведет к увеличению натриевого тока, равного  $(V - E_{Na}) \bar{g}_{Na} m^3 h$ , а следовательно, и к увеличению разности потенциалов между протоплазмой и внешней средой (то есть к усилению деполяризации волокна). При увеличении деполяризации величина  $m$  растет, а величина  $h$  уменьшается, причем эти изменения  $m$  и  $h$  связаны так, что величина  $m^3 h$ , входящая в выражение для натриевого тока, сначала растет, а потом начинает убывать.

**2. Подпороговая стимуляция, порог.** Известно, что изменение потенциала мембраны приводит к возбуждению нервного волокна и возникновению в нем импульса лишь в том случае, когда это начальное изменение превышает некоторую определенную величину, называемую порогом, а слишком малые «подпороговые» изменения потенциала затухают, не порождая импульса. Наличие такого порога аналогично существованию определенной температуры воспламенения, то есть температуры, до которой нужно нагреть данное вещество для того, чтобы оно загорелось.

**3. Рефрактерность.** Наличие у всех нервных и мышечных волокон рефрактерности, то есть некоторого периода невозбудимости, наступающего после прохождения импульса, тоже естественно вытекает из рассматриваемой модели. Как мы уже видели, через некоторое время после возникновения в волокне импульса параметр  $h$  становится мал, а параметр  $n$  возрастает. В этих условиях при любом увеличении мембранного потенциала соответствующий калиевый ток будет превышать натриевый, то есть любая стимуляция будет подпороговой. В этом и состоит явление рефрактерности.

**4. Аккомодация.** Из эксперимента известно, что если действовать на нервное волокно током постепенно нарастающей силы, то такое воздействие приводит к возникновению импульса в волокне лишь в том случае, если скорость нарастания тока превышает некоторую определенную величину; при слишком медленном увеличении тока волокно не возбуждается (это явление называется «аккомодацией», или «привыканием» волокна). В модели Ходжкина–Хаксли наличие аккомодации объясняется тем, что при медленном нарастании тока успевает развиться натриевая инактивация, в силу чего натриевый ток не может превысить калиевый и импульс не возникает. Минимальную скорость нарастания тока, при которой еще возможно возникновение импульса, можно определить с помощью численного решения уравнений Ходжкина–Хаксли.

Система (18.2)–(18.6) слишком сложна для аналитического исследования. Были предложены упрощенные модели, способные описать те же свойства. Наиболее популярная из них — предложенная независимо Фитцхью [1, 2] и Нагумо [10].



**Фитцхью Ричард** (FitzHugh Richard, 1922–2007) — американский биофизик, специалист в области математического моделирования. Создал одну из наиболее популярных моделей возбудимых систем — модель Фитцхью–Нагумо, которая стала общепринятой базовой моделью в нейробиологии, кардиодинамике, теории систем реакция–диффузия и других областях. Модель сыграла большую роль в понимании динамических механизмов пороговых свойств возбудимости нейронов.

В этой модели система для локальных процессов сводится к системе из двух уравнений, которую можно представить в безразмерном виде:

$$\begin{aligned} \frac{du}{dt} &= f(u) - v + I_a, & \frac{dv}{dt} &= bu - \gamma v, \\ f(u) &= u(a - u)(u - 1). \end{aligned} \quad (18.7)$$

Переменная  $u$  здесь выполняет роль мембранного потенциала  $V$ , а  $v$  выполняет роль всех трех переменных:  $m$ ,  $n$ ,  $h$  в уравнениях (18.3)–(18.5).

В случае, когда  $I_a = 0$ , расположение главных изоклин на плоскости  $(u, v)$  представлено на рис. 18.2 а, б. Графики на рисунках а и б отличаются величиной отношения  $b/\gamma$ . На рис. 18.2а система имеет одно устойчивое решение, соответствующее нулевому значению потенциала, на рис. 18.2б — три стационарных решения, два из которых устойчивы ( $0$  и  $S_2$ ), а третье ( $S_1$ ) — неустойчивое.

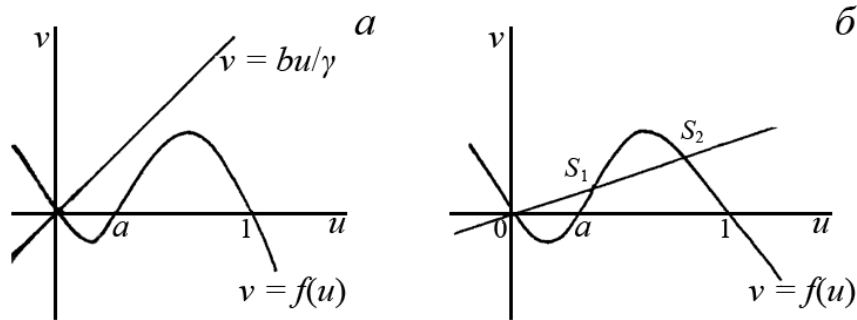


Рис. 18.2. Расположение главных изоклин системы (18.7) в случае  $I_a = 0$  на фазовой плоскости  $(u, v)$  для разных значений отношения  $b/\gamma$ : а — одно устойчивое стационарное состояние  $(0, 0)$ , б — два устойчивых стационарных состояния  $(0, 0)$  и  $S_2$  и одно неустойчивое — седло  $S_1$ .

С функцией вида  $f(u)$  мы неоднократно встречались, ее график изображен на рис. 3.10б и 15.2в. В задаче о распространении волны такой вид локальной функции источника означал, что «размножение» и «разгорание» процесса начинается, если величина переменной  $u$  превысит некоторое пороговое значение — величину  $a$ . Уравнения (18.7) отражают тот факт, что бурный рост потенциала начинается лишь в случае, когда значение потенциала превысит некоторый порог (величину  $a$ ). В противном случае потенциал затухает. Поясним, как в такой системе возникает «импульс» (рис. 18.3).

На рис. 18.3а пунктирными линиями изображены главные изоклины системы. Зададим некоторое начальное отклонение потенциала  $u$ . Если это отклонение переменной  $u$  мало, меньше величины  $a$  во втором уравнении системы

(18.7) (точка  $P$ ), то по короткой фазовой траектории система возвратится в состояние покоя. Такое поведение называется *подпороговым возбуждением*. Если же отклонение переменной  $u$  велико, больше  $a$  (точка  $A$ ), фазовая траектория имеет иной характер. Изображающая точка движется по траектории  $ABCD$  и достигает изоклины вертикальных касательных ( $AB$ ), потом движется вдоль нее ( $BC$ ), затем довольно быстро переходит в область отрицательных значений ( $CD$ ), пересекая изоклину горизонтальных касательных, и потом вдоль изоклины вертикальных касательных возвращается в точку покоя ( $D$ ). На рис. 18.3б изображено поведение переменных  $u$  и  $v$  во времени при *надпороговом возбуждении*. Локальный элемент системы, обладающий таким типом поведения, называется *возбудимым элементом*.

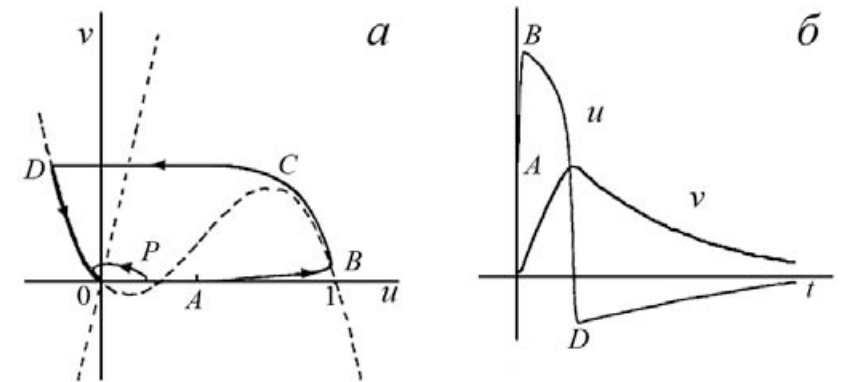


Рис. 18.3. а) фазовый портрет системы (18.7) при  $I_a = 0$ ,  $a = 0.25$ ,  $b = \gamma = 0.002$  для малых (точка  $P$ ) и больших (точка  $A$ ) первоначальных отклонений потенциала  $u$  от стационарного нулевого значения. Пунктиром обозначены изоклина горизонтальных касательных (прямая) и изоклина вертикальных касательных, которая имеет N-образный характер. б) поведение переменных  $u$  и  $v$  во времени в случае, когда фазовая траектория начинается в точке  $A$ . Случай надпорогового возбуждения [15].

В случае, когда равновесное значение потенциала на мембране не равно нулю, изоклина вертикальных касательных будет пересекать ось  $v$  не в нуле, как на рис. 18.3а, а в точке  $v = I_a$ . На рис. 18.4 представлены возможные случаи расположения главных изоклин в системе (18.7), когда  $I_a \neq 0$ . В случаях (а) и (в) система имеет единственное устойчивое стационарное состояние, но кинетика переменных в случае (а) может иметь характер импульса, как мы это видели выше. В случае (б) единственное стационарное состояние неустойчиво, в системе может реализоваться колебательная неустойчивость и предельный цикл. В случае (г) — два стационарных состояния  $S_1$  и  $S_2$  — устойчивы, а состояние  $S_2$  — неустойчиво. Система имеет триггерный характер.

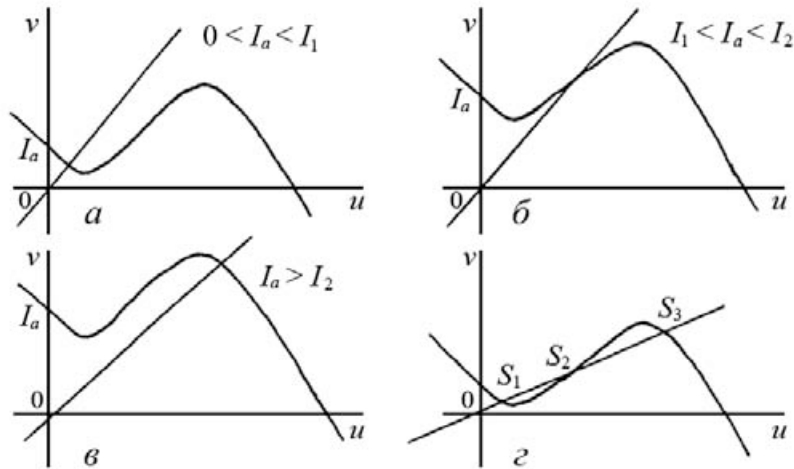


Рис. 18.4. Главные изоклины в модели Фитцхью–Нагумо (18.7) для разных значений приложенного напряжения. В случае (а) стационарное состояние локально устойчиво, но «возбудимо» в том смысле, что при достаточно больших отклонениях изображающая точка описывает траекторию, соответствующую одиночному «импульсу» (см. рис. 18.3). В случае (б) стационарное состояние неустойчиво, возможно существование предельного цикла и автоколебаний (см. лекцию 8). В случае (в) стационарное состояние устойчиво. В случае (г) состояние  $S_2$  — неустойчиво, а  $S_1$  и  $S_3$  — устойчивы, между ними возможны переключения [9].

Рассмотренное выше локальное поведение приводит к автоволновым явлениям: распространению импульса в случаях (а) и (в) (возбудимая среда), стоячим и бегущим волнам и возникновению устойчивых негомогенных распределений концентраций в случаях (б) (колебательная неустойчивость) и (г) (седловая неустойчивость).

Пространственно распределенная система Фитцхью–Нагумо отличается от системы (18.7) тем, что в ней учтено распространение потенциала вдоль кабеля (нервного волокна):

$$\begin{aligned} \frac{du}{dt} &= f(u) - v + I_a + D \frac{\partial^2 u}{\partial x^2}, \\ \frac{dv}{dt} &= bu - \gamma v, \\ f(u) &= v(a - u)(u - 1). \end{aligned} \tag{18.8}$$

Посмотрим, как возникает бегущий импульс в такой системе (рис. 18.5).

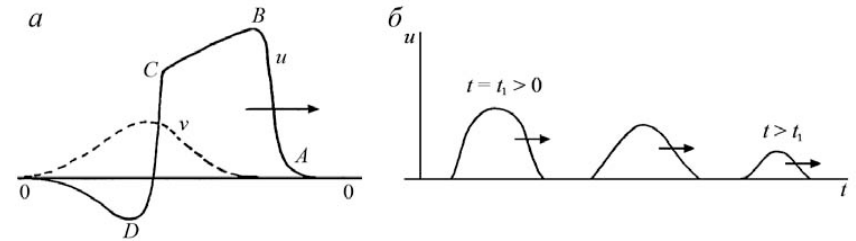


Рис. 18.5. Распространение импульса в случае надпорогового (а) и подпорогового (б) воздействия: а) при начальном отклонении потенциала больше пороговой величины  $u = a$  в системе возникает бегущий импульс, который распространяется вдоль нерва без изменения формы (уединенная волна); точки А, В, С, D соответствуют точкам на фазовом портрете 18.3а; б) при начальном отклонении потенциала в точке возбуждения меньше пороговой величины  $u = a$  (точка P на рис. 18.3а) бегущий импульс быстро затухает

Для упрощения качественного рассмотрения будем считать  $b$  и  $\gamma$  малыми:

$$b = \varepsilon L, \quad \gamma = \varepsilon M, \quad 0 < \varepsilon < 1. \tag{18.9}$$

При  $I_a = 0$  система (18.9) принимает вид

$$\begin{aligned} \frac{\partial u}{\partial t} &= D \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + f(u) - v, \\ \frac{\partial v}{\partial t} &= \varepsilon(Lu - Mv). \end{aligned} \tag{18.10}$$

Рассмотрим передний фронт импульса, изображенного на рис. 18.5. При  $\varepsilon \rightarrow 0$  из (18.10) следует, что  $v = \text{const}$ . Из рис. 18.5а видно, что  $v = 0$ . Мы приходим к одному уравнению для потенциала  $u$ :

$$\frac{\partial u}{\partial t} = D \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + f(u),$$

представляющего собой уравнение Петровского–Колмогорова–Пискунова (15.1) с функцией  $f(u) = u(a - u)(u - 1)$ .

Распространение фронта в модели Петровского–Колмогорова–Пискунова мы рассмотрели в лекции 15 и говорили о том, что в такой системе скорость распространения фронта постоянна и равна  $\sqrt{\frac{D}{2}}(1 - 2a)$ . Учет медленных изменений величины  $v$  на участке траектории ВС (рис. 18.3а, 18.5б) приводит к следующему выражению для скорости распространения одиночного импульса [9]:

$$c = \sqrt{\frac{D}{2}}(u_c - 2u_p + u_d).$$



**Нобл Дэнис** (Noble Denis) — английский биофизик и нейрофизиолог. Автор детальных моделей функционирования сердца, руководитель работ по программе «виртуальное сердце». Руководитель международного проекта «Физиом», целью которого является создание моделей, интегрирующих знания о функционировании биологических систем от уровня биомакромолекул до уровня целого организма.

Добавление к модели (18.8) уравнения, описывающего трансмембранный перенос ионов  $\text{Ca}^{2+}$ , позволяет описать периодическое возникновение пачек импульсов, бегущих вдоль нервного волокна [13, 14].

Модель Фитцхью–Нагумо представляет собой в некотором смысле упрощенную «модель» системы Ходжкина–Хаксли, позволяющую наглядно увидеть на фазовых портретах те свойства системы, которые определяют ее качественное поведение, в частности, существование порога возбуждения.

В настоящее время получены рентгеноструктурные данные о молекулярном строении каналов, обеспечивающих «воротные» токи и осуществляющих перенос ионов  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$  через возбудимую мембрану нервной клетки. С учетом этих данных модель Ходжкина–Хаксли, зарекомендовавшая себя как очень хорошая эмпирическая модель, требует новой биологической интерпретации.

### Детальные модели кардиоцитов

Модель Ходжкина–Хаксли описывает электрическую активность гигантского аксона кальмара. В 1962 году Нобл [11] предложил использовать сходную модель для описания потенциалов действия рабочего миокарда и водителей ритма волокон Пуркинье. С той поры модель постоянно усложнялась и совершенствовалась по мере получения экспериментальных результатов о деталях работы системы. Многие результаты были получены в лаборатории Нобла и в ходе работы над возглавляемыми им проектами.

Для моделирования активности клеток сердца — кардиоцитов — использовали те же принципы построения модели. Современная модель кардиоцита включает существенно большее количество мембранных токов. В первой модели Нобла, как и в модели Ходжкина–Хаксли, суммарный ток мембраны имел три компонента:  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  и ток утечки, который, по крайней мере частично, объясняется за счет ионов хлора. В дальнейших версиях модели была учтена роль  $\text{Ca}^{2+}$  как важного деполаризирующего тока [8].

Современная схема мембранных и внутриклеточных токов в модели клеток синусового узла сердца кролика [18] представлена на рис. 18.6. Она включает подробную расшифровку основных мембранных токов, функциональные различия истинных и латентных водителей ритма, изменения внутриклеточных концентраций ионов натрия, калия и кальция, функцию саркоплазматического ретикулума. Модель позволяет изучать механизмы регуляции системы в широком диапазоне условий эксперимента и объясняет многие наблюдаемые феномены.



**Чайлахян Левон Михайлович** (1928–2009) — советский российский физиолог, автор основополагающих работ по электрофизиологии возбудимых тканей и физиологии межклеточных взаимодействий.

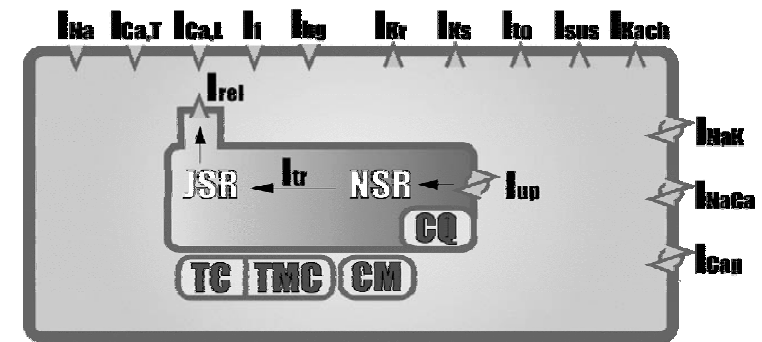


Рис. 18.6. Схема мембранных и внутриклеточных токов в модели клеток синусового узла сердца кролика [18].  $I_{\text{Na}}$  — натриевый ток;  $I_{\text{Ca,T}}$ ,  $I_{\text{Ca,L}}$  — кальциевые токи T и L типов;  $I_f$  — активируемый при гиперполяризации ток;  $I_{\text{bh}}$  — фоновый ток;  $I_{\text{Kr}}$ ,  $I_{\text{Ks}}$  — быстрый и медленный калиевые токи задержанного выпрямления;  $I_{\text{to}}$ ,  $I_{\text{sus}}$  — компоненты чувствительного к 4-амидопиридину тока;  $I_{\text{Kach}}$  — активируемый ACX калиевый ток;  $I_{\text{Ca,T}}$ ,  $I_{\text{NaK}}$  — Na-K насос;  $I_{\text{NaCa}}$  — Na-Ca обменник;  $I_{\text{CaP}}$  — Ca насос;  $I_{\text{rel}}$  — риаинодиновый кальциевый ток,  $I_{\text{up}}$  — Ca насос саркоплазматического ретикулума (CP),  $I_{\text{r}}$  — кальциевый ток внутри CP, NSR и JSR — сетевой CP и терминальные цистерны CP, TC, TMC, CM, CQ — тропонин, тропонин-Mg сайты, кальмодулин, кальсеквестрин.

### Аксиоматические модели возбудимой среды. Автоволновые процессы и сердечные аритмии

Для изучения процессов в сердечной мышце необходимо рассматривать двумерные и трехмерные модели. Первые успехи в анализе автоволновых процессов в биологических объектах были получены не при исследовании уравнений с частными производными, а при изучении гораздо более простых моделей. Пионерской в этой области была работа Винера и Розенблюта [17], в которой был предложен подход к анализу волн в возбудимых тканях, основанный на изучении формальной возбудимой среды.

В более общей форме такие же идеи были развиты Гельфандом и Цетлиным [23, 24], а затем и другими авторами на моделях клеточных автоматов. При построении моделей учитывали, что процесс возникновения и распространения возбуждения в биологических объектах, в частности в нервных тканях, обладает рядом четко выраженных свойств, отправляясь от которых, можно построить формальную модель этого явления.

Распространение волн в возбудимых тканях отличается от распространения обычных электромагнитных и механических



**Айев Рубин Ренатович** — российский биофизик, специалист в области математического моделирования процессов в возбудимых средах, автор детальных моделей процессов в кардиомиоцитах.

волн. Во-первых, волны возбуждения могут распространяться без затухания за счет запасенной в клетках энергии. Во-вторых, после периода возбуждения наступает так называемый *рефракторный период*, в течение которого клетка не реагирует на поступающие к ней сигналы. Это свойство делает невозможным интерференцию и отражение волн. По окончании *периода рефрактерности* свойства клеток полностью восстанавливаются, и по ткани опять может распространяться волна возбуждения.

Сформулируем простейшее аксиоматическое описание возбудимой ткани.



**Гельфанд Израиль Моисеевич** (р. 1913-2009) — один из крупнейших математиков 20 века, педагог и организатор математического образования (до 1989 года — в Советском Союзе, после 1989 года — в Соединённых Штатах). Автор более 800 научных статей и около 30 монографий; глава крупной научной школы. Профессор Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова (МГУ) (1941-1990), Раттерского университета (1990-2009). Основные труды И. М. Гельфанда относятся к функциональному анализу, алгебре и топологии. Фундаментальные результаты в области теории обобщённых функций, обратных задач спектрального анализа, квантовой механики. Автор многочисленных работ по нейрофизиологии, клеточной миграции в тканевых культурах, протеомике (классификации третичной структуры белков) и алгоритмизации клинической работы врачей.

Будем считать, что такая ткань состоит из множества элементов, обладающих следующими свойствами:

1. Каждый элемент  $x$  множества  $X$  может находиться в одном из трех состояний: покой, возбуждение и рефрактерность.
2. Состояние возбуждения имеет некоторую длительность  $\tau$  (различную, вообще говоря, для разных  $x$ ), затем элемент переходит на время  $R(x)$  в рефракторное состояние, после чего возвращается в состояние покоя.
3. От каждого возбужденного элемента возбуждение распространяется с некоторой скоростью  $v$  по множеству находящихся в покое элементов.
4. Если элемент  $x$  не был возбужден в течение некоторого определенного времени  $T(x)$ , то по прошествии этого времени он самопроизвольно переходит в возбужденное состояние. Время  $T(x)$  называется периодом спонтанной активности элемента  $x$ . Предельным является случай, когда  $T(x) = \infty$ , то есть спонтанная активность отсутствует.

Очевидно, что для применения аксиоматической теории не требуется детальных знаний о кинетике реальных процессов. Формальные модели возбудимых сред позволяют описать механизмы возникновения и взаимодействия источников волн в однородных и неоднородных средах.

При помощи аксиоматических моделей были впервые предсказаны источники волн двух типов: ревербераторы, представляющие собой вращающиеся сферические волны [20, 22] и ведущие центры, осуществляющие взаимный перезапуск соседних элементов среды [25, 27].

Таким образом, было положено начало в изучении моделей различных патологий сердечной мышцы и прежде всего — сердечных аритмий, возникающих при аномальных режимах распространения волн возбуждения. Одной из наиболее опасных сердечных аритмий является фибрилляция желудочков сердца, при которой нарушается синхронизация сокращений отдельных мышечных элементов и сердце перестает нагнетать

кровь, что приводит к летальным исходам. Рассмотрим примеры описания некоторых важных явлений в возбудимой ткани при помощи аксиоматических моделей.

## Синхронизация

Рассмотрим среду, в которой периоды спонтанной активности различных элементов неодинаковы. Покажем, что в такой среде происходит синхронизация, причем ритм возбуждения всей среды определяется ритмом самого быстрого элемента. Пусть речь идет о двух связанных между собой элементах  $A_1$  и  $A_2$  с периодами спонтанной активности  $T_1$  и  $T_2$ , причем  $T_1 < T_2$ . Когда один из элементов возбуждётся, он возбудит и второй (будем считать, что время передачи возбуждения к соседнему элементу пренебрежимо мало). Спустя время  $T_1$  возбуждётся спонтанно элемент  $A_1$  и передаст возбуждение элементу  $A_2$ ; и начиная с этого времени станет водителем ритма. В среде из многих элементов такой процесс установления наименьшего периода возбуждения займет большой период времени, который зависит от времени передачи возбуждения, периода рефрактерности и числа элементов. Учет этих факторов усложняет анализ, однако сам факт синхронизации элементов с различными периодами остается верен при общих предположениях.

Механизм синхронизации важен для обеспечения нормальной работы сердца. Клетки синусового узла, задающего ритм сердечных сокращений, обладают спонтанной активностью, причем периоды спонтанной активности разных клеток близки между собой. Самые быстрые клетки задают, в соответствии со сказанным выше, ритм работы всего сердца. Если какие-либо клетки перестают функционировать, роль ведущих элементов переходит к наиболее быстрым из сохранившихся. Такой механизм регуляции обеспечивает большую надежность и устойчивость работы сердца. Изучение активности отдельных элементов на более точных моделях показало, что ведущим элементом может стать только группа клеток с большой частотой собственных колебаний, количество клеток в группе определяется параметрами системы (Мазуров, 2008).

Среди нарушений нормальной работы сердца одно из самых тяжелых — фибрилляция, когда вместо ритмических согласованных сокращений в сердце возникают локальные возбуждения, лишённые периодичности. Нарушения сердечного ритма возникают, как правило, на почве сердечных заболеваний (инфаркты, недостаточность коронарного кровообращения



**Иваницкий Генрих Романович** (род. 1936) — российский и советский биофизик, директор Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН. Специалист в области биологии клетки. Создатель отечественной биофизической научной школы. Автор работ по автоколебательным и автоволновым процессам в возбудимых средах, провел ряд оригинальных исследований по обнаружению новых классов динамических автоволновых структур в химических, физических и биологических средах. Иваницкий — один из создателей перфорана (голубой крови).



**Мазуров Михаил Ефимович** — российский физик, биофизик, специалист в области аналитического и численного исследования моделей нелинейных динамических систем. Автор фундаментальных работ по синхронизации процессов в возбудимых тканях.

и т. д.), нарушающих однородность сердечной ткани. Анализ формальной возбудимой среды показывает, как локальная неоднородность может привести к возникновению аномального режима.

## Ревербератор

Рассмотрим двухмерную возбудимую среду, по которой периодически распространяется волна возбуждения. Пусть в тот момент, когда пробегает очередная волна, некоторая часть среды оказалась временно заторможенной — невосприимчивой к возбуждению.

На рис. 18.7 черным показана возбужденная среда, штриховкой — рефракторная среда, сеткой — невозбудимый участок среды. Предположим, что в тот момент, когда волна возбуждения огибает заторможенную область, последняя выходит из заторможенного состояния. Тогда волна начнет распространяться внутрь заторможенной ранее области (рис. Б). Если размеры этой области достаточно велики, волна возбуждения, пройдя по ней, обогнет рефракторный участок и начнет его периодически обегать (последовательные этапы процесса изображены на рис. В, Г, Д). Такие спирали называются ревербераторами. В результате явления трансформации ритма ревербераторы через некоторое время либо исчезают, либо порождают новые ревербераторы. Если ревербераторов образуется больше, чем исчезает, в среде развивается лавинообразный процесс нарастания беспорядочной активности, аналогичный реальной фибрилляции сердечной мышцы.

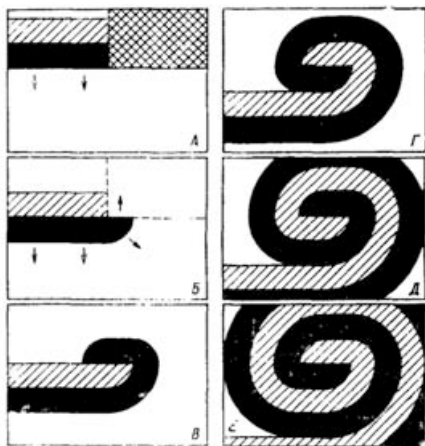


Рис. 18.7. Схема возникновения ревербератора. Волна возбуждения идет сверху вниз; черным показана возбужденная среда, штриховкой — рефракторная среда; сеткой (на А) — невозбудимый участок среды, который становится возбудимым (на Б) как раз в тот момент, когда мимо него проходит волна возбуждения; В–Е — дальнейший ход волны при возникновении ревербератора.

Численный расчет двухмерных распределенных моделей в дальнейшем показал, что при некоторых значениях параметров в активных кинетических средах возможна реализация спиральных волн типа ревербераторов. В общем случае вопрос о соответствии аксиоматических и динамических моделей решается рядом математических теорем, которые, в частности, утверждают, что любой дискретный автомат динамически представим; обратное утверждение, вообще говоря, неверно.

Несмотря на абстрактность и простоту аксиоматических моделей возбудимых тканей (и во многом — благодаря этой простоте), они позволили развить представления о фундаментальных механизмах распространения волн возбуждения и о механизмах сердечных аритмий. Спиральные волны — ревербераторы — позволили объяснить многие важные явления в сердечной ткани: уязвимость, одиночную или кратную экстрасистолию, фибрилляции, феномены «критической массы» фибрилляции и спонтанного прекращения фибрилляции.

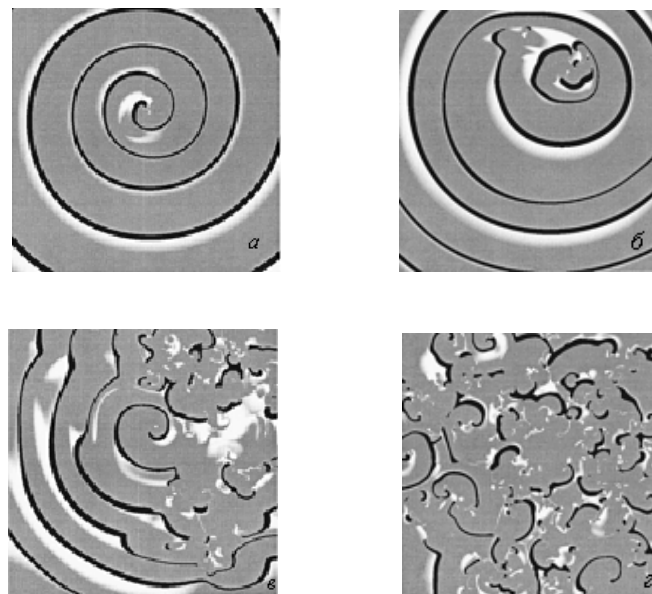


Рис. 18.8. Фибрилляция: рождение множество волн — пространственно-временного хаоса — а) Исходная спиральная волна. б) начало распада спиральной волны (в центре). в) Увеличение области хаотического поведения. г) Конечная стадия распада спиральных волн [29].



**Лоскутов Александр Юрьевич** (род. 1959) — профессор кафедры физики полимеров и кристаллов Физического факультета МГУ. Область научных интересов включает динамический хаос, фракталы, теорию бифуркаций, финансовую математику, обработку информации, задачи самоорганизации.

Описание с помощью нелинейных дифференциальных уравнений с частными производными сложной двух- или трехмерной возбудимой среды, какой является сердечная ткань, представляет достаточно сложную задачу; сейчас эта область интенсивно развивается. Получены результаты по теоретическому обоснованию возможности управления пространственным хаосом с помощью точечных периодических воздействий малой мощности [7, 29]. Проводятся компьютерные и экспериментальные исследования, направленные на подбор таких воздействий, которые могут быть применены к реальной сердечной ткани, находящейся в режиме фибрилляций.

В последние годы активно развиваются модели, в которых учитываются как электрические, так и механические свойства сердечной ткани [5, 6, 16].

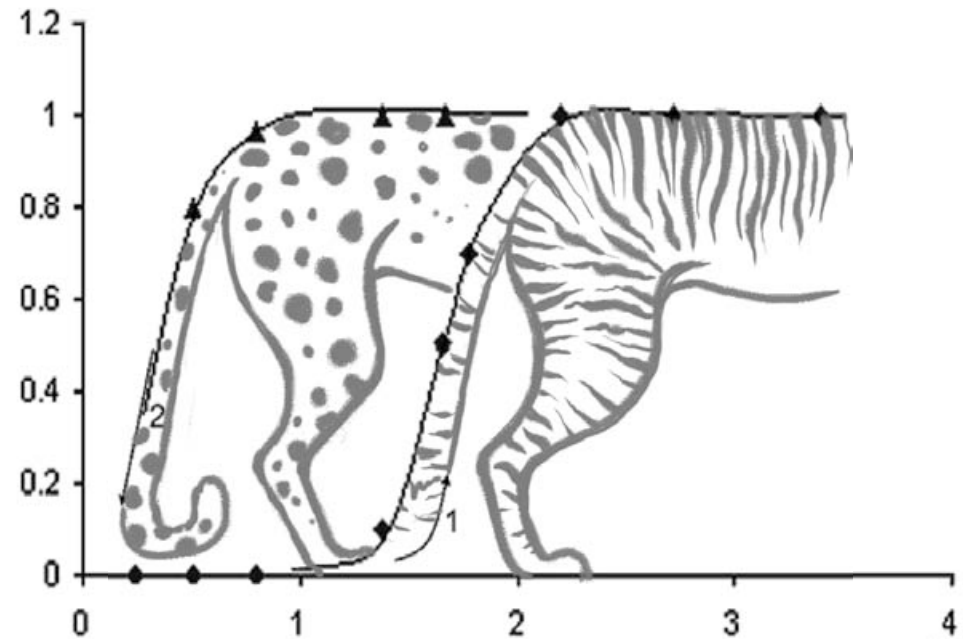
## Литература к лекции 18

1. FitzHugh R. Impulses and physiological states in theoretical model of nerve membrane. *Biophys. J.* 1(6): 445–466, 1961.
2. FitzHugh R. Mathematical models of excitation and propagation in nerve. In: Schwan H. P. (Ed.) *Biological Engineering*, pp. 1–85. N.Y., McGraw-Hill Book Co., 1969.
3. Helmholtz H. Messungen über den zeitlichen Verlauf der Zuckung animalischer Muskeln und die Fortpflanzungsgeschwindigkeit der Reizung in den Nerven. *Archiv für Anatomie, Physiologie und wissenschaftliche Medizin* 17: 176–364, 1850.
4. Hodgkin A. L. and Huxley A. F. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J. Physiol.* 117 (4): 500–544, 1952.
5. Hunter P. J., Kohl P., Noble D. Integrative models of heart: Achievements and limitations. *Phil. Trans. R. Soc. A* 359: 1049–1054, 2001.
6. Kohl P. and Ravens U. Mechano-electric feedback and cardiac arrhythmias. *Prog. Biophys. Molec. Biol.* 82(1–3): 1–266, 2003.
7. Loskutov A. Yu. and Shishmarev I. A. Control of dynamical system behavior by parametric perturbations: An analytic approach. *Chaos* 4(2): 391–395, 1994.
8. McAllister R. E., Noble D., Tsien R. W. Reconstruction of the electrical activity of cardiac Purkinje fibres. *J. Physiol.* 251(1): 1–59, 1975.
9. Murray J. D. *Mathematical biology*. Berlin, Springer, 1993.
10. Nagumo J., Arimoto S., Yoshizawa S. An active pulse transmission line simulating nerve axon. *Proc. IRE* 50(10): 2061–2071, 1962.

11. Noble D. A modification of the Hodgkin–Huxley equations applicable to Purkinje fibre action and pacemaker potentials. *J. Physiol.* 160(2): 317–352, 1962.
12. Noble D. Modeling the heart: From genes to cells to the whole organ. *Science* 295: 1678–1682, 2002.
13. Plant R. E. The effect of calcium<sup>++</sup> on bursting neurons: A modeling study. *Biophys. J.* 21(3): 217–237, 1978.
14. Plant R. E. Bifurcation and resonance in a model for bursting nerve cells. *J. Math. Biol.* 11(1): 15–32, 1981.
15. Rinzel J. Models in neurobiology. In: Enns R. H., Jones B. L., Miura R. M., Rangnekar S. S. (Eds.) *Nonlinear phenomena in physics and biology*, pp. 245–367. N.Y., Plenum Press, 1981.
16. Solovyova O., Vikulova N., Markhasin V. S., Kohl P. A novel method for qualifying the contribution of different intracellular mechanisms to mechanically induced changes in action potential characteristics. In: Magnin I.E., Montagnat J., Clarysse P., Nenonen J., Katila T. (Eds.) *Functional imaging and modeling of the heart (Conference Proceedings)*. Lyon, Springer, 2674: 8–17, 2003.
17. Wiener N. and Rosenblueth A. The mathematical formulation of the problem of conduction of impulses in a network of connected excitable elements, specifically in cardiac muscle. *Arch. Inst. Cardiol. Mexico* 16: 205–265, 1946.
18. Алиев Р. Р., Чайлахян Л. М. Исследование преавтоматической паузы под действием ацетилхолина в клетках истинных водителей ритма синусового узла кролика методом компьютерного моделирования. Докл. РАН 402(6): 828–830, 2005.
19. Алексеев В. В., Лоскутов А. Ю. Управление системой со странным аттрактором посредством периодического параметрического воздействия. Докл. АН СССР 293: 1346–1348, 1987.
20. Балаховский И. С. Некоторые режимы движения возбуждения в идеальной возбудимой ткани. *Биофизика* 10(6): 1063–1067, 1965.
21. Винер Н. *Кибернетика, или Управление и связь в животном мире*. М., Наука, 1983.
22. Винер Н., Розенблют А. Проведение импульсов в сердечной мышце: Математическая формулировка проблемы проведения импульсов в сети связанных возбудимых элементов, в частности в сердечной мышце. *Кибернетический сборник ИЛЗ*: 7–86, 1961.
23. Гельфанд И. М., Гурфинкель В. С., Коц Я. М., Цетлин М. Л., Шик М. Л. О синхронизации двигательных единиц и связанных с ней модельных представлений. *Биофизика* 8(4): 475–486, 1963.
24. Гельфанд И. М., Гурфинкель В. С., Цетлин М. Л., Шик М. Л. Некоторые вопросы исследования движений. В кн.: *Модели структурно-функциональной организации некоторых биологических систем*, с. 264–276. М., Наука, 1966.
25. Иваницкий Г. Р., Кринский В. И., Сельков Е. Е. *Математическая биофизика клетки*. М., Наука, 1978.
26. Ковалева Н. А., Лоскутов А. Ю. Стабилизация диффузно индуцированных хаотических процессов. Докл. РАН 396(1): 68–70, 2004.

27. Кринский В. И., Фомин С. В., Холопов А. В. О критической массе при фибрилляции. *Биофизика* 12(5): 908–914, 1967.
28. Лоскутов А. Ю., Михайлов А. С. Введение в синергетику М., Наука, 1990.
29. Лоскутов А. Ю., Михайлов А. С. Основы теории сложных систем. М.–Ижевск, ИКИ–РХД, 2007.
30. Мазуров М. Е. Идентификация математических моделей нелинейных динамических систем. В кн.: Математика. Компьютер. Образование. Сборник тезисов, вып.16. М.–Ижевск, ИКИ–РХД, 2009.
31. Ходжкин А. Нервный импульс. М., Мир, 1965.

## РАСПРЕДЕЛЕННЫЕ ТРИГГЕРЫ И МОРФОГЕНЕЗ. МОДЕЛИ РАСКРАСКИ ШКУР ЖИВОТНЫХ





*Дифференциация и морфогенез. Модель генетического триггера с диффузией (Чернавский и др.). Исследование устойчивости гомогенного стационарного состояния. Генетический триггер с учетом диффузии субстратов. Модель гидры Гирера–Майнхардта. Моделирование раскраски шкур животных. Модели агрегации амёб.*

В процессе роста и развития организма происходит нарастание разнообразия как по метаболическим (процесс дифференцировки клеток), так и по геометрическим признакам (морфогенез). Это нарастание разнообразия связано со способностью клеток к переключению. Изменение формы организма и изменение метаболизма клеток тесно связаны друг с другом. Например, уже на стадии гастролы наряду с изменением формы клеточного ансамбля (образование внутренней полости) одновременно происходит и разделение клеток по функциям (образование энтодермы и мезодермы) — первый акт дифференциации.

Известно, что вся информация, на основании которой строится сложный многоклеточный организм, заключена в геноме каждой клетки этого организма. Воздействуя на определенные гены, которые ответственны за те или иные признаки, можно изменить, например, цвет глаз, раскраску крыльев насекомых или даже количество пальцев на руках. Однако современная генетика и молекулярная биология свидетельствуют, что непосредственной информации о форме и структуре организма геном не содержит. Эта информация генерируется по определенным законам в процессе развития организма. Математическое моделирование играет особую роль в выяснении этих законов, так как позволяет проверять гипотезы об элементарных взаимодействиях, положенных в основу законов самоорганизации.

Пространственная дифференцировка клеток зарождается в исходно гомогенных клеточных ансамблях. В процессе эволюции ансамбли клетки генерируется некое информационное «морфогенетическое поле». Это понятие было предложено российским ученым А. Г. Гурвичем еще в 1914 году [20].

А. Г. Гурвич представлял морфогенез как каскад морфогенетических актов, в процессе которого единое морфогенетическое поле зародыша подразделяется на множество морфогенетических полей, соответствующих каждому типу дифференцированных клеток. Каждый из морфогенетических актов включает «пространственную разметку» области, т. е. генерацию пространственной информации, которая затем фиксируется в соответствующем акте дифференцировки клеток. В пользу идеи Гурвича послужили результаты экспериментов Г. Дриша [21], который установил существование «эмбриональных регуляций». Он показал, что после экспериментального нарушения структуры зародыша в результате микрохирургического изъятия, добавления или перемещения его материала организм воссоздает свою структуру, несмотря на то,



**Гурвич Александр Гаврилович** (1874–1954) — русский советский биолог, автор трудов по цитологии, эмбриологии, биофизике, теоретической биологии. Впервые ввел в эмбриологию понятие морфогенетического (биологического) поля, позднее разрабатывал его теорию с целью объяснить характер и направленность развития организмов. Открыл митогенетические лучи — сверхслабое ультрафиолетовое излучение живых тканей, стимулирующее деление клеток (митоз) посредством цепных химических реакций.



**Дриш Ханс** (Driesch Hans Adolf Eduard, 1867-1941) — немецкий биолог, эмбриолог, философ. Разработывал новое направление витализма, духовную проблематику.

что путь развития соответствующих элементов зародыша изменяется по сравнению с судьбой тех же элементов в нормальном развитии.

В лекции 16 мы обсуждали гипотезу А. Тьюринга о том, что «морфогенетическое поле» задает активная химическая среда (например, концентрации веществ активатора и ингибитора). Впоследствии стало ясным, что большую роль в пространственной самоорганизации при морфогенезе играют не только химические взаимодействия, но также механические контакты между клетками и сам факт изменения пространственных характеристик объема, где клетки расположены, — геометрия области.

При теоретическом исследовании морфогенеза и дифференциации влияние клеток друг на друга играет важную роль, но основное свойство — способность к переключению — можно проследить на модели одной клетки (лекция 7). Морфогенез — это процесс образования пространственной структуры, в котором существенно как биохимическое, так и механическое влияние клеток друг на друга. В первой части лекции мы рассмотрим относительно простые модели морфогенеза, описывающие взаимодействие клеток, способных к дифференциации. Построенные на сходных принципах модели позволяют описывать раскраску шкур животных, сложные формы морских звезд и раковин, другие процессы формообразования [8, 5, 6, 23].

В лекции 7 мы показали, что способностью к переключению обладают триггерные (мультистационарные) системы. Там же была рассмотрена модель генетического триггера, основанная на биохимической схеме регуляции белкового синтеза Жакоба и Моно. Эта модель в зависимости от параметров может иметь либо одно, либо два устойчивых стационарных состояния (третье — неустойчивое). Таким образом, в этой модели можно проследить переход от унистационарного к мультистационарному режиму. В лекции 16 мы видели, что модель «брюсселятор» может быть использована для описания процессов возникновения устойчивых неизменных во времени и неоднородных по пространству структур — морфогенеза. Однако точечная модель этой системы имеет лишь одно стационарное состояние. Поэтому для описания процессов дифференцировки она не пригодна.

Рассмотрим распределенную модель «генетического триггера», предложенную Д. С. Чернавским с сотрудниками [25, 26]. Основой этой модели служит рассмотренная в лекции 7 модель генетического триггера Жакоба и Моно, описывающего регуляцию синтеза двух ферментов — продуктов реакций. Модель сводится к системе двух дифференциальных уравнений (7.19), переменными которых являются безразмерные концентрации продуктов. Посмотрим, как будет вести себя распределенная система, локальным элементом которой служит такой

триггер, если между ними возможен перенос продуктов. С учетом диффузии уравнения (7.19) принимают вид

$$\begin{aligned} \frac{dx_1}{dt} &= \frac{L_1}{1+x_2^m} - x_1 + D_1 \frac{\partial^2 x_1}{\partial r^2}, \\ \frac{dx_2}{dt} &= \frac{L_2}{1+x_1^m} - x_2 + D_2 \frac{\partial^2 x_2}{\partial r^2}. \end{aligned} \quad (19.1)$$

Здесь  $x_1, x_2$  — безразмерные концентрации первой и второй систем синтеза,  $L_1, L_2$  — эффективные параметры их производства.

При  $m = 1$  фазовый портрет локальной системы имеет одну устойчивую особую точку и не может описывать процессов переключения в системе. При  $m = 2$  и определенных значениях отношения  $L_1/L_2 > \gamma$  система приобретает триггерные свойства. На фазовой плоскости такая система имеет две устойчивые особые точки, между которыми расположено седло (рис. 7.10). В распределенной системе (19.1) им соответствуют три пространственно однородных стационарных решения:

$$(1) \quad \bar{x}_1 = \frac{L}{2} + \sqrt{\left(\frac{L}{2}\right)^2 - 1}, \quad \bar{x}_2 = \frac{L}{2} - \sqrt{\left(\frac{L}{2}\right)^2 - 1}; \quad (19.2)$$

$$(2) \quad \bar{x}_1 = \frac{L}{2} - \sqrt{\left(\frac{L}{2}\right)^2 - 1}, \quad \bar{x}_2 = \frac{L}{2} + \sqrt{\left(\frac{L}{2}\right)^2 - 1}; \quad (19.3)$$

$$(3) \quad \bar{x}_1 = \bar{x}_2 = \bar{x}_0. \quad (19.4)$$

Величина  $\bar{x}_0$  в формуле (19.4) является положительным корнем уравнения

$$\bar{x}_0^3 + \bar{x}_0 - L = 0. \quad (19.5)$$

Для исследования устойчивости гомогенных решений системы (19.1) при  $m = 2$  используем методы, рассмотренные в лекции 16. Введем новые переменные, характеризующие отклонения переменных от стационарных состояний:

$$\xi(r, t) = x_1 - \bar{x}_1, \quad \eta(r, t) = x_2 - \bar{x}_2.$$

Линеаризованная система в новых переменных запишется в виде

$$\begin{aligned} \frac{\partial \xi}{\partial t} &= -\xi - \alpha \eta + D_1 \frac{\partial^2 \xi}{\partial r^2}, \\ \frac{\partial \eta}{\partial t} &= -\beta \xi - \eta + D_2 \frac{\partial^2 \eta}{\partial r^2}. \end{aligned} \quad (19.6)$$

Здесь

$$\alpha = \frac{2L_1\bar{x}_1}{1+\bar{x}_2^2}, \quad \beta = \frac{2L_2\bar{x}_2}{1+\bar{x}_1^2}. \quad (19.7)$$

Решение, как и в лекции 16, ищем в виде  $\xi(t, r) = Ae^{pt}e^{ikr}$ ,  $\eta(t, r) = Be^{pt}e^{ikr}$ , где  $p$  — показатель экспоненты временного множителя, а  $k$  — волновое число,  $k = 2\pi r / \lambda_n$ , где  $n$  — номер гармоники при разложении решения в ряд Фурье,  $n = 1, 2, \dots$

Дисперсионное уравнение для системы (19.6) имеет вид

$$(p+1-k^2D_1)(p+1+k^2D_2) - \alpha\beta = 0. \quad (19.8)$$

Его решение:

$$p_{1,2} = -1 - (D_1 + D_2)\frac{k^2}{2} \pm \sqrt{(D_1 - D_2)^2\frac{k^4}{4} + \alpha\beta}. \quad (19.9)$$

Подстановка в (19.9) выражений (19.2)–(19.4), (19.7) показывает, что в случае несимметричных корней (1), (2) — формулы (19.2), (19.3) — решения устойчивы к малым флуктуациям любой длины волны. Зависимость  $\text{Re } p_{1,2}$  имеет характер, изображенный на рис. 16.1г.

Исследование на устойчивость симметричного решения (3) показывает, что это решение неустойчиво к возмущениям длины волны, превышающим некоторое критическое значение [26]. Зависимость  $\text{Re } p_{1,2}$  имеет характер, изображенный на рис. 16.1б. Выражение для критической длины волны имеет вид

$$\Lambda_{кр} = \frac{2\pi^2 \left[ -D_1 - D_2 + \sqrt{(D_1 - D_2)^2 + 4D_1D_2\alpha\beta} \right]}{1 - \alpha\beta} \quad (19.10)$$

При стремлении  $D_1, D_2$  к нулю  $\Lambda_{кр}$  также стремится к нулю, и симметричная система становится неустойчива к любым возмущениям. Мы имеем совокупность одинаковых клеток, симметричные состояния которых неустойчивы. При наличии диффузии обмен метаболитами затрудняет переключение отдельных клеток при малых флуктуациях, оказывается возможным переключение лишь целых областей, причем каждая клетка переключает соседнюю в свой режим. Исследование показывает, что в системе (19.1), где учтен лишь обмен клеток метаболитами, при граничных условиях замкнутости системы не возникает устойчивых периодических диссипативных структур, которые мы видели в системе «распределенный брасселятор» (13.17).

Модель, учитывающая обмен как продуктами, так и субстратами, ведет себя более сложным образом. Такая модель была рассмотрена в работе [27]. В ней предполагается, что параметр  $L$  для каждого из продуктов пропорционален концентрации соответствующего субстрата, в безразмерном виде обозначим их кон-

центрации как  $y_1, y_2$ . Таким образом, вопрос о том, в каком режиме будет работать каждая конкретная клетка, решается в результате конкуренции двух видов взаимодействий, которые мы рассмотрели в лекции 7, — специфического (через диффузию продуктов  $x_1, x_2$ ) и неспецифического (через диффузию субстратов  $y_1, y_2$ ). Напомним, что в лекции 7 мы ввели понятие специфического переключения триггера (путем изменения величин переменных) и неспецифического (путем изменения величин параметров системы), ведущего к изменению характера фазового портрета. В данной модели субстраты выступают в качестве параметров для уравнений, описывающих интересующие нас триггерные свойства продуктов. Однако для этих «параметров» — концентраций субстратов — выписываются соответствующие уравнения. Из этого примера видно, что понятия переменных и параметров — относительные. Величины, которые были приняты параметрами (постоянными величинами) в одной модели, могут стать переменными в более детальной модели.

Для концентрации субстратов выписываются уравнения, учитывающие постоянный приток субстратов извне, их расходование в ходе ферментативной реакции, отток, пропорциональный концентрации субстрата, и диффузию:

$$\begin{aligned} \frac{\partial y_1}{\partial t} &= B_1 - \frac{A_1 y_1}{1+x_2^2} - y_1 + D_{y1} \frac{\partial^2 y_1}{\partial r^2}, \\ \frac{\partial y_2}{\partial t} &= B_2 - \frac{A_2 y_2}{1+x_1^2} - y_2 + D_{y2} \frac{\partial^2 y_2}{\partial r^2}. \end{aligned} \quad (19.11)$$

Уравнения (19.11) для каждого из субстратов учитывают приток ( $B$ ), потребление, пропорциональное концентрации субстрата и скорости прироста продукта, отток из сферы реакции ( $-y$ ) и диффузию.

В уравнениях для концентраций продуктов учтем, что скорость прироста каждого продукта пропорциональна концентрации соответствующего субстрата. Тогда, в отличие от уравнений (19.1), уравнения концентрации продуктов  $x_1, x_2$  принимают вид

$$\begin{aligned} \frac{\partial x_1}{\partial t} &= \frac{1}{\tau_0} \left( \frac{A_1 y_1}{1+x_2^2} - x_1 \right) + D_{x1} \frac{\partial^2 x_1}{\partial r^2}, \\ \frac{\partial x_2}{\partial t} &= \frac{1}{\tau_0} \left( \frac{A_2 y_2}{1+x_1^2} - x_2 \right) + D_{x2} \frac{\partial^2 x_2}{\partial r^2}. \end{aligned} \quad (19.12)$$

Для упрощения исследования будем считать, что  $A_1 = A_2 = A$ ,  $B_1 = B_2 = B$ . Уравнения (19.12) приводятся к виду уравнений (19.1) при условии, что  $L_1 = Ay_1$ ,  $L_2 = Ay_2$ . Кроме того, в уравнениях (19.12) предполагается, что характерные времена процессов, связанных с метаболизмом продуктов, существенно меньше времен процессов притока и оттока субстрата. При исследовании локальной системы, в соответствии с иерархией времен (лекция 6), уравнения для продуктов

(19.11) могут быть заменены алгебраическими. В зависимости от параметров  $A, B$  система (19.11), (19.12) может иметь одно или три гомогенных стационарных состояний. При достаточно больших скоростях притока субстрата в системе имеется три стационарных состояния, одно из которых симметричное, а два других — несимметричные. В некоторой области параметров, ширина которой убывает при уменьшении  $\tau_0$ , симметричное состояние теряет устойчивость и система приобретает триггерный характер. Это соответствует приобретению клеткой способности к дифференциации.

В тканях, клетки которых компетентны к дифференциации, возможно возникновение морфологических диссипативных структур. Область параметров, при которых возможны неоднородные в пространстве постоянные во времени распределения концентраций — диссипативные структуры, — зависит от соотношения коэффициентов диффузии основных метаболитов и соответствующих им субстратов и тем шире, чем меньше это отношение. При этом системы с более высоким уровнем метаболизма (большими значениями параметра  $A$ ) в системе (19.11)–(19.12) обладают более широкими в параметрическом смысле возможностями для образования неоднородных в пространстве структур.

Прохождение системы через бифуркацию седлового типа (см. лекцию 16) при переходе от одного к трем стационарным состояниям сопровождается возникновением неустойчивости в системе. Это соответствует тем моментам развития, когда система «выбирает» одну из возможностей; решающее значение здесь приобретает параметрическая регуляция, которая происходит под влиянием как генетической программы, так и условий внешней среды.

В морфогенезе характер конечной структуры определяется параметрами системы: интенсивностью метаболизма и соотношением коэффициентов диффузии основных метаболитов. Однако реализоваться структура может лишь при наличии малых (но конечных) неоднородностей в распределении метаболитов, при этом морфогенетические неоднородности возникают лишь в случае, когда имеет место глубокая дифференциация.

## Раскраска шкур животных

Модели, основанные на моделях типа реакция–диффузия, были успешно использованы для описания раскраски шкур животных [1, 7, 18]. Особенно много в этой области сделал один из крупнейших специалистов в области математической биологии XX столетия Джеймс Мюррей. Результаты этих работ описаны как в оригинальных статьях, так и в книгах издательства Шпрингер [8, 9, 10].

Наблюдаемая раскраска шкуры животного, например, зебры или леопарда (рис. 19.1), определяется распределениями химических веществ, которые закладываются на стадии эмбриогенеза в течение первых недель развития зародыша.



Рис. 19.1. Раскраска шкур диких животных: *a* — леопард *Pantera pardus* с детенышами; *б* — зебры (*Eguus grevye*).

При этом генетически детерминированные клетки — меланобласты — мигрируют к поверхности эмбриона и превращаются в специализированные пигментные клетки — меланоциты, которые располагаются в базальных слоях эпидермиса. Раскраска волосяного покрова определяется меланоцитами, приносящими в волосяные фолликулы меланин, который затем поступает в волосы и определяет их цвет. Независимо от биохимических и клеточных деталей процесса, для моделирования важно, что характерный размер цветочных неоднородностей был значительно больше размера одной клетки. Например, известно, что размер паттерна эмбриона, соответствующего будущему пятну на шкуре леопарда, составляет около 0.5 мм в диаметре, что составляет около 100 клеток.

Использованные Мюрреем [7, 8, 2000], Майнхардом [5, 6] и другими авторами модели построены по сходному принципу. Это модели тьюринговского типа, описывающие химическое взаимодействие двух веществ (морфогенов), способных к диффузии, причем коэффициенты диффузии сильно отличаются. Начиная с классических работ Гирера и Майнхардта [3, 2, 4], предполагается, что распределение морфогенов обеспечивает «позиционную информацию», необходимую для протекания процессов морфогенеза. В частности, концентрация морфогенов предопределяет цвет, в который будет окрашена в данном месте шкура животного.

Общий вид системы:

$$\begin{aligned} \frac{\partial A}{\partial t} &= F(A, B) + D_A \nabla^2 A, \\ \frac{\partial B}{\partial t} &= G(A, B) + D_B \nabla^2 B, \end{aligned} \quad (19.13)$$



Мюррей Джеймс (Murray James D., род. 1931) — английский, американский ученый, математик, биолог, крупнейший специалист в области математической биологии. Автор классических книг по математической биологии [8, 9, 10, 22, 23].

где  $F(A, B)$ ,  $G(A, B)$  — нелинейные функции, описывающие локальное взаимодействие компонентов  $A$  и  $B$  системы, оператор Лапласа  $\nabla^2$  описывает диффузию,  $D_A, D_B$  — коэффициенты диффузии, причем  $D_A < D_B$ .

В одной из первых работ по моделированию морфогенеза Гирер и Майнхардт [3] использовали подобную систему при построении модели дифференцировки клеток гидры.



Рис. 19.2. Гидра.

Гидра (*Hydra*) — простой хорошо изученный практически одномерный организм, представляющий собой цилиндр (туловище), с одной стороны которого находится подошва (нога), а с другой — голова со щупальцами (рис. 19.2). Процессы самоорганизации наблюдали в опытах по регенерации этого организма. Из сформировавшейся гидры вырезали морфологически однородные куски и помещали в питательную среду. Через двое суток из фрагментов регенерировали полноценные животные, причем у них воспроизводилась исходная ориентация от головы к подошве, что позволило говорить о позиционной дифференцировке клеток гидры. Были проделаны и более сложные опыты [17], которые указывали на наличие двух агентов — активатора образования «головы» и ингибитора, действующих противоположным образом в процессе формирования структуры. Ингибитор производится в той же области, что и активатор, но диффундирует на значительно большие расстояния.

Функции  $F(A, B)$ ,  $G(A, B)$  системы (19.13) в модели Гирера–Майнхардта имели вид

$$\begin{aligned} F(A, B) &= k_1 - k_2 A + \frac{k_3 A^2}{B}, \\ G(A, B) &= k_4 A^2 - k_5 B. \end{aligned} \quad (19.14)$$

Функция  $F(A, B)$ , описывающая локальную динамику концентрации активатора, имеет автокаталитический характер относительно  $A$  и убывает с ростом  $B$ . Результаты численного исследования показали, что модель демонстрирует хорошее качественное соответствие эксперименту в случае, когда ингибитора  $D_B$  намного превышает коэффициент диффузии активатора  $D_A$ . Впоследствии были найдены реальные биохимические факторы, которые активируют и подавляют формирование головы гидры. Но оказалось, что эти вещества не находятся в том химическом взаимодействии, которое диктуется моделью, а их коэффициенты диффузии близки по величине. Модель Гирера–Майнхардта не нашла прямого экспериментального подтверждения, но сыграла огромную роль в развитии математической биологии и стимулировала детальное экспериментальное изучение процессов морфогенеза гидры.

Дж. Мюррей в своих работах по моделированию раскраски шкур животных использовал систему, описывающую взаимодействие морфогенов как ферментативную реакцию с субстратным ингибированием. Такой вид записи функций  $F$ ,  $G$  был предложен Томасом [15] для описания реакций в системе ферментативных реакций взаимодействия для кислорода с ферментом уриказой. Выражения для функций, описывающих взаимодействие субстрата  $A$  и фермента  $B$  в модели Томаса следующие:

$$\begin{aligned} F(A, B) &= k_1 - k_2 A - H(A, B), \\ G(A, B) &= k_3 - k_4 B - H(A, B), \\ H(A, B) &= \frac{k_5 AB}{k_6 + k_7 A + k_8 A^2}. \end{aligned}$$

Функции  $F(A, B)$  и  $G(A, B)$  содержат члены, соответствующие постоянному притоку и оттоку из сферы реакции, скорость которого пропорциональна концентрации соответствующего реагента. Третье слагаемое описывает скорость образования фермент-субстратного комплекса, вид функции  $H$  отражает наличие субстратного ингибирования.

В дальнейшем такого типа функции использовались разными авторами для описания образования структур самой различной природы. Разумеется, для каждой конкретной реакции значения параметров будут различными — важно наличие нелинейной зависимости скорости от концентрации реагентов. Примеры большого числа таких моделей даны в книге [8].

В работах Мюррея по моделированию раскраски шкур животных использованы сходные уравнения. В качестве безразмерной системы дифференциальных уравнений использована система

$$\begin{aligned} \frac{\partial u}{\partial t} &= \gamma f(u, v) + \nabla^2 u, \\ \frac{\partial v}{\partial t} &= \gamma g(u, v) + d \nabla^2 v, \\ f(u, v) &= a - u - h(u, v), \\ g(u, v) &= \alpha (b - v) - h(u, v), \\ h(u, v) &= \frac{\rho uv}{1 + u + Ku^2}. \end{aligned} \quad (19.14)$$

Здесь  $u, v$  — безразмерные концентрации «морфогенов»,  $a, b, \alpha, \rho, K$  — положительные параметры. Коэффициент  $\gamma$  может быть истолкован с разной точки зрения [8]:

- 1) в одномерном случае  $\gamma^{1/2}$  пропорционально линейным размерам области, где происходят реакции. В двумерном случае коэффициент  $\gamma$  пропорционален площади такой области;
- 2)  $\gamma$  отражает относительный вклад биохимической реакции в процессы изменения концентрации переменных (по сравнению с диффузией);
- 3) увеличение  $\gamma$  эквивалентно уменьшению отношения коэффициентов диффузии  $d$ .

На модели (19.14) были проведены многочисленные компьютерные эксперименты, которые позволили описать пятнистую и полосатую окраску животных. Предполагали, что шкура млекопитающего представляет собой замкнутую поверхность с периодическими граничными условиями. Начальные условия задавали как возмущения относительно значений, соответствующих гомогенному стационарному состоянию. Для системы на плоскости проводили серии компьютерных экспериментов для разных форм поверхности и значений параметров системы. При этом получали паттерны раскраски, очень похожие на наблюдаемые в природе (рис. 19.2, 19.3).

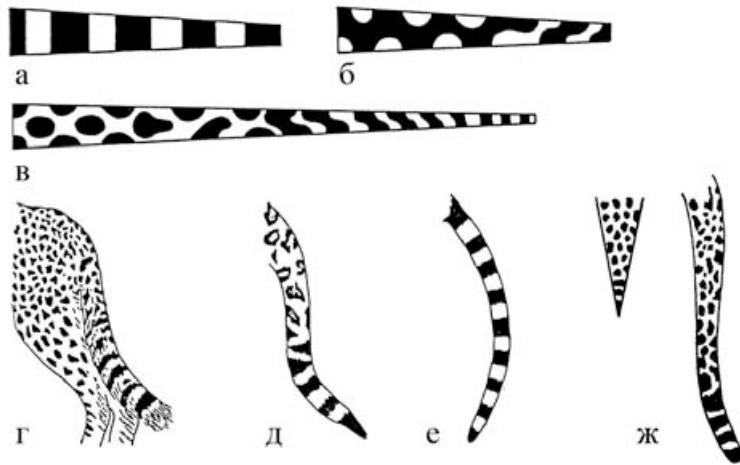


Рис. 19.2. Примеры моделирования раскраски хвоста леопарда. (а, б) Темная раскраска соответствует превышению концентрации морфогена  $u$  над стационарным значением. Значения параметров:  $a = 92, b = 64, \alpha = 1.5, \rho = 18.5, K = 0.1$ . Стационарное состояние:  $\bar{u} = 10, \bar{v} = 9$ . Для одной и той же геометрии системы в случае (а)  $\gamma = 9$  — полосы, (б)  $\gamma = 15$  — пятна, (в)  $\gamma = 2.5$ , рассмотрен более длинный домен, хорошо видно, как пятна переходят в полосы, здесь темным пятнам соответствует  $u < \bar{u}$ , (г) раскраска гепарда (*Acinonyx jubatus*), (д) хвост ягуара (*Pantera onca*), (е) хвосты взрослого леопарда, на кончике хвоста пятна переходят в полосы [8].



Рис. 19.3. (а) Формирование полос в основании ноги зебры; (б) результаты моделирования [8].

В ходе компьютерных экспериментов с двумерной моделью было показано, что характер геометрии рассматриваемой области ограничивает типы возможных пространственных структур. Когда плоскость узкая, могут существовать только простые полосы, по существу структура одномерная. Для того чтобы возникли пятна, необходима область, имеющая достаточно большую длину и ширину (рис. 19.2). Модель позволяет воспроизвести структуры в области более сложной геометрии (сопряжение ноги и туловища) и выявить общие закономерности окраски. В книгах Дж. Мюррея [8, 10, 23] приведены теоретические обоснования и многочисленные примеры моделирования раскраски шкур различных животных, крыльев бабочек, а в книге Майнхардта — примеры трехмерного моделирования форм ракушек [5].

В последующие годы были разработаны модели, учитывающие механическую деформацию (растяжение) эпителиального пласта клеток [19], модели возникновения структур в ансамблях мезинхимальных клеток — формирование зачатков перьев у птиц, формирования скелета конечностей и др. [11, 8, 9].

### Модели агрегации амёб. Роль хемотаксиса

Сложные пространственные структуры могут возникать в сообществах организмов, например, микроводорослей. Хорошо известно явление образования пятен фитопланктона в океане. В колониях бактерий и амёб могут формироваться весьма сложные правильные структуры. Было показано, что важным условием возникновения структур является наличие *хемотаксиса* — способности клеток выбирать направление своего движения в зависимости от градиентов химических веществ. Принципиальный механизм формирования таких структур заключается в том, что однородное распределение активных (делящихся и подвижных) клеток теряет устойчивость при достижении клетками некоторой пороговой плотности вследствие хемотаксиса по отношению к аттрактанту, выделяемому в среду самими клетками. Фронт растущей колонии начинает двигаться. Позади фронта



**Полежаев Андрей Александрович** — российский физик, биофизик, специалист в области математического моделирования процессов самоорганизации в физических, химических и биологических системах.

клетки переходят в пассивное состояние из-за большой локальной плотности и малой концентрации субстрата.

Классическим примером самоорганизующейся системы являются коллективные слизевики *Dictyostelium discoideum*. В условиях голодания популяции этих слизевиков агрегируют благодаря волнам цАМФ в среде, создаваемой самими клетками. В момент прохождения фронта волны мимо клетки, эта клетка перемещается по градиенту концентрации цАМФ, т. е. в направлении, противоположном движению волны. В результате слизевики собираются в компактный агрегат в центре, из которого исходят волны аттрактанта. Рассмотрим одну из моделей этого процесса [14, 12]. Модель содержит три переменных: концентрацию хемоаттрактанта цАМФ —  $v$ , концентрацию рецепторов  $g$  и концентрацию клеток  $u$ .

$$\frac{\partial v}{\partial t} = \gamma u \left( g \frac{v^2 + A^2}{v^2 + 1} - \delta v \right) + D_v \Delta v,$$

$$\frac{\partial g}{\partial t} = B - (1 + H v) g, \quad (19.15)$$

$$\frac{\partial u}{\partial t} = D_u \Delta u - \nabla \cdot \left( \chi (g - g_0)^4 u \nabla v \right).$$

Первое уравнение модели описывает локальное изменение концентрации цАМФ, пропорциональное количеству клеток и нелинейной функции, состоящей из двух слагаемых. Первое слагаемое (прирост) нелинейно зависит от  $v$  и пропорционально числу цАМФ рецепторов  $g$ , второе слагаемое (отток) пропорционально  $v$ . Подробно формулировка модели изложена в работе [14]. Последний член этого уравнения описывает диффузию цАМФ.

Второе уравнение описывает эволюцию во времени доли активных рецепторов  $g$  на поверхности клетки в зависимости от концентрации цАМФ. Последнее уравнение описывает пространственное перераспределение слизевиков  $u$  и содержит два члена, соответствующие случайному блужданию клеток и их движению по градиенту цАМФ. Результат численного исследования модели (4) показан на рис. 19.4.

Уравнения модели (19.15) можно условно разбить на две подсистемы. Первые два описывают химическую активную среду, в которой возникают автоволновые структуры, спиральные или кольцевые, в зависимости от величины и пространственного распределения плотности клеток, при этом плотность клеток, по сути, является управляющим параметром для химической подсистемы. В свою очередь волны цАМФ приводят к пространственному перераспределению слизевиков. Таким образом, имеется обратная связь между свойствами активной среды, определяемыми плотностью клеток, и возникающими в ней структурами.

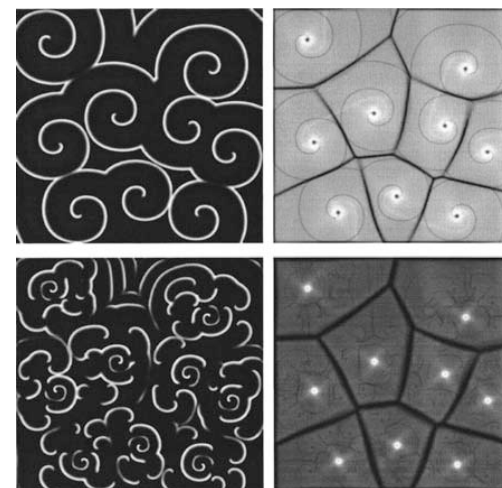


Рис. 19.4. Результаты численного счета для модели (19.15). Верхний ряд рисунков соответствует начальному, а нижний — конечному этапам агрегации. Слева показана концентрация цАМФ, а справа — плотность слизевиков [24].

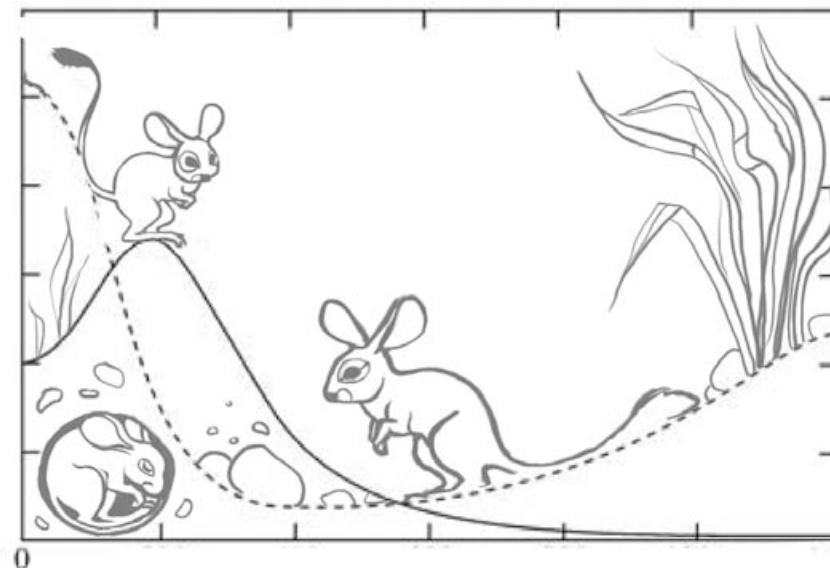
Механизм агрегации амёб *D. discoideum* отличается от классического тьюринговского механизма структурообразования, в соответствии с которым были построены предыдущие модели. В обоих случаях формируется активная химическая среда, описываемая уравнениями реакционно-диффузионного типа, однако в тьюринговских моделях в этой среде возникают стационарные диссипативные структуры, а во втором случае — спиральные или концентрические волны. В моделях Тьюринга химическая разметка среды приводит к дифференцировке клеток без их пространственного перемещения, а в случае амёб *D. discoideum* — к направленному движению клеток вследствие хемотаксиса.

## Литература к лекции 19

1. Bard J. B. A model for generating aspects of zebra and other mammalian coat patterns. *J. Theor. Biol.* 93(2): 363–385, 1981.
2. Gierer A. Generation of biological patterns and form: Some physical, mathematical and logical aspects. *Prog. Biophys. Molec. Biol.* 37: 1–47, 1981.
3. Gierer A. and Meinhardt H. A theory of biological pattern formation. *Kybernetik* 12(1): 30–39, 1972.
4. Meinhardt H. Models of biological pattern formation. London, Academic Press, 1982.
5. Meinhardt H. The algorithmic beauty of sea shells. Berlin, Springer, 1995.
6. Meinhardt H. Beyond spots and stripes: Generation of more complex patterns and modifications and additions of the basic reaction. In: Maini P. K., Othmer H. G.,

- Santosa F., Keel M. (Eds.) *Mathematical models for biological pattern formation*, pp. 143–164. N.Y., Springer, 2000.
7. Murray J. D. A pre-pattern formation mechanism for animal coat marking. *J. Theor. Biol.* 88(1): 161–199, 1981.
  8. Murray J. D. *Mathematical biology*. Berlin, Springer, 1993.
  9. Murray J. D. *Mathematical biology: I. Introduction*. N.Y., Springer, 2002.
  10. Murray J. D. *Mathematical biology: II. Spatial models and biomedical applications*. N.Y., Springer, 2003.
  11. Oster G. F., Murray J. D., Harris A.K. Mechanical aspects of mesenchymal morphogenesis. *J. Embryol. Exp. Morphol.* 78: 83–125, 1983.
  12. Polezhaev A. A., Hilgardt C., Mair T., Müller S. C. Transition from an excitable to an oscillatory state in *Dictyostelium discoideum*. *Syst. Biol. (Stevenage)* 152(2), 75–79, 2005.
  13. Polezhaev A. A., Pashkov R. A., Lobanov A. I., Petrov I. B. Spatial patterns formed by chemotactic bacteria *Escherichia coli*. *Int. J. Dev. Biol.* 50(2–3): 309–314, 2006.
  14. Polezhaev A. A., Zykov V. S., Müller S. C. Destabilization of cell aggregation under nonstationary conditions. *Phys. Rev. E* 58(5): 6328–6332, 1998.
  15. Thomas D. Artificial enzyme membranes, transport, memory, and oscillatory phenomena. In: Thomas D., Kernevez J.-P. (Eds.) *Analysis and control of immobilized enzyme systems*, pp. 115–150. Berlin, Springer, 1975.
  16. Turing A. M. The chemical basis of the morphogenesis. *Phil. Trans. R. Soc. London B* 237: 37–71, 1952.
  17. Webster G. and Wolpert L. Studies on pattern regulation in hydra. *J. Embryol. Exp. Morphol.* 16(1): 91–104, 1966.
  18. Young D.A. A local activator–inhibitor model of vertebrate skin patterns. *Math. Biosci.* 72: 51–58, 1984.
  19. Белинцев Б. Н., Белоусов Л. В. Модель эпителиальных морфогенезов на основе упругих сил и контактной поляризации клеток. *Онтогенез* 16(5): 437–449, 1985.
  20. Гурвич А. Г. Теория биологического поля. М., Советская наука, 1944.
  21. Дриш Г. Витализм, его история и система. М., Наука, 1915.
  22. Мюррей Дж. Математическая биология: Том I: Введение. М.–Ижевск, ИКИ–РХД, 2009.
  23. Мюррей Дж. Математическая биология: Том II: Пространственные модели и биомедицинские приложения. М.–Ижевск, ИКИ–РХД, 2010.
  24. Полежаев А. А. Механизмы биологического морфогенеза. В кн.: Ризниченко Г. Ю., Рубин А. Б. (Ред.) *Динамические модели процессов в клетках и субклеточных наноструктурах*, с. 337–355. М.–Ижевск, ИКИ–РХД, 2010.
  25. Романовский Ю. М., Степанова Н. В., Чернавский Д. С. *Математическая биофизика*. М., Наука, 1984.
  26. Романовский Ю. М., Степанова Н. В., Чернавский Д. С. *Математическое моделирование в биофизике: Введение в теоретическую биофизику*. М.–Ижевск, ИКИ–РХД, 2004.
  27. Соляник Г. И., Чернавский Д. С. Математические модели морфогенеза: *Препринт ФИАН* 8, 1980.

## ПРОСТРАНСТВЕННО-ВРЕМЕННЫЕ МОДЕЛИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ВИДОВ





*Волна бегства и погони. Экологические диссипативные структуры. Пространственный хаос в моделях хищник–жертва. Модели типа реакция–диффузия–адвекция. Описание трофотаксиса адвективным ускорением. Разрешение парадокса биологического контроля.*

Структура и климатические условия ареалов, в которых обитают животные и растения разных видов, играет первостепенную роль в динамике численности и географическом распространении этих видов. Не менее важную роль играют типы взаимодействий между видами и характер подвижности особей. Часто можно полагать перемещения особей случайными (типа броуновского движения) и описывать их с помощью уравнений диффузии. При этом предполагается, что скорость перемещения особей определенного вида пропорциональна градиенту концентрации особей этого вида (закон Фика, лекция 13). Однако, как правило, кроме случайных перемещений, присутствует направленное движение — положительный или отрицательный *таксис*. Скорость перемещения в этом случае определяется не только концентрацией данного вида, но и градиентом важного для данного вида фактора — например, пищи или света. Для системы хищник–жертва в роли пищи выступают особи вида-жертвы. В большом количестве случаев справедливо предположение о том, что скорость перемещения одного вида-хищника определяется градиентом концентрации другого вида-жертвы. Это означает, что коэффициент диффузии одной переменной системы зависит от концентрации другой переменной. В этом случае говорят о *кросс-диффузии*. Часто перемещения связаны с направленным движением среды, в которой находятся особи того или иного вида — например, приливами или течениями, если речь идет о водной среде. Еще одна возможность — зависимость не скорости, а ускорения движения хищников от градиента плотности жертв. Такая зависимость проявляется, когда движение определяется поведенческими реакциями и формирование скоплений особей происходит на значительно более коротких временах, чем характерное время воспроизводства популяции. Все эти явления могут быть описаны с помощью уравнений в частных производных. В данной лекции мы рассмотрим модели некоторых из этих процессов.

### **Волна бегства и погони**

Рассмотрим простейшую вольтерровскую модель хищник–жертва (лекции 5, 9). Для простоты будем считать, что миграция как хищников, так и жертв носит характер случайных блужданий (типа диффузии). Тогда поведение системы можно описать при помощи дифференциальных уравнений параболического типа:

$$\begin{aligned}\frac{\partial x_1}{\partial t} &= c_1 x_1 - a_{12} x_1 x_2 + \frac{D_1 \partial^2 x_1}{\partial r^2}, \\ \frac{\partial x_2}{\partial t} &= a_{21} x_{21} x_2 - c_2 x_2 + \frac{D_2 \partial^2 x_2}{\partial r^2}.\end{aligned}\tag{20.1}$$

Здесь  $x_1, x_2$  — плотность популяций жертв и хищников,  $D_1, D_2$  — соответствующие коэффициенты «диффузии». Поведение переменных в каждой точке пространства определяется двумя типами процессов: взаимодействием компонентов и их пространственным перемещением.

Периодические и асимптотические решения системы (20.1) были изучены Чоу и Тамом [3]. Рассмотрение колебаний малой амплитуды и колебаний вблизи стационарного состояния без ограничений амплитуды показало, что система уравнений Вольтерра хищник–жертва для двух популяций в ограниченном ареале имеет периодические пространственно однородные решения, т. е. в такой замкнутой системе наличие миграции не приводит к качественно новым эффектам. Если же ареал не является ограниченным, в системе могут возникать решения в виде движущихся волн.

Решение задачи упрощается, если считать, что задача одномерна, и принять  $D_1 = 0$  (т. е. миграция жертв отсутствует). Этот случай соответствует реальной ситуации, когда подвижность жертв существенно меньше подвижности хищников.

Вводя новые переменные

$$\varphi_1 = \frac{-c_2 x_1}{a_{21}}, \quad \varphi_2 = \frac{c_1 x_2}{a_{12}}, \quad (20.2)$$

уравнения (20.1) можно записать в виде

$$\frac{\partial \varphi_1}{\partial t} = c_1 \varphi_1 (1 - \varphi_2), \quad (20.3)$$

$$\frac{\partial \varphi_2}{\partial t} = \frac{D_2 \partial^2 \varphi_2}{\partial r^2} + c_2 \varphi_2 (\varphi_1 - 1). \quad (20.4)$$

Здесь  $r$  — пространственная переменная. Интегрируя уравнение (20.3), находим

$$\varphi_1(t, r) = f_1(r) \exp\left\{c_1 t - c_1 \int_0^t \varphi_2(\tau, r) d\tau\right\}, \quad (20.5)$$

где  $f_1(r)$  — начальное распределение жертв.

Можно найти асимптотическое решение системы уравнений (20.3), (20.4) в виде волны, распространяющейся со скоростью  $v$ , введя автомодельную переменную, как это было сделано в лекции 15. Точное решение получено при помощи численного эксперимента. На рис. 20.1 представлено распределение плотностей популяции жертв  $\varphi_1$  и хищников  $\varphi_2$  в фиксированный момент времени — «волну погони и бегства», как называли ее Чоу и Там. Рис. 20.2 иллюстрирует формирование волны хищника в различные моменты времени в случае малой подвижности жертв.

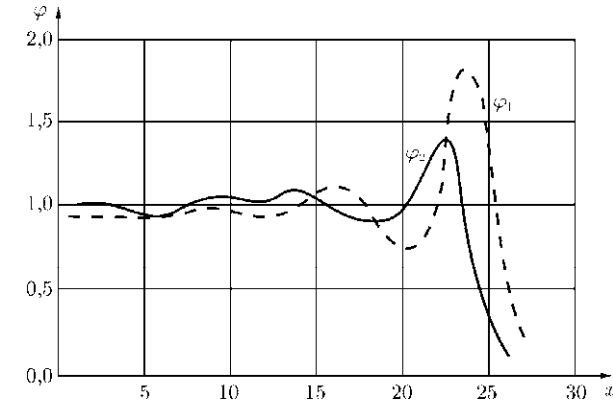


Рис. 20.1. Распределение плотности популяции хищников ( $\varphi_2$ ) и жертв ( $\varphi_1$ ) в пространстве (переменная  $x$ ) [3].

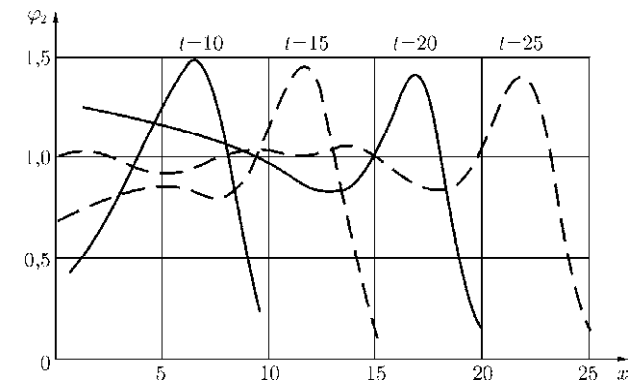


Рис. 20.2. Распределение плотности популяции хищников ( $\varphi_2$ ) в пространстве ( $x$ ) в различные моменты времени в случае малой подвижности жертв — «волна погони» [3].

### Экологические диссипативные структуры

Особое внимание в математической экологии привлекают стационарные пространственно неоднородные распределения — диссипативные структуры, которые можно сопоставить с «пятнами жизни» в природе. Рассмотрим возникновение диссипативных структур — пространственно неоднородных стационарных распределений численности в системе хищник–жертва в случае, когда подвижность хищников значительно превосходит подвижность жертв.



**Белотолов Николай Вадимович** — профессор Московского физико-технического института, специалист в области математического моделирования в экологии, глобального моделирования.

Это предположение соответствует условию возникновения диссипативных структур в двухкомпонентных системах типа реакция–диффузия, когда коэффициенты диффузии сильно отличаются. Для двух уравнений общего вида в системе с линейной диффузией это условие было получено в пионерской работе Тьюринга ([12], см. лекцию 16). Для уравнений популяционной динамики впервые эти условия сформулированы в работе [10].

Линейный анализ устойчивости гомогенного стационарного состояния для системы двух взаимодействующих видов с диффузией проведен в работе [16]. Рассматривается система уравнений, в которых взаимодействие видов в каждой точке пространства описывается уравнениями типа

$$\begin{aligned} \frac{\partial z_1}{\partial t} &= f(z_1) - F(z_1, z_2) + \frac{D_1 \partial^2 z}{\partial r^2}, \\ \frac{\partial z^2}{\partial t} &= \Phi(z_1, z_2) + \frac{D_2 \partial^2 z}{\partial r^2} \end{aligned} \quad (20.12)$$

на одномерном отрезке длины  $l$  с граничными условиями непроницаемости на торцах (замкнутость системы) и постоянства концентраций обоих видов. Получены условия сохранения и потери устойчивости стационарного однородного решения, а также зависимость от параметров вида решения, возникающего после потери устойчивости. Исследование проведено для классов экологических моделей, которые учитывают различные типы взаимодействия между видами: конкуренция, мутуализм, хищник–жертва.

Рассмотрим вопрос о том, к каким пространственным неоднородностям может привести учет подвижности особей в системах, представляющих частный случай системы (20.12). В первую очередь нас будет интересовать вопрос о связи между автоколебательными режимами в локальных системах и стационарными диссипативными структурами в распределительных системах. Следуя Базыкину и Маркману [15], рассмотрим одну из простейших модификаций системы Вольтерра, имеющую предельный цикл, компоненты которой (жертва и хищник) могут мигрировать (по типу диффузии) вдоль координаты  $r$ :

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= ax^2 \frac{k-x}{k} - bxy + \frac{D_x \partial^2 x}{\partial r^2}, \\ \frac{dy}{dt} &= -cy + dxy + \frac{D_y \partial^2 y}{\partial r^2}. \end{aligned} \quad (20.13)$$

В этой модели сохранены все предпосылки классической системы Вольтерра, за исключением тех, которые относятся к члену, описывающему динамику жертвы

в отсутствие хищника. Структура этого члена в модели (20.13) отражает два обстоятельства:

- 1) при малых плотностях популяции для видов, размножающихся половым путем, скорость роста пропорциональна частоте контактов между особями, т. е. квадрату плотности популяции;
- 2) существует устойчивая стационарная плотность популяции жертв в отсутствие хищника, определяемая уровнем доступных ресурсов.

Сделаем замену переменных

$$x = \frac{cu}{d}, \quad y = \frac{acv}{bd}, \quad t = \frac{d\tau}{ac}$$

и введем обозначения  $\beta = \frac{c}{dk}$ ,  $\gamma = \frac{d}{c}$ .

При этом система (20.13) будет приведена к виду

$$\begin{aligned} \frac{du}{d\tau} &= u^2(1 - \beta u) - uv + \frac{D_u \partial^2 u}{\partial r^2}, \\ \frac{dv}{d\tau} &= -\gamma v(1 - u) + \frac{D_v \partial^2 v}{\partial r^2}. \end{aligned} \quad (20.14)$$

Система (20.14) имеет три гомогенных стационарных состояния:

$$(A) \quad u = v = 0;$$

$$(B) \quad u = \frac{1}{\beta}, \quad v = 0;$$

$$(B) \quad u = 1, \quad v = 1 - \beta. \quad (20.15)$$

Нетрудно показать, что состояние равновесия  $A$  — всегда седло,  $B$  — устойчивый узел при  $\beta > 1$  и седло при  $\beta < 1$ . Состояние  $C$  находится в первом квадранте лишь при  $\beta < 1$ , причем устойчиво при  $\beta > 1/2$  и неустойчиво при  $\beta < 1/2$ . В этом случае в точечной системе имеется предельный цикл (автоколебательный режим).

Если кинетические уравнения локальной системы имеют решением устойчивый автоколебательный режим, то в соответствующей распределенной системе в случае сильно различающихся коэффициентов диффузии (что соответствует практически полному перемешиванию системы в целом по одной компоненте и слабой диффузии по другой) может возникать устойчивое стационарное периодическое по пространству распределение концентраций (диссипативная структура).

Система (20.14) была исследована в численном эксперименте при следующих значениях параметров:  $\gamma = 1$ ,  $\beta = 0.4$  (что соответствует устойчивым автоколебаниям в точечной системе),  $D_u = 0.01$ ,  $D_v = 10$ . Поведение системы исследовали на кольце единичной длины. Природными аналогами кольцевых ареалов могут служить береговые линии прудов и озер, уровни постоянной высоты вокруг горных систем и отдельных гор, полярные области и т. п. Были обнаружены два класса начальных условий.

При начальных условиях первого класса в системе устанавливался однородный по пространству, автоколебательный по времени режим, соответствующий устойчивому предельному циклу точечной системы (рис. 20.3).

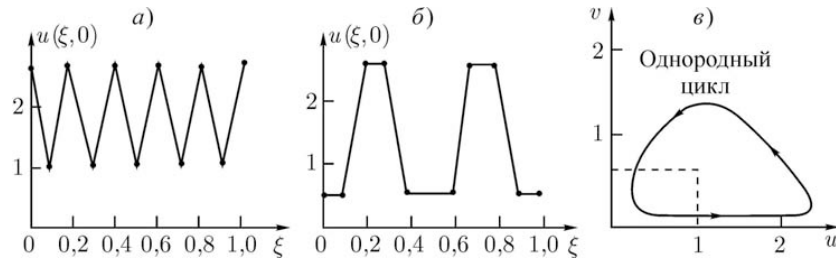


Рис. 20.3. Некоторые начальные распределения плотности популяции жертвы (а, б), приводящие к синхронным однородным колебаниям по всему кольцевому ареалу (в) [15].

При начальных условиях второго класса в системе со временем устанавливалась диссипативная структура, т. е. устойчивое во времени и периодическое распределение концентраций (рис. 20.4).

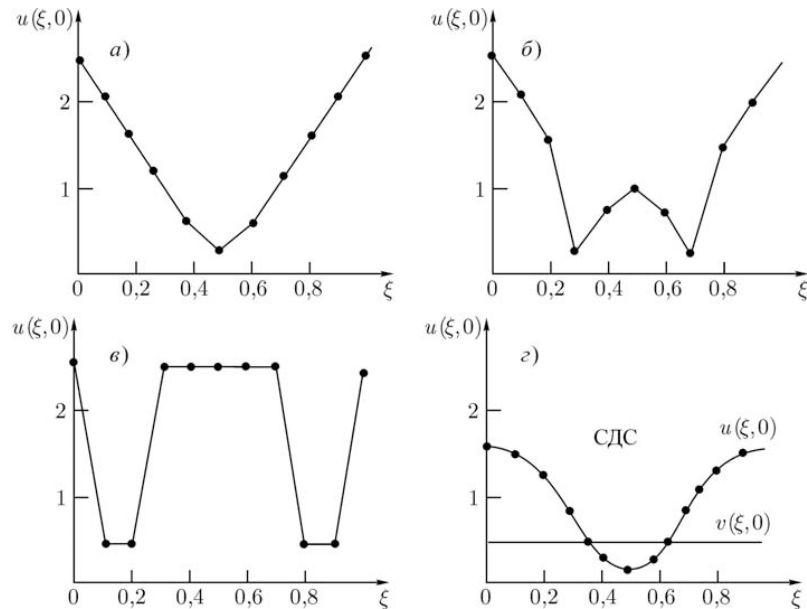


Рис. 20.4. Некоторые из начальных распределений плотности популяции жертв (а, б, в), приводящие к установлению стационарной диссипативной структуры (г) [15].

Концентрация медленно мигрирующих жертв  $u$  в разных точках пространства отличается более чем на порядок. В то же время пространственное распределение быстро мигрирующей компоненты (хищника  $v$ ) близко к однородному. Действительно, при коэффициенте диффузии  $D_v = 0$  кольцо единичной длины «с точки зрения хищника» является почти точечной системой, в которой непрерывно происходит полное перемешивание. Значения концентрации  $v$  в распределенной системе при этом близки к значениям концентраций в точке неустойчивого равновесия локальной системы. Таким образом, здесь можно говорить о диффузионной стабилизации неустойчивого равновесия.

Полученные результаты могут иметь следующую биологическую интерпретацию. Пусть имеется «однородный лес», в котором живут «волки» и «зайцы». Если лес маленький (и волки и зайцы за жизнь успевают избегать его вдоль и поперек), то они могут сосуществовать лишь в автоколебательном режиме.

Рассмотрим теперь пространственно однородный лес (ленточный бор), в котором условия существования те же, что и ранее, за исключением того, что зайцы ленивые и живут довольно оседло, тогда как волки рыщут по всему лесу. Оказывается, что в такой ситуации возможны два исхода: либо по-прежнему происходят синхронные колебания численности по всему лесу, либо численность волков стабилизируется и одинакова по всему лесу, а зайцев на одном конце постоянно очень много (примерно столько, сколько их бывает на пике численности в колебательном режиме), а на другом конце леса всегда очень мало, хотя условия обитания по всему лесу одинаковы. Такая картина есть утрированная форма реально наблюдаемого пятнистого заселения однородной территории.

### Пространственный хаос в моделях хищник-жертва

Рассмотрение пространственных моделей показывает, что в системах с двумя переменными и достаточно простой локальной кинетикой возникают сложные пространственно-временные режимы, при этом локальные элементы начинают демонстрировать сложное поведение, в том числе квазистохастическое.

Из теории динамических систем известно, что в двухкомпонентных системах возможны аттракторы двух типов: устойчивые особые точки (стационарные концентрации) и предельные циклы (колебания переменных с постоянной амплитудой и периодом). Стохастические аттракторы возникают в системах, размерность которых не менее трех (лекция 10). Если же рассматривать систему в пространстве, то уже в двухкомпонентной системе могут наблюдаться квазистохастические режимы и другие сложные типы поведения.

Введение в рассмотрение пространственного распределения ведет к усложнению паттернов динамического поведения. Причина этого, с математической точки зрения, заключается в том, что рассмотрение системы в частных производных эквивалентно рассмотрению бесконечномерной системы обыкновенных дифференциальных уравнений.

При переходе к распределенной системе усложняется и удлиняется переходный процесс, включая в себя «квазистационарные стадии». Для моделей популяционной динамики такой переходной процесс иногда длится в течение сотен и тысяч поколений [18]. В этом случае при оценке адекватности модели следует оценивать соответствие с поведением натуральных популяций модельного переходного процесса, а не стационарного режима. Действительно, когда речь идет о временах в тысячу поколений, трудно говорить о том, что мы действительно наблюдаем стационарный режим (если речь не идет о микробных популяциях в биореакторе). В течение такого длительного периода параметры системы наверняка претерпят изменения.

Одним из наиболее интересных результатов исследования пространственно распределенных моделей типа хищник–жертва является рождение квазистохастических пространственно неоднородных режимов в системах из двух уравнений с нелинейной динамикой [9].

Выше мы рассмотрели возникновение диссипативных структур в системе, когда подвижность жертв и хищников сильно различается. Очевидно, что о сильно отличающихся подвижностях можно говорить, например, когда жертвами (пищей) являются растения, а хищниками — животные. В случае, когда и хищники и жертвы — животные (например, классические зайцы и волки), трудно обосновать тезис об их сильно отличающейся подвижности. Для описания неоднородных в пространстве структур в этом случае авторы обычно прибегают к усложнению модели: либо к введению дополнительных переменных, либо к введению нелинейной диффузии, т. е. зависимости подвижности особей от плотности популяции, либо к другим предположениям.

Исследование системы хищник–жертва из двух уравнений с линейной диффузией, описывающих взаимодействие зоопланктона и фитопланктона, однако, показывает, что в такой системе возможно возникновение «пространственного хаоса» — то есть неперiodических по пространству стабильных во времени распределений, так же как и нерегулярных колебаний.

Рассмотрим уравнения, описывающие в общем виде взаимодействие двух видов с учетом возможности перемещения каждого из видов вдоль координаты  $x$  (одномерный случай):

$$\begin{aligned} \frac{\partial u}{\partial t} &= D_u \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + f(u, v), \\ \frac{\partial v}{\partial t} &= D_v \frac{\partial^2 v}{\partial x^2} + g(u, v). \end{aligned} \quad (20.16.)$$

Здесь  $v, u$  — плотности жертвы и хищника в одномерном  $1-D$  пространстве с координатой  $x$  в момент времени  $t$ . Функции  $f(u, v)$  и  $g(u, v)$  описывают локальную кинетику взаимодействия двух видов.

Функции локальных взаимодействий рассмотрим в той форме, как это было предложено Колмогоровым, Розенцвейгом и Макартуром (формулы (9.12), (9.15):

$$\begin{aligned} f(u, v) &= P(u) - E(u, v), \\ g(u, v) &= kE(u, v) - \mu v. \end{aligned} \quad (20.17)$$

Для описания роста жертвы в отсутствие хищника выбрана логистическая функция:

$$P(u) = \left( \frac{a}{K_1} \right) u (K_1 - u). \quad (20.18)$$

Здесь  $K_1$  — емкость экологической ниши,  $a$  — собственная скорость роста популяции жертв.

При описании взаимодействия хищник–жертва предполагается, что имеет место насыщение по субстрату (концентрации жертв). Функция  $E(u, v)$  может быть выражена в виде формулы Моно (лекция 11, см. также формулу (9.17)):

$$E(u, v) = \gamma \frac{u}{u + h} v, \quad (20.19)$$

где  $\gamma$  — константа скорости роста хищников,  $h$  — плотность жертв, при которой плотность хищников равна половине насыщающей величины  $K_1$ .

Второй, часто применяемый вид формулы, описывающий насыщение, — формула Иевлева:

$$E(u, v) = \gamma_1 (1 - \exp\{-\alpha v\}), \quad (20.20)$$

где  $\gamma_1, \alpha$  — константы.

Следуя результатам [9], здесь мы остановимся на рассмотрении случая, когда подвижности (коэффициенты диффузии) обоих видов равны. Следовательно, условия неустойчивости Тьюринга не имеют места. В безразмерных переменных система уравнений (20.17)–(20.19.) принимает вид

$$\begin{aligned} \frac{\partial u}{\partial t} &= \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + u(1-u) - \frac{u}{u+H} v, \\ \frac{\partial v}{\partial t} &= \frac{\partial^2 v}{\partial x^2} + k \frac{u}{u+H} v - mv, \end{aligned} \quad (20.21)$$

с безразмерными переменными:  $t' = ta, \quad x' = x(a/D)^{1/2}, \quad u' = u/K_1, \quad v' = v\gamma/(K_1 a)$ . Штрихи у новых безразмерных переменных в (20.21) опущены;  $k = k\gamma/a, \quad m = \mu/a, \quad H = h/K_1$  — безразмерные параметры.

В первую очередь рассмотрим свойства локальной системы, не содержащей диффузионных членов. Как частный слу-



**Малхов Хорст** (Malchow Horst, род. 1953) — немецкий ученый, профессор Университета Оснабрюкке, специалист в области процессов самоорганизации в химических, биологических, экологических системах.

чай рассмотренной нами в лекции 9 модели Колмогорова, система имеет три стационарных решения:

$$\begin{aligned} \bar{u}_1 &= 0, & \bar{v}_1 &= 0, \\ \bar{u}_2 &= 1, & \bar{v}_2 &= 0, \\ \bar{u}_3 &= \frac{pH}{1-p}, & \bar{v}_3 &= (1-\bar{u}_3)(H+\bar{u}_3), \end{aligned}$$

здесь  $p = m/k$ .

Точка  $(0, 0)$  всегда представляет собой седло. Точка  $(1, 0)$  является или седлом (для  $H < (1-p)/p$ ), или устойчивым фокусом. В первом случае третье нетривиальное стационарное решение лежит в положительном квадранте.

Вид фазового портрета определяется, в основном, параметрами  $H$  (плотность жертв, при которой плотность хищников составляет половину от насыщающей) и  $p = m/k$  (отношение коэффициента смертности хищника к его собственной константе скорости роста).

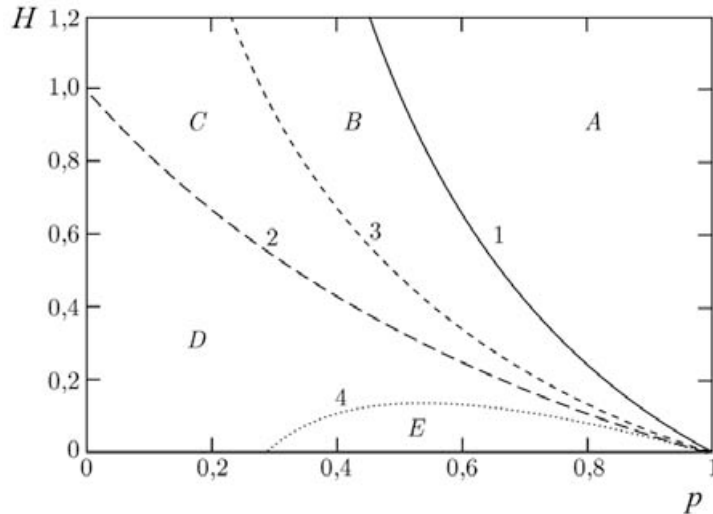


Рис. 20.5. Бифуркационная диаграмма для системы (20.21) на плоскости параметров  $(p, H)$  [9].

На рис. 20.5 представлен параметрический портрет системы. Область  $A$  соответствует фазовому портрету, приведенному на рис. 20.3в. Здесь единственным аттрактором является узел  $(1, 0)$ . В области  $B$  нетривиальное стационарное решение представляет собой устойчивый узел (рис. 20.3г), в области  $C$  — ус-

тойчивый фокус (рис. 9.6а, лекция 9). Области  $D$  и  $E$  соответствуют случаям, когда особая точка  $(\bar{u}_3, \bar{v}_3)$  представляет собой неустойчивый фокус или неустойчивый узел, окруженный предельным циклом (рис. 9.6б), который рождается в результате бифуркации Хопфа при пересечении системой линии 2 на параметрической диаграмме рис. 20.3.

Расчеты показывают, что положение кривых 1 и 2 не зависит от значений параметра  $k$ . Для представления функции взаимодействия хищника и жертвы в форме Иевлева (20.20) параметрическая диаграмма имеет сходный характер.

Рассмотрим теперь распределенную систему (20.21). Для определенности выбраны граничные условия непроницаемости границ (нулевых потоков на границах). Пусть в начальный момент времени виды распределены по ареалу гомогенно и их значения близки к стационарному нетривиальному значению  $(\bar{u}_3, \bar{v}_3)$  в области значений параметров, соответствующей неустойчивой особой точке. Аттрактором локальной системы при этих значениях параметров является предельный цикл. Таким образом, гомогенное решение представляет собой синхронные колебания численностей по всему ареалу.

Зададим линейные возмущения:

$$\begin{aligned} u(x, t) &= u_3, \\ v(x, 0) &= v_3 + [\varepsilon(x - x_0) + \delta]. \end{aligned} \quad (20.22)$$

Очевидно, что при  $\varepsilon > 0$  начальное возмущение в разных точках ареала оказывается различным.

Численный анализ показывает, что динамика системы существенно зависит от типа возмущений (значений параметров в формуле (20.22)). Так, для значений параметров возмущений  $\delta = 0.01$ ,  $\varepsilon = 0.0004$ ,  $x_0 = 0$  наблюдаются колебательные изменения переменных в каждой точке (что соответствует фазовому портрету локальной системы) и бегущие по пространству волны (рис. 20.6). При этом, очевидно, амплитуда колебаний переменной в каждой точке разная.

Иная ситуация складывается, если внутри рассматриваемого ареала имеется точка, в которой локальная система оказывается непосредственно в неустойчивой особой точке:  $v(x^*, 0) = v_3$ . Эта точка является источником хаотических изменений численности. На рис. 20.7 показано развитие процесса в пространстве для значений параметров начального возмущения:  $\delta = 0$ ,  $\varepsilon = 0.004$ ,  $x_0 = 200$ . Общая длина системы — 1200. Рисунок 20.7а демонстрирует пространственное распределение жертвы (сплошная линия) и хищника (пунктир) в момент времени  $t = 500$ , рисунок 20.7б — при  $t = 1000$ , рисунок 20.7в — при  $t = 2000$ . Хаотические изменения возникают в окрестности неустойчивой точки  $x_0 = 200$ , а затем охватывают все пространство.

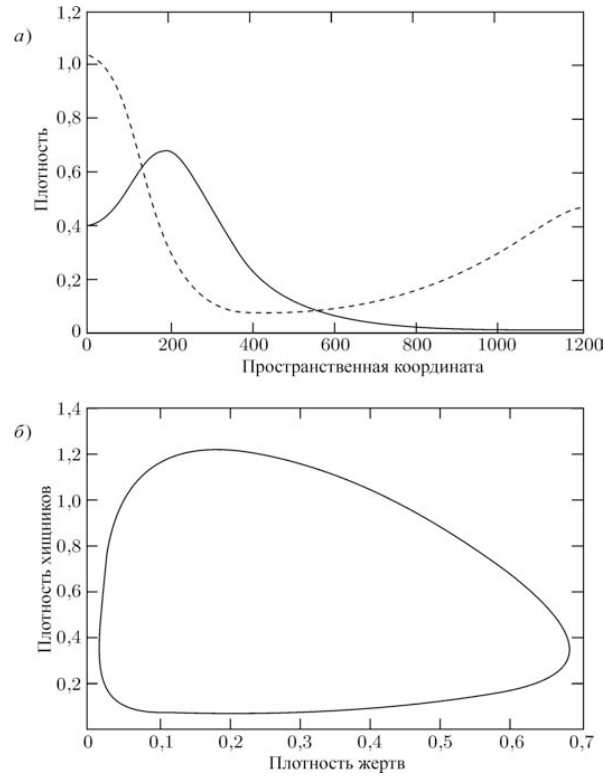


Рис. 20.6. Динамика системы (20.21) в пространстве и во времени при малом возмущении системы. Параметры начального возмущения:  $\delta=0.01$ ,  $\varepsilon=0.0004$ ,  $x_0=0$ . а) Пространственное распределение плотности жертвы (сплошная линия) и хищника (пунктир) для момента времени  $t=800$ . б) Фазовый портрет системы для точки  $x=800$ . Значения параметров:  $k=2.0$ ,  $m=0.6$ ,  $H=0.4$ , что соответствует координатам неустойчивой особой точки ( $\bar{u}_3=0.171$ ,  $\bar{v}_3=0.473$ ) [9].

Существует резкая граница между областью с регулярными локальными колебаниями и плавными изменениями численности по пространству и резкими негомогенными хаотическими изменениями численностей. Развитие динамики происходит таким образом, что эта граница движется от точки неустойчивости и постепенно «хаос» охватывает весь ареал обитания. Движение границы достаточно медленное, и весь процесс выглядит как фазовый переход между «регулярной» и «хаотической» фазами динамического поведения. Фазовый портрет локальной системы в точке  $x=480$  после того, как эта точка «захвачена» хаотической кинетикой, представлен на рис. 20.7г.

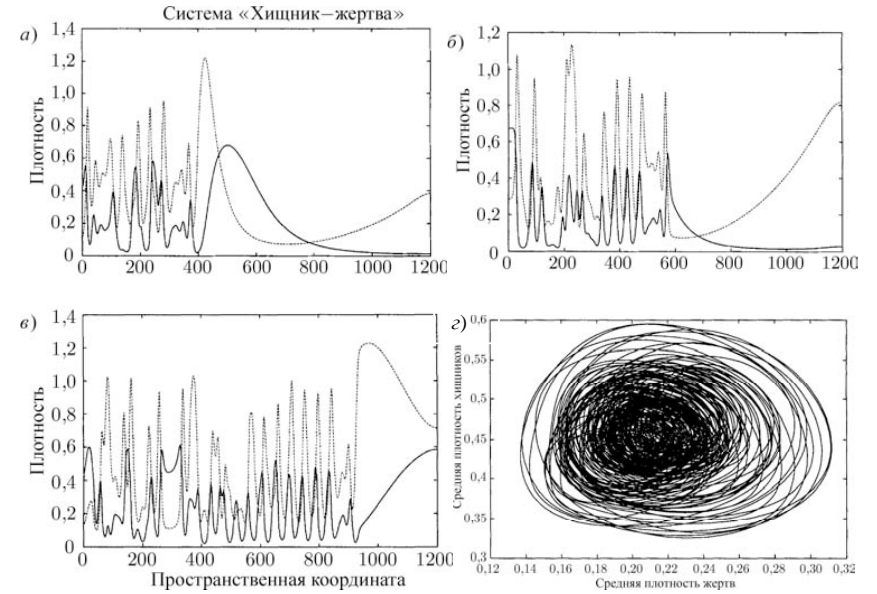


Рис. 20.7. Эволюция пространственного распределения видов жертвы — фитопланктона (сплошная линия) и хищника — зоопланктона (пунктир) для системы (20.21). Значения параметров системы те же, что на рис. 20.4. Параметры возмущения:  $\delta=0$ ,  $\varepsilon=0.004$ ,  $x_0=200$ ; а)  $t=500$ , б)  $t=1000$ , в)  $t=2000$ . г) — Фазовый портрет системы в точке  $x=480$  после того, как квазистохастическое поведение охватило весь ареал [9].

Анализ спектра локальных изменений численности подтверждает, что в регулярной зоне локальные элементы имеют колебательную динамику, в хаотической — квазистохастическую. Четкие критерии для системы как целого в качестве «регулярной» и «хаотической» в настоящее время еще не выработаны. Один из способов — представление на фазовой плоскости средней по пространству численности взаимодействующих видов.

В приведенных выше модельных расчетах «хаос» со временем захватывал всю территорию. Однако и обратный процесс перехода к регулярному поведению возможен, если увеличить коэффициенты диффузии, то есть ввести в систему интенсивное перемешивание. Еще один важный вывод: хаотизация пространственно-временной динамики возможна лишь в случае, когда размер системы больше некоторого предельного, связанного с величиной коэффициента диффузии (подвижности).

Биологическое значение колебаний и хаоса в системах хищник–жертва является предметом дискуссии биологов и экологов по крайней мере последние сто лет. Математические модели дают возможность описать эти процессы при достаточно простых предположениях и показывают, что внутренние механизмы взаи-

модействия видов в экосистеме способны обеспечить наблюдаемую в природе сложную пространственно-временную динамику.

### Модели типа реакция–диффузия–адвекция

Выше мы рассмотрели пространственно-временные типы поведения системы, которые можно описать с помощью представления о случайном перемещении особей в пространстве, подобном броуновскому движению частиц — диффузии. Такое представление перенесено из статистической физики. Для реальных живых систем наряду со случайным перемещением свойственно направленное движение, которое может определяться внешними силами (например, воздушными или водными потоками) или воздействием некоторого положительного или отрицательного стимула (таксис). Направленная компонента распространения популяции называется *адвекцией*. С учетом этой компоненты распространение плотности популяции  $p(x, t)$ , где  $x$  — пространственная координата,  $t$  — время, описывается уравнением

$$\frac{\partial p}{\partial t} = F(P) - \operatorname{div}(\mathbf{v}P) + \delta \Delta P. \quad (20.22)$$

Здесь  $F(P)$  — член, описывающий локальные процессы рождения/гибели,  $\delta \Delta P$  — случайные миграции (диффузия), адвективный член  $\operatorname{div}(\mathbf{v}P)$  описывает направленный поток плотности популяции со скоростью  $\mathbf{v}$ . Если популяция находится в движущейся среде (воздух, вода), особи естественно двигаются вместе с этой средой. В общем случае скорость не постоянна и определяется как движением среды, так и процессами таксиса — собственного движения особей популяции в направлении положительного стимула или в направлении, противоположном отрицательному стимулу. Как правило, используется предположение о пропорциональности скорости направленного движения градиенту химического стимула. Это предположение впервые применили Келлер и Сегель в своей модели в частных производных для описания хемотаксиса бактерий [7].

В трофических отношениях стимулом направленного перемещения популяции хищника может быть скопление особей-жертв. Движение популяции хищника в направлении градиента пространственного распределения численности популяции жертвы называется *трофотаксисом* (граутахис). Большинство моделей предполагает, что жертвы перемещаются случайным образом, а хищники способны как к случайным перемещениям (диффузия), так и к направленному движению (адвекция). Соответствующие уравнения принимают вид

$$\begin{aligned} \frac{\partial N}{\partial t} &= F(N, P) + \delta_N \Delta N, \\ \frac{\partial P}{\partial t} &= G(N, P) - \operatorname{div}(\mathbf{v}P) + \delta_P \Delta P, \\ \mathbf{v} &= \psi \nabla N. \end{aligned} \quad 20.23$$

Здесь  $N, P$  — плотности популяций жертв и хищников соответственно,  $F(N, P), G(N, P)$  — функции взаимодействия видов,  $\delta_N, \delta_P$  — коэффициенты диффузии; адвективная скорость  $\mathbf{v}$  собственного перемещения хищника в каждой точке пространства пропорциональна градиенту плотности популяции жертв. Такого типа уравнения использованы в работах [6, 13, 17] и других.

Исследование автономных моделей типа (20.23) показало, что возникновение неоднородных пространственно-временных режимов в них обусловлено или наличием в локальных системах периодических режимов, связанных с существенной нелинейностью трофических функций, или нелинейной зависимостью потока таксиса от плотности популяции. Это означает, что характерное время формирования пространственно неоднородных структур сравнимо с характерным временем процессов рождения/гибели. Между тем, часто агрегирование хищников в местах скопления жертв является поведенческой реакцией, которая происходит на гораздо более быстрых временах, чем процессы воспроизводства и гибели.

### Описание трофотаксиса адвективным ускорением

В работах Ардити и Тютюнова с соавторами [2, 19] при моделировании систем типа реакция–диффузия–таксис использовано предположение о том, что таксис определяется не скоростью, а адвективным ускорением. Таким образом, учитывается инерция перемещения, которая игнорируется в моделях таксиса вида (20.21), предполагающих мгновенную адаптацию скорости таксиса к градиенту стимула. Это означает, что не скорость, а ускорение перемещения плотности хищника определяется градиентом плотности жертвы. Ясна аналогия с механикой: не скорость, а ускорение перемещения тела пропорционально действующей силе.

Наблюдения за стайными животными показывают, что изменение скорости их движения зависит от величины градиента стимула. Растительные насекомые изменяют свою скорость перемещения (ускоряются) в зависимости от качества и близости кормового пятна. Стайные рыбы меняют направление движения в зависимости от разницы между текущей и предпочитаемой температурой. Зависимость ускорения движения от градиента стимула легла в основу моделей, описывающих поведение отдельных особей [4, 5, 13]. Рассмотренные ниже модели представляют собой обобщение индивидуального поведения на популяционный уровень.

Пусть адвективное ускорение в каждой точке пространства пропорционально градиенту плотности распределения жертв:

$$\frac{\partial \mathbf{v}}{\partial t} = k \nabla N, \quad k > 0. \quad (20.24)$$

В популяционных моделях с адвективным ускорением предполагается, что в стае хищников происходит выравнивание величины и направления скоростей отдель-



ных особей. Этот эффект описывают членом «диффузии скоростей». Уравнение для изменения скорости (адвективного ускорения) принимает вид

$$\frac{\partial v}{\partial t} = k \frac{\partial N}{\partial x} + \delta_v \frac{\partial^2 v}{\partial x^2}, \quad (20.25)$$

где  $N(x, t)$  — плотность популяции в точке  $x \in \{0, L\}$  в момент времени  $t$ ;  $v(x, t)$  — мгновенная скорость перемещения плотности хищников;  $k$  — коэффициент таксиса, характеризующий чувствительность хищника к неоднородности распределения жертвы;  $\delta_v$  — коэффициент диффузии скорости.

В работах Тютюнова с соавторами [14, 20] подробно проанализирована модель хищник–жертва с адвективным ускорением, в которой локальные взаимодействия описаны той же классической моделью, что и в системе (2.21). В безразмерных переменных модель имеет вид

$$\begin{aligned} \frac{\partial N}{\partial t} &= N(1-N) - \frac{aNP}{1+ahN} + \delta_N \frac{\partial^2 N}{\partial x^2}, \\ \frac{\partial P}{\partial t} &= \frac{aNP}{1+ahN} - mP - \frac{\partial(Pv)}{\partial x} + \delta_P \frac{\partial^2 P}{\partial x^2}, \\ \frac{\partial v}{\partial t} &= k \frac{\partial N}{\partial x} + \delta_v \frac{\partial^2 v}{\partial x^2}. \end{aligned} \quad (20.26)$$

Задача решалась для непроницаемых границ обитания — нулевых потоков на границах:

$$v|_{x=0,L} = \frac{\partial N}{\partial x} \Big|_{x=0,L} = \frac{\partial P}{\partial x} \Big|_{x=0,L} = 0 \quad (20.27)$$

Биологический смысл граничных условий (3.9.6) — изолированность рассматриваемого трофического сообщества хищник–жертва.

Модель имеет пространственно однородные решения, соответствующие стационарным состояниям локальной системы (20.26). Их три: нулевое для обоих видов, соответствующее деградации системы, нулевое для хищников и, наконец, соответствующее ненулевым численностям обеих популяций:

$$\bar{N}, \bar{P}, \bar{v} = \left( \frac{m}{a(1-mh)}, \frac{a(1-mh)-m}{a^2(1-mh)^2}, 0 \right). \quad (20.28)$$

Пространственно однородный режим (20.28) устойчив к малым возмущениям, если величина параметра  $a$  (коэффициента эффективности поиска жертв) заключена в интервале

$$\frac{m}{1-mh} < a < \frac{1+mh}{h(1-mh)}. \quad 20.29$$



Тютюнов Юрий Владимирович — доцент Южного федерального университета (Ростов-на-Дону), специалист в области моделирования пространственно-временной динамики трофических взаимодействий и оптимизации промысла.

Для меньших значений  $a$  величина  $\bar{P}$  в формуле (20.29) становится отрицательной. Для больших значений  $a$  в окрестности состояния (20.28) возникает пространственно однородный периодический режим  $S_0$ , соответствующий предельному циклу точечной модели (подобный изображенному на рис. 20.4).

Анализ модели (20.26) показывает, каким образом поисковая активность хищника, выражающаяся в ненулевом значении коэффициента таксиса  $k$ , вызывает возникновение пространственно неоднородных структур из первоначально устойчивых однородного периодического режима и периодического режима  $S_0$ . При росте  $k$  однородное стационарное состояние теряет свою устойчивость и в его окрестности рождается неоднородный по пространству периодический режим, который усложняется при дальнейшем росте коэффициента таксиса  $k$ , претерпевает каскад удвоений периода и в дальнейшем становится аperiodическим. Вариации средних численностей хищника и жертвы в пространственно неоднородном режиме гораздо меньше, чем в однородном режиме для довольно широкого диапазона  $k$ .

## Разрешение парадокса биологического контроля

Модель трофотаксиса с адвективным ускорением (20.26) обладает свойствами, позволяющими разрешить парадокс биологического контроля. Мы уже говорили о том, что при больших значениях параметра  $a$  — коэффициента эффективности хищничества — устанавливаются колебания численностей обоих видов с большой амплитудой (рис. 20.7). Численность жертв периодически достигает значений, близких к значениям емкости среды. Именно этот факт является причиной возникновения парадокса биоконтроля, который заключается в том, что традиционные модели популяционной динамики не способны описать одновременно и стационарную (устойчивую по Лагранжу) динамику системы хищник–вредитель, и низкую численность популяции вредителя [1]. Действительно, в известных моделях, являющихся модификациями модели Колмогорова, Розенцвейга–Макартура, Базыкина (см. лекцию 10) взаимодействия хищник–жертва стабилизируются в виде устойчивых автоколебаний за счет роста равновесной и средней численности популяции вредителя.

Пространственная модель (20.26) удовлетворяет требованиям, предъявляемым к моделям биологического контроля. В случае высокой прожорливости хищников и в случае отсутствия направленного таксиса (учитываются только случайные перемещения особей — диффузия) в модели существует низкий по численности жертв, но неустойчивый стационарный режим и устойчивый однородный периодический режим  $S_0$  с высокой амплитудой. Для достаточно высоких значений коэффициента таксиса  $k$  колебательный режим  $S_0$  становится неустойчивым, и возникает устойчивая неоднородная динамическая структура  $R_k$ , в которой амплитуда колебаний средних по ареалу численностей популяций значительно меньше амплитуды пространственно однородного периодического режима  $S_0$  (рис. 20.6). Таким образом, система хищник–жертва стабилизируется на низкой численности популяции жертвы.

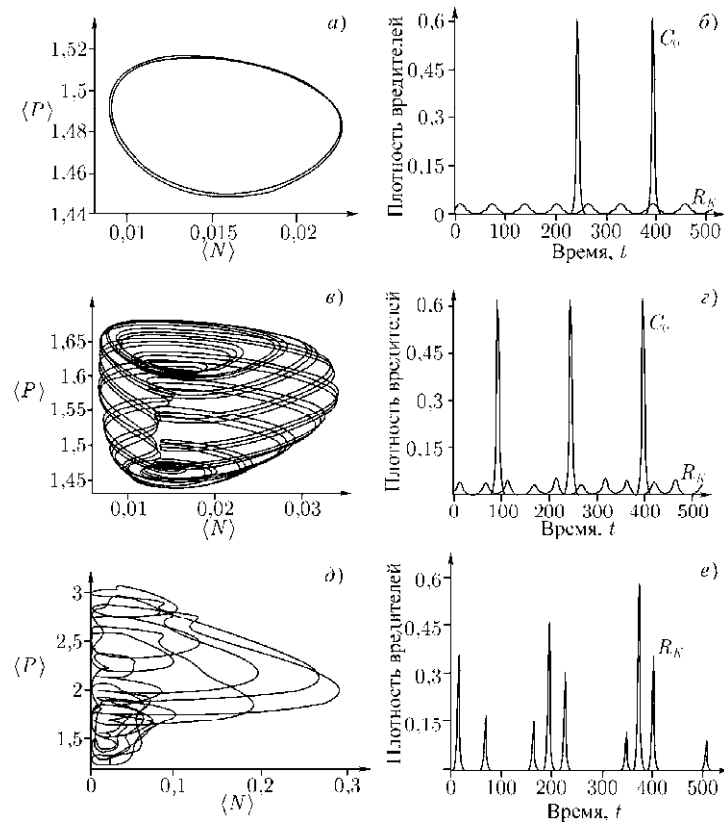


Рис. 20.8. Фазовые траектории и локальная динамика режимов модели (20.26). Значения параметров модели:  $L = 5$ ,  $h = 10$ ,  $m = 0.01$ ,  $\delta_N = 0.01$ ,  $\delta_p = 0.6$ ,  $\delta_v = 0.001$ . (а, б)  $k = 0.5$  — неоднородный периодический режим. (д, е)  $k = 1.5$  — неоднородный хаотический режим. При  $k = 0$  устойчив пространственно однородный периодический режим [14].

На рис. 20.8 изображены фазовые траектории для осредненных по пространству переменных и локальная динамика, соответствующая режимам  $R_k$  и  $C_0$  при различных значениях параметра таксиса  $k$ . С ростом этого параметра колебания в области пространственно неоднородного аттрактора  $R_k$  теряют регулярность. Чем выше значения  $k$ , тем более выраженной является неоднородность пространственных решений (степень пятнистости). Дальнейшее увеличение коэффициента таксиса ведет к росту как средних значений численностей обоих видов, так и к росту амплитуды их колебаний. Возникает пространственно-временная хаотическая динамика с непериодическими всплесками численности вредителя. Та-

ким образом, существует оптимальная интенсивность таксиса, обеспечивающая сравнительно стабильную низкую численность вредителя.

Учет адвективного ускорения в моделях позволил описать динамику трофического сообщества как непрерывное движение пятен плотности взаимодействующих популяций. Хищник реагирует на неоднородность распределения жертв, изменяя скорость своего движения в направлении градиента их плотности, происходит агрегация популяции хищника. Достигнув точки максимальной плотности жертв, хищник замедляет свое движение, так как его ускорение меняет направление на противоположное. Агрегация хищников приводит к локальному вымиранию жертв, в то время как в пятнах с низкой плотностью хищников образуются локальные убежища, где происходит рост популяции жертв, и хищник устремляется в направлении вновь образовавшихся скоплений.

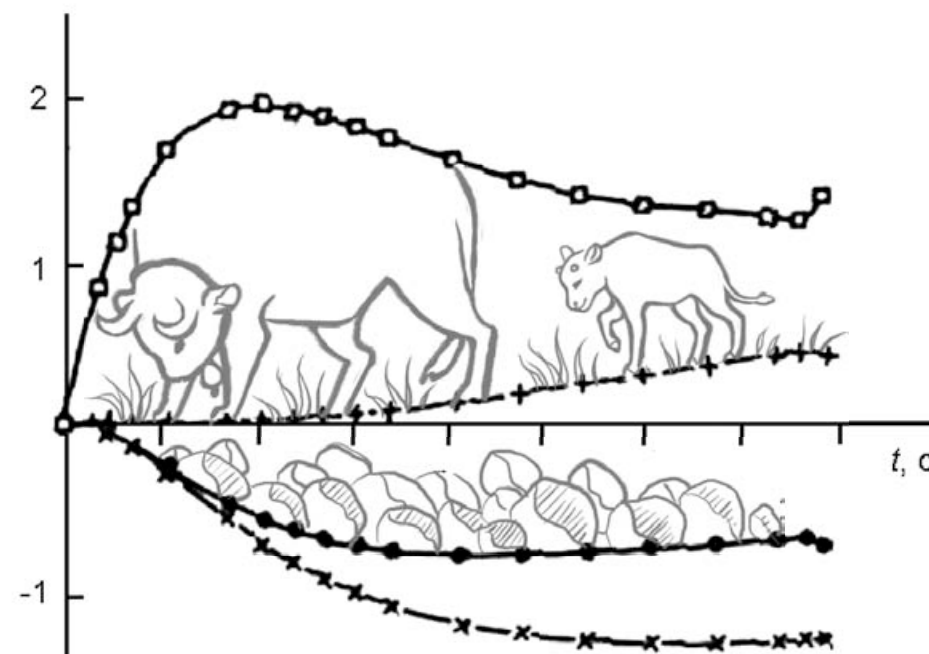
Пространственная модель с адвективным ускорением в отличие от классических локальных моделей и моделей типа реакция–диффузия описывает ситуацию биологического контроля — снижение численности популяции вредителя до низкого устойчивого уровня. Высокая пространственная активность хищников оказывается фактором, позволяющим хищнику адаптироваться к дефициту жертв. С увеличением значения коэффициента таксиса в модели средние значения численностей и амплитуда их колебаний монотонно возрастают. Однако чрезмерно высокая активность хищника приводит к установлению хаотической динамики с нерегулярными всплесками численности жертв. Таким образом, слишком активный хищник не способен эффективно регулировать численность. С точки зрения биологического контроля, полученные результаты означают, что существует оптимальный интервал интенсивности направленного движения хищника, а слишком малые и слишком высокие значения коэффициента таксиса ослабляют эффективность хищника при подавлении численности жертв.

## Литература к лекции 20

1. Arditi R. and Berriman A. A. The biological control paradox. *Trends Ecol. Evol.* 6(1): 32–41, 1991.
2. Arditi R., Tyutyunov Yu., Morgulis A., Govorukhin V., Senina I. Directed movement of predators and the emergence of density-dependence in predator-prey models. *Theor. Popul. Biol.* 59: 207–221, 2001.
3. Chow P. L. and Tam W. C. Periodic and traveling wave solutions to Volterra–Lotka equations with diffusion. *Bull. Math. Biology* 38(6): 643–658, 1976.
4. Flierl G., Grunbaum D., Levin S., Olson D. From individuals to aggregation: The interplay between behavior and physics. *J. Theor. Biol.* 196: 397–454, 1999.
5. Karieva P. Experimental and mathematical analyses of herbivore movement: Quantifying the influence of plant spacing and quality on foraging discrimination. *Ecol. Monogr.* 52: 261–282, 1982.
6. Karieva P. and Odell G. Swarms of predators exhibit «preytaxis» if individual predators use area-restricted search. *Am. Nat.* 130: 233–270, 1987.

7. Keller E. F. and Segel L. A. Travelling bands of chemotactic bacteria: A theoretical analysis. *J. Theor. Biol.* 30(2): 235–248, 1971.
8. Malchow H., Petrovskii S. V., Venturino E. Spatiotemporal patterns in ecology and epidemiology: Theory, models, simulations. Boca Raton, Chapman & Hall/CRC Press, 2008.
9. Petrovskii S. V. and Malchow H. A minimal model of pattern formation in prey–predator system. *Math. Comput. Modelling* 29: 49–63, 1999.
10. Segel L. F. and Jackson J. L. Dissipative structure: An explanation and an ecological example. *J. Theor. Biol.* 37: 345–359, 1972.
11. Sherratt J. F., Lewis M. A., Fowler A. C. Ecological chaos in the wake of invasion. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 92: 2524–2528, 1995.
12. Turing A. M. The chemical basis of the morphogenesis. *Phil. Trans. R. Soc. London B* 237: 37–71, 1952.
13. Turchin P. Quantitative analysis of movement: Measuring and modeling population redistribution in animals and plants. Sunderland, MA, Sinauer Associates, 1998.
14. Tyutyunov Yu., Senina I., Jost C., Arditi R. Clustering due to acceleration in the response to population gradient: A simple self-organization model. *Am. Nat.* 164: 722–735, 2004.
15. Базыкин А. Д., Маркман Г. С. О диссипативных структурах в экологических системах. В кн.: Факторы разнообразия в математической экологии и популяционной генетике, с. 135–148. Пушино, ОНТИ НИЦБИ АН СССР, 1980.
16. Белотелов Н. В., Саранча Д. А. Линейный анализ устойчивости двухуровневых систем с диффузией. В кн.: Проблемы экологического мониторинга и моделирование экосистем. Л., 1985.
17. Березовская Ф. С., Карев Г. П. Модель динамики популяций с неподвижным аттрактомом: Решения типа «бегущие волны». В кн.: Математика. Компьютер. Образование. Сборник тезисов, вып. 6, с. 444–449. М.–Ижевск, ИКИ–РХД, 1999.
18. Ризниченко Г. Ю., Рубин А. Б. Биофизическая динамика продукционных процессов. М.–Ижевск, ИКИ–РХД, 2004.
19. Тютюнов Ю. В., Сапухина Н. Ю., Моргулис А. Б., Говорухин В. Н. Математическая модель активных миграций как стратегии питания в трофических сообществах. *Ж. Общ. Биол.* 62(3): 253–262, 2001.
20. Тютюнов Ю. В., Сапухина Н. Ю., Сенина И. Н., Ардити Р. Явная модель поискового поведения хищника. *Ж. Общ. Биол.* 63(2): 137–148, 2002.

## КОЛЕБАНИЯ И ПЕРИОДИЧЕСКИЕ ПРОСТРАНСТВЕННЫЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ВЕЛИЧИНЫ PH И ЭЛЕКТРИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА ВДОЛЬ КЛЕТочНОЙ МЕМБРАНЫ ГИГАНТСКИХ ВОДОРΟΣЛЕЙ *CHARA CORALLINA*



*Нелинейная динамика концентрации протонов и потенциала. Кинетическая модель работы протонной АТФазы. Уравнение, описывающее динамику концентрации протонов во внешней среде. Вывод уравнения для динамики потенциала. Колебания в локальной системе. Структуры рН и потенциала в распределенной системе. Схема взаимодействия процессов фотосинтеза и ионных потоков, приводящая к нелинейной динамике.*

Существует не много объектов, на которых можно экспериментально наблюдать и воспроизводить нелинейные явления на уровне отдельной клетки. К таким объектам относятся гигантские клетки (несколько сантиметров длиной) водоросли *Nitella* и *Chara corallina*, вдоль клеточной мембраны которых при освещении светом образуются периодические зоны с разным значением рН. Хорошая изученность процессов на субклеточном уровне, возможность наблюдать переходные процессы возникновения структур и управлять процессом, меняя режимы освещения объекта и оказывая электрические воздействия на клеточную мембрану, делает клетки *Nitella* и *Chara corallina* уникальным модельным объектом для изучения нелинейных явлений в биологических системах, как экспериментальными методами, так и методами математического моделирования. Содержание настоящей лекции основано на результатах, полученных в работах Т. Ю. Плюсиной, А. И. Лавровой и др. на кафедре биофизики биологического факультета МГУ [8, 12, 14].

Клетки водорослей *Chara corallina* и *Nitellopsys abtusa* обладают большими размерами (диаметром 0.6–1.0 мм и длиной 40–80 мм), и имеют более простое строение по сравнению с клетками высших растений или животных. На свету в течение 10–40 минут вдоль мембраны клетки возникают устойчивые зоны с различными величинами рН и электрического потенциала, между которыми циркулируют токи порядка 1 мкА [2, 3]. При освещении значение рН в «щелочной» зоне увеличивается до 9.5–10 от исходного уровня рН = 7–8 в темноте, тогда как в «кислой» зоне значение рН уменьшается до 6–6.5. Таким образом, разница в значениях рН образованных структур может достигать 2.5–3 единиц.

Локальные изменения величин трансмембранного потенциала и рН вблизи мембраны могут носить колебательный характер, при освещении клетки *Nitella* могут возникать как спонтанные незатухающие колебания трансмембранного потенциала, так и затухающие колебания. Колебания могут быть связаны с зонами разного рН, но могут возникать и независимо от зонообразования [3, 4].

Первоначально наблюдаемые явления связывали со структурной неоднородностью мембран. В последнее время все большее число исследователей склоняется к тому, что такие явления обусловлены спецификой работы транспортных систем клетки: АТФаз, каналов, антипортеров и т. д. и неоднородным распределением потоков. С этой точки зрения зоны различной кислотности вдоль клеточной мембраны являются примером диссипативных структур (лекция 16) в живых системах.

Возникновение зон может быть описано с помощью моделей реакция–диффузия тьюринговского типа, при этом реагентами являются ионы водорода и бикарбонат-ионы  $\text{HCO}_3^-$  [6, 9, 10]. Их взаимодействие и различия в коэффициентах диффузии могут обеспечить образование чередующихся зон с разными величинами рН.



**Лаврова Анастасия Игоревна** — выпускница и аспирантка кафедры биофизики биологического факультета МГУ, специалист в области математического моделирования в биологии

В работах Т. Ю. Плюсониной и А. И. Лавровой разработана модель, описывающая связь процессов трансмембранного и латерального (вдоль мембраны) переноса протонов и распределения потенциала вдоль мембраны. Для описания трансмембранного переноса протонов используются данные о каталитическом цикле работы АТФазы и ион-проводящих каналов. Распределение потенциала вдоль мембраны описывается исходя из кабельных свойств клеточной мембраны. При построении модели предполагали, что основным процессом, определяющим нелинейный характер изменений мембранного потенциала, является перенос ионов, в частности протонов, через мембрану. В модели подробно описана кинетика протонного переноса, а потоки других ионов учтены в виде общего дополнительного члена.

### Кинетическая модель работы протонной АТФазы (помпы)

Протонная помпа «откачивает» ионы  $H^+$  из цитоплазмы во внеклеточную среду. Схема предполагаемого строения  $H^+$ -АТФазы изображена на рис. 21.1.

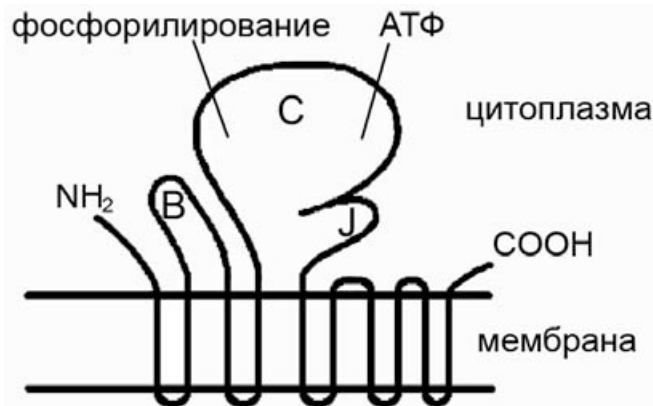


Рис. 21.1. Предполагаемое строение растительной  $H^+$ -АТФазы [7]. С-домен — большая цитоплазматическая петля, участвующая в процессах присоединения АТФ и фосфорилирования. В-домен — малая цитоплазматическая петля, J-домен участвует в транслокации протонов из цитоплазмы во внешнюю среду.

По пассивным каналам ионы  $H^+$  возвращаются в клетку. Существуют предположения, что АТФаза и протонные каналы структурно связаны между собой

в единую транспортную систему. Чтобы определить конкретный вид потока протонов через  $H^+$ -АТФазу, рассмотрим кинетическую схему работы фермента (рис. 21.2).

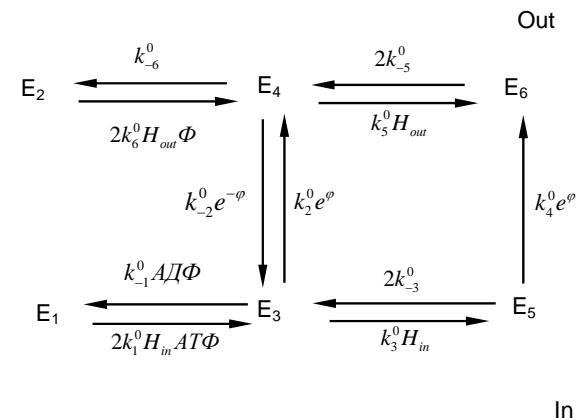


Рис. 21.2. Кинетическая схема работы протонной АТФ-азы. Out — внешняя сторона мембраны, In — внутренняя сторона мембраны,  $H_{in}$  — концентрация протонов в цитоплазме,  $H_{out}$  — концентрация протонов снаружи клетки.  $E_1, E_2, E_3, E_4, E_5, E_6$  — конформационные состояния фермента,  $k_2^0 e^{\psi}$ ,  $k_2^0 e^{-\psi}$ ,  $k_4^0 e^{\psi}$  — потенциалозависимые константы переноса протона с внутренней одной мембраны на другую,  $k_1^0, k_{-1}^0, k_3^0, k_{-3}^0$  — константы присоединения и отсоединения протонов из цитоплазмы,  $k_5^0, k_{-5}^0, k_6^0, k_{-6}^0$  — константы присоединения и отсоединения протонов снаружи клетки.

Предполагается, что фермент имеет два сайта связывания субстрата (протонов). Связывание протона одним сайтом не зависит от связывания другого протона другим сайтом. Константы  $k_1$  (моль  $\cdot$  с $^{-1}$   $\cdot$  м $^3$ ) и  $k_{-1}$  (с $^{-1}$ ) характеризуют присоединение и отщепление протона, множитель 2 (в выражениях  $2k_{-1}, 2k_1 H_i$ ) характеризует равновероятную возможность связывания субстрата любым из сайтов, либо отсоединения от любого из сайтов. Константы  $k_2$  (с $^{-1}$ ),  $k_3$  (с $^{-1}$ ) характеризуют перенос протона через мембрану во внешнюю среду,  $k_{-2}$  (с $^{-1}$ ) — перенос протонов в клетку. Предполагается, что вероятность переноса протонов через мембрану зависит от трансмембранного потенциала  $\varphi$ . Вероятности переноса соответствуют кинетическим константам электрогенного перехода  $k_{-2}$ ,  $k_2$  и  $k_3$ . В модели зависимость константы переноса протона с одной стороны мембраны на другую от потенциала  $\varphi$  учтена в следующем виде:

$$k_{-2} = k_{-2}^0 \exp\left(-\frac{F\varphi}{2RT}\right), \quad k_2 = k_2^0 \exp\left(\frac{F\varphi}{2RT}\right) \quad \text{и} \quad k_3 = k_3^0 \exp\left(\frac{F\varphi}{2RT}\right).$$

Предполагается, что вероятность переноса с внешней стороны мембраны на внутреннюю двух протонов мала, поэтому переход из  $E_5$  в  $E_6$ , соответствующий переносу второго протона, в данной схеме не рассматривается.

На основании кинетической схемы (рис. 21.2) можно записать систему кинетических уравнений:

$$\begin{aligned}\frac{d[H_o]}{dt} &= k_{-1}[E_3] - 2k_1[H_o][E_1] - k_1[H_o][E_3] + 2k_{-1}[E_3], \\ \frac{d[E_1]}{dt} &= k_{-1}[E_3] - 2k_1[H_o][E_1], \\ \frac{d[E_2]}{dt} &= k_{-1}[E_4] - 2k_1[H_i][E_2], \\ \frac{d[E_3]}{dt} &= 2k_1[H_o][E_1] - k_{-1}[E_3] + 2k_{-1}[E_5] - k_1[H_o][E_3] - k_{-2}[E_3] + k_2[E_4], \\ \frac{d[E_4]}{dt} &= 2k_1[H_i][E_2] - k_{-1}[E_4] + 2k_{-1}[E_6] - k_1[H_i][E_4] + k_{-2}[E_3] - k_2[E_4], \\ \frac{d[E_5]}{dt} &= k_3[E_6] + k_1[H_o][E_3] - 2k_{-1}[E_5], \\ [E_1] + [E_2] + [E_3] + [E_4] + [E_5] + [E_6] &= E_0.\end{aligned}\quad (21.1)$$

где  $[H_o]$  — концентрация протонов в среде (моль · м<sup>-3</sup>),  $[H_i]$  — концентрация протонов в цитоплазме (моль · м<sup>-3</sup>). В данной модели  $[H_i]$  является параметром,  $[E_1]$ – $[E_6]$  — концентрации фермента в различных конформационных состояниях (моль · м<sup>-3</sup>).  $[E_1]$  — концентрация фермента в активном состоянии,  $[E_2]$  — в неактивном состоянии,  $[E_3]$ ,  $[E_4]$  — концентрации фермента в состоянии, когда один из сайтов занят субстратом,  $[E_5]$ ,  $[E_6]$  — концентрации фермента в состоянии, когда два сайта заняты субстратами.  $E_0$  — полная концентрация фермента.

Первое уравнение системы (21.1) описывает изменение концентрации протонов  $[H_o]$  снаружи клетки за счет работы АТФазы. Последнее уравнение следует из допущения о постоянстве суммарной концентрации фермента во всех состояниях Н<sup>+</sup>-АТФазы. Остальные пять уравнений описывают изменение концентраций различных форм фермента.

### Уравнение, описывающее динамику концентрации протонов во внешней среде

Предполагается, что изменение концентрации каждой из форм АТФазы происходит намного быстрее, чем изменение концентрации протонов во внешней среде. Поэтому состояние фермента в любой из форм можно рассматривать как квазистационарное и свести уравнения, описывающие изменения концентраций всех форм фермента, к алгебраическим. Далее предполагается, что процессы пе-

реноса протонов с одной стороны мембраны на другую ( $E_4 \leftrightarrow E_3$ ;  $E_6 \rightarrow E_5$ ; рис. 21.2) происходят гораздо медленнее по сравнению с процессами присоединения и отщепления протонов ( $E_1 \leftrightarrow E_3$ ;  $E_3 \leftrightarrow E_5$ ;  $E_2 \leftrightarrow E_4$ ;  $E_4 \leftrightarrow E_6$ ; рис. 21.2). Эта иерархия времен процессов (см. лекцию 6) позволяет упростить первое уравнение системы (21.1), описывающее изменение концентрации протонов во внешней среде. Окончательно уравнение для концентрации протонов во внешней среде примет вид

$$\frac{dH_o}{dt} = E_0 k_{-2} \frac{\frac{H_o}{K_1} e^{\psi} (1-n)}{2q \frac{H_o}{K_1} + e^{2\psi} (1 + \frac{H_o}{K_1})^2 (n+1)}, \quad (21.2)$$

где

$$\begin{aligned}\psi &= \frac{\varphi F}{2RT}, \quad n = \frac{1}{K_3 h_i + 1}, \quad q = \frac{(1+h_i)^2 K_2 n}{h_i}, \quad h_i = \frac{[H_i]}{K_1}, \\ K_1 &= \frac{k_{-1}}{k_1}, \quad K_2 = \frac{k_{-2}}{k_2}, \quad K_3 = \frac{k_3}{2k_2}.\end{aligned}$$

Общее изменение концентрации протонов снаружи мембраны клетки зависит не только от потока через АТФазу, но и от обмена протонов между средой и клеткой. Кроме того, происходит диффузия протонов вдоль мембраны клетки. Поскольку длина клетки водоросли *Chara corallina* (4–6 см) во много раз превышает ее диаметр (~1 мм), будем рассматривать диффузию протонов вдоль одной пространственной координаты  $r$ .

Общее уравнение для суммарного изменения концентрации протонов снаружи клетки в безразмерных переменных выглядит следующим образом:

$$\frac{\partial h_o}{\partial \tau} = \frac{h_o e^{\psi} (1-n)}{2qh_o + e^{2\psi} (1+h_o)^2 (n+1)} - \gamma h_o + D_1 \frac{\partial^2 h_o}{\partial r^2}, \quad (21.3)$$

где  $h_o = \frac{[H_o]}{K_1}$ ,  $\tau = \frac{t}{t_0}$ ,  $t_0 = \frac{K_1}{k_{-2}[E_0]}$ ,  $r = \frac{x}{L}$ ,  $L$  — длина клетки (м).

Первый член описывает поток протонов через АТФазу, второй член  $\gamma h_o$  — обмен протонов между средой и клеткой за счет убыли протонов от поверхности клетки во внешнюю среду и пассивного потока через протонные каналы, не связанные с АТФазой, внутрь клетки.  $D_1 = \frac{Dt_0}{L^2}$ , где  $D$  — коэффициент диффузии протонов (м<sup>2</sup> · с<sup>-1</sup>) вдоль поверхности клетки.

### Вывод уравнения динамики потенциала

Уравнение распределения трансмембранного потенциала запишем исходя из кабельных свойств мембраны клетки с учетом ионных токов через мембрану, как

это делалось при написании уравнения для распространения нервного импульса (лекция 14):

$$\frac{p}{2R_i} \frac{\partial^2 \varphi}{\partial x^2} = -(I_{ATP} + I_i) + C \frac{\partial \varphi}{\partial t}, \quad (21.4)$$

где полный ток через мембрану  $\left(\frac{p}{2R_i} \frac{\partial^2 \varphi}{\partial x^2}\right)$  равен сумме емкостного  $\left(C \frac{\partial \varphi}{\partial t}\right)$  и ионного ( $I$ ) токов. В нашем случае ионный ток ( $I$ ) состоит из тока протонов через АТФазу ( $I_{ATP}$ ) и тока утечки ( $I_i$ ), включающего в себя потоки остальных ионов.

Здесь  $\varphi$  — трансмембранный потенциал,  $R_i$  — сопротивление цитоплазмы (Ом·м),  $C$  — емкость мембраны (мкФ·м<sup>-2</sup>),  $I_{ATP}$  — ток через Н<sup>+</sup>-АТФазу (А·м<sup>2</sup>), равный

$$I_{ATP} = E_0 k_2 \frac{\frac{H_0}{K_1} e^{\psi} (1-n)}{2q \frac{H_0}{K_1} + e^{2\psi} (1 + \frac{H_0}{K_1})^2 (n+1)} Fp,$$

$I_i$  — ток утечки, включающий потоки других ионов (А·м<sup>2</sup>),  $F$  — число Фарадея (Кл·моль<sup>-1</sup>),  $p$  — диаметр клетки (м). Ток утечки записывается как  $I_i = \bar{g}(\varphi - \varphi_0)$ , где  $\bar{g}$  — проводимость пассивных каналов (Ом<sup>-1</sup>·м<sup>2</sup>);  $\varphi_0$  — потенциал покоя на плазматической мембране.

Таким образом, уравнение изменения трансмембранного потенциала  $\psi$  вдоль клетки водоросли в безразмерных переменных имеет вид

$$\frac{\partial \psi}{\partial \tau} = \frac{-h_0 e^{\psi} (1-n)}{2qh_0 + e^{2\psi} (1+h_0)^2 (n+1)} z - g(\psi - \psi_0) + D_2 \frac{\partial^2 \psi}{\partial r^2}, \quad (21.5)$$

где  $\psi = \frac{\varphi F}{2RT}$ ,  $\bar{g} = \frac{gt_0}{C}$ ,  $z = \frac{pF^2 K_1}{CRT}$ ,  $\psi_0 = \frac{\varphi_0 F}{2RT}$ ,  $D_2 = \frac{pt_0}{2L^2 R_i C}$ .

Окончательно система уравнений изменения трансмембранного потенциала и концентрации протонов снаружи клетки принимает вид

$$\frac{\partial h_0}{\partial \tau} = \frac{h_0 e^{\psi} (1-n)}{2qh_0 + e^{2\psi} (1+h_0)^2 (n+1)} - \gamma h_0 + D_1 \frac{\partial^2 h_0}{\partial r^2}, \quad (21.6)$$

$$\frac{\partial \psi}{\partial \tau} = \frac{-h_0 e^{\psi} (1-n)}{2qh_0 + e^{2\psi} (1+h_0)^2 (n+1)} z - g(\psi - \psi_0) + D_2 \frac{\partial^2 \psi}{\partial r^2}.$$

В качестве условия на границах принимается отсутствие потока Н<sup>+</sup> и градиента потенциала на торцах клетки:

$$\frac{\partial h_0}{\partial r}(0, \tau) = \frac{\partial h_0}{\partial r}(1, \tau) = 0, \quad \frac{\partial \psi}{\partial r}(0, \tau) = \frac{\partial \psi}{\partial r}(1, \tau) = 0.$$

В работах [8, 12, 14] проведено детальное исследование динамических свойств локальной системы (21.6) без диффузии и при наличии диффузионных членов. Идентификация модели по экспериментальным данным позволила сопоставить модельные режимы с нелинейными явлениями, наблюдаемыми в эксперименте. Рассмотрим наиболее интересные результаты.

### Колебания в локальной системе

В экспериментах [3, 4] наблюдали локальные затухающие и незатухающие колебания мембранного потенциала и рН вблизи поверхности клетки *Nitella* при одинаковых условиях эксперимента (интенсивность освещения 20 Вт·м<sup>-2</sup>). Затухающие колебания мембранного потенциала с периодом 2 минуты наблюдались при изменении темновых условий на световые. Незатухающие колебания с периодом около 15 минут возникали спонтанно на свету. На рис. 23.3 приведен фазовый портрет точечной системы, где при разных начальных условиях могут реализоваться два устойчивых режима — устойчивый фокус и устойчивый предельный цикл. В зависимости от начальных значений  $h_0$  и  $\psi$  при одном и том же наборе параметров могут существовать затухающие и незатухающие колебания потенциала и концентрации протонов. Напомним, что модельную систему такого типа мы рассматривали в лекции 8 при изучении субкритической бифуркации Хопфа.

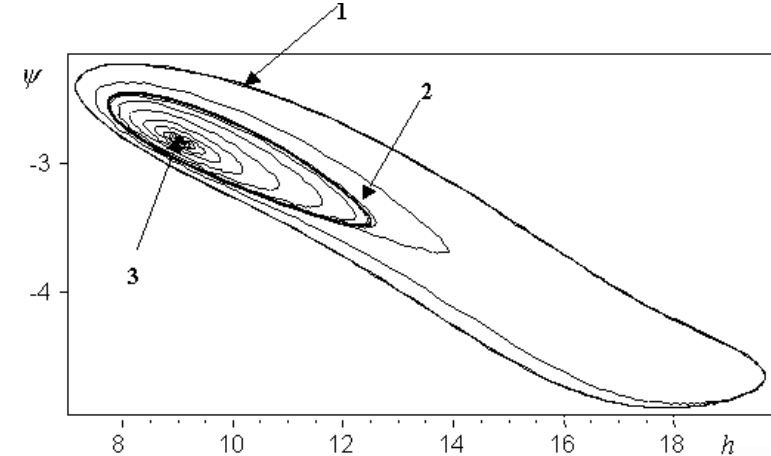


Рис. 23.3 Фазовый портрет системы (21.6), демонстрирующий существование устойчивых стационарных режимов: 1 — устойчивый предельный цикл (незатухающие колебания), 2 — неустойчивый предельный цикл, 3 — устойчивый фокус (затухающие колебания). Параметры системы:  $z = 0.6$ ,  $n = 0.9$ ,  $q = 0.001$ ,  $\gamma = 0.0085$ ,  $g = 0.03$ ,  $\psi_0 = -1.28$ ,  $h_i = 0.3$ .

### Структуры в распределенной системе

При исследовании системы (21.6) с учетом диффузии в результате линейного анализа были получены параметры, при которых в системе возникает тьюринговская неустойчивость. Найденные параметры использовали для численного счета. В качестве начальных условий принимали малые отклонения от стационарных значений. Было показано, что при некотором критическом значении параметра  $h_i$  в системе возникают диссипативные структуры, соответствующие зонам с различным значением рН в реальной системе (рис. 21.4а,б). При уменьшении параметра  $h_i$  (что соответствует увеличению интенсивности света) амплитуда структур растет, что и наблюдается в эксперименте [1].

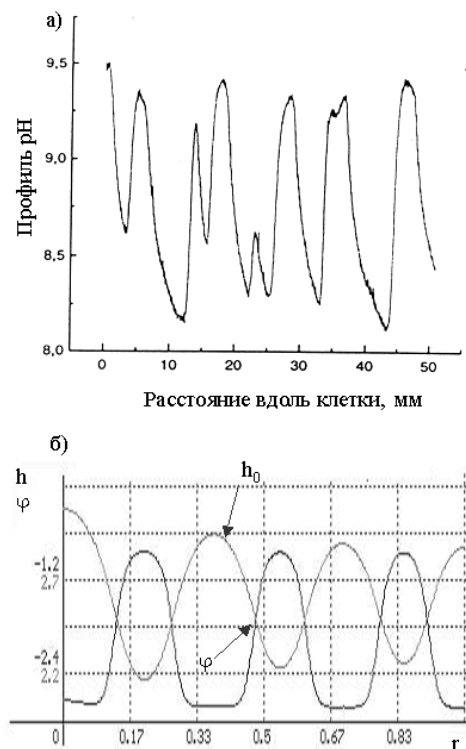


Рис. 21.4. а) Профиль рН вдоль клетки водоросли *Chara corallina*. Экспериментальные данные [1]. б) Профиль рН и потенциала вдоль клетки водоросли *Chara corallina*, полученный на модели. Параметры системы:  $z = 0.65$ ,  $n = 0.9$ ,  $q = 0.001$ ,  $\gamma = 0.01$ ,  $g = 0.035$ ,  $\psi_0 = -1.301$ ,  $h_i = 0.67$ ,  $D_1 = 1.44 \cdot 10^{-3}$ ,  $D_2 = 3.6 \cdot 10^{-4}$ .

### Зависимость процессов от интенсивности света. Явление гистерезиса

В большинстве экспериментов процесс образования зон зависит от интенсивности освещения. В работах [2, 11] была исследована зависимость величины структур рН от интенсивности освещения. В области значений интенсивностей от 1 до 100 Вт/м<sup>2</sup> изменение освещенности сказывается в основном на числе щелочных и кислых зон, но слабо влияет на перепады рН между этими зонами. При освещении светом интенсивности  $\sim 1$  Вт/м<sup>2</sup> и ниже характер формирования рН-зон меняется. При одном и том же значении интенсивности света может реализоваться как однородное распределение рН, так и зоны рН в зависимости от того, увеличивается интенсивность света в эксперименте или уменьшается. Наблюдения двух устойчивых профилей рН в опытах на отдельных клетках были дополнены объединенными данными, полученными на разных клетках (рис. 21.5).

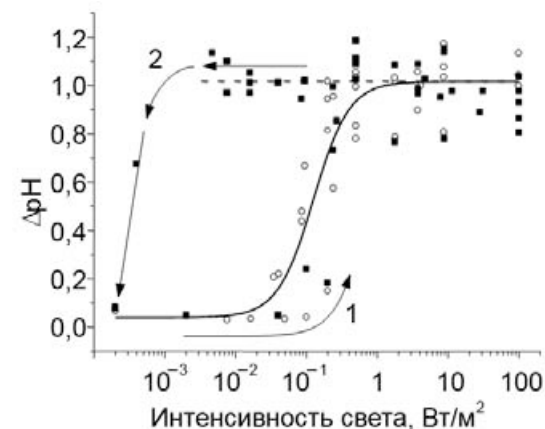


Рис.21.5. Гистерезис в распределении рН вблизи клеточной мембраны *Chara corallina*. Значения  $\Delta pH$  на цитоплазматической мембране, полученные при освещении светом, интенсивность которого повышалась для каждого последующего эксперимента (светлые кружки) и понижалась (черные квадраты) [2].

Экспериментальные результаты, показанные на рис. 21.5, демонстрируют существование двух состояний в распределении рН при одной и той же величине интенсивности света. Переход от однородного стационарного состояния (структуры отсутствуют) к состоянию с высокой амплитудой пиков рН происходит при увеличении интенсивности света для каждого последующего эксперимента. В интервале 10<sup>-2</sup>–1 Вт/м<sup>2</sup> амплитуда структур рН постепенно возрастает. Дальнейшее увеличение интенсивности не приводит к возрастанию  $\Delta pH$ .



Когда измерения начинаются с больших интенсивностей света, обеспечивающих возникновение структур, и интенсивность света для каждого последующего измерения постепенно уменьшается, амплитуда  $\Delta pH$  практически не меняется вплоть до величины  $5 \cdot 10^{-3}$  Вт/м<sup>2</sup>. Таким образом, переход к гомогенному стационарному состоянию (отсутствие структур) в этом случае происходит при более низких интенсивностях — наблюдается явление гистерезиса.

Результаты эксперимента были воспроизведены численно на модели (21.6), параметры модели были подобраны в соответствии с литературными данными [12]. На рис. 21.6 на трехмерном графике представлена эволюция во времени пространственных структур величины  $h$ , соответствующей концентрации протонов вблизи внешней поверхности мембраны.

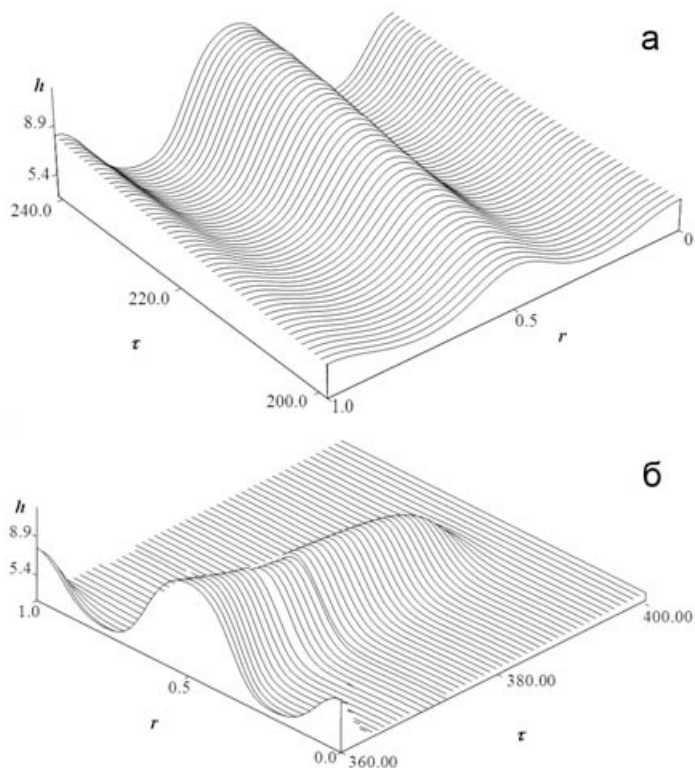


Рис. 21.6. Результаты численного эксперимента: *a* — рост структур со временем при пороговом значении интенсивности света; *б* — уменьшение амплитуды структур со временем при значении интенсивности света ниже пороговой [12].

На рис. 21.7 представлены результаты модельного эксперимента, имитирующего реальный эксперимент, результаты которого представлены на рис. 21.5.

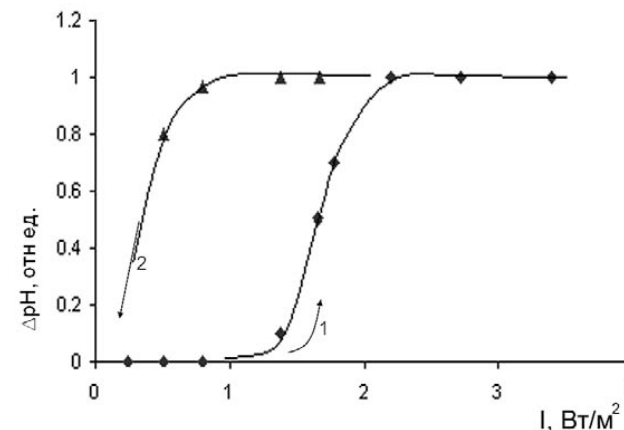


Рис. 21.7. Изменение максимального перепада pH между кислотными и щелочными зонами при увеличении (стрелка 1) и уменьшении (стрелка 2) интенсивности света. Результат моделирования [12].

Механизм описанного явления гистерезиса в распределении pH может быть связан с инерционными свойствами системы. Для образования устойчивых pH зон (диссипативных структур) необходимо определенное время. Структуры начинают расти при достижении значения управляющего параметра (интенсивности света) его критической величины. Чем ближе значение параметра к критической величине, тем больше времени требуется для установления структур. Вблизи точки бифуркации время роста структур может на несколько порядков превышать время роста структур при удалении от точки бифуркации.

Поскольку интервалы времени, через которые изменялась интенсивность света, были ограничены (30 мин. в лабораторном эксперименте, 40000 шагов в численном счете), структуры сначала «не успевали» вырасти, а затем «не успевали» исчезнуть. Поэтому при увеличении параметра интенсивности через равные промежутки времени наблюдалось постепенное увеличение амплитуды структур, пока не достигалось их максимальное значение. При уменьшении параметра интенсивности света величина амплитуды начинала уменьшаться лишь при значениях интенсивности света гораздо ниже критического (рис. 21.8). Таким образом, в системе возникает «псевдогистерезис», обусловленный инерционными свойствами системы. Изменение баланса между потоками в ответ на включение и выключение света происходит с запаздыванием вследствие постепенного подстраивания параметров транспортной системы к изменению внешних условий.

### Схема взаимодействия процессов фотосинтеза, ионных потоков, и сопровождающих изменений характеристик системы, приводящая к нелинейной динамике

Построенная модель позволяет сделать предположения о механизмах взаимодействия протонного переноса через АТФазу и каналы с мембранным потенциалом и оценить их роль в возникновении неоднородного распределения и колебаний трансмембранного потенциала и pH вблизи мембраны клетки водоросли (рис. 21.8). Рассмотрим последовательность процессов.

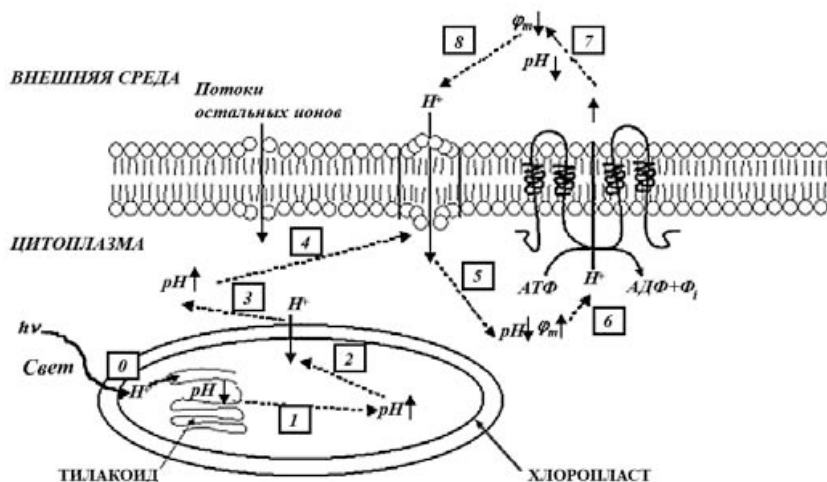


Рис. 21.8. Схема взаимодействия процессов вблизи мембраны клетки водоросли *Chara corallina*. Пунктирными стрелками обозначена регуляция процессов,  $\phi_m$  — мембранный потенциал (масштабы не соблюдены).

0. Свет инициирует процессы фотосинтеза, pH тилакоида понижается.
1. pH хлоропласта повышается.
2. Повышение pH внутри хлоропластов инициирует поток протонов из цитоплазмы в хлоропласты.
3. Поток протонов из цитоплазмы в хлоропласты приводит к повышению pH цитоплазмы и деполяризации мембранного потенциала.
4. Активация протонных каналов цитоплазматической мембраны.
5. Увеличение потока протонов через каналы приводит к понижению pH цитоплазмы и деполяризации мембранного потенциала.
6. Увеличение протонного потока через АТФазу.
7. Увеличение потока протонов через АТФазу приводит к понижению pH снаружи клетки и гиперполяризации мембранного потенциала.
8. Увеличение потока через протонные каналы. Цикл повторяется (со стадии 5).

При освещении, в результате процессов фотосинтеза, за счет потока протонов в тилакоиды (стадия 0) наблюдается защелачивание стромы хлоропластов (стадия 1). Через мембрану хлоропластов осуществляется поток протонов из цитоплазмы внутрь хлоропластов (стадия 2). Вследствие этого происходит защелачивание цитоплазмы (стадия 3), которое приводит к увеличению потока протонов через каналы внутрь клетки (стадия 4). Увеличение пассивного потока протонов внутрь клетки вызывает деполяризацию мембраны и увеличение концентрации протонов внутри клетки. Это, в свою очередь, ведет к увеличению потока протонов через АТФазу (стадия 6), что, наоборот, сопровождается понижением мембранного потенциала (гиперполяризация). Поток через АТФазу приводит к повышению концентрации протонов в примембранном слое снаружи клетки (стадия 7), которое вызывает уменьшение потока протонов из клетки через АТФазу и увеличение потока через протонные каналы внутрь (стадия 8); затем цикл повторяется.

Таким образом, модель позволяет прояснить механизмы, приводящие к наблюдаемому нелинейным пространственно-временным режимам. Как известно, в результате процессов фотосинтеза происходит накопление протонов внутри хлоропластов [5]. Вследствие этого может происходить защелачивание цитоплазмы, которое приводит к открытию каналов и увеличению пассивного потока протонов внутрь клетки, что вызывает деполяризацию мембраны и увеличение концентрации протонов внутри клетки. Это, в свою очередь, ведет к увеличению потока протонов через АТФазу, что, наоборот, сопровождается понижением мембранного потенциала (гиперполяризация). Поток через АТФазу приводит к повышению концентрации протонов снаружи клетки, которое вызывает ее ингибирование и активацию протонных каналов, и цикл повторяется. Таким образом, световой сигнал вызывает активацию протонных каналов, что в дальнейшем приводит к активации АТФазы. Далее процессы активного и пассивного транспорта взаимно усиливают друг друга, то есть между ними возникает положительная обратная связь, и в системе реализуются колебания потенциала и протонов. За счет разнонаправленных протонных потоков через каналы и АТФазу могут возникать локальные участки закисления и защелачивания, которые различаются по величине трансмембранного потенциала в примембранной области снаружи клетки. Устойчивые pH зоны образуются за счет различия в коэффициентах диффузии протонов ( $D_1$ ) и потенциала ( $D_2$ ) между этими участками.

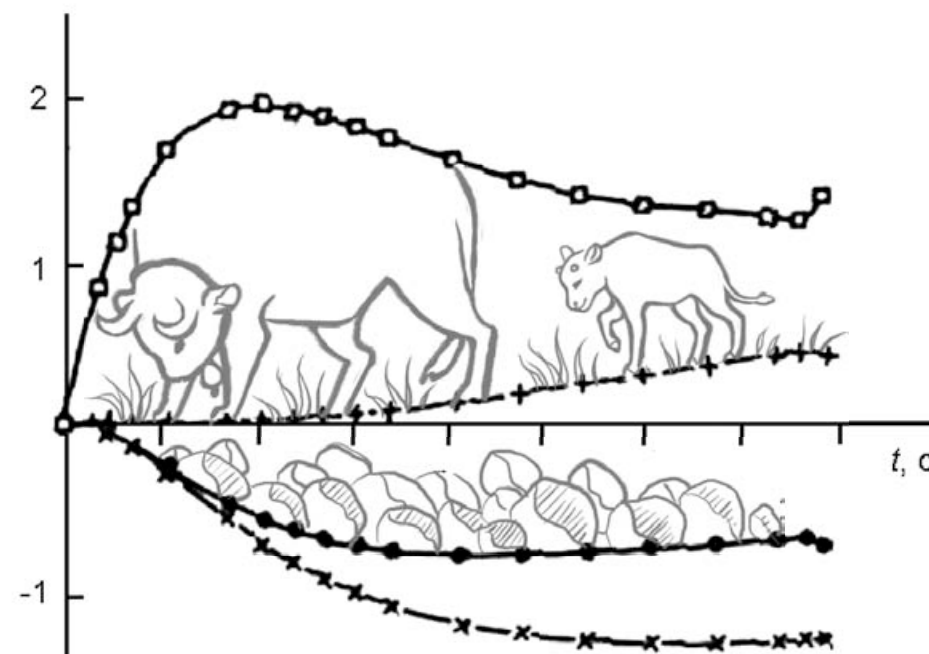
Потенциалозависимые АТФазы и каналы существуют на мембранах разных типов клеток, поэтому можно предположить, что потенциалозависимое изменение pH является одним из основных регуляторов нелинейной пространственно-временной динамики в примембранной области.

### Литература к лекции 21

1. Bulychev A. A., Polezhaev A. A., Zykov S. V., Plusnina T. Yu., Riznichenko G. Yu., Rubin A. B., Jatnos W., Zykov V. S., Müller S. C. Light-triggered pH banding profile in *Chara* revealed with a scanning pH microprobe and its relation to self-organization phenomena. *J. Theor. Biol.* 212(3): 275–294, 2001.

2. Bulychev A. A., Zykov S. V., Rubin A. B., Müller S. C. Transitions from alkaline spots to regular bands during pH pattern formation at the plasmalemma of Chara cells. *Eur. Biophys. J.* 32:144–153, 2003.
3. Fisahn J., McConnaughey T., Lucas W. J. Oscillations in extracellular current, external pH and membrane potential and conductance in the alkaline bands of Nitella and Chara. *J. Exp. Bot.* 40 (11): 1185–1193, 1989.
4. Fisahn J., Mikschl E., Hansen U.-P. Separate oscillations of the electrogenic pump and of a  $K^+$ -channel in Nitella as revealed by simultaneous measurement of membrane potential and of resistance. *J. Exp. Bot.*, 37(1): 34–47, 1986.
5. Hansen U.-P., Kolbowski J., Dau H. Relationship between photosynthesis and plasmalemma transport. *J. Exp. Bot.* 38(12): 1965–1981, 1987.
6. Leonetti M. and Pelce P. On the theory of pH bands in characean algae. *C. R. Acad. Sci. Paris* 317(9): 801–805, 1994.
7. Morsomme P. and Boutry M. The plasma membrane  $H^+$ -ATPase: Structure, function, and regulation. *Biochem. Biophys. Acta* 1465: 1–16, 2000.
8. Plusnina T. Yu., Lavrova A. I., Price C. B., Riznichenko G. Yu., Rubin A. B. Nonlinear dynamics near the cell membrane of Chara corallina. *J. Biol. Syst.* 16(2): 197–217, 2008.
9. Toko K., Hayashi K., Yoshida T., Fujiyoshi T., Yamafuji K. Oscillation of electric spatial patterns emerging from the homogeneous state in characean cells. *Eur. Biophys. J.* 16(1): 11–21, 1988.
10. Toko K., Chosa H., Yamafuji K. Dissipative structure in the Characeae: Spatial pattern of proton flux as a dissipative structure in characean cells. *J. Theor. Biol.* 114(1):125–175, 1985.
11. Бульчев А. А., Черкашин А. А., Рубин А. Б., Мюллер С. С. Распределение кислых и щелочных зон на поверхности клеток Chara corallina при стационарном и локальном освещении. *Физиология растений* 49: 805–813, 2002.
12. Лаврова А. И., Плюснина Т. Ю., Бульчев А. А., Ризниченко Г. Ю., Рубин А. Б. Моделирование гистерезиса в распределении pH вблизи мембраны клетки водоросли Chara Corallina. *Биофизика* 50(6): 1088–1094, 2005.
13. Плюснина Т. Ю., Лобанов А. И., Лаврова А. И., Старожилова Т. К., Ризниченко Г. Ю., Рубин А. Б. Новые пространственно-временные режимы в системе реакция–электродиффузия. *Биофизика* 47(2): 277–282, 2002.
14. Плюснина Т. Ю., Лаврова А. И., Ризниченко Г. Ю., Рубин А. Б. Моделирование неоднородного распределения и колебаний трансмембранного потенциала и pH вблизи внешней стороны мембраны клетки водоросли Chara Corallina. *Биофизика* 50(3): 492–499, 2005.

## МОДЕЛИ ФОТОСИНТЕТИЧЕСКОГО ЭЛЕКТРОННОГО ТРАНСПОРТА. ПЕРЕНОС ЭЛЕКТРОНА В МУЛЬТИФЕРМЕНТНОМ КОМПЛЕКСЕ



*Система первичных процессов фотосинтеза. Строение фотосинтетической мембраны. Z-схема фотосинтеза. Кинетическое описание окислительно-восстановительных реакций в растворе. Закон действующих масс. Перенос электронов в комплексе молекул-переносчиков. Комплекс из двух переносчиков.*

## **Приложение к лекции 22**

### **НАБЛЮДАЕМОСТЬ. ИДЕНТИФИЦИРУЕМОСТЬ. ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ПО ПАРАМЕТРАМ**

Лекции 22–24 посвящены моделированию системы фотосинтетического электронного транспорта, который является основным звеном в системе первичных процессов фотосинтеза, осуществляющим трансформацию солнечной энергии в энергию химических связей. Мы обсудим структуру и законы функционирования системы, выбор адекватного математического аппарата для описания отдельных процессов, включенных в общую систему электронного транспорта, а также постановку и решение прямой и обратной кинетической задачи.

Система первичных процессов фотосинтеза является уникальной субклеточной системой с точки зрения возможностей математического моделирования. В течение последних десятилетий система интенсивно исследовалась в сотнях лабораторий мира. Практической целью этих исследований было получение технических решений для трансформации энергии солнечного света в энергию, доступную для потребления в промышленных масштабах. Цель до сих пор в полной мере не достигнута, однако произошло существенное продвижение в области фундаментального знания. Достаточно сказать, что за эти годы шесть Нобелевских премий были присуждены за результаты исследований, связанных с фотосинтезом.

Для системы первичных процессов определены константы скоростей отдельных стадий как для реакций в растворе, так и для нативных систем, что является очень сложной задачей для большинства биологических процессов. Ведь именно константы скоростей отдельных реакций являются параметрами для кинетических моделей систем биохимических реакций. Такие достижения стали возможными в силу биологических особенностей самой системы. Процессы в ней инициируются светом, а саму систему можно рассматривать как техническое устройство, на которое подается дельтообразный сигнал (кратковременная вспышка света) или сигнал в виде прямоугольного импульса (включение стационарного освещения). Спектральные методы (дифференциальная спектроскопия, флуоресцентные методы, метод электронного парамагнитного резонанса) позволяют регистрировать кинетические кривые изменения состояния отдельных компонентов системы, давая информацию о скорости реакций.

Другой важной особенностью системы первичных процессов фотосинтеза как объекта изучения является тот факт, что из фотосинтетической мембраны могут быть выделены отдельные фотосинтетические реакционные центры фотосистем I и II. Причем основное свойство системы — способность поглощать энергию света и сохранять энергию кванта света в виде энергии разделенных и стабилизированных зарядов — сохраняется даже у изолированных фотосинтетических реакционных центров. Это позволяет изучать кинетические параметры реакций выделенных фрагментов, а потом использовать эти параметры при построении модели целостной системы фотосинтетического электронного транспорта.

### Организация процессов в фотосинтетической мембране

Первичные процессы преобразования поглощенных квантов света в энергию макроэргических соединений происходят в субклеточных системах — тилакоидах хлоропластов зеленых растений и водорослей и хроматофорах фотосинтезирующих бактерий. На рис. 22.1 представлены схемы и микрофотографии хлоропластов зеленых растений.

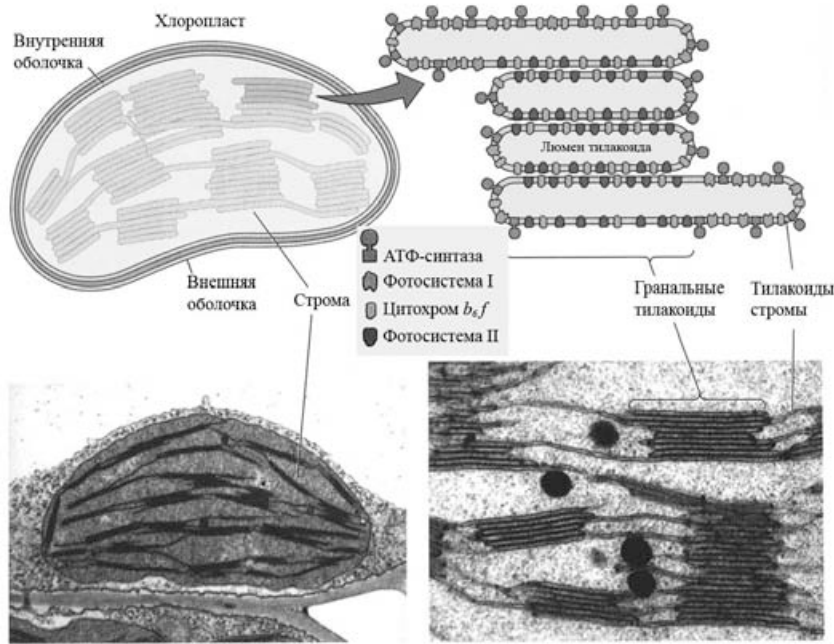


Рис. 22.1. Схемы и микрофотографии хлоропластов зеленых растений. В верхнем правом углу показано расположение основных молекулярных комплексов в фотосинтетической мембране [1]. Подробнее эти комплексы изображены на рис. 22.3.

Фотосинтетическая энергопреобразующая мембрана детально изучена экспериментально, сведения о ней суммированы в обзорах и монографиях [5, 8]. Схема структур и процессов в фотосинтетической мембране, совокупность которых осуществляет запасание солнечной энергии, приведена на рис. 22.2. Структурные элементы и процессы перечислены в пояснении к рисунку.

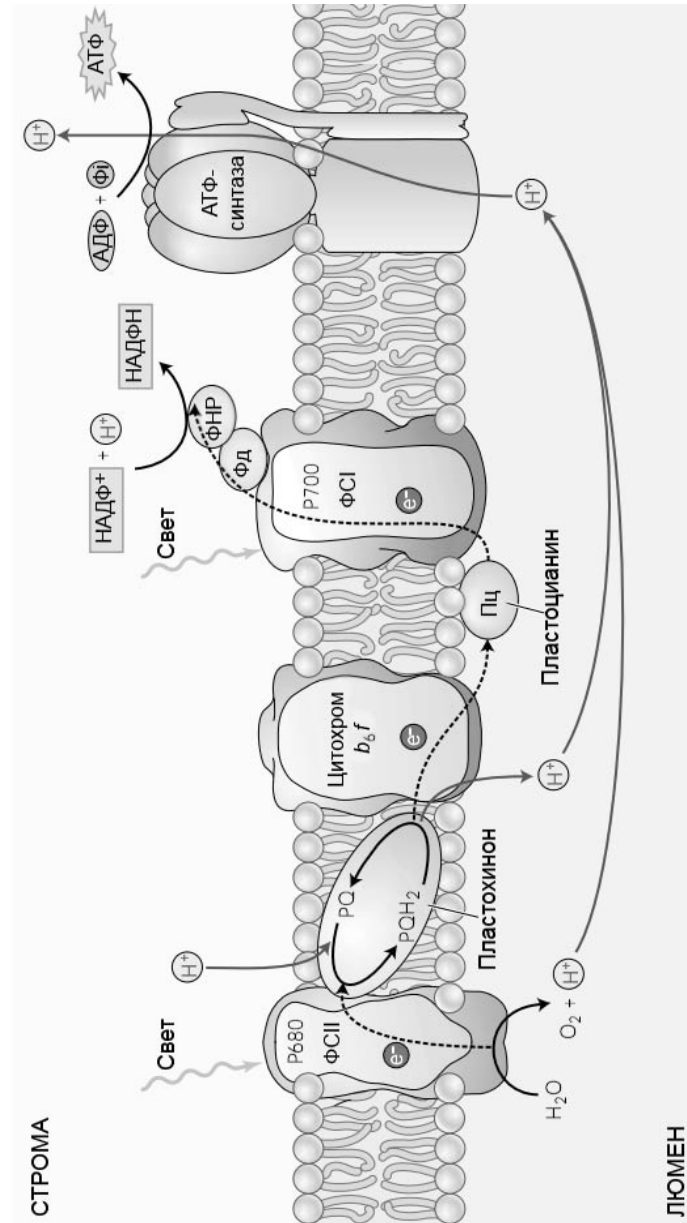


Рис. 22.2. Общая схема первичных процессов фотосинтеза. ФС I, ФС II — фотосистемы I и II, Фд — ферредоксин, ФНР — ферредоксин-НАДФ<sup>+</sup>-редуктаза. Пунктирными стрелками показан перенос электронов по цепи электронного транспорта, синими стрелками — потоки ионов H<sup>+</sup>, после включения освещения [6].

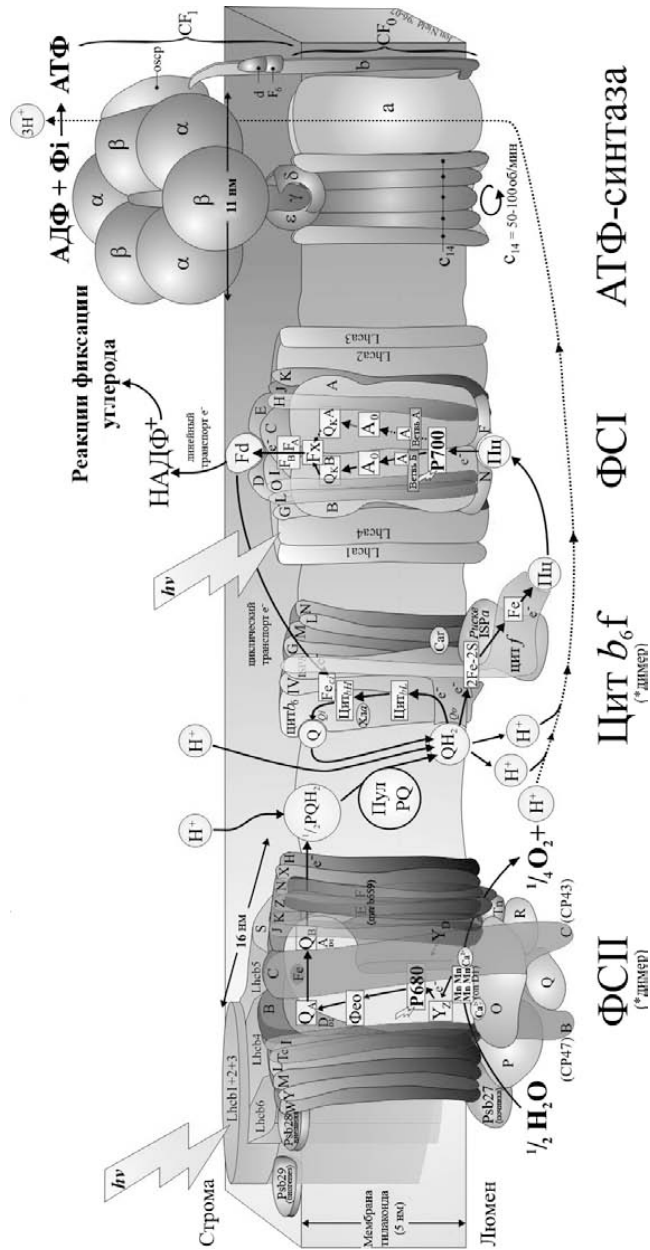


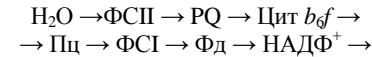
Рис. 22.3. Мультиферментные комплексы в фотосинтетической мембране. Стрелками на рисунке указаны пути переноса электрона. Обозначения компонентов те же, что на рис. 22.2 (<http://photosynthesis.sbcs.qmul.ac.uk/field/downloads.html>)

В последние годы получены структурные данные о белковом составе комплексов фотосинтетических реакционных центров фотосистем 1 и 2, цитохромного комплекса, комплекса АТФ-синтазы. Получены рентгеноструктурные разрешения комплексов с точностью до 2-3 Å. На рис. 22.3 приведена схема фотосинтетической мембраны в соответствии с этими структурными данными.

Основные участники процесса фотосинтетического электронного транспорта — мультиферментные комплексы — встроены в бислойную мембрану и обеспечивают направленный перенос электрона через фотосинтетическую мембрану. Быстрое (в течение  $10^{-12}$  с) разделение зарядов в первичной фотохимической паре первой (ФС1) и второй (ФСII) фотосистем, перенос электрона с внутренней (люминальной) на внешнюю сторону тилакоидной мембраны и дальнейшая квази-стабилизация разделенных зарядов на разных сторонах мембраны приводит к тому, что мембрана заряжается как конденсатор.

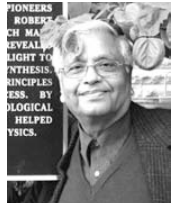
Перенос электронов сопряжен с переносом протонов из внешнего в люминальное пространство тилакоида. Выделение протонов в люминальное пространство происходит на участке разложения воды (донорная часть ФСII) — один протон на один электрон. Второй участок выделения протонов — люминальная сторона цитохромного комплекса *cyt b<sub>6</sub>f*. Сюда протоны приносят молекулы протонированного пластохинона (пластохинола), которые, будучи двухэлектронными переносчиками, принимают два электрона с акцепторной части ФСII, захватывают два протона из внешнего пространства тилакоидной мембраны и в виде PQH<sub>2</sub> диффундируют в тилакоидной мембране. При взаимодействии с люминальной частью цитохромного комплекса они отдают два протона в люмен тилакоида, один электрон — в цепь линейного транспорта и второй электрон — в цепь электронного транспорта внутри цитохромного комплекса (так называемый цикл Митчелла). Таким образом, на один электрон, перенесенный в цепи линейного транспорта, в люминальное пространство выделяется три протона.

Движущую силу электронного транспорта можно представить как разность редокс-потенциалов между донором электронов H<sub>2</sub>O ( $E_{H_2O/O_2} = +0.82$  В) и конечным акцептором НАДФ<sup>+</sup> ( $E_{НАДФН/НАДФ} = 0.32$  В). Путь электрона от системы разложения воды до конечного акцептора — НАДФ<sup>+</sup> — известен под названием Z-схемы:



Такой вид имеет электрон-транспортная цепь, если переносчики электрона расположить в соответствии с их среднеточечными электрическими потенциалами. Впервые это сделали Бендал и Хилл в 1960 году [2].

На рис. 22.4 приведена Z-схема, представленная на сайте крупнейшего современного фотосинтетика Говинджи (Govindjee). Слева приведена шкала среднеточечных потенциалов переносчиков электрона (в мВ). «Цепь» переноса электрона



Говинджи (Govindjee Sanjay) — американский ученый-фотосинтетик, автор сотен научных статей и классических книг по фотосинтезу. Редактор серии «Photosynthesis and respiration» (изд-во Springer). В настоящее время вышло 29 томов.

от воды к НАДФН, высокоэнергетическому соединению, важнейшему участнику цикла фиксации углерода и других биохимических циклов, называется «линейным» путем электронного транспорта.

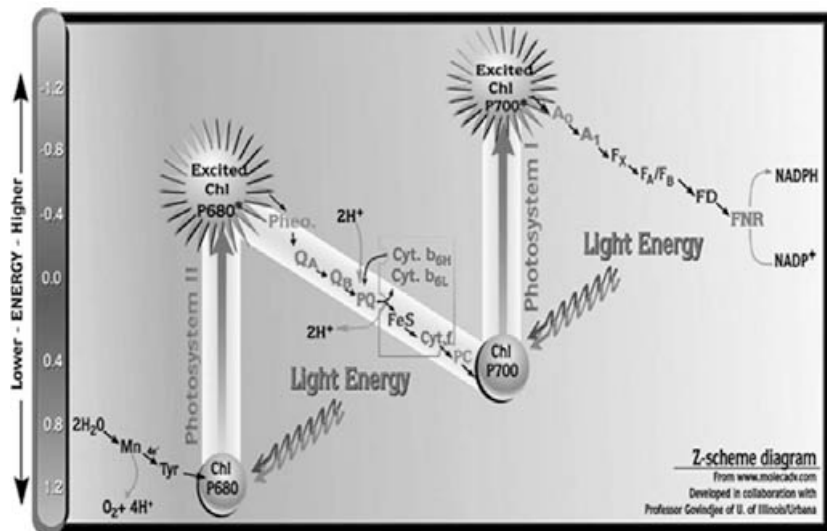


Рис. 22.4. Z-схема фотосинтеза Говинджи (www.molecarv.com).

Трансмембранный электрический и образующийся позднее электрохимический потенциал (в виде градиента протонов) представляет собой промежуточную форму запасания энергии света. С помощью молекулярного мотора АТФ-синтазы градиент протонов используется для синтеза высокоэнергетических соединений — молекул АТФ, которые участвуют в большинстве метаболических реакций и являются своеобразной энергетической валютой клетки. Напомним, что подобный механизм образования АТФ существует и в митохондриях — дыхательных «фабриках» как растительных, так и животных клеток.

Имеющиеся экспериментальные знания о функциональной организации системы первичных процессов фотосинтеза позволяют строить математические модели, структура которых (математический аппарат, с помощью которого описываются отдельные процессы) обоснована представлениями о характере взаимодействия отдельных компонентов. Параметры в этих моделях имеют конкретный физический смысл. Коэффициентами в уравнениях являются величины констант скоростей переноса электрона на отдельных участках электрон-транспортной цепи, соотношения концентраций и другие характеристики аппарата первичных процессов. Эти величины не всегда могут быть измерены экспериментально, но их можно определить из условий наилучшего соответствия модели экспериментальным данным. Таким образом, модель становится действенным инструментом экспериментального исследования.

В 70–80 годы XX века большое количество исследований первичных процессов фотосинтеза было проведено на выделенных с помощью биохимических методов отдельных фрагментах пигмент-белковых комплексов фотосинтетических реакционных центров. Выделенные фрагменты представляют собой гораздо более простые системы по сравнению с целостной фотосинтетической мембраной хлоропласта, а тем более с целой клеткой. Для процессов переноса электрона в выделенном комплексе могут быть построены относительно простые модели, для которых значительно проще оценить параметры. Благодаря исследованиям на фрагментах фотосинтетических реакционных центров экспериментально установлены константы скоростей элементарных окислительно-восстановительных реакций, входящих в фотосинтетическую электрон-транспортную цепь.

Конечно, остается открытым вопрос, насколько значения констант скоростей отдельных реакций, оцененные при исследовании выделенных фрагментов фотосистем в растворе, совпадают с соответствующими значениями констант скоростей реакций в нативных объектах. Мы обсудим этот вопрос в лекции 23.

### Кинетическое описание окислительно-восстановительных реакций в растворе

Для описания химической кинетики окислительно-восстановительных реакций в растворе традиционно используются уравнения, основанные на законе действующих масс. Пусть в растворе имеются молекулы вещества А и молекулы вещества В, каждая из которых может находиться в двух состояниях: восстановленном и окисленном, и между этими молекулами возможен обмен электронами. Реакцию можно изобразить в виде схемы (см. схему 22.1).

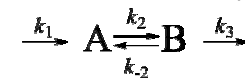


Схема 22.1.

Здесь  $k_1$  — константа притока электронов на переносчик А от постороннего источника,  $k_2, k_{-2}$  — константы скоростей прямой и обратной реакции переноса электрона с молекулы А на молекулу В,  $k_3$  — константа скорости оттока электронов с молекул типа В на внешний акцептор.

Наличие электрона (восстановленность) будем обозначать верхним индексом (–), отсутствие электрона (окисленность) — верхним индексом (+). Суммарная концентрация каждого из веществ в окисленной и восстановленной форме в процессе реакции предполагается неизменной:

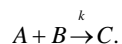
$$[A^+] + [A^-] = [A]_0, \quad [B^+] + [B^-] = [B]_0. \quad (22.1)$$

Уравнения, описывающие реакцию переноса электрона между молекулами А и В, согласно схеме 22.1, имеют вид

$$\begin{aligned} \frac{d[A^-]}{dt} &= k_1[A^+] - k_2[A^-][B^+] + k_{-2}[B^-][A^+], \\ \frac{d[B^-]}{dt} &= k_2[A^-][B^+] - k_{-2}[B^-][A^+] - k_3[B^-]. \end{aligned} \quad (22.2)$$

Описание с помощью уравнений действующих масс предполагает возможность взаимодействия каждой из восстановленных молекул донора  $A^-$  с каждой из окисленных молекул акцептора  $B^+$ . Этот подход основан на постулатах статистической физики и правомерен, когда восстановленный донор и окисленный акцептор взаимодействуют путем столкновений молекул в растворе.

Для того чтобы реакция пошла (электрон перешел с молекулы-донора на молекулу-акцептор), необходимо, чтобы молекулы образовали комплекс, в котором происходит туннелирование электрона с реакционного центра донора на реакционный центр акцептора. Константу скорости реакции образования комплекса двух молекул, взаимодействующих по закону действующих масс, можно легко рассчитать в случае необратимой реакции двух веществ, концентрации которых одинаковы в начальный момент времени одинаковы:  $[A]_0 = [B]_0 = N_0$ . Рассмотрим простую бимолекулярную реакцию между веществами А и В с образованием комплекса С. Пусть каждое из этих веществ в момент времени  $t$  может находиться в свободном состоянии (концентрации  $[A(t)]$ ,  $[B(t)]$ ) или войти в состав комплекса



При этом  $[A] = [B] = N_0 - [C]$ .

Соответствующее кинетическое уравнение, описывающее скорость образования комплексов, имеет вид

$$\frac{dC}{dt} = k \cdot (N_0 - C)^2,$$

где  $C$  — количество образованных комплексов,  $N_0$  — начальное количество молекул А и В,  $k$  — константа скорости реакции. Интегрируя это уравнение, получаем гиперболическую зависимость от времени:

$$C(t) = N_0 - \frac{N_0}{N_0 k t + 1}.$$

Однако фотосинтетические окислительно-восстановительные (редокс) реакции имеют свою специфику. Большинство этих реакций происходит в мультиферментных комплексах фотосинтетических реакционных центров, встроенных в фотосинтетическую мембрану (см. рис. 22.1–22.3). В этих комплексах компоненты фотосинтетической электрон-транспортной цепи (доноры и акцепторы) расположены в строгой последовательности, так что перенос электрона с участием индивидуальных переносчиков осуществляется по «электронной тропе». Электрон может перейти от восстановленного донора на окисленный акцептор, только если они являются компонентами одного и того же комплекса фотосистемы II, фотосистемы I или цитохромного комплекса (рис. 22.2, 22.3). Здесь никак нельзя говорить о случайном столкновении молекул.

Для адекватного описания процессов в комплексах применяется подход, в котором рассматриваются переходы между возможными состояниями комплекса,

отличающиеся наличием зарядов на отдельных переносчиках, входящих в комплекс. Впервые такой подход применили для описания состояний комплекса фотосистемы II независимо Малкин [4] и Сорокин [10]. В монографии [9] предложены математическое обоснование и методы анализа процессов переноса электрона в мультиферментных комплексах. Применение этого метода для описания процессов в выделенных комплексах реакционных центров бактерий, фотосистем I и II дано в книге [7].

### Описание процесса переноса электрона в мультиферментных комплексах

Для описания процесса переноса электрона в комплексах используют системы дифференциальных уравнений, переменными в которых являются вероятности состояний комплексов (master equations). Такого типа уравнения можно применять для описания переходов между состояниями систем самой разной природы, например, для описания переходов между состояниями фермента, который может находиться в разных конформационных состояниях. В качестве примера рассмотрим комплекс из двух переносчиков электрона, каждый из которых может быть в двух состояниях: окисленном (без электрона) и восстановленном (с электроном).

### Перенос электрона в комплексе из двух компонентов

Пусть имеется два составляющих комплекса компонента А и В, между которыми возможен обмен электронами (константы скоростей  $k_3$  и  $k_4$ ). Также возможен приток электронов в комплекс извне (константа  $k_1$ ) и отток электронов из комплекса ( $k_2$ ). Схема процессов представлена ниже (см. схему 22.2).

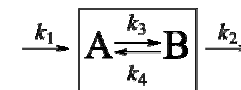


Схема 22.2

Если каждый из переносчиков может находиться в двух состояниях — окисленном  $A^+$ ,  $B^+$  и восстановленном  $A^-$ ,  $B^-$ , то при описании окислительно-восстановительного состояния комплекса  $[AB]$  следует рассматривать четыре возможных состояния пары переносчиков (см. схему 22.3).

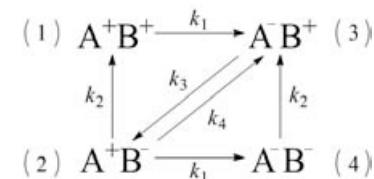


Схема 22.3



Стрелками на схеме указаны возможные переходы между состояниями. Перенос электрона между донором А и акцептором В осуществляется только тогда, когда переносчик А находится в восстановленном состоянии, а В — в окисленном (переход из состояния (3) в состояние (2)). Скорость переноса электрона от А на В пропорциональна вероятности  $p_3$  состояния  $[A^+ B]$ .

Введем вероятности состояний  $p_i(t)$ ,  $i = \overline{1, 4}$ . Константы скорости прямого переноса  $k_3$  и обратного  $k_4$  являются константами первого порядка. Дифференциальные уравнения для вероятностей состояний  $p_i(t)$ , линейные относительно вероятностей состояний комплекса, имеют вид

$$\begin{aligned} \frac{dp_1}{dt} &= -k_1 p_1 + k_2 p_2, \\ \frac{dp_2}{dt} &= -(k_4 + k_1 + k_2) p_2 + k_3 p_3, \\ \frac{dp_3}{dt} &= -k_3 p_3 + k_1 p_1 + k_4 p_2 + k_2 p_4, \\ \frac{dp_4}{dt} &= -k_2 p_4 + k_2 p_2. \end{aligned} \quad (22.3)$$

Поскольку события (1)–(4) не совместны и исчерпывают все возможные состояния комплекса  $[AB]$ , выполняется равенство

$$\sum_{i=1}^4 p_i(t) = 1.$$

Начальные значения переменных определяются условиями эксперимента. Для перехода от решений системы (22.7)  $p_i(t)$  к относительным концентрациям переносчиков в окисленной или восстановленной форме, наблюдаемым в эксперименте, следует просуммировать вероятности тех состояний комплекса, в которых данный переносчик представлен в искомом состоянии. Например, вероятность того, что компонент А окислен, равняется сумме вероятностей первого и второго состояний  $P(A^+) = p_1 + p_2$ .

Описание электронов в комплексе позволяет учесть зависимость констант скоростей переноса электрона от редокс-состояний компонентов цепи, не принимающих непосредственного участия в окислительно-восстановительной реакции. Например, для схемы 22.3 — зависимость скорости притока электрона в комплекс (константа  $k_1$ ) от степени восстановленности компонента В. Это очень важный момент, поскольку на уровне макромолекулярных структур большую роль играют электростатические взаимодействия, оказывающие влияние на скорость переноса электрона.

### Перенос электрона в комплексе $n$ переносчиков

Рассмотрим комплекс, состоящий из нескольких компонентов  $C_i$  ( $i = 1, \dots, n$ ), составляющих единый комплекс. В нашем случае — это комплексы ФСЦ,

ФСЦ, цитохромный комплекс (см. рис. 22.2, 22.3), встроенные в фотосинтетическую мембрану. Подобные комплексы функционируют и в мембранах митохондрий, где они также играют ключевую роль в реакциях трансмембранного электронного переноса.

Состояния комплекса  $[C_1 C_2 \dots C_n]$  могут быть определены как упорядоченная совокупность редокс-состояний переносчиков  $C_i$ , составляющих комплекс. При этом каждый из переносчиков, входящих в комплекс, может находиться в окисленной и восстановленной форме, протонированном или депротонированном состоянии и т. д.

Рассмотрим переходы между состояниями  $S_j$  как марковский процесс с конечным числом состояний и непрерывным временем. Тогда переходы комплекса из одного состояния в другое описываются системой линейных обыкновенных дифференциальных уравнений относительно вероятностей состояний:

$$\frac{dp_i}{dt} = \sum_{j=1}^n (k_{ji} p_j - k_{ij} p_i). \quad (22.1)$$

Здесь  $p_i$  — вероятность нахождения комплекса в  $i$ -м состоянии,  $k_{ij}$  — константа скорости перехода из  $i$ -го состояния в  $j$ -ое. По знаку суммы стоит разность между вероятностями переходов в состояние с номером  $i$  из всех остальных состояний (положительный член) и вероятностью перехода из  $i$ -го состояния во все другие состояния (отрицательный член). Начальные вероятности состояний:

$$p_i(0) = b, \quad i = 1, \dots, n.$$

Уравнения (22.1) могут быть записаны в векторном виде:

$$\frac{d\mathbf{P}}{dt} = \mathbf{K}^T \mathbf{P}, \quad \mathbf{P}(0) = \mathbf{B}. \quad (22.2)$$

Здесь вектор  $\mathbf{P} = (p_1(t), \dots, p_n(t))$ ;  $p_i(t)$  — вероятность того, что комплекс переносчиков находится в  $i$ -том состоянии в момент времени  $t$ ;  $\mathbf{K}^T$  — матрица, транспонированная к матрице  $\mathbf{K}$ , элементы которой  $k_{ij}$  суть константы скорости перехода из  $i$ -того состояния комплекса в  $j$ -ое  $\mathbf{B} = (b_1, \dots, b_n)$  — вектор вероятностей начальных состояний комплекса.

При рассмотрении конкретных электрон-транспортных цепей удобно представлять состояния комплекса в виде размеченного графа, в вершинах которого — состояния комплекса, а стрелки указывают возможные переходы между состояниями. Этим представлением мы будем пользоваться в дальнейшем.

Решив систему уравнений (22.1) относительно  $p_i$ , легко найти вероятности состояний комплекса, которые содержат рассматриваемый переносчик в интересующем нас состоянии:

$$P(G) = \sum_{S_q \in G} p(S_q, t), \quad (22.3)$$

где суммирование проводится по всем тем элементарным событиям  $S_q$ , которые составляют событие  $G$ .

Таким образом, вероятность  $p_i$  соответствует доле комплексов, пребывающих в  $i$ -м состоянии. Для получения концентрации комплексов в  $i$ -м состоянии необходимо умножить  $p_i$  на общую концентрацию комплексов  $[C_1 C_2 \dots C_n]$ .

Чтобы найти вероятность нахождения входящего в состав комплекса переносчика  $C_i$  в определенном состоянии (окисленном, восстановленном, возбужденном, протонированном и т. д.) следует просуммировать вероятности всех тех состояний комплекса, в которых этот переносчик присутствует в данном состоянии. Результирующая сумма будет представлять долю общей концентрации этого переносчика  $C_i$  в данном состоянии (например, окисленном). Чтобы определить концентрации определенного переносчика в данном состоянии, надо умножить полученную сумму на общую концентрацию комплексов.

Системы вида (22.1) представляют собой системы обыкновенных дифференциальных уравнений, линейных относительно  $p_i$ , размерность системы

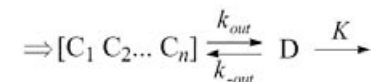
$$l = \prod_{j=1}^n m_j, \quad (22.4)$$

где  $m_j$  — число возможных состояний  $j$ -ого переносчика,  $n$  — число компонентов комплекса. Если каждый из компонентов может находиться в двух состояниях (окисленном и восстановленном), общее число состояний составляет  $2^n$ . Учитывая, что комплексы фотосинтетических реакционных центров содержат пять и более переносчиков (см. рис. 22.2), некоторые из которых могут находиться в трех состояниях (например, фотоактивный хлорофилл реакционного центра — в нейтральном, окисленном и возбужденном), общее число состояний довольно велико. Число состояний уменьшается, если рассматривать специальные условия эксперимента, например, если комплекс замкнут и в нем содержится фиксированное число электронов (что может выполняться, когда эксперимент проводится на выделенных комплексах при низких температурах, когда обмен с внешней средой невозможен). Или в случае лазерного эксперимента, когда на систему оказывают однократное световое воздействие, и в дальнейшем можно рассматривать только релаксационные процессы. Некоторые упрощения графа состояний можно получить, учитывая временную иерархию процессов в системе, если в соответствии с теоремой А. Н. Тихонова (лекция 6) на стадиях быстрых переходов дифференциальные уравнения заменить алгебраическими. Иногда целесообразно несколько одноэлектронных переносчиков заменить в модели одним многоэлектронным. Все эти приемы используются при исследовании конкретных фотосинтетических систем.

В реальной фотосинтетической цепи имеются как мультиферментные комплексы, так и участки, на которых перенос электрона осуществляется подвижными переносчиками (пластоцианином  $Pc$  в люмене, пластохиноном  $PQ$  внутри мембраны, ферредоксином  $Fd$  — в стромальном пространстве). Изменения редокс состояний в существующих кинетических моделях описывают с помощью закона действующих масс. Мы увидим в лекции 24, что такое описание не вполне правомерно, поскольку движение подвижных молекул в интерьере фотосинтетической мембраны ограничено и предположение о свободной диффузии, положенное в основу закона действующих масс, здесь не выполняется.

Однако описание с помощью закона действующих масс вполне адекватно, когда мы описываем процессы взаимодействия выделенных комплексов реакционных центров с внешними донорами и акцепторами в растворе. В этом случае скорость реакции определяется вероятностью столкновения комплекса с молекулами — донорами и акцепторами электронов (обычно специально добавляемыми в раствор). В этом случае говорят, что реакция является диффузионно контролируемой.

Диффузионно контролируемая стадия электронного переноса между комплексом  $[C_1 C_2 \dots C_n]$  и подвижным переносчиком  $D$  (акцептором электрона) может быть представлена в виде простой схемы:



Изменения концентрации мобильного переносчика в восстановленной форме могут быть описаны с помощью закона действующих масс:

$$\frac{d[D^-]}{dt} = k_{out}[C_n^-][D^+] - k_{-out}[C_n^+][D^-] - K[D^-]. \quad (22.5)$$

Здесь  $[D^+]$ ,  $[D^-]$  — концентрации переносчика  $D$  в окисленной и восстановленной форме и  $[D^+] + [D^-] = [D]_0$ , где  $[D]_0$  — общая концентрация мобильного переносчика;  $[C_n^+]$  и  $[C_n^-]$  — концентрации компонента комплекса, взаимодействующего с подвижным переносчиком, рассчитанные в соответствии с формулой (22.3);  $k_{out}$  и  $k_{-out}$  бимолекулярные константы скорости взаимодействия  $[C_1 C_2 \dots C_n]$  и подвижного переносчика  $D$ ;  $K$  — скорость оттока электронов от переносчика  $D$ .

Пусть подвижный переносчик замыкает циклический транспорт вокруг комплекса, то есть принимает электроны с «акцепторной» стороны комплекса (переносчика  $C_n$ ) и донирует электроны на «донорную» сторону комплекса (на переносчик  $C_1$ ). При изучении процессов во фрагментах комплексов ФС1 в качестве такого подвижного переносчика часто используется аскорбат. Взаимодействие комплекса  $[C_1 C_2 \dots C_n]$  с подвижным переносчиком  $D$  может быть представлено в виде схемы (см. схему 22.4).

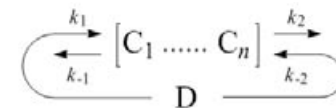


Схема 22.4

Тогда уравнение для изменения концентрации  $D$  в восстановленной форме имеет вид

$$\frac{d[D^-]}{dt} = k_2[C_n^-][D^+] - k_{-2}[D^-][C_n^+] - k_1[D^-][C_1^+] + k_{-1}[C_1^-][D^+]. \quad (22.6)$$

Здесь  $k_i$  — бимолекулярные константы реакций; концентрации  $[C_i]$  находят по формуле (22.3) из системы для вероятностей состояний комплекса (22.1). Вели-

чины параметров  $k_{in}, k_{out}$  для комплекса  $k_{in} \leftrightarrow [C_1 C_2 \dots C_n] \leftrightarrow k_{out}$ , характеризующих приток и отток электрона из комплекса будут определяться степенью окисленности подвижного переносчика D:

$$k_{in} = k_1[D^-], \quad k_{-in} = k_{-1}[D^+],$$

$$k_{out} = k_2[D^+], \quad k_{-out} = k_{-2}[D^-].$$

Полная система, включающая перенос как в пределах комплексов, так и на участках между комплексами, является нелинейной системой большой размерности.

Задача идентификации состоит в поиске параметров системы  $k_i$ , наилучшим образом соответствующих экспериментальным данным. Начальные условия модели определяются окислительно-восстановительными свойствами среды и условиями освещения и в ряде моделей также являются поисковыми параметрами

Рассмотрим модели двух простых систем, являющихся базовыми для более сложных моделей электрон-транспортных цепей фотосинтезирующих объектов.

### Перенос электрона в изолированном ФРЦ

Рассмотрим замкнутую электрон-транспортную систему ФРЦ, состоящую из фотоактивного пигмента P и двух акцепторных компонентов  $A_1, A_2$ , находящихся в темноте в нейтральном состоянии:  $P^0, A_1^0, A_2^0$ . При освещении пигмент может переходить в окисленное, а акцепторы — в восстановленное состояние. Течение процессов имеет вид, представленный на схеме 22.5.

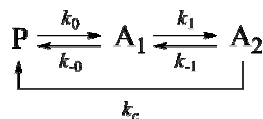


Схема 22.5

Если притока электронов в систему нет, в ней может находиться не более одного электрона. Замкнутость системы сокращает число возможных состояний.

Граф состояний имеет вид, показанный на схеме 22.6.

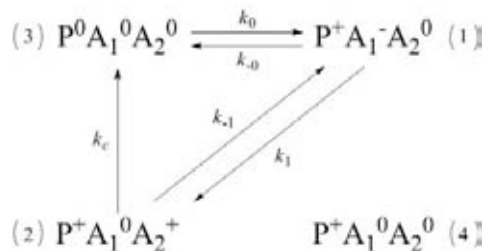


Схема 22.6

Состояние (4) на схеме 22.6 соответствует фотосинтетическому реакционному центру с окисленным пигментом, не способному к фотохимическому поглощению кванта света. Это состояние не удовлетворяет условию замкнутости системы, и поэтому должно рассматриваться отдельно.

Система уравнений для схемы 22.6 имеет вид

$$\frac{dp_1}{dt} = k_0 p_3 - (k_{-0} + k_1) p_1 + k_{-1} p_2,$$

$$\frac{dp_2}{dt} = k_1 p_1 - (k_c + k_{-1}) p_2,$$

$$\frac{dp_3}{dt} = -k_0 p_3 + k_c p_2 + k_{-0} p_1,$$

$$p_1 + p_2 + p_3 = 1.$$

Последнее алгебраическое уравнение отражает условие замкнутости системы. Его учет позволяет свести систему к двум уравнениям:

$$\frac{dp_1}{dt} = k_0 - (k_0 + k_{-0} + k_1) p_1 + (k_{-0} - k_0) p_2,$$

$$\frac{dp_2}{dt} = k_1 p_2 - (k_c + k_{-1}) p_2.$$

Система (22.7) решается аналитически, если заданы начальные условия.

В эксперименте замкнутость системы может быть обеспечена за счет определенных редокс-условий или с помощью ингибиторов. При проведении лазерных экспериментов реакции в ФРЦ происходят значительно быстрее процессов обмена электронами с более удаленным донорно-акцепторным окружением, и систему можно также полагать замкнутой.

При наличии обмена электронами со средой (схема 22.6) комплекс может содержать до трех электронов (см. схему 22.7).

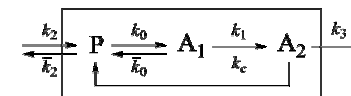


Схема 22.7

Граф состояний содержит  $2^3 = 8$  состояний (см. схему 22.8).

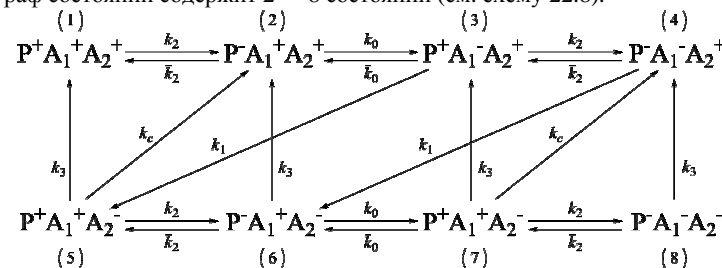


Схема 22.8

Соответствующая модель содержит 8 уравнений. Аналитическое решение такой системы представляет трудности, однако ее легко решить на компьютере.

В лекции 23 мы рассмотрим более реалистичные математические модели, которые используются для оценки состояния аппарата первичных процессов фотосинтеза исследуемых объектов.

### Литература к лекции 22

1. Albertsson P.-A. A quantitative model of the domain structure of the photosynthetic membrane. *TRENDS Plant Sci.* 6: 349–354, 2001.
2. Hill R. and Bendall F. Function of the two cytochrome components in chloroplasts: A working hypothesis. *Nature* 186: 136–137, 1960.
3. Malkin R. and Niyogi K. Photosynthesis. In: Buchanan, W. Gruissem, and Jones R. (Eds.) *Biochemistry & Molecular Biology of Plants*. Kluwer Academic Publishers, 2000.
4. Malkin S. Fluorescence induction studies in isolated chloroplast: On the electron-transfer equilibrium in the pool of electron acceptors of photosystem II. *BBA-Bioenergetics* 234(3): 415–427, 1971.
5. Nelson N. and Yocum C. F. Structure and function of photosystems I and II. *Annu. Rev. Plant Biol.* 57: 521–565, 2006.
6. Taiz L. and Zeiger E. *Plant Physiology*. Sinauer Associates, 2002.
7. Ризниченко Г. Ю. Математические модели первичных процессов фотосинтеза. (Успехи науки и техники, серия Биофизика, т. 31). М., ВИНТИ, 1991.
8. Рубин А. Б. Биофизика. Т. 2. М., Издательство МГУ, 1999.
9. Рубин А. Б., Шинкарев В. П. Транспорт электронов в биологических системах. М., Наука, 1984.
10. Сорокин Е. М. Нециклический транспорт электронов и связанные с ним вопросы. *Физиол. растений* 20: 733–741, 1973.

## ПРИЛОЖЕНИЕ К ЛЕКЦИИ 22

### НАБЛЮДАЕМОСТЬ. ИДЕНТИФИЦИРУЕМОСТЬ. ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ПО ПАРАМЕТРАМ

Во вводной лекции 1 мы говорили о проблеме идентификации параметров моделей. Идентификация моделей фотосинтетического электронного транспорта в хлоропластах представляет достаточно сложную специальную проблему. Большая часть параметров оценивается из результатов независимых экспериментов, проведенных в особых условиях на выделенных фрагментах фотосинтетических реакционных центров или цитохромных комплексов в растворе, часто в специальных условиях эксперимента — под действием лазерной вспышки и в присутствии ингибиторов, ограничивающих обмен электронами с внешней средой. Многие параметры оцениваются в процессе фитирования (подгонки) — в качестве адекватных величин параметров выбираются те, которые обеспечивают наилучшее соответствие полученных модельных кривых экспериментальным данным.

Здесь мы рассмотрим математическую постановку и решение задачи идентификации параметров для двух рассмотренных выше простых примеров — комплекса из двух переносчиков (пример А) и замкнутой системы из трех переносчиков, содержащей один электрон (примеры В).

Процесс переноса электрона в фотосинтетической электрон-транспортной цепи описывается  $n$ -мерным вектором состояний (например, состояний комплекса ФРЦ)  $\mathbf{X} = (x_1, x_2, \dots, x_n)$  и  $n$ -мерным вектором наблюдений  $\mathbf{Y} = (y_1, y_2, \dots, y_n)$  по числу измеряемых характеристик, причем на показания измерительных приборов может накладываться шум  $\xi(t)$ .

Математическое описание процесса представляется в форме уравнения состояния

$$\frac{d\mathbf{x}}{dt} = F(\mathbf{X}, \mathbf{a}) \quad (\text{П1})$$

и уравнения наблюдения

$$\mathbf{Y} = \mathbf{H}(\mathbf{X}, \mathbf{a}) + \xi(t), \quad (\text{П2})$$

где  $\mathbf{a}$  —  $m$ -мерный вектор неизвестных параметров системы, состоящий из коэффициентов системы дифференциальных уравнений. В случае электрон-транспортной цепи фотосинтеза эти коэффициенты представляют собой константы скоростей отдельных реакций, соотношение концентраций и прочее.

Задача идентификации состоит в том, чтобы по данным наблюдений над вектором  $\mathbf{Y}(t)$  определить структуру уравнений состояния, оценить вектор неизвестных параметров  $\mathbf{a}$  и вектор переменных состояния  $\mathbf{X}(t)$ .

Будем считать, что структура модели уравнения (П1) известна. Пусть в точках  $t_1, \dots, t_k$  проведены измерения  $y_1, \dots, y_k$  с дисперсиями  $\sigma_1^2, \dots, \sigma_n^2$ . Тогда оценки параметров могут быть получены путем минимизации суммы взвешенных квадратов:

$$F(a) = \sum_{i=1}^k \omega_i (y_i - H(t_i, a))^2, \tag{П3}$$

где  $\omega_i = \frac{1}{\sigma_i^2}$ . Получаемые этим методом оценки являются несмещенными.

Особенностью задач фотосинтетического электронного транспорта является большая разница характерных времен отдельных процессов. При этом одна и та же переменная может иметь участки на экспериментальной кривой как «быстрого», так и «медленного» изменения. Это затрудняет прямое применение метода квазистационарных концентраций и теоремы А. Н. Тихонова (лекция 6). В этом случае проводят численное интегрирование системы методами, предназначенными для расчета «жестких» систем, описывающих как быстрые, так и медленные процессы в системе. Задача Коши является жесткой, если в локальной области задача устойчива, т. е. собственные значения якобиана имеют отрицательные действительные части:

$$\text{Re}(\lambda_i) < 0, \quad \text{Re}(-\lambda_{\max}) / \text{Re}(-\lambda_{\min}) \gg 1.$$

Может возникнуть ситуация, когда в локальной области якобиан системы уравнений имеет положительную действительную часть собственных значений. В таких случаях сама задача Коши перестает быть устойчивой. Поэтому необходима проверка системы уравнений на устойчивость, т. к. в случае неустойчивости решений нельзя требовать устойчивости численного метода.

Кроме условий устойчивости решений прямой кинетической задачи, для решения задачи идентификации следует проверить свойства наблюдаемости и идентифицируемости системы. При выборе объекта и построении моделей важно учитывать, что условия однозначной идентифицируемости установлены лишь для линейных систем с полностью наблюдаемым вектором состояний. Рассмотрим эти свойства для объектов, описываемых линейными дифференциальными или разностными уравнениями. Пусть система описывается уравнениями

$$\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{A}\mathbf{x}, \quad \mathbf{y} = \mathbf{H}\mathbf{x}. \tag{П4}$$

Здесь  $\mathbf{x}$  — вектор состояния системы размерности  $n$ ,  $\mathbf{y}$  — наблюдаемый выходной сигнал,  $\mathbf{A}, \mathbf{H}$  — матрицы соответствующей размерности.

Объект называется наблюдаемым, если по измерениям выходного сигнала можно определить его состояние. Необходимо найти условие, при котором по измерениям  $\mathbf{y}$  можно определить  $\mathbf{x}(0)$ .

$\mathbf{y}(0) = \mathbf{H}\mathbf{x}(0)$	нулевое измерение
$\mathbf{H}(1) = \mathbf{H}\mathbf{A}\mathbf{x}(0)$	первое измерение
.....	.....
$\mathbf{Y}(n-1) = \mathbf{H}\mathbf{A}^{n-1}\mathbf{x}(0)$	$(n-1)$ – у измерение

Или, транспонируя, имеем:

$$[\mathbf{y}'(0) : \mathbf{y}'(1) : \dots : \mathbf{y}'(n-1)] = \mathbf{x}'(0)[\mathbf{H}' : \mathbf{A}' : \dots : \mathbf{A}'^{n-1}\mathbf{H}'].$$

Так как векторы  $\mathbf{y}$  известны — это измеренные значения на выходе системы, единственное решение  $\mathbf{x}(0)$  существует только тогда, когда матрица

$$[\mathbf{H}' : \mathbf{A}'\mathbf{H}' : \dots : \mathbf{A}'^{n-1}\mathbf{H}']$$

имеет ранг  $n$ . В этом случае  $(\mathbf{A}, \mathbf{H})$  называются наблюдаемой парой.

Объект называется идентифицируемым, если по измерениям координат состояния объекта можно определить матрицу системы  $\mathbf{A}$ :

$$\begin{aligned} \mathbf{x}(1) &= \mathbf{A}\mathbf{x}(0) \\ \mathbf{x}(2) &= \mathbf{A}^2\mathbf{x}(0) \\ &\dots \\ \mathbf{x}(n) &= \mathbf{A}^n\mathbf{x}(0) \end{aligned}$$

или

$$[\mathbf{x}(1) : \mathbf{x}(2) : \dots : \mathbf{x}(n)] = \mathbf{A}'[\mathbf{x}(0) : \mathbf{A}\mathbf{x}(0) : \dots : \mathbf{A}^{n-1}\mathbf{x}(0)].$$

Так как векторы  $\mathbf{y}$  известны, единственное решение существует только тогда, когда матрица

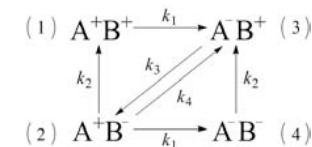
$$[\mathbf{x}(0) : \mathbf{A}\mathbf{x}(0) : \dots : \mathbf{A}^{n-1}\mathbf{x}(0)]$$

имеет ранг  $n$ .

Если система не наблюдаема, она не может быть идентифицирована, так как невозможна оценка параметров, относящихся к ненаблюдаемым состояниям.

**Пример А.** Условия наблюдаемости и идентифицируемости для комплекса из двух переносчиков

Состояние системы описывается вектором состояний  $\mathbf{x}$ , компоненты которого  $x_j$  суть вероятности состояний  $p_i (i = \overline{1, 4})$  комплекса [AB]:



Система уравнений принимает вид

$$\begin{aligned} \frac{dx_1}{dt} &= -k_1x_1 + k_2x_2, \\ \frac{dx_2}{dt} &= -(k_4 + k_1 + k_2)x_2 + k_3x_3, \\ \frac{dx_3}{dt} &= -k_3x_3 + k_1x_1 + k_4x_2 + k_2x_4, \\ \frac{dx_4}{dt} &= -k_2x_4 + k_2x_2. \end{aligned} \quad (\text{П5})$$

Наблюдаемой переменной является переносчик А в окисленном состоянии:

$$y = x_1 + x_2.$$

В матричных обозначениях:

$$\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{Ax}, \quad \mathbf{y} = \mathbf{Hx}. \quad (\text{П6})$$

Здесь

$$\mathbf{A} = \begin{bmatrix} k_1 & k_2 & 0 & 0 \\ 0 & -(k_1 + k_2 + k_4) & k_3 & 0 \\ k_1 & k_4 & -k_3 & k_2 \\ 0 & k_1 & 0 & -k_2 \end{bmatrix}, \quad \mathbf{x} = \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \\ x_3 \\ x_4 \end{bmatrix}, \quad \mathbf{H} = \begin{bmatrix} 1 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}.$$

Транспонированные матрицы  $\mathbf{A}'$  и  $\mathbf{H}'$  имеют вид

$$\mathbf{A}' = \begin{bmatrix} -k_1 & k_2 & k_1 & 0 \\ k_2 & -(k_1 + k_2 + k_4) & k_4 & k_1 \\ 0 & k_3 & -k_3 & 0 \\ 0 & 0 & k_4 & -k_2 \end{bmatrix}, \quad \mathbf{H}' = \begin{bmatrix} 1 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}.$$

Матрица  $\mathbf{D} = [\mathbf{H}' : \mathbf{A}\mathbf{H}' : \mathbf{A}^2\mathbf{H}' : \mathbf{A}^3\mathbf{H}']$  будет иметь следующий вид:

$$\mathbf{D} = \begin{bmatrix} 1 & -k_1 & k_1^2 + k_1k_3 & A_{14} \\ 1 & -(k_1 + k_4) & (k_1 + k_4)^2 + k_4(k_2 + k_3) & A_{24} \\ 0 & 0 & -k_3(k_1 + k_3 + k_4) & A_{34} \\ 0 & 0 & k_2k_3 & A_{44} \end{bmatrix}.$$

Приведем матрицу  $\mathbf{D}$  к диагональному виду:

$$\mathbf{D} = \begin{bmatrix} 1 & -k_1 & k_1^2 + k_1k_3 & D_{14} \\ 0 & -k_4 & D_{23} & D_{24} \\ 0 & 0 & -k_3(k_1 + k_3 + k_4) & D_{34} \\ 0 & 0 & 0 & D_{44} \end{bmatrix}.$$

Здесь

$$D_{44} = \frac{k_2k_3}{k_1 + k_3 + k_4} [k_2(2k_1 + k_2 + k_4) - (k_1 + k_2 + k_4)^2 - k_3k_4] - k_3k_4(k_1 + k_2 + 2k_3 + k_4).$$

Отсюда следует, что ранг матрицы  $\mathbf{D}$  не равен 4 при следующих условиях:  $k_2 = 0$ , или  $k_4 = 0$  или  $k_3 = 0$ , или  $k_1 + k_3 + k_4 = 0$ , или

$$k_2(2k_1 + k_2 + k_4) - (k_1 + k_2 + k_4)^2 - (k_1 + k_3 + k_4)(k_1 + k_2 + 2k_3 + k_4) = 0. \quad (\text{П7})$$

Иными словами, система ненаблюдаема тогда и только тогда, когда выполняется равенство  $\det \mathbf{D} = 0$ , что эквивалентно условию (П7). Это означает, что система ненаблюдаема только в некоторых специальных случаях, когда ее параметры связаны соотношениями (П7). В остальных случаях система наблюдаема.

Исследуем условия идентифицируемости. Пусть в начальный момент времени компонент А восстановлен, а компонент В — окислен. Это означает, что  $\mathbf{x}(0) = [0 \ 0 \ 1 \ 0]$ . Тогда матрица  $\mathbf{M} = [\mathbf{x}(0); \mathbf{Ax}(0); \mathbf{A}^2\mathbf{x}(0); \mathbf{A}^3\mathbf{x}(0)]$  будет иметь следующий вид:

$$\mathbf{M} = \begin{bmatrix} 1 & M_{12} & M_{13} & M_{14} \\ 0 & k_3 & M_{23} & M_{24} \\ 0 & 0 & k_2k_3 & M_{34} \\ 0 & 0 & 0 & -\frac{k_1^2k_3}{k_2}(k_4 + k_3 - k_2) + k_2k_3(k_4 + k_3 - k_2) \end{bmatrix}. \quad (\text{П8})$$

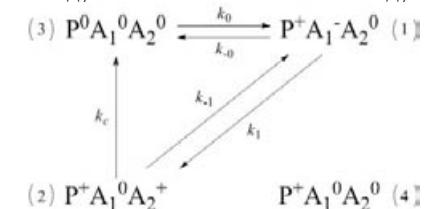
Система неидентифицируема только тогда, когда  $\det \mathbf{M} = 0$ . Это эквивалентно условию:

$$k_2 = 0, \quad k_3 = 0, \quad k_2 = k_1, \quad k_4 + k_3 - k_2 = 0.$$

Таким образом, система переноса электрона в комплексе двух переносчиков ненаблюдаема и неидентифицируема лишь при выполнении специальных условий (П7, П8). В остальных случаях она идентифицируема по наблюдаемой переменной  $y$ , которая представляет собой степень окисленности донорного компонента.

**Пример В1.** Наблюдаемость и идентифицируемость комплекса ФСИ

Схема переходов между состояниями имеет нижеследующий вид (22.6):



Состояние системы описывается вектором  $\mathbf{x}$ , компоненты которого соответствуют вероятностям состояний  $p_1, p_2$ . Система уравнений с учетом условия замкнутости системы принимает вид

$$\begin{aligned}\frac{dx_1}{dt} &= -x_1(k_{-0} + k_1) + k_0(1 - x_1 - x_2), \\ \frac{dx_2}{dt} &= x_1k_1 - k_c x_2.\end{aligned}$$

Пусть наблюдаемыми являются переменные:  $y_1 = x_1 + x_2$  (соответствует степени окисленности фотоактивного пигмента) и  $y_2 = x_2$  (соответствует интенсивности замедленной люминесценции). Введем новые переменные:

$$x'_1 = x_1 + x_2; \quad x'_2 = x_2.$$

Тогда в матричных обозначениях

$$\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{A}\mathbf{x}, \quad \mathbf{y} = \mathbf{H}\mathbf{x}.$$

Здесь  $\mathbf{A} = \begin{vmatrix} -(k_{-0} + k_0) & (k_0 - k_c) \\ k_1 & -(k_1 + k_c) \end{vmatrix}$ ,  $\mathbf{x} = \begin{vmatrix} x_1 \\ x_2 \end{vmatrix}$ ,  $\mathbf{H} = \begin{vmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{vmatrix}$ . Имеем:

$$|\mathbf{H}^1 : \mathbf{A}^1 \mathbf{H}^1| = \begin{vmatrix} 1 & 0 & -(k_{-0} + k_0)k_1 \\ 0 & 1 & (k_0 - k_c) - (k_1 + k_c) \end{vmatrix}.$$

Первые два столбца матрицы линейно независимы, она имеет ранг 2. Следовательно, система всегда наблюдаема. Проверим условие идентифицируемости. Пусть начальные условия соответствуют состоянию (3) на схеме 1.4.5;  $x_1(0) = 1$ ,  $x_2(0) = 0$ . Матрица  $\mathbf{M}$  может быть записана в виде:

$$\mathbf{M} = \begin{vmatrix} 1 & -(k_{-0} + k_0) \\ 0 & -(k_0 + k_c) \end{vmatrix}.$$

Ее ранг равен 2, объект является идентифицируемым.

Для относительно простых моделей переноса электрона в изолированных пигмент-белковых комплексах ФСII выполнение условий наблюдаемости и идентифицируемости, гарантирующих достоверность однозначной идентификации, может быть проверено аналитически. В случае более сложных систем, в том числе нелинейных, для идентификации параметров приходится привлекать дополнительные критерии зависимости кинетических характеристик от режима освещения, температуры, ингибиторов и т. д.

Задача поиска минимума заданного функционала (ПЗ) решается методами нелинейного программирования. При решении задач идентификации параметров фотосинтетического электронного транспорта эффективными оказались методы прямого поиска Хука–Дживса, Недпера–Мида, Пауэлла, позволяющие решать задачу без громоздких вычислений производных переменных по отдельным параметрам [3].

Важным моментом является знание чувствительности системы к изменению параметров. Применительно к задачам фотосинтетического электронного транспорта задача исследования чувствительности может быть сформулирована так: насколько вариация тех или иных элементарных констант реакций скажется на поведении расчетных кинетических кривых или других зависимостей, используемых для идентификации параметров. Очевидно, что эффективную оценку параметров из модели можно проводить для тех параметров  $a_i$ , к которым оценочная функция (ПЗ) обладает высокой чувствительностью. Для проверки чувствительности модели к отдельным параметрам используются различные методы, в том числе статистические испытания и аппарат функций чувствительности.

**Пример В2.** Анализ чувствительности модели переноса электрона в фотосинтетическом реакционном центре ФСII (схема 22.5)

Коэффициенты чувствительности первого порядка суть частные производные от переменных модели по константам скоростей. Один из простейших методов нахождения частных производных компонент решения системы дифференциальных уравнений по параметрам — составление для них задачи Коши и совместное решение уравнений, описывающих изменение переменных времени и частных производных от этих переменных по параметрам.

Для модели переноса электрона в ФРЦ (схема 22.5, система уравнений (22.6)) дифференциальные уравнения для динамических коэффициентов чувствительности по параметрам имеют следующий вид:

$$\frac{d}{dt} \frac{\partial p_1}{\partial k_0} = p_3 + \frac{\partial p_3}{\partial k_0} k_0 - \frac{\partial p_1}{\partial k_0} (k_{-0} + k_1) + \frac{\partial p_2}{\partial k_0} k_{-1},$$

$$\frac{d}{dt} \frac{\partial p_1}{\partial k_{-0}} = \frac{\partial p_3}{\partial k_{-0}} k_0 - p_1 - \frac{\partial p_1}{\partial k_{-0}} (k_{-0} + k_1) + \frac{\partial p_2}{\partial k_{-0}} k_{-1},$$

$$\frac{d}{dt} \frac{\partial p_3}{\partial k_c} = p_2 + \frac{\partial p_2}{\partial k_c} k_c + \frac{\partial p_1}{\partial k_c} k_{-0} - \frac{\partial p_3}{\partial k_c} k_0.$$

Коэффициенты чувствительности для суммы вероятностей состояний (1) и (3), соответствующей степени окисленности фотоактивного пигмента Р, приведены на рис. П1, а для вероятности состояния (1), пропорциональной интенсивности замедленной флуоресценции, — на рис. П2. Положительное (отрицательное) значение критерия чувствительности в момент времени означает, что при фиксированных значениях остальных констант увеличение данной константы скорости приводит к возрастанию (убыванию) значения изучаемой переменной модели в данный момент времени. Равенство критерия нулю говорит о независимости величины переменной от данной константы.

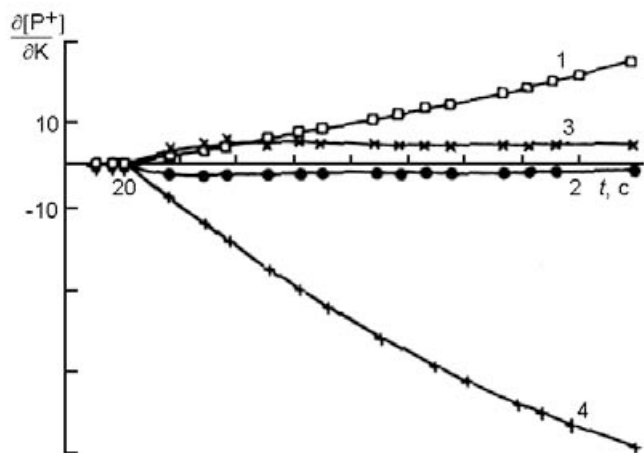


Рис. П1. Зависимость чувствительности величины  $[P^+]$  в ПБК ФСЦ без доноров (схема 22.5) к изменению констант скорости: (1)  $k_0$ , (2)  $k_{-0}$ , (3)  $k_1$ , (4)  $k_c$ .

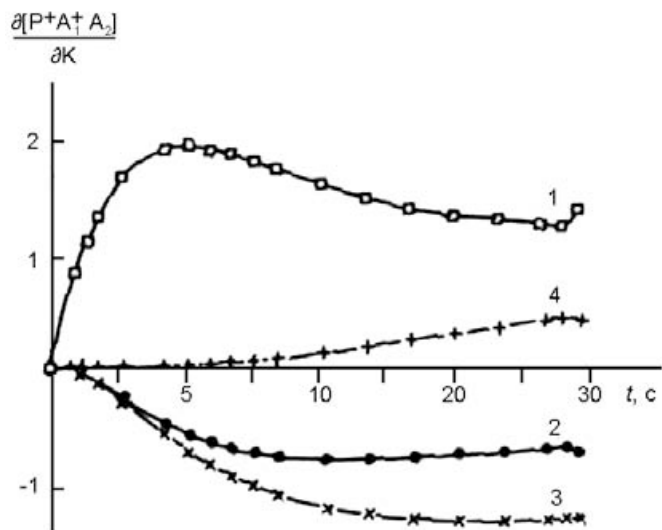


Рис. П2. Зависимость чувствительности состояния  $[P^+A_1^+A_2^-]$ , ответственного за замедленную флуоресценцию в ПБК ФСЦ без доноров, к изменению констант скорости: (1)  $k_0$ , (2)  $k_{-0}$ , (3)  $k_1$ , (4)  $k_c$  (схема 22.5).

Из рис. П1 видно, что сумма состояний (1) и (2), характеризующих степень окисленности пигмента  $P^+$ , чувствительна более всего к константе скорости возврата на пигмент  $k_c$ . Состояние  $[P^+A_1^+A_2^-]$ , ответственное за замедленную флуоресценцию (рис. П2), более всего чувствительно к световой константе скорости  $k_0$  и константе  $k_1$ .

В сложной системе изменения одной из констант оказывают воздействие на поведение всех переменных системы на всем протяжении реакции. С помощью коэффициентов чувствительности определяется «чувствительность» целостного процесса переноса электрона к той стадии, которая характеризуется данной константой. В то же время, в силу самого характера системы дифференциальных уравнений, в критерии чувствительности отражается в той или иной степени влияние других констант скорости.

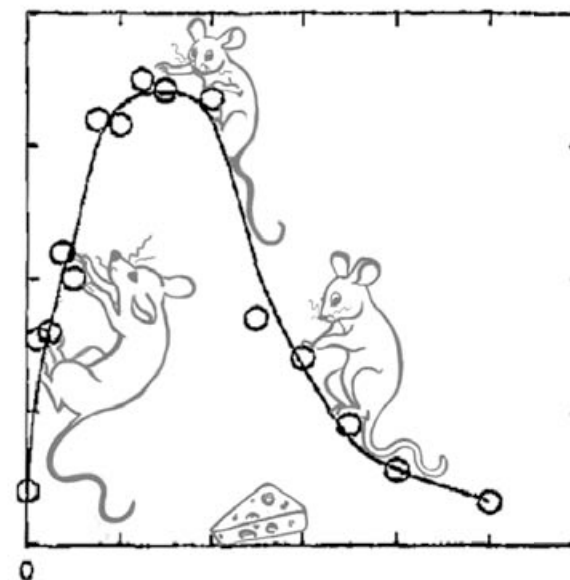
Используя информацию о чувствительности системы по параметрам, можно сократить время поиска констант скорости, которые наилучшим образом описывают набор экспериментальных данных. Сначала следует, зафиксировав все константы скорости, к которым чувствительность невелика, найти значение параметров, к которым чувствительность системы максимальна. На следующем этапе можно подобрать остальные константы.

## Литература к приложению к лекции 22

1. Льюнг Л. Идентификация систем: Теория для пользователя. М., Наука, 1991.
2. Химмельблау Д. Прикладное нелинейное программирование. М., Мир, 1975.
3. Химмельблау Д. Введение в нелинейное программирование. М., Мир, 1981.



## КИНЕТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ ПРОЦЕССОВ ФОТОСИНТЕТИЧЕСКОГО ЭЛЕКТРОННОГО ТРАНСПОРТА



*Модель взаимодействия двух фотосистем. Перенос электрона в комплексах фотосинтетических реакционных центров фотосистем I и II. Транспорт электрона подвижными переносчиками. Общая кинетическая модель процессов в фотосинтетической мембране. Описание генерации электрохимического потенциала. Схемы переноса электрона в мультиферментных комплексах ФСII, цитохромном комплексе, ФСI. Моделирование индукционной кривой флуоресценции.*

В данной лекции мы рассмотрим простейшую модель электрон-транспортной цепи в фотосинтетической мембране высших растений и варианты усложнения этой модели, в которых подробно рассматриваются отдельные стадии электронного транспорта. В лекции 24 мы обсудим правомерность описания процессов в субклеточных системах с помощью кинетических уравнений и метод прямого многочастичного моделирования процессов в фотосинтетической мембране.

### **Типы регуляции фотосинтетических процессов**

Идентификация параметров моделей для реакций переноса электрона внутри комплексов фотосинтетических реакционных центров (бактериальных, фотосистем I и II), а также констант скоростей на входе и выходе из комплексов, показала существенное различие типов регуляции этих процессов [Ризниченко, 1991, 9, Ризниченко, Рубин, 2006].

Первый тип — световая регуляция в пределах мультиферментных пигмент-белковых комплексов, называемых фотореакционными центрами. Эксперименты на разных типах фотосинтетических реакционных центров показали, что эти оптимизированные в процессе эволюции системы сохраняют замечательное постоянство в своей функциональной и структурной организации при разных способах выделения в широком диапазоне внешних воздействий. Экранированные от внешних влияний белковым и липидным окружением, они сохраняют стабильность своих кинетических характеристик, в том числе способность к разделению зарядов и стабилизации разделенных зарядов и к фотоконформационным переходам. Основным регулирующим фактором на этом уровне является свет. Поглощение кванта света приводит к перераспределению заряда в первичной фотоактивной паре и сопровождается конформационными переходами белковых компонентов комплекса фотореакционного центра, препятствующими обратному переносу электрона и потере энергии в процессе флуоресценции. Внутри комплексов константы скоростей зависят лишь от условий освещения и слабо варьируют. Регуляция здесь осуществляется в ходе электронно-колебательных и электронно-конформационных взаимодействий.

Другой тип регуляции электрон-транспортных процессов проявляется на участках взаимодействия комплекса ФСII с цитохромным комплексом на уровне пластохинона, цитохромного комплекса с комплексов ФСI на уровне пластоцианина, на участках, где в переносе электрона принимают участие подвижные переносчики. В нативной тилакоидной мембране кинетические параметры взаимо-

действия комплексов с подвижными переносчиками определяются числом актов этих взаимодействий. Это число зависит от вероятности посадки подвижного переносчика на соответствующий сайт на донорной или акцепторной стороне комплекса и времени диффузии подвижного переносчика к соответствующему комплексу. Здесь важную роль играют параметры диффузии подвижного переносчика в соответствующем компартменте (пластохинона — внутри мембраны, пластоцианина — в люмене, ферредоксина — в стромальном пространстве). Диапазон изменения констант скоростей переноса на этих участках при изменении внешних условий составляет несколько порядков, именно здесь находится место приложения регулирующих воздействий таких внутриклеточных факторов, как вязкость, pH, эндогенные ингибиторы, метаболиты и проч. Именно эти участки, где скорость переноса электрона зависит от пространственной организации мембраны и характера диффузии переносчиков, являются объектом регуляции со стороны целой клетки.

Степень подробности модели изучаемых процессов зависит от поставленной задачи. Для изучения процессов переноса электрона, диссипации, конформационных переходов внутри фотосинтетического реакционного центра необходимы модели, подробно описывающие эти процессы.

Первичные процессы фотосинтеза являются первым необходимым этапом процессов синтеза органического вещества и метаболизма, лежащих в основе функционирования живых систем. Для изучения связи процессов в фотосинтетической мембране с метаболизмом клетки может быть использована упрощенная модель.

### Модель взаимодействия двух фотосистем

На рис. 23.1 представлены белковые комплексы и подвижные переносчики, которые формируют электрон-транспортную цепь. Подробнее их роль обсуждалась в лекции 22. Основными энергопреобразующими элементами являются фотосистемы I и II, представляющие собой сложные мультиферментные комплексы. Взаимодействие между ними осуществляется через пул пластохинонов, цитохромный комплекс, подвижные молекулы пластоцианина. В результате работы электрон-транспортной цепи осуществляется «линейный» перенос электрона на высоковосстановленное соединение НАДФ<sup>+</sup> — необходимый кофактор цикла фиксации углерода. Возможен также «циклический» перенос электрона с акцепторной части ФС I обратно на пул хинонов  $PQ \leftrightarrow PQH_2$ . И линейный, и циклический пути сопряжены с переносом внутрь тилакоида протонов, используемых АТФ-синтазой для синтеза АТФ.

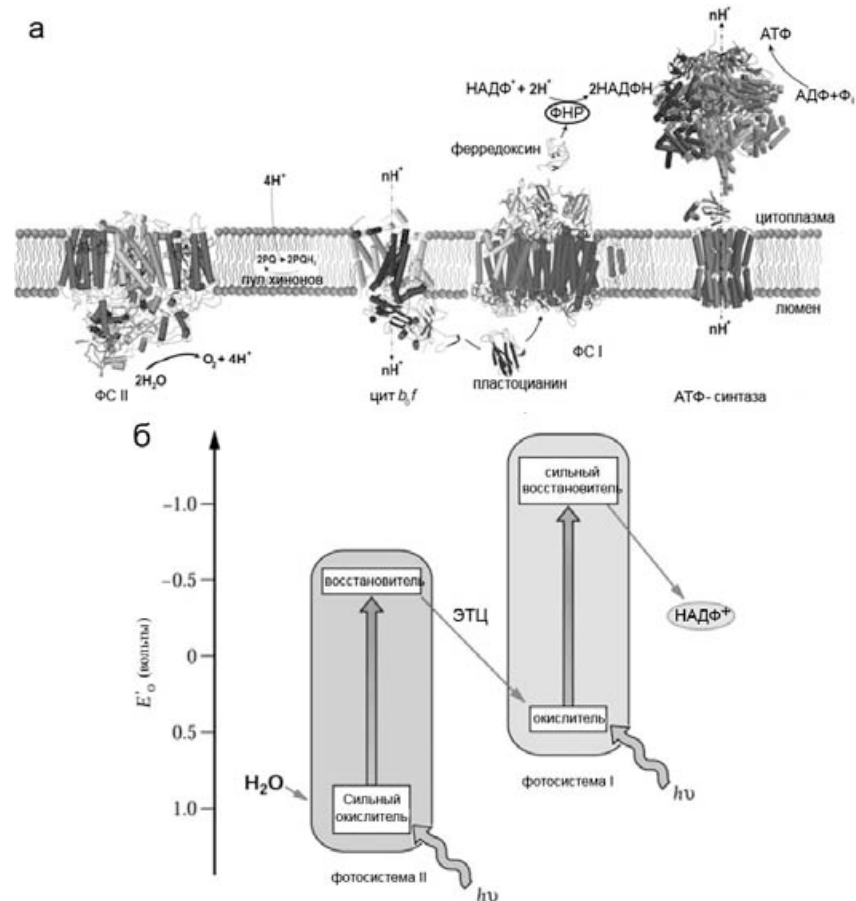


Рис. 23.1. (а) Схема организации первичных процессов. (б) Схема процессов фотосинтеза [2].

Рассмотрим упрощенную схему электрон-транспортной цепи, включающую две фотосистемы, пул хинонов между ними и подвижные переносчики, взаимодействующие с акцепторной частью ФС I, Фд и НАДФН, которые являются посредниками циклического электронного транспорта вокруг ФС I. Примем во внимание, что циклический транспорт может осуществляться двумя путями — непосредственно с Фд и через НАДФН (схема 23.1). Рамки вокруг фотосистем на схеме символизируют многокомпонентные мультиферментные комплексы.

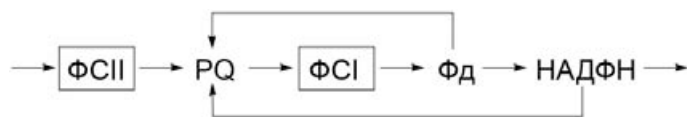


Схема 23.1

Уже такая упрощенная модель позволяет изучать влияние регуляции отдельных стадий переноса электрона на характеристики наблюдаемых в эксперименте кинетических кривых. Наиболее часто в эксперименте регистрируются индукционные кривые флуоресценции, источником которой являются возбужденные молекулы хлорофилла ФСII, и кинетические кривые степени окисленности фотоактивного пигмента ФСИ  $P_{700}^+$ , наблюдаемые спектральными методами (по поглощению в области 820–840 нм и по сигналу ЭПР).

Модель можно представить в виде трех блоков: мультиферментных комплексов фотосистем I и II, перенос электронов в которых мы будем описывать уравнениями для вероятностей состояний комплексов (см. лекцию 22), и блока подвижных переносчиков, взаимодействие которых с мультиферментными комплексами мы будем описывать с помощью уравнений действующих масс. Стремясь к упрощению модели, мы будем представлять в модели в виде единой стадии совокупность последовательных процессов, скорость общей реакции определяется наиболее медленным звеном.

## Уравнения для вероятностей состояний фотосистемы II

Функционально ФСII можно разделить на две составляющие: донорную (P) и акцепторную (A). Возбужденный светом хлорофилл РЦ ФСII, окисляясь, передает электроны в акцепторную часть, а восстановление РЦ происходит за счет донорной части. Донорная часть представлена кислород-выделяющим комплексом (КВК) и тирозином — Z, которые участвуют в передаче электрона от воды в РЦ ФСII. Акцепторной частью ФСII является совокупность переносчиков электрона от хлорофилла РЦ ФСII до вторичного хинона: феофитин, первичный хинон  $Q_A$  и вторичный хинон  $Q_B$ . Донорная и акцепторная части объединены в один мультиферментный комплекс. Поскольку нас интересуют общие закономерности взаимодействия фотосистем с системами метаболизма растительной клетки, сложный белковый комплекс ФСII мы будем описывать состоянием пары донор-акцептор (РА). В модели хлорофилл РЦ ФСII присутствует в двух состояниях: нейтральное состояние  $P_{680}^0$ , способное к передаче электронов в акцепторную часть, и окисленное состояние  $P_{680}^+$ , которое может принимать электроны. Восстановление окисленного хлорофилла РЦ  $P_{680}^+$  происходит за счет притока электронов от донорной части, процесс восстановления записывается как переход к состоянию хлорофилла РЦ ФСII ( $P_{680}^0$ ).

Акцепторная часть в модели представлена одним акцепторным компонентом хинонной природы — Q. В нейтральном состоянии ( $Q^0$ ) принимает электрон от РЦ ФСII, а в восстановленном ( $Q^-$ ) передает электроны в пул хинонов PQ.

## Схема состояний ФСII

В определенный момент времени каждый комплекс ФСII может находиться в одном из четырех состояний: 1) II [ $P_{680}^0 Q^0$ ], 2) II [ $P_{680}^+ Q^0$ ], 3) II [ $P_{680}^0 Q^-$ ], 4) II [ $P_{680}^+ Q^-$ ].

Вероятность  $P_k$  нахождения части популяции комплексов ФСII в одном из состояний 1, 2, 3 и 4 можно представить как отношение концентрации комплексов, находящихся в соответствующем состоянии [ $P_{680}^i Q^j$ ], к общей концентрации комплексов ФСII [ $P_{680} Q$ ]:

$$P_{1II} = \frac{[P_{680}^0 Q^0]}{[P_{680} Q]_0}, P_{2II} = \frac{[P_{680}^+ Q^0]}{[P_{680} Q]_0}, P_{3II} = \frac{[P_{680}^0 Q^-]}{[P_{680} Q]_0}, P_{4II} = \frac{[P_{680}^+ Q^-]}{[P_{680} Q]_0}. \quad (23.1)$$

$$\sum_{k=1}^{k=4} P_{kII} = 1.$$

Процессы передачи электрона в комплексе ФСII описываются как переходы между состояниями. Начальные значения состояний определяются условиями эксперимента. Схема переноса электрона в модели ФСII представлена на рис. 23.2.

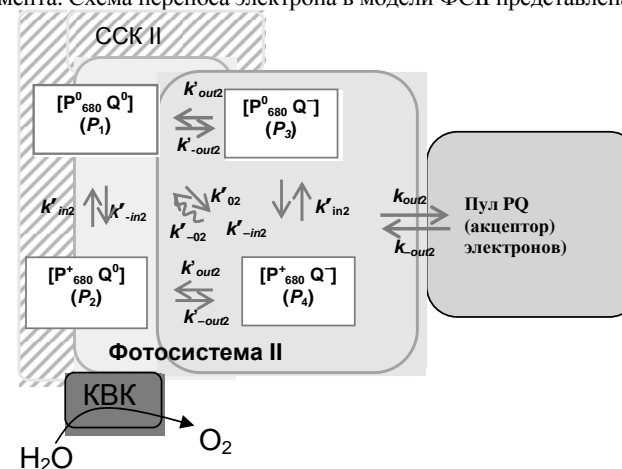


Рис. 23.2 Кинетическая схема перехода между состояниями в модели ФСII. Мономолекулярные константы скорости переходов между состояниями обозначены штрихами. Бимолекулярные константы взаимодействия комплекса с подвижными переносчиками — без штрихов.

### Процесс разделения зарядов

В биологической системе этот переход включает в себя улавливание квантов света пигментами антенны, миграцию энергии света внутри антенны ССК2, перенос энергии с антенны на реакционный центр ФСЦ, разделение зарядов в РЦ ФСЦ и передачу на первичный и затем вторичный хинон Q<sub>B</sub>. В модельной системе все эти процессы объединены в одну стадию перехода от состояния P<sub>1II</sub> к состоянию P<sub>4II</sub> с «интегральной» константой k'\_{02}. Величина «интегральной» константы определяется частотой попадания квантов света на светособирающую антенну и эффективным сечением поглощения антенного комплекса. Размеры антенны могут изменяться при освещении вследствие процессов спилловера (перемещения антенны от ФСЦ к ФСЦ), изменением состава каротиноидов, входящих в состав антенны, и т. п. Соответственно, может меняться и величина k'\_{02}, но эти изменения происходят гораздо медленнее (минуты), чем процессы переноса электрона по фотосинтетической цепи.

Обратный переход от состояния P<sub>4II</sub> к P<sub>1II</sub> описывается константой k'\_{-02}. В модельной системе процесс обратного переноса электрона (от восстановленного акцептора обратно к хлорофиллу РЦ) отражает процессы излучательной и безызлучательной рекомбинации зарядов.

### Передача электрона из донорной части в РЦ ФСЦ

В реальной системе в формировании последовательного транспорта электронов от воды в реакционный центр участвуют марганецсодержащий кластер (Мп-кластер) водоразлагающего комплекса и тирозин (обозначается Туг или Z). Этот процесс включает в себя S-цикл окисления воды и дальнейшую передачу электрона на Туг. В модели эти процессы включены в стадию перехода от состояния P<sub>1II</sub> к P<sub>2II</sub> и от P<sub>4II</sub> к P<sub>3II</sub> с константой k'\_{in2}. Работу S-цикла можно считать одной из медленных стадий восстановления РЦ ФСЦ, характеризующуюся временами 0.01–0.3 с. Соответствующая этим временам константа k'\_{in2} принимает значения порядка 3–100 с<sup>-1</sup>. Обратный поток электронов от РЦ ФСЦ к донорной части характеризуется константой k'\_{-in2}.

### Передача электрона от ФСЦ в пул хинонов

В модели предполагается, что молекулы пула пластохинонов (PQ) могут находиться в двух формах — нейтральной [PQ] и восстановленной [PQ<sup>-</sup>]. В реальной системе процесс передачи от акцептора ФСЦ к PQ является двустадийным. Принятие электрона пластохиноном сопряжено с присоединением протона. В модельной системе все эти процессы объединены в одну стадию переноса электрона от состояний P<sub>3II</sub> и P<sub>4II</sub> ФСЦ к PQ с константой k\_{out2}. Взаимодействие ФСЦ с подвижными переносчиками в модели рассматривается по бимолекулярному

механизму. Параметр k\_{out2} характеризует отток из фотосистемы II, а k\_{-out2} описывает обратный процесс (возвращение электронов в ФСЦ).

Отток электронов из ФСЦ переводит ее из состояния P<sub>3II</sub> в P<sub>1II</sub> и от P<sub>4II</sub> к P<sub>2II</sub>. Скорость передачи электрона внутри комплекса характеризуется константой k'\_{out2} первого порядка. Константы k\_{out2} и k'\_{out2} связаны между собой соотношением k'\_{-out2} = k\_{out2}[PQ<sup>+</sup>]; связь констант k\_{-out2} и k'\_{-out2} записывается выражением k'\_{out2} = k\_{-out2}[PQ<sup>-</sup>]. Общее количество молекул пластохинона в пуле считается постоянным: [PQ] + [PQ<sup>-</sup>] = [PQ]\_0. Количество молекул PQ в пуле в α раз превосходит количество молекул фотоактивного пигмента P<sub>680</sub>: [PQ]\_0 = α[P<sub>680</sub>]\_0.

Кинетические уравнения для вероятностей состояний ФСЦ имеют вид

$$\begin{aligned} \frac{dP_{1II}}{dt} &= -(k'_{-out2} + k_{-in2} + k'_{02})P_{1II} + k'_{in2}P_{1II} + k'_{out2}P_{3II} + k'_{-02}P_{4II}, \\ \frac{dP_{2II}}{dt} &= k'_{-in2} \cdot P_{1II} - (k'_{in2} + k'_{-out2})P_{2II} + k'_{out2}P_{4II}, \\ \frac{dP_{3II}}{dt} &= k'_{out2}P_{1II} - (k_{out2} + k'_{-in2})P_{3II} + k'_{in2}P_{4II}, \\ \frac{dP_{4II}}{dt} &= k'_{02}P_{1II} + k'_{-out2}P_{2II} + k'_{-in2} \cdot P_{3II} - (k'_{in2} + k'_{-02} + k'_{out2})P_{4II}. \end{aligned} \quad (23.2)$$

Концентрации переносчика P<sub>680</sub> в нейтральном и в окисленном состоянии и переносчика Q в нейтральном и восстановленном состоянии выражаются через суммы вероятностей состояний комплекса, в которых данный переносчик представлен в соответствующем редокс-состоянии. Например, выражение для концентрации акцепторного компонента ФСЦ, ответственного за флуоресценцию, имеет вид

$$[Q^-] = [Q_0](P_{3II} + P_{4II}). \quad (23.3)$$

### Уравнения для вероятностей состояний фотосистемы I

Донорная сторона ФСЦ представляет собой сайт связывания ФСЦ с пластоцианином, за счет окисления последнего происходит восстановление РЦ ФСЦ. Акцепторная часть ФСЦ представляет собой совокупность переносчиков от хлорофилла РЦ ФСЦ к Фд: специальный хлорофилл a (A<sub>0</sub>), филлохинон (A<sub>1</sub>) и железо-серные центры F<sub>x</sub> – F<sub>a</sub> – F<sub>b</sub>. Как и для ФСЦ, для ФСЦ мы не рассматриваем детально процесс разделения зарядов и транспорт электрона с хлорофилла РЦ на первичный акцептор А ФСЦ и далее на железо-серные центры. Акцепторная часть ФСЦ в модели представлена акцептором А. В нейтральном состоянии (A<sup>0</sup>) акцеп-

тор принимает электроны от РЦ ФСЦ, а в восстановленном состоянии ( $A^-$ ) передает электроны на Фд.

В модели процесс восстановления фотоактивного пигмента  $P_{700}$  записывается как приток электронов, пропорциональный концентрациям восстановленных молекул пула пластохинонов и концентрации молекул  $P_{700}$  в окисленном состоянии:  $[P_{700}^+]$ .

В каждый момент времени популяция комплексов ФСЦ может находиться в 4 разных состояниях с вероятностью

$$P_{1l} = \frac{[P_{700}^0 A^0]}{[PA]_0}, \quad P_{2l} = \frac{[P_{700}^+ A^0]}{[PA]_0}, \quad P_{3l} = \frac{[P_{700}^0 A^-]}{[PA]_0}, \quad P_{4l} = \frac{[P_{700}^+ A^-]}{[PA]_0}, \quad (23.4)$$

$[PA]_0$  — общая концентрация комплексов ФСЦ. Сумма вероятностей состояний  $\sum_{n=1}^4 P_{nl} = 1$ . Аналогично ФСЦ, процессы передачи электрона в комплексе ФСЦ описываются как переходы между состояниями (рис. 22.2).

### Передача электрона из донорной части в РЦ ФСЦ

В реальной системе в цепи транспорта электронов от пула хинонов в реакционный центр участвует комплекс *цит b<sub>6</sub>f*, компонентами которого являются цитохромы *c*, *b<sub>H</sub>*, *b<sub>L</sub>* и железо-серные центры. В дальнейшем электрон передается на пластоцианин (Пц). Восстановленный Пц диффундирует в люмене, связывается с ФСЦ в специальном сайте и передает электрон в РЦ ФСЦ (рис. 23.1).

В модельной системе этот переход описан одной стадией — передачей электрона от восстановленного PQ на  $P_{700}$  с константой  $k_{in1}$ . Обратный поток электронов от РЦ ФСЦ к донорной части обусловлен процессами рекомбинации и характеризуется значительно большими временами по сравнению с прямой передачей электрона.

Транспорт электронов между фотосистемой I и подвижными переносчиками электронов (пластохинон и ферредоксин) описывается как бимолекулярная реакция. В акцепторной части ФСЦ взаимодействует с подвижными переносчиками электронов: Фд и НАДФН, взаимодействие осуществляется по бимолекулярному механизму. Циклический транспорт вокруг ФСЦ совершается за счет Фд- и НАДФН-зависимого путей. Передача электрона между Фд и НАДФН осуществляется также по бимолекулярному механизму.

Параметр  $k'_{out1} = k_{out1} \cdot [Фд]$  характеризует отток из фотосистемы II, а  $k'_{-out1} = k_{-out1} \cdot [Фд^-]$  описывает приток электронов в ФСЦ. Константа  $k'_{out1}$  является константой первого порядка, описывающей переход между состояниями  $P_{4l}$  в  $P_{2l}$  фотосистемы I. Общее количество молекул ферредоксина в нейтральной и восстановленной форме считается постоянным:  $[Фд] + [Фд^-] = [Фд]_0$ . Количество молекул Фд в  $\beta$  раз превосходит количество ФСЦ:  $[Фд]_0 = \beta [P_{700}]_0$ .

Общая схема переходов в комплексе ФСЦ представлена на рис. 23.3.

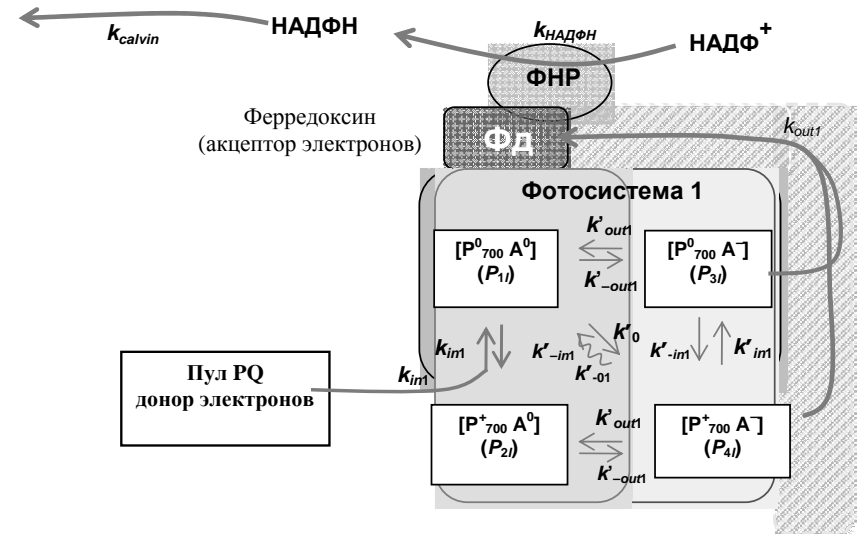


Рис. 23.3. Кинетическая схема транспорта электронов внутри ФСЦ.

Для описания переходов между состояниями ФСЦ запишем следующие уравнения:

$$\begin{aligned} \frac{dP_{1l}}{dt} &= -P_{1l}(k'_{-out1} + k'_{01} + k'_{-in1}) + k'_{in1}P_{2l} + k'_{out1}P_{3l} + k'_{-01} \cdot P_{4l}, \\ \frac{dP_{2l}}{dt} &= k'_{-in1}P_{1l} - k'_{in1}P_{2l} + k'_{out1}P_{4l}, \\ \frac{dP_{3l}}{dt} &= k'_{-out1}P_{1l} - (k'_{out1} + k'_{-in1})P_{3l} + k'_{in1}P_{4l}, \\ \frac{dP_{4l}}{dt} &= k_{01}P_{1l} + k'_{-out1}P_{2l} + k'_{-in1}P_{3l} - (k'_{out1} + k'_{in1} + k'_{-01})P_{4l}, \end{aligned} \quad (23.5)$$

Концентрация фотоактивного пигмента ФСЦ, определяющего величину измеряемого сигнала ЭПР, выражается в виде

$$[P_{700}^+] = [P_{700}]_0(P_{2l} + P_{4l}). \quad (23.6)$$

### Уравнения, описывающие изменение степени восстановленности подвижных переносчиков

В модели мы предполагаем, что взаимодействие между подвижными переносчиками ( $\Phi_d \leftrightarrow \text{НАДФН}$ ,  $\Phi_d \leftrightarrow \text{PQ}$ ,  $\text{НАДФН} \leftrightarrow \text{PQ}$ ), а также между подвижными переносчиками и соответствующими сайтами мультиферментных комплексов ФСІ и ФСІІ, осуществляются в соответствии с законом действующих масс. Уравнения для подвижных переносчиков (молекул пластохинона PQ, ферредоксина Фд и НАДФН) записываются с учетом законов сохранения общего числа молекул каждого из них:  $[\text{T}] + [\text{T}^-] = [\text{T}]_0$ , где  $[\text{T}]$  — переносчик в нейтральном состоянии,  $[\text{T}^-]$  — переносчик в восстановленном состоянии, а  $[\text{T}]_0$  — общая концентрация подвижных переносчиков соответствующего типа. Схема процессов, описываемая блоком подвижных переносчиков, представлена на рис. 23.4.

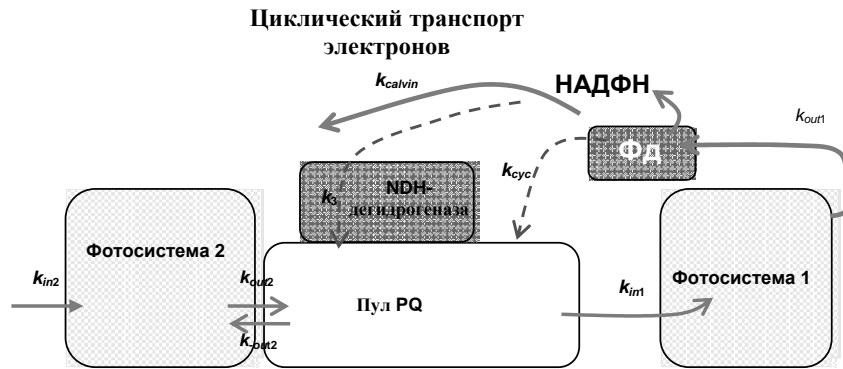


Рис. 23.4. Кинетическая схема транспорта электронов с участием подвижных переносчиков (PQ, НАДФН, Фд).

Кинетические уравнения, описывающие перенос электрона подвижными переносчиками, имеют вид

$$\begin{aligned} \frac{d[\text{PQ}^-]}{dt} &= k_{out2} \cdot (P_{3I} + P_{4I}) \cdot [P_{680}] \cdot [\text{PQ}] + k_3 \cdot [\text{НАДФН}] \cdot [\text{PQ}] + k_{cyc} \cdot [\Phi_d^-] [\text{PQ}^-] - \\ &\quad - (k_{in1} \cdot (P_{1I} + P_{3I}) \cdot [P_{700}] + k_{out2} \cdot (P_{1I} + P_{2I}) \cdot [P_{680}]) [\text{PQ}^-], \\ \frac{d[\Phi_d^-]}{dt} &= k_{out1} (P_{3I} + P_{4I}) [P_{700}] \cdot [\Phi_d] + k_{НАДФН} [\text{НАДФН}] \cdot [\Phi_d] - \\ &\quad - (k_{НАДФН} [\text{НАДФ}^+] + k_{cyc} [\text{PQ}] + k_{out1} (P_{1I} + P_{2I}) [P_{700}]) [\Phi_d^-], \\ \frac{d[\text{НАДФН}]}{dt} &= k_{НАДФН} [\Phi_d^-] [\text{НАДФ}^+] - \\ &\quad - (k_{НАДФН} [\Phi_d] + k_3 [\text{PQ}] - k_{calvin}) [\text{НАДФН}]. \end{aligned} \quad (23.7)$$

Уравнения (23.1)–(23.6) вместе с выражениями для констант скоростей, соотношений концентраций и начальными условиями представляют собой кинетическую модель переноса электрона в фотосинтетической мембране.

Даже такая относительно простая модель позволяет получать данные, которые можно сопоставлять с экспериментальными показателями — кинетикой индукции флуоресценции, кинетикой изменений степени окисленности  $P_{700}$  по сигналу ЭПР и др.

Для описания конкретной биологической ситуации необходимо исследовать свойства модели, т. е. зависимость характера кинетики переменных от различных значений параметров. Кроме того, необходимо сопоставить параметры модели с параметрами описываемой реальной биологической системы. Значения констант скоростей каждой «реакции» в модели определяют на основании анализа литературных данных. Часто эти данные относятся к различным условиям эксперимента, однако они могут быть использованы в качестве «опорных» величин. В результате анализа свойств модели и сравнения с данными конкретных экспериментов эти значения уточняются.

### Пример. Сравнение результатов моделирования с экспериментальными данными для *Arabidopsis thaliana*

Сформулированная модель (23.1)–(23.6) была использована для моделирования активности процессов фотосинтеза у дикого типа и мутантных форм по генам *pgr5* и *crr* высших растений *Arabidopsis thaliana* (М. Патрин, дипломная работа, 2008).

Характеристики фотоактивности мутантов, наблюдаемые экспериментально по кинетике флуоресценции и степени окисленности  $P_{700}$ , сильно отличаются от дикого типа [8]. В литературе обсуждается вопрос о том, что данные мутанты отличаются угнетенностью или отсутствием Фд- и НАДФН-зависимых циклических потоков вокруг ФСІ.

Экспериментально наблюдаемые зависимости стационарной степени окисленности  $P_{700}$  от интенсивности действующего света у дикого типа и *crr*-мутантов по сравнению с *pgr5*-мутантами носят противоположный характер (рис. 23.5а). Для дикого типа и *crr*-мутантов стационарная степень окисленности  $P_{700}$  возрастает с увеличением интенсивности света, в то время как для *pgr5*-мутанта стационарная степень окисленности  $P_{700}$  падает, а для *crr-pgr5*-мутантов при больших интенсивностях света окисление  $P_{700}$  практически не происходит.

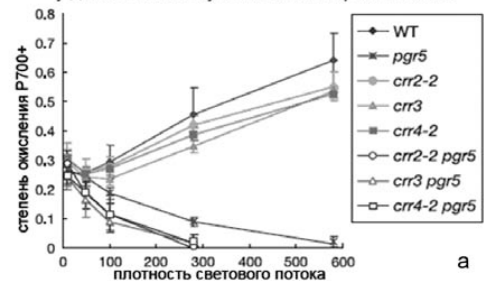
Проведенный анализ модели показал, что зависимость  $P_{700}^+$  от световой константы ( $k_{0I}$ ,  $k_{0II}$ ), пропорциональной интенсивности света, может иметь нарастающий характер лишь в случае активного электронного переноса в акцепторной части ФСІ (достаточно большие величины констант:  $k_{out1} = 150$ ,  $k_{НАДФН} = 180$ ). В случае же, когда перенос электронов в акцепторной части ФСІ затруднен (константы  $k_{out1}$  и  $k_{НАДФН}$  малы), зависимость стационарной степени окисленности  $P_{700}$  от интенсивности действующего света носит падающий характер.

Результаты качественного моделирования экспериментальных кривых  $P_{700}^+$  от интенсивности света для дикого типа и мутантов приведены на рис. 23.5б. На ос-

нове моделирования можно сделать вывод, что у *crr*-мутантов подавлен только *NDH*-зависимый электронный транспорт, а у *pgr5*-мутантов подавлен как циклический Фд-зависимый электронный транспорт, так электронный поток в акцепторной части ФСЦ.

Зависимость степени окисления P700 в зависимости от интенсивности освещения

у дикого типа и мутантов *Arabidopsis Thaliana*



Зависимость степени окисления P700 от интенсивности света

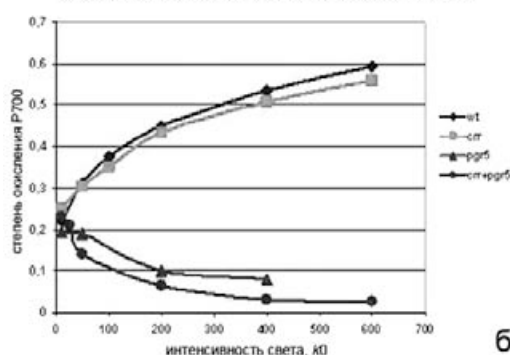


Рис.23.5 Зависимость стационарного уровня индукционной кривой окисления P<sub>700</sub>. а — данные эксперимента [8]; б — результаты моделирования при различных значениях  $k_{01}$  для дикого типа, мутантов по *crr*, мутантов по *pgr5* и мутантов по обоим линиям. Значения параметров модели:  $k_{in2} = 50$ ;  $k_{in2} = 0.5$ ;  $k_{out2} = 100$ ;  $k_{02} = 1$ ;  $k_{01} = 200$ ;  $k_{01} = 0.05$ ;  $k_3 = 5$ ;  $k_{m1} = 100$ ;  $k_{in1} = 2$ ;  $k_{out1} = 180$ ;  $k_{out1} = 1$ ;  $k_{НАДФН} = 150$ ;  $k_{НАДФН} = 0$ ;  $k_{мет} = 0$ ;  $k_{сус} = 5$ . При моделировании кинетики изменения переменных в ответ на включение постоянного света в качестве начальных (темновых) были приняты следующие условия в системе ФСЦ:  $P_{11} = 1$ ,  $P_{21} = 0$ ,  $P_{31} = 0$ ,  $P_{41} = 0$ ; в системе ФСЦ:  $P_{11} = 1$ ,  $P_{21} = 0$ ,  $P_{31} = 0$ ,  $P_{41} = 0$ . Эти условия соответствуют нейтральному состоянию донорной и акцепторной части обеих систем. Для степени начальной восстановленности пула хинонов была принята величина 0.5; для степени начальной восстановленности ферредоксина и НАДФН — 0.1. Соотношение общих концентраций компонентов электрон-транспортной цепи в мембране тилакоида по отношению к концентрации ФСЦ:

$$\frac{[PQ]_0}{[P_{700}]_0} = 6, \quad \frac{[P_{680}]_0}{[P_{700}]_0} = 0.5, \quad \frac{[НАДФ^+]_0}{[P_{700}]_0} = 10, \quad \frac{[Фд]_0}{[P_{700}]_0} = 10.$$

Результаты численного эксперимента по моделированию кривых спада флуоресценции после выключения света также качественно совпадают с данными, полученными на мутантах.

Таким образом, сформулированная выше упрощенная модель позволяет качественно описать совокупность экспериментальных данных для дикого типа и мутантных форм. Для количественного описания более широкого круга экспериментальных данных по регуляции фотосинтетических процессов требуется разработка уточненной версии модели. В частности, необходимо включение в модель функций, описывающих процессы нефотохимического тушения флуоресценции, а также функций регуляции электронных потоков на уровне пула пластохинонов и линейных и циклических потоков в акцепторной части ФСЦ.

Для изучения первичных процессов в нативных хлоропластах необходимы модели, которые учитывают совокупность процессов, проходящих в тилакоидной мембране. Наряду с событиями, происходящими в комплексах фотореакционных центров, большую роль здесь играют процессы, определяемые структурой и общей функциональной организацией тилакоидной мембраны — сопряженный перенос протонов во внутритилакоидное пространство, активность водоразлагающего комплекса, генерация электрического и электрохимического потенциала, потоки ионов через мембрану, работа АТФ-синтазы, роль буферных групп в люменальном и гранальном компартаментах тилакоидов.

### Обобщенная кинетическая модель процессов в фотосинтетической мембране тилакоида

Начиная с работ [3, 20] был построен ряд моделей, с разной степенью подробности описывающих процессы, протекающие согласно Z-схеме фотосинтеза, включающей последовательную работу фотосистем II и I.

Отличительная особенность разработанной на кафедре биофизики биологического факультета МГУ и обсуждаемой нами ниже обобщенной модели заключается в том, что в ней детально описаны процессы, происходящие в комплексах фотосинтетических реакционных центров (см. лекцию 22), а также учтена роль электрического и электрохимического потенциала в формировании электронных и ионных потоков через фотосинтетическую мембрану.

Схема взаимодействия систем и процессов, происходящих в мембране тилакоида, изображена на рис. 23.6. Светоиндуцированные процессы переноса электронов и ионов в системе происходят в поле электрически заряженной мембраны. Поэтому при описании всех стадий процессов, где заряженная частица (электрон или ион) перемещается перпендикулярно поверхности мембраны, необходимо учитывать влияние на скорость перемещения трансмембранного электрического потенциала ( $\Delta\psi$ ). В модели мы предполагали, что общее изменение количества заряда в люмене и строме при трансмембранном переносе определяет значение



электрического потенциала как переменной величины модели. При этом мембрана рассматривается как конденсатор [5]:

$$\frac{c_m}{F} \times \frac{d(\Delta\psi)}{dt} = v(q_{\text{люмен}}) - v(q_{\text{строма}}).$$

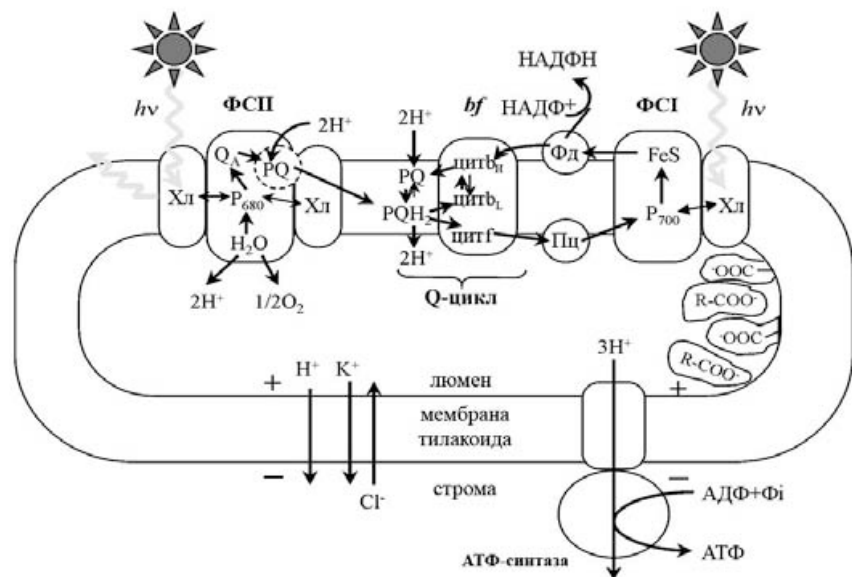


Рис. 23.6. Общая схема первичных процессов фотосинтеза, описываемых в обобщенной кинетической модели процессов в фотосинтетической мембране. ФСЦ, ФСП — фотосистемы I и II,  $b_f$  — цитохромный  $b_f$ -комплекс, Хл — хлорофилл антенны,  $\text{P}_{680}$  и  $\text{P}_{700}$  — пигменты реакционных центров фотосистем II и I.  $\text{Q}_A$  — первичный хиноновый акцептор электронов ФСП, цит  $b_L$  и  $b_H$  — низко- и высокопотенциальный гемы цитохрома b, цит f — цитохром f, FeS — акцепторный комплекс ФСЦ, PQ — пластохинон;  $\text{QH}_2$  — пластохинол; Фд — ферредоксин, Пц — пластоцианин. R-COO<sup>-</sup> — буферные группы. Знаки «+» и «-» показывают, что в результате светоиндуцированных процессов люмен тилакоида заряжается положительно, а строма хлоропласта — отрицательно. Жирные стрелки обозначают кванты света и флуоресценции. Тонкими стрелками показан перенос электронов по цепи электронного транспорта и потоки ионов  $\text{H}^+$ ,  $\text{K}^+$  и  $\text{Cl}^-$  после включения освещения.

Здесь  $c_m$  — удельная емкость тилакоидной мембраны,  $F$  — константа Фарадея,  $v(q_{\text{люмен}})$ ,  $v(q_{\text{строма}})$  — скорости производства объемной плотности зарядов в люмене и строме;  $q_{\text{люмен}}$ ,  $q_{\text{строма}}$  являются функциями концентраций ионов  $\text{H}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  в соответствующих компартаментах тилакоида, которые являются переменными модели.

Концентрационная составляющая электрохимического потенциала  $\Delta\mu\text{H}$  также является переменной модели и в каждый момент времени определяется разностью концентраций протонов в строме и люмене:

$$\Delta\mu\text{H} = \ln[\text{H}_p] - \ln[\text{H}_s].$$

Таким образом, наряду с концентрациями отдельных переносчиков, модель описывает кинетику изменений электрического и электрохимического потенциала на фотосинтетической мембране. Рассмотрим основные типы структурных элементов системы и их описание в модели.

**Мультиферментные комплексы.** В липидную мембрану встроены пигмент-белковые комплексы фотосистемы I, фотосистемы II, цитохромный комплекс, комплекс АТФ-синтазы, которые в определенных обстоятельствах могут перемещаться в мембране, однако скорости этого перемещения малы по сравнению с характерными временами первичных процессов фотосинтеза (менее  $0.1 \text{ с}^{-1}$ ). Для описания процессов в пределах мультиферментных комплексов мы использовали уравнения для вероятностей состояний комплекса; их структура и примеры рассмотрены в лекции 22.

Схемы состояний отдельных мультиферментных комплексов могут входить в модель с разной степенью подробности в зависимости от целей моделирования. Наиболее часто используемым индикатором состояния фотосинтетического аппарата фотосинтетической мембраны является флуоресценция, источником которой служит фотосистема II. Поэтому наиболее детально нами рассматривалась схема состояний ФСП (рис. 23.7). Обозначения приведены в пояснении к рисунку. На рис. 23.8, 23.9 приведены схемы состояний цитохромного комплекса и фотосистемы I. Более подробному описанию этих комплексов посвящены наши работы [18, 17].



Лебедева Галина Владимировна. Выпускница кафедры биофизики биологического факультета МГУ, специалист в области метаболических сетей, фотосинтеза, математического моделирования субклеточных процессов



Беляева Наталья Евгеньевна — старший научный сотрудник кафедры биофизики биологического факультета МГУ, специалист в области математического моделирования фотосинтеза.

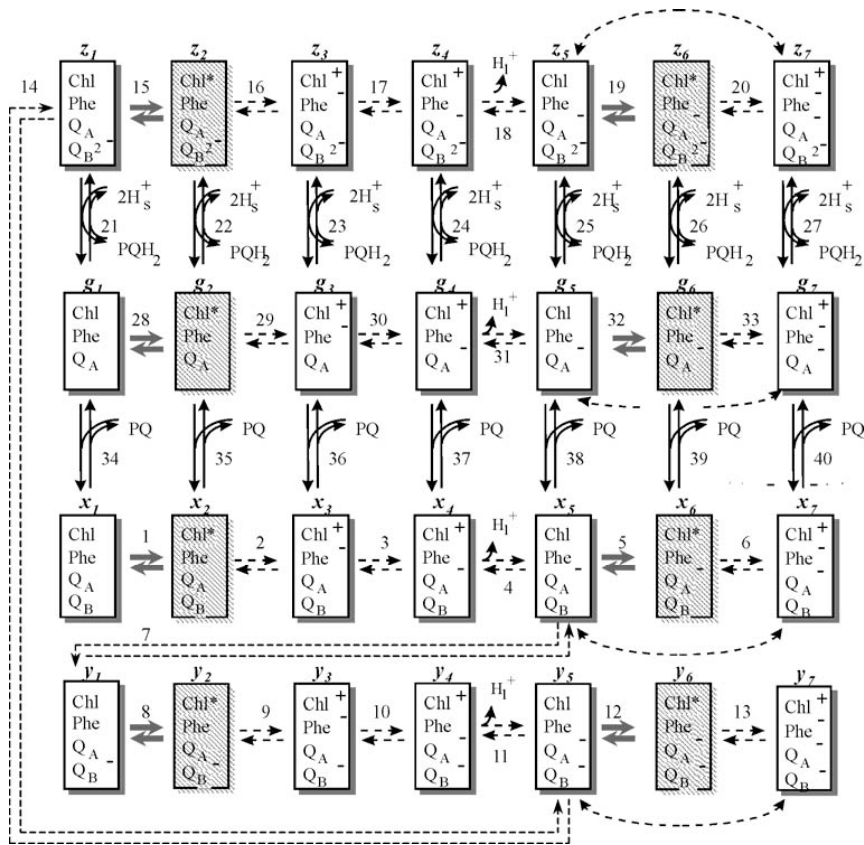


Рис.23.7. Схема каталитического цикла фотосистемы II. Каждый прямоугольник представляет собой одно из кинетических состояний ФСII, определяемое редокс-состоянием входящих в него переносчиков электрона. Затененными показаны состояния, способные к испусканию квантов флуоресценции. *Chl* — весь хлорофилл ФСII, включая пигменты антенны и пигмент реакционного центра P<sub>680</sub>; *Phe* — первичный акцептор электронов феофитин; *Q<sub>A</sub>* и *Q<sub>B</sub>* — первичный и вторичный хиноновые акцепторы; *PQ* — пластохинон; *PQH<sub>2</sub>* — пластохинол; *H<sub>L</sub><sup>+</sup>* — протоны, выделяемые в люмен; *H<sub>S</sub><sup>+</sup>* — протоны, поглощаемые из стромы тилакоида. Пунктирными стрелками показаны быстрые (с характерным временем менее 0.1 мс) стадии цикла, сплошными стрелками — медленные (с характерным временем не менее 1 мс) стадии, жирными стрелками — световые стадии. Цифры рядом со стрелками соответствуют номерам реакций, буквы над прямоугольниками (*x<sub>i</sub>*, *y<sub>i</sub>*, *z<sub>i</sub>*, *g<sub>i</sub>*, *i* = 1, ..., 7) — обозначениям переменных модели [21].

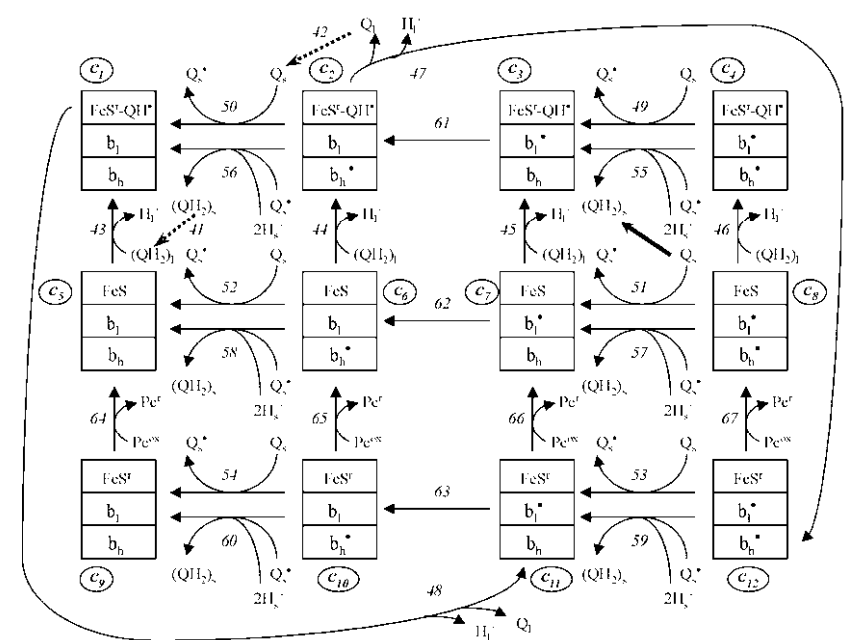


Рис.23.8. Схема каталитического цикла цитохромного *b<sub>6</sub>f*-комплекса. Каждый прямоугольник представляет собой одно из возможных кинетических состояний *b<sub>6</sub>f*-комплекса, определяемое редокс-состоянием входящих в него переносчиков электрона. Блок цитохромного *b<sub>6</sub>f*-комплекса включает перенос электронов от *PQH<sub>2</sub>*, восстановленного на стромальной стороне ФСII согласно схеме процессов, называемой *Q*-циклом. После восстановления в ФСII пластохинол *PQH<sub>2</sub>* диффундирует в мембране (реакция 41). При окислении *PQH<sub>2</sub>* в люменальном сайте *b<sub>6</sub>f*-комплекса один электрон поступает на железосерный центр Риске (высокопотенциальный путь), другой — на окисленный гем *b<sub>L</sub>* (низкопотенциальный путь). Электрогенными полагаги стадии: (1) выделение двух протонов в люмен (реакции 43–48), сопутствующее окислению *PQH<sub>2</sub>* до *PQ*, (2) поглощение двух протонов (*H<sub>S</sub><sup>+</sup>*) из стромы (реакции 55–60) в стромальном сайте, (3) трансмембранный перенос электрона от гема *b<sub>L</sub>* к окисленному высокопотенциальному гему *b<sub>H</sub>* (реакции 61–63). Буквы *c<sub>i</sub>*, *i* = 1, 2, ..., 12, обозначения переменных модели. *PC<sup>+</sup>* и *PC<sup>ox</sup>* — пластоцианин, восстановленный и окисленный [17].

**Зависимость параметров модели от потенциала.** Фотосинтетическая мембрана представляет собой своеобразный конденсатор. Процессы трансмембранного переноса электронов и ионов приводят к созданию трансмембранного электрического потенциала на мембране, который, в свою очередь, оказывает влияние на электронные потоки. Многочисленные эксперименты с воздействием внешнего поля подтверждают, что скорость переноса электрона в пределах мультиферментного комплекса зависит от потенциала на тилакоидной мембране [Dau and Sauer, 1992, 13].

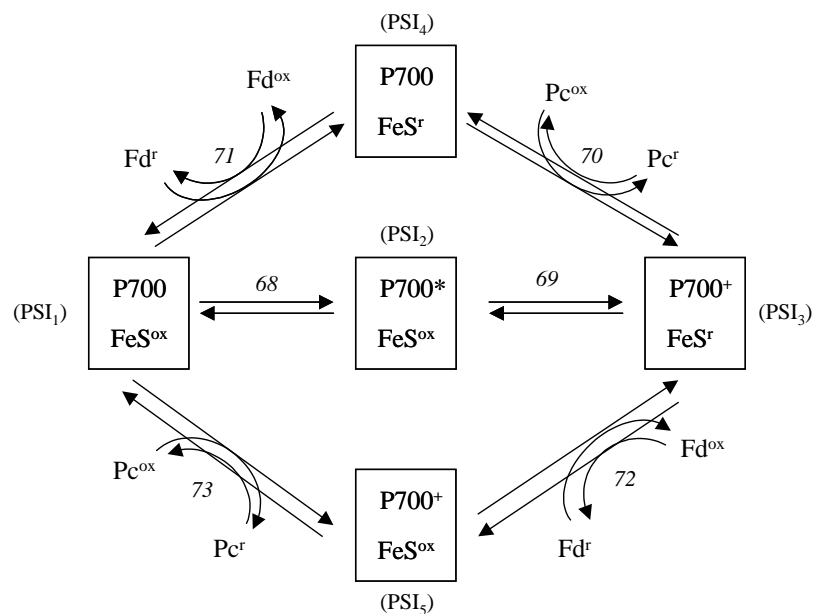


Рис. 23.9. Упрощенная схема процессов переноса электрона в ФСЦ. P<sub>700</sub> — хлорофилл реакционного центра. FeS<sup>r</sup> и FeS<sup>ox</sup>, Fd<sup>r</sup> и Fd<sup>ox</sup>, Pc<sup>r</sup> и Pc<sup>ox</sup> — акцепторный комплекс ФСЦ, ферредоксин и пластоцианин в восстановленном (r) и окисленном (ox) состояниях. Обозначения PSI, *i* = 1, 2, ..., 5, соответствуют переменным модели.

В модели мы полагали, что скорость переноса электрона на участках, перпендикулярных плоскости мембраны, зависит от  $\Delta\psi$ . При этом для равновесного состояния справедливо следующее соотношение:

$$K = K_{eq} \cdot \exp\left(\frac{nF\Delta\psi}{RT}\right).$$

В левой части формулы стоит величина константы равновесия, представляющая собой отношение прямой и обратной констант реакций, в правой части —  $K_{eq}$  — константа равновесия в отсутствие  $\Delta\psi$ , умноженная на величину, учитывающую изменение свободной энергии за счет воздействия  $\Delta\psi$  на суммарный переносимый заряд;  $F$  — константа Фарадея,  $n$  — общее число зарядов, переносимых через мембрану. Подобное соотношение использовали для оценки электрогенности каждой отдельной стадии переноса заряда, при этом константы скорости соответствующих реакций зависят от  $\Delta\psi$  следующим образом:

$$k_j(\Delta\psi) = k_j^0 \exp(\delta \beta_j F \Delta\psi / 2RT),$$

$$k_{j-}(\Delta\psi) = k_{j-}^0 \exp(-(1 - \delta) \beta_j F \Delta\psi / 2RT).$$

Здесь верхний индекс нуль относится к константе скорости при  $\Delta\psi = 0$ ,  $\beta_j$  указывает вклад каждой электрогенной стадии в генерацию  $\Delta\psi$ ,  $\delta$  — часть общего мембранного потенциала ( $\beta_j \Delta\psi$ ), которая влияет на константу скорости прямой реакции.

Учет зависимости скоростей реакций от трансмембранного электрического потенциала является важной особенностью модели и позволяет описать в рамках единой модели целый класс экспериментальных зависимостей.

**Подвижные переносчики.** Перенос электрона между комплексами осуществляется подвижными переносчиками, при этом в каждом из пространственных компартов системы перемещаются биомолекулы разной природы. В люминальном внутреннем пространстве тилакоида это молекулы белка пластоцианина, во внешнем стромальном пространстве — молекулы белка ферредоксина, внутри бислоевого липидного слоя мембраны — молекулы пластохинона в нейтральной и дважды протонированной форме (пластохинол). В лекции 24 мы рассмотрим подход «прямого» моделирования, позволяющий с помощью формализма броуновской динамики описывать поведение индивидуальных подвижных переносчиков в различных компартаментах тилакоида. В кинетической обобщенной модели мы описывали их взаимодействие с комплексом при помощи традиционного аппарата уравнений действующих масс (см. уравнения (23.7)).

**Трансмембранный перенос протонов и других ионов.** Трансмембранный перенос протонов внутрь мембраны против градиента концентраций сопряжен с процессами электронного транспорта и происходит на нескольких участках фотосинтетической цепи.

Наибольший вклад в создание электрохимического протонного потенциала на мембране вносит перенос протонов молекулами двухэлектронного переносчика пластохинона. Подвижная в мембране молекула пластохинона присоединяется к акцепторному сайту ФСЦ, получает последовательно два электрона и присоединяет из стромального пространства два протона. Дважды протонированная нейтральная молекула пластохинола (PQH<sub>2</sub>) отсоединяется от комплекса ФСЦ и начинает свободно диффундировать во внутримембранном пространстве, пока не осуществится контакт с люминальным сайтом цитохромного комплекса. В процессе этого контакта два электрона последовательно переходят в цепь цитохромного комплекса, а два протона выделяются в люминальное пространство, внося вклад в создание электрохимического градиента протонов на мембране. Выделение протонов в люминальное пространство происходит также в эти процессы разложения воды водоразлагающим комплексом на донорной стороне ФСЦ. Эти процессы включены в схему переходов между состояниями мультиферментного комплекса ФСЦ (рис. 23.7), учитывающую процессы, связанные с созданием трансмембранного градиента протонов.

Перенос протонов внутрь тилакоида может происходить также в процессе циклического транспорта электронов вокруг фотосистемы I с участием молекул PQ.

Расходование  $\Delta\mu\text{H}$  происходит в процессе работы АТФ-синтазы, в ходе которой создаются молекулы АТФ из АДФ и неорганического фосфата. При этом используется энергия градиента протонов, процесс сопровождается возвращением протонов из люминального в стромальное пространство. Уменьшение градиента протонов происходит и вследствие пассивной утечки протонов из люминального пространства.

Захват и освобождение протонов в стромальном и люминальном сайтах ФСЦ и цитохромного комплекса, сопряженные со светоиндуцированным переносом электрона, приводят к перераспределению зарядов в строме и люмене. Создаваемый электрический потенциал ( $\Delta\psi$ ) вызывает пассивные потоки ионов через тилакоидную мембрану. Наряду с пассивной утечкой протонов, имеют место потоки других ионов, в нашей модели мы учитывали потоки ионов  $H^+$ ,  $K^+$ ,  $Cl^-$ .

Для описания процессов утечки ионов мы использовали представление о трехбарьерном механизме переноса ионов через канал (эйринговский подход). Влияние трансмембранного потенциала  $\Delta\psi$  на скорость процесса описывали в соответствии с формулой [Рубин, 2000]:

$$v_i = \frac{V_i \cdot e^{\delta_i \psi} \cdot (I_p - e^{-\psi} \cdot I_n)}{\left(1 + \frac{I_p \cdot e^{\delta_k \psi}}{K_p}\right) \cdot \left(1 + \frac{I_n \cdot e^{\delta_l \psi}}{K_n}\right)}$$

Этот же формализм использовали для описания механизма АТФ-синтазной реакции.

В формировании градиента протонов принимают участие буферные группы, локализованные в люминальном и стромальном пространстве. В модели учитываются реакции ассоциации–диссоциации этих групп.

### Флуоресценция — индикатор состояния фотосинтезирующей системы

Современные исследования сосредоточены в основном на изучении хлоропластов и целых фотосинтезирующих клеток водорослей и высших растений. Спектральные измерения, регистрирующие изменение редокс-состояний отдельных переносчиков, входящих в состав фотосинтетических реакционных центров на нативных объектах, значительно затруднены по сравнению с выделенными фотосинтетическими реакционными центрами. Поэтому основным показателем фотосинтетической активности является флуоресценция. В значительной степени это связано также с тем, что для наблюдения кинетической кривой индукции флуоресценции разработаны удобные экспериментальные приемы, например, так называемые РАМ-флуорометры, использующие быстро следующие друг за другом насыщающие импульсы света малой длительности [4, 10].

Основным источником испускания флуоресценции являются возбужденные молекулы хлорофилла ФСЦ, однако интенсивность свечения зависит от всей совокупности процессов, происходящих в фотосинтетической мембране. Таким образом, регистрируя кинетическую кривую изменения интенсивности флуоресценции во времени при различных условиях, можно получать информацию о процессах, происходящих на разных стадиях преобразования энергии в фотосинтетической мембране.

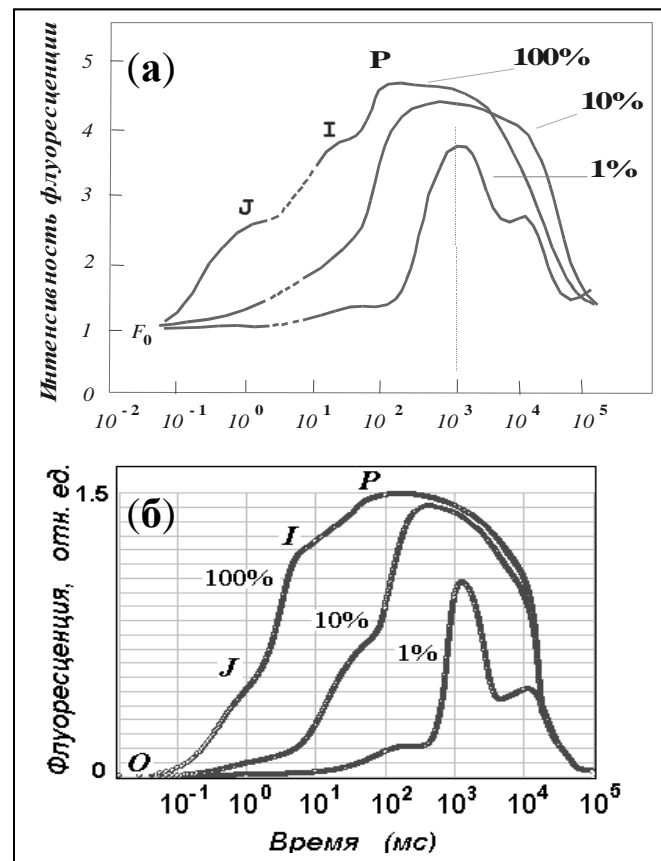


Рис. 23.10. Экспериментальные и модельные кривые индукции флуоресценции (ИФ) хлорофилла при разных интенсивностях освещения. а) кривые ИФ, полученные в эксперименте при освещении адаптированных к темноте листьев гороха красным (650 нм) светом интенсивностью 600 (100%), 60 (10%) и 6 (1%) Вт·м<sup>-2</sup> (цитируется по [Strasser et al., 1995]); б) кривые индукции флуоресценции, рассчитанные с помощью модели. Расчеты производились для трех разных уровней освещения объекта: 1000 (100%), 100 (10%) и 10 (1%) Вт·м<sup>-2</sup>, которым соответствовали значения световых констант ФСЦ, равные 1500, 150 и 15 с<sup>-1</sup> [21].

Классические экспериментальные индукционные кривые флуоресценции для разных интенсивностей света приведены на рис. 23.10а. Кинетическую кривую флуоресценции, регистрируемую после включения освещения, принято разделять

на две фазы: быстрая фаза — возрастание интенсивности флуоресценции от начального уровня  $F_0$  до максимального  $P$  за времена порядка одной секунды, и медленная фаза — релаксация интенсивности флуоресценции к некоторому стационарному состоянию за времена порядка десятков секунд. Кривая может иметь весьма сложный характер, причем отдельные кинетические особенности приписываются влиянию разных компонентов фотосинтетического аппарата [7]. Встает вопрос, что можно сказать о состоянии фотосинтетического аппарата растительной клетки, изучая кинетическую кривую индукции флуоресценции, и насколько эти выводы однозначны.

В последнее десятилетие большинство моделей фотосинтетических процессов ставило своей целью воспроизвести особенности индукционной кривой флуоресценции. Большинство работ посвящены изучению и моделированию кинетических особенностей быстрого нарастающего участка индукционной кривой (рис. 23.10, участок ОИР [11, 8, 12, 14, 1]). Рассматриваются процессы, протекающие на временах от миллисекунд до одной секунды в изолированной ФСII. Однако модель изолированной ФСII не позволяет описать кинетику индукции флуоресценции при средних и низких интенсивностях света, а также медленную фазу индукционной кривой. Причина этого очевидна: в более медленных процессах лимитирующими становятся реакции не в самой ФСII, а реакции на более удаленных стадиях электрон-транспортной цепи. Понятно, что на таких временах начинают сказываться регуляторные влияния более медленных процессов генерации трансмембранного электрохимического потенциала, взаимодействия системы первичных реакций с циклом Кальвина фиксации углерода, процессы энергизации мембраны, хлоропластного дыхания и другие.

Разработанная нами обобщенная модель [21, Rubin and Riznichenko, 2009, 25], включающая описание всей электрон-транспортной цепи, позволяет описать вид кривой индукции флуоресценции при различных интенсивностях света. Результаты моделирования экспериментальной кинетической кривой быстрой индукции флуоресценции при разных интенсивностях света, основанные на детальном рассмотрении схемы возможных состояний комплекса реакционного центра ФСII представлены на рис. 23.10б. Интенсивность флуоресценции пропорциональна сумме состояний с индексами 2 и 6 в схеме состояний комплекса фотосистемы II, приведенной на рис. 23.7. Обозначения даны в подписании к рисунку.

Исследование показало, что для описания индукции флуоресценции при низких интенсивностях света и процессов на временах более 1 с (медленная фаза индукции флуоресценции) необходимо включить в модель процессы генерации электрического и электрохимического потенциала, а также рассмотреть процессы в цепи переноса электрона, происходящие в цитохромном комплексе и комплексе фотосистемы I. Подробное описание результатов моделирования дано в [15, 21, 25].

## Результаты и возможности кинетического моделирования

Сформулированная модель дает возможность изучать поведение целостной фотосинтетической мембраны на основе заложенных в модель представлений об отдельных элементах системы и их взаимосвязи. Интеграция знаний в виде генерализованной модели позволяет проводить вычислительные эксперименты, в процессе которых изучать кинетику отдельных компонентов при разных значениях внутренних и внешних параметров системы и таким образом выяснять механизмы регуляции процессов. Кинетика компонентов системы при включении света различной интенсивности приведена на рис. 23.11. Анализ и сравнение кинетического

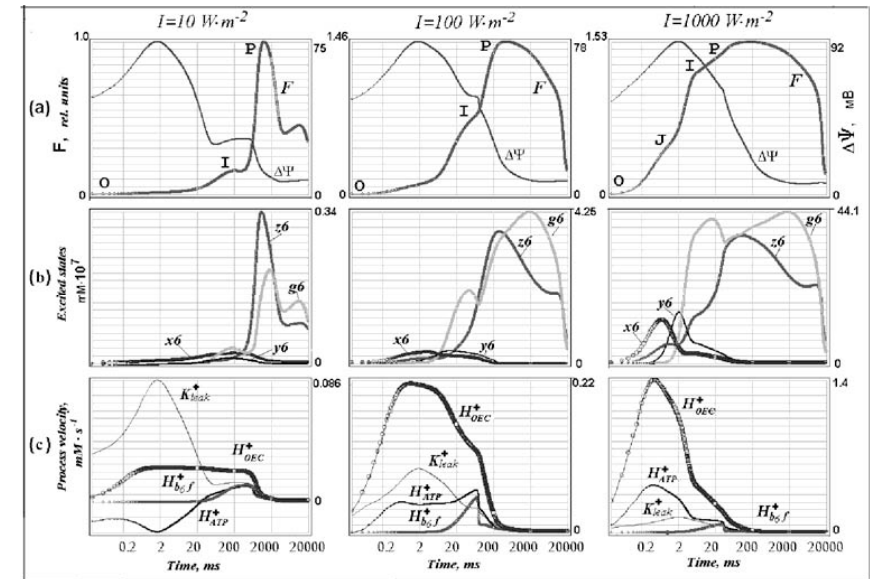


Рис. 23.11. Индукционные кривые, рассчитанные с помощью модели первичных процессов фотосинтеза для трех разных интенсивностей освещения объекта: 1000, 100 и 10 ( $1\%$ )  $\text{Вт}\cdot\text{м}^{-2}$ . Рисунки, расположенные в одном столбце, соответствуют одинаковому уровню освещенности. Результаты показаны на логарифмической шкале времени. (а) Относительный выход флуоресценции ( $F$ ) и значение трансмембранного электрического потенциала ( $\Delta\psi$ ). (б) Концентрации различных возбужденных состояний ФСII. (в) Скорости процессов, генерирующих и потребляющих электрический заряд в люмене тилакоида:  $\text{H}_{bcf}^+$  — поток протонов в люмен при окислении пластихинола на люменальной стороне  $b_6f$ -комплекса;  $\text{H}_{oec}^+$  — поток протонов в люмен от кислородвыделяющего комплекса ФСII;  $\text{H}_{atp}^+$  — скорость потребления протонов люмена в АТФ-синтазной реакции;  $\text{K}_{leak}^+$  — скорость утечки ионов  $\text{K}^+$  из люмена тилакоида [21].

хода кривых позволяет выявить роль отдельных состояний комплекса фотосистемы II (рис. 23.11б) и ионных потоков (рис. 23.11в) в формировании индукционных кривых флуоресценции и трансмембранного электрического потенциала (кривая  $F$  и кривая  $\Delta\psi$  на рис. 23.11а).

### Моделирование процессов в фотосистеме II, вызванных короткой мощной вспышкой света

Обобщенная кинетическая модель содержит большое число переменных и параметров. Значения некоторых из них можно найти в литературе. Другие, например константы скоростей безызлучательных диссипативных процессов в фотосинтетических реакционных центрах, не поддаются прямому экспериментальному измерению. Для любой сложной системы число таких параметров достаточно велико. Чтобы оценить значения этих параметров, необходимо ставить специальные эксперименты, создавать такие условия, чтобы для описания процессов можно было использовать упрощенную модель с меньшим числом параметров. Соответственно, их идентификация становится более простой задачей.

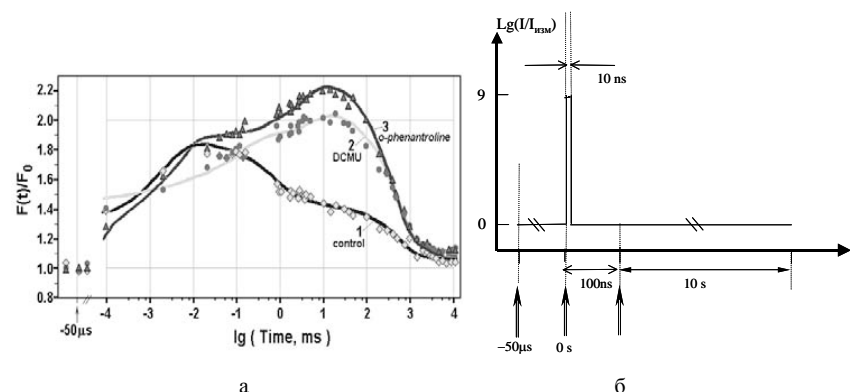


Рис. 23.12. (а) Экспериментальные данные (точки) и модельные кривые (сплошные линии), полученные для начальных условий, моделирующих воздействие наносекундного импульса высокой интенсивности (световая константа  $k_L = 6 \cdot 10^8 \text{ c}^{-1}$ , включенного после измерительного света ( $k_L = 0.6 \text{ c}^{-1}$ )) и параметров модели, описывающих нативный образец (ромбы) и образец в среде с ингибиторами: диуроном (кружки) и ортофенантролином (треугольники). Измерения начинали проводить через 100 нс после вспышки (продолжительность вспышки 10 нс). (б) Схема эксперимента. На горизонтальной оси показано, в какие моменты времени изменяли режим светового воздействия, 0 — время включения мощной вспышки света. По вертикальной оси — логарифм соотношения интенсивностей света, задаваемых при моделировании воздействия импульса и измерительного света.

Примером такого исследования служит задача идентификации параметров процессов безызлучательной диссипации энергии в фотосинтетических реакционных центрах ФСII, решаемая в работах [16, 1] путем фитирования модельных кривых по данным эксперимента по освещению объекта мощной очень короткой (наносекунды) вспышкой света. При этом для описания кинетики флуоресценции можно использовать модель изолированной ФСII и считать, что вспышка приводит в возбужденное состояние все пигменты реакционного центра  $P_{680}$ .

На рис. 23.12 представлена схема эксперимента, проведенного в лаборатории профессора Ренгера (Институт технологии, Берлин) и результаты фитирования данных по регистрации выхода флуоресценции во временном интервале от 100 нс до 10 с после мощной короткой вспышки (продолжительностью 10 нс). Применение модели переходов между состояниями ФСII, в которой дополнительно учтены процессы безызлучательной диссипации энергии, позволяет оценить константы скоростей диссипативных процессов, включая процессы нефотохимического тушения, связанные с окисленной формой фотоактивного пигмента  $P_{680}$  и каротиноидами. Подробное описание модели и обсуждение результатов представлено в [16, 1].

Таким образом, кинетические модели позволяют проверить адекватность представлений о механизмах функционирования отдельных участков фотосинтетической цепи, оценить вклад различных процессов в формирование кинетических индукционных кривых и соотношение электронных потоков на отдельных стадиях электронного транспорта. Идентификация параметров модели по совокупности экспериментальных данных дает возможность оценить значения кинетических параметров, прямое экспериментальное наблюдение которых в настоящее время невозможно.

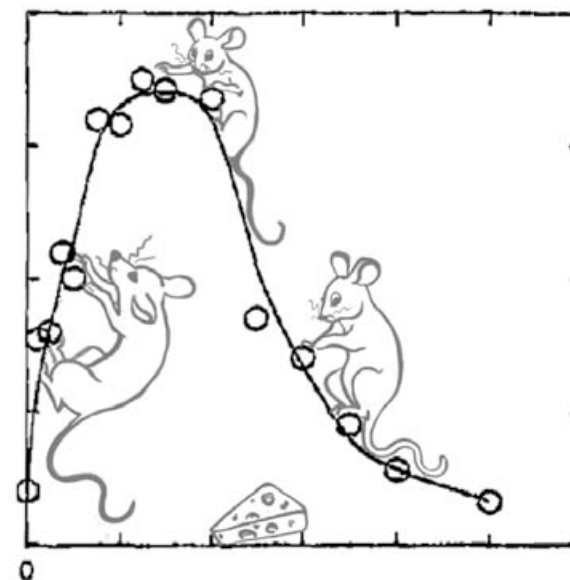
### Литература к лекции 23

1. Belyaeva N. E., Schmitt F.-J., Sreffen R., Paschenko V. Z., Riznichenko G. Yu., Chemeris Yu. K., Renger G., Rubin A. B. PSII model-based simulations of single turnover flash-induced transients of fluorescence yield monitored within the time domain of 100 ns-10 s on dark-adapted *Chlorella pyrenoidosa* cells. *Photosynth. Res.* 98: 105–119, 2008.
2. Hill R. and Bendall F. Function of the two cytochrome components in chloroplasts: A working hypothesis. *Nature* 186: 136–137, 1960.
3. Holzapfel C. and Bauer R. Computer simulation of primary photosynthetic reactions - compared with experimental results on  $O_2$ -exchange and chlorophyll fluorescence of green plants. *Z. Naturforsch.* 30: 489–498, 1975.
4. Hormann H., Neubauer C., Schreiber U. On the relationship between chlorophyll fluorescence quenching and the quantum yield of electron transport in isolated thylakoids. *Photosynth. Res.* 40: 93–106, 1994.
5. Krab K., van Walraven H. S., Schoolts M. J. S., Kraayenhoff R. Measurement of diffusion potential in liposomes. *Biochim. Biophys. Acta* 809: 236–244, 1985.

6. Lazar D. Chlorophyll *a* fluorescence rise induced by high light illumination of dark adopted plant tissue studied by means of a model of photosystem II and considering photosystem II heterogeneity. *J. Theor. Biol.* 220: 469–503, 2003.
7. Lazar D. The polyphasic chlorophyll *a* fluorescence rise measured under high intensity of exciting light. *Funct. Plant Biol.* 33: 9–30, 2006.
8. Munekage Y., Hashimoto M., Miyake C., Tomizawa K., Endo T., Tasaka M., Shikanai T. Cyclic electron flow around photosystem I is essential for photosynthesis. *Nature* 429: 579–582, 2004.
9. Riznichenko G. Y., Lebedeva G. V., Demin O. V., Belyaeva N. E., Rubин A. B. Kinetic mechanisms of biological regulation in photosynthetic organisms. *J. Biol. Phys.* 25: 177–192, 1999.
10. Schreiber U. and Bulger W. Progress in chlorophyll fluorescence research: Major developments during the past years in retrospect. *Prog. Bot.* 54: 151–173, 1993.
11. Stirbet A., Govindjee, Strasser B. J., Strasser R. J. Chlorophyll *a* fluorescence induction in higher plants: Modelling and numerical simulation. *J. Theor. Biol.* 193: 131–151, 1998.
12. Strasser R. J., Tsimilli-Michael M., Srivastava A. Analysis of the chlorophyll *a* fluorescence transients. In: Papageorgiou G. and Govindjee (Eds.) Chlorophyll fluorescence: A signature of photosynthesis, vol. 19, pp. 321–362. Springer, 2004.
13. Zheng C., Davis M. E., McCammon J. A. Electrofield distribution inside the bacterial photosynthetic reaction center of *Rhodospseudomonas viridis*. *Chem. Phys. Lett.* 173: 246–252, 1990.
14. Zhu X.-G., Govindjee, Baker N. R., de Sturler E., Ort D. R., Long S. P. Chlorophyll *a* fluorescence induction kinetics in leaves predicted from a model describing each discrete step of excitation energy and electron transfer associated with photosystem II. *Planta* 223: 114–133, 2005.
15. Беляева Н. Е., Лебедева Г. В., Ризниченко Г. Ю. Кинетическая модель первичных процессов фотосинтеза в хлоропластах. Моделирование электрического потенциала тилакоидной мембраны. В кн.: Математика. Компьютер. Образование, вып. 10, т. 3, с. 263–276. М.–Ижевск, ИКИ–РХД, 2003.
16. Беляева Н. Е., Пашенко В. З., Ренгер Г., Ризниченко Г. Ю., Рубин А. Б. Использование модели ФС2 для анализа индукционной кривой флуоресценции, вызванной насыщающим световым импульсом, во временном диапазоне 100 нс–10 с. *Биофизика* 51: 976–988, 2006.
17. Камали Джалал М., Лебедева Г. В., Дёмин О. В., Беляева Н. Е., Ризниченко Г. Ю., Рубин А. Б. Кинетическая модель цитохромного *bf*-комплекса. Оценка кинетических параметров. *Биофизика* 49 (6): 1061–1068, 2004.
18. Коваленко И. Б., Устинин Д. М., Грачев Н. Е., Кренделева Т. Е., Кукарских Г. П., Тимофеев К. Н., Ризниченко Г. Ю., Рубин А. Б. Экспериментальное и теоретическое исследование процессов циклического электронного транспорта вокруг фотосистемы I. *Биофизика* 48: 656–665, 2003.
19. Кузнецова С. А., Кукушкин А. К. Медленная индукция флуоресценции и пентозофосфатный цикл: Теоретическое исследование. *Биофизика* 41: 1247–1253, 1996.

20. Кукушкин А. К., Тихонов А. Н., Блюменфельд Л. А., Рууге Э. К. Теоретические аспекты кинетики первичных процессов фотосинтеза высших растений и водорослей. *Физиол. растений* 22: 241–250, 1975.
21. Лебедева Г. В., Беляева Н. Е., Дёмин О. В., Ризниченко Г. Ю., Рубин А. Б. Кинетическая модель первичных процессов фотосинтеза в хлоропластах. Описание быстрой фазы индукции флуоресценции хлорофилла при различной интенсивности света. *Биофизика* 47: 1044–1058, 2002.
22. Ризниченко Г. Ю., Беляева Н. Е., Коваленко И. Б., Рубин А. Б. Математическое и компьютерное моделирование первичных процессов фотосинтеза. *Биофизика* 54: 16–33, 2009.
23. Ризниченко Г. Ю., Лебедева Г. В., Дёмин О. В., Беляева Н. Е., Рубин А. Б. Уровни регуляции процесса фотосинтеза. *Биофизика* 45: 452–460, 2000.
24. Ризниченко Г. Ю., Рубин А. Б. Модели регуляции фотосинтетического электронного транспорта. В кн.: Проблемы регуляции в биологических системах, с. 165–194. М.–Ижевск, ИКИ–РХД, 2007.
25. Рубин А. Б. Биофизика: Т. 2. М., Издательство Московского университета, 1999.

## ПРЯМЫЕ КОМПЬЮТЕРНЫЕ МОДЕЛИ ПРОЦЕССОВ В ФОТОСИНТЕТИЧЕСКОЙ МЕМБРАНЕ





*Формирование сцены и расположение объектов. Моделирование движения мобильных переносчиков. Учет столкновений и взаимодействие с белковыми комплексами. Циклический транспорт электронов вокруг фотосистемы I. Моделирование взаимодействия белков с учетом электростатических взаимодействий. Взаимодействие белков в растворе. Описание диффузии белков. Аппроксимация эллипсоидами вращения. Образование предварительного комплекса (докинг). Описание формы белков в виде набора сфер. Моделирование электростатических взаимодействий. Эквипотенциальные поверхности белков. Зависимость скорости докинга от ионной силы раствора. Моделирование процессов докинга в люмене тилакоида. Заключение. Перспективы.*

Кинетические модели, построенные на основе математического аппарата обыкновенных дифференциальных уравнений, исходят из предположения о гомогенном распределении компонентов системы в пространстве. Предполагается, что мультиферментные комплексы фотосистем I и II и цитохромного комплекса распределены в мембране равномерно, взаимодействие комплексов с подвижными переносчиками описывается с помощью уравнений действующих масс.

Между тем, результаты электронной микроскопии свидетельствуют о плотном расположении мультиферментных комплексов в мембране, что делает невозможным свободную диффузию PQ во внутримембранном пространстве. Фотосинтетические реакционные центры в тилакоидной мембране расположены настолько близко друг к другу, что в люминальном пространстве необходимо рассматривать ограничения движения молекул Пц в силу того, что мембранные комплексы выступают на значительное расстояние в межмембранное пространство. Нельзя считать диффузию априори свободной и в стромальном пространстве.

Таким образом, выявляются недостатки кинетического моделирования, в основу которого положено предположение о гомогенности системы. Главные из них — трудность моделирования гетерогенной структуры и неправомерность предположения о свободной диффузии подвижных переносчиков.

Структурные особенности организации гетерогенной фотосинтетической мембраны могут быть описаны с помощью прямой многочастичной компьютерной модели. Возможность построения такой модели появилась в последнее время в связи с бурным развитием информационных технологий, многократно возросшими вычислительными ресурсами, развитием объектно-ориентированного программирования и методов визуализации. Наряду с кинетическими характеристиками, которые можно получить на традиционной кинетической модели, прямая модель позволяет дать трехмерное визуальное представление динамики процессов в системе на разных пространственных и временных масштабах, дает возможность наблюдать за поведением индивидуальных компонентов и получать статистические сведения о системе.

### **Прямая компьютерная модель**

Многочастичная модель является компартментальной и представляет собой трехмерную сцену (рис. 24.1), в которую включены строма (внутреннее пространство хлоропласта вне фотосинтетической мембраны), мембраны тилакоида и люминальное пространство. Встроенные в мембрану мультиферментные белковые комплексы (ФС I, ФС II, цитохромный комплекс, АТФ-синтазный комплекс)

и мобильные переносчики электрона (Пц в люмене, Фд в строме, PQ внутри мембраны) моделируются как отдельные объекты, расположенные в трехмерном пространстве. Каждый объект обладает набором свойств, таких как координаты, геометрическая форма и размеры, наличие или отсутствие переносимых электронов, параметры взаимодействия с другими объектами.

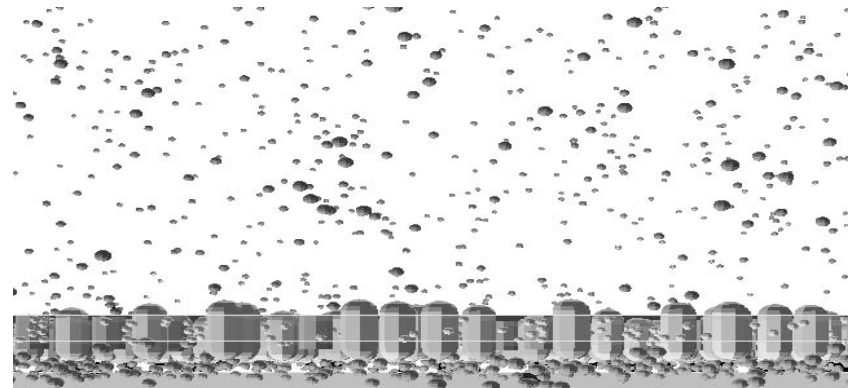
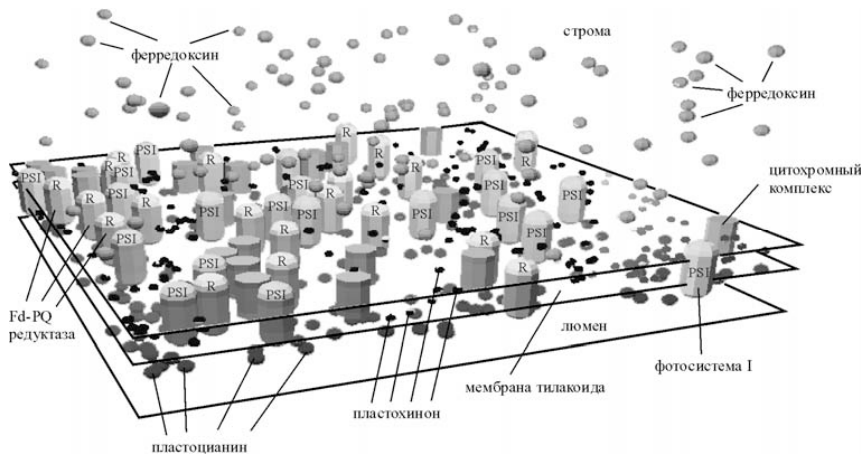


Рис. 24.1. Трехмерная сцена прямой многочастичной модели фотосинтетической мембраны. Показаны часть мембраны тилакоида, люменальное и стромальное пространства. Вверху: вид сверху под углом. Внизу: вид сбоку, в плоскости тилакоидной мембраны.

### Формирование сцены и расположение объектов

Перед началом расчетов по многочастичной модели необходимо сформировать модельную сцену — задать начальное расположение всех объектов на фотосинтетической мембране и вокруг нее. При конструировании сцены требуется обеспечить согласие с экспериментальными данными о размерах, плотности и характере распределения белковых комплексов на мембране, а также не допускать пересечения различных объектов. Для определения плотностей расположения комплексов на мембране и их размеров были использованы данные электронной микроскопии (рис. 24.2 и 24.3).

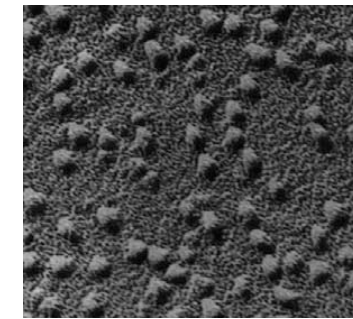


Рис. 24.2. Вид участка тилакоидной мембраны в электронный микроскоп. Размер изображения 4 мкм. Данные по количеству комплексов различных типов на одной грани (грana — структурная единица тилакоида, имеет форму диска диаметром 500 нм и толщиной 15–20 нм) приведены на рис. 24.3.

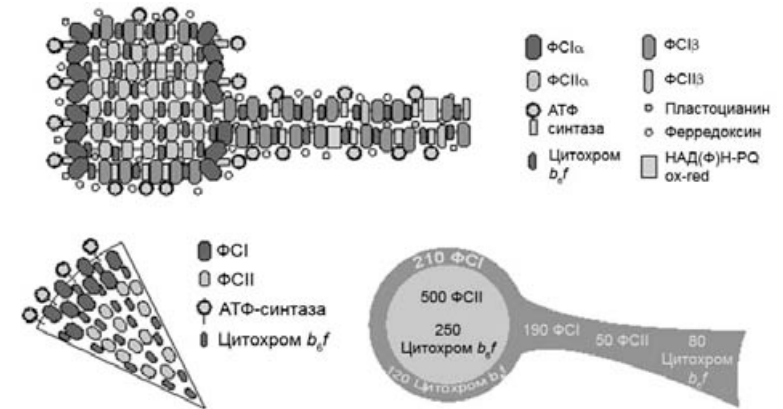


Рис. 24.3. Распределение комплексов на фотосинтетической мембране по типам [2].

Физические размеры системы таковы: толщина мембраны — около 5 нм, люмен — межмембранная полость толщиной 5–10 нм, пластоцианин и ферредоксин — белки диаметром около 4 нм, цитохромный комплекс, фотосистемы I и II — 10 нм. Как видно из приведенных данных, встроенные в мембрану комплексы выступают в люмен на 2–3 нм, что сравнимо с толщиной самого люмена. Плотности распределения комплексов также достаточно высокие, что дополнительно затрудняет формирование сцены. Для решения этой задачи формирования сцены разработаны специальные алгоритмы, описанные, например в статье [28].

### Моделирование движения мобильных переносчиков

Для моделирования движения подвижных переносчиков (Пц в люмене, Фд в строме, PQ в мембране) использовали математический аппарат описания броуновского движения с учетом геометрических ограничений, налагаемых сформированной модельной сценой. Правомерность рассмотрения движения белковых переносчиков как броуновских частиц обусловлена их глобулярностью. Предполагается, что движение частицы (шарика с размерами и массой, соответствующими глобуле определенного белка) происходит в вязкой среде под действием случайной силы, возникающей из-за столкновений с молекулами среды. Для описания такого процесса можно использовать уравнение Ланжевена, описывающее изменение каждой координаты со временем под действием случайной силы:

$$\xi \frac{dx}{dt} = f(t). \quad (24.1)$$

Здесь  $f(t)$  — случайная сила, распределенная по Гауссу с нулевым средним и дисперсией, равной  $2kT\xi$ ,  $k$  — постоянная Больцмана,  $T$  — температура,  $\xi$  — коэффициент трения в среде, вычисляемый (в предположении о сферичности частицы) по формуле  $\xi = 6\pi\eta a$ , где  $\eta$  — вязкость среды,  $a$  — радиус частицы. Уравнение решается численно для каждой из частиц. Шаг по времени выбирается настолько малым, что в течение него частица перемещается меньше чем на ангстрем. Учитывается отражение переносчиков от границ мембраны и их столкновения друг с другом и с белковыми комплексами.

Если выбрать шаг по времени, равный  $\Delta t$ , в разностном виде это уравнение будет записано как

$$\Delta x = \frac{f_x(t)\Delta t}{\xi}. \quad (24.2)$$

Таким образом, перемещение частицы за один шаг  $\Delta x$  описывается случайной величиной, распределенной по Гауссу с нулевым средним и дисперсией, равной

$$\langle \Delta x^2 \rangle = \frac{2kT\Delta t^2}{\xi}. \quad (24.3)$$

Итак,  $\Delta x$  можно представить в виде

$$\Delta x = \sqrt{\frac{2kT}{\xi}} N(0,1)\Delta t. \quad (24.4)$$

Здесь  $N(0, 1)$  — случайная величина, имеющая стандартное нормальное распределение.

Если теперь вычислить средний квадрат перемещения за время  $t$ , получим:

$$\langle r^2 \rangle = \langle x^2 + y^2 + z^2 \rangle = 3 \left( \frac{2kT}{\xi} \Delta t \right) t = \sigma^2 t.$$

Здесь  $\sigma^2 = 6kT\Delta t/\xi$  — коэффициент диффузии. Итак, перемещение за один шаг и коэффициент диффузии связаны следующим соотношением, которое и используется в программе для расчета:

$$\Delta x = \sqrt{\frac{\sigma^2 \Delta t}{3}} N(0,1). \quad (24.5)$$

Шаг по времени подбирается таким образом, чтобы корень из дисперсии перемещения частицы на каждом шаге (среднее перемещение частицы на каждом шаге) был порядка одной десятой диаметра мобильного переносчика. Такой выбор шага обеспечивает приемлемые точность вычислений и время расчета. На боковых границах области моделирования использованы тороидальные (периодические) граничные условия, означающие, что если частица пересекает границу моделируемой области с одной стороны, то точно такая же частица возникает на противоположной границе. Такие условия обеспечивают условие сохранения числа частиц в моделируемом объеме.

Также учитывалось отражение частиц от физических поверхностей, включая мембрану и белковые комплексы. Каждый из участников движения может переносить или не переносить электрон, что при визуализации динамики системы изображается условным изменением цвета частицы.

### Учет столкновений и взаимодействие с белковыми комплексами

В процессе движения молекула подвижного переносчика может случайным образом сталкиваться с другими участниками процесса или образовывать суперкомплекс с встроенными в мембрану мультиферментными комплексами, в котором осуществляется фотосинтетический электронный транспорт.

Механизм передачи электрона следующий: если частица подвижного переносчика в результате хаотического броуновского движения приближается к белковому комплексу на расстояние, меньшее некоторого эффективного радиуса взаимодействия между ними, то с некоторой вероятностью происходит посадка переносчика на комплекс. Эффективный радиус взаимодействия — это параметр модели, характеризующий максимальное расстояние, при котором

возможен докинг. Эффективные радиусы взаимодействия выбирали равными размерам взаимодействующих белков, т. е. докинг происходил, когда переносчик сталкивался с комплексом. Вероятность посадки на комплекс также является параметром модели. Оценить эффективные радиусы взаимодействия и вероятности посадки подвижных переносчиков на комплексы можно, исследуя влияние этих величин на кинетические константы взаимодействия подвижного переносчика и комплекса.

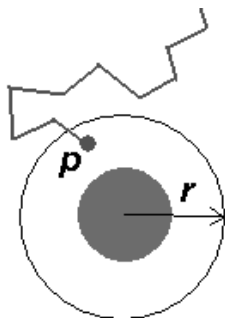


Рис. 24.4. Радиус и вероятность взаимодействия.

Эффективный радиус взаимодействия  $r$  — это параметр модели, характеризующий расстояние между подвижным переносчиком и комплексом, при сближении на которое начинают действовать электростатические силы, приводящие к посадке (докингу) подвижного переносчика на комплекс. Вероятность  $p$  также является параметром модели. В простейшей версии модели вероятности докинга, рассчитанные из экспериментально найденных кинетических констант скоростей связывания подвижного переносчика и комплекса, неявно включают в себя их электростатическое взаимодействие.

Для того чтобы эффективно учитывать столкновения с другими частицами и моделировать стыковку переносчика с комплексами, необходим быстрый алгоритм поиска частиц, с которыми возможны столкновения. Перебирать все частицы и определять расстояние до поверхности каждой из них не представляется возможным, так как вычислительные затраты при этом будут расти пропорционально квадрату числа частиц.

В модели [28] используется следующий алгоритм. Рассматриваемый компартимент покрывается трехмерной сеткой. Размер ячейки выбирается равным максимальному радиусу взаимодействия между частицами. Поскольку электрические поля в рассматриваемой системе сильно экранируются водным раствором, радиус взаимодействия является величиной порядка 8 нм, что сравнимо с размерами взаимодействующих частиц. К каждой ячейке сетки привязывается список, куда вносятся номера частиц (переносчиков и комплексов), центры которых на данном шаге модели находятся в этой ячейке. Ячейку, в которой находится частица,

очень просто определить из ее координат. Если на каком-то шаге частица из ячейки  $i$  переходит в ячейку  $j$ , ее номер исключается из списка частиц в ячейке  $i$  и заносится в список частиц в ячейке  $j$ . Время, затрачиваемое на эти операции, мало по сравнению со временем вычислений перемещения по формулам броуновского движения.

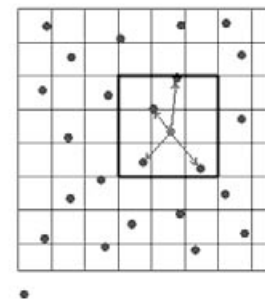


Рис. 24.5. Поиск частиц, с которыми возможно взаимодействие.

При определении частиц, с которыми данная частица может столкнуться или пристыковаться, рассматриваются не все частицы, а только те, которые находятся в той же ячейке, что и данная, или в ближайших соседних ячейках (см. рис. 24.5). Очевидно, что все частицы за пределами ближайших ячеек находятся дальше, чем на максимальном расстоянии взаимодействия, и, таким образом, их можно не рассматривать. При концентрации частиц, характерной для моделируемой системы, в ближайших ячейках находится порядка 2-3 частиц, и, таким образом, время вычислений растет практически линейно с увеличением числа частиц (если их средняя концентрация не изменяется).

Если случайное перемещение частицы на данном шаге приводит к ее столкновению с другой частицей, шаг отбрасывается, и перемещение разыгрывается снова.

Для каждого типа комплекса и подвижного переносчика задается свое характерное время реакции образования и распада комплекса и характерное время передачи электрона между комплексом и подвижным переносчиком.

Кинетические кривые, полученные методом многочастичного моделирования для взаимодействия двух типов частиц в растворе, совпадают с теоретическими кинетическими кривыми, соответствующими закону действующих масс. Это подтверждает правомерность применения метода прямого моделирования для описания процессов электронного переноса.

### Моделирование циклического транспорта электронов вокруг фотосистемы I

Метод прямого моделирования был применен для описания процессов циклического электронного транспорта вокруг фотосистемы I. Параллельно была

построена серия кинетических моделей разной степени детализации. Решали задачу о механизмах формирования кинетики релаксации сигнала ЭПР (рис. 24.6a) при различных концентрациях добавленного Фд, в частности, вопрос о природе медленного компонента сигнала. В литературе этот вопрос многократно обсуждался. Высказывалась гипотеза, что этот компонент связан с восстановлением фотоактивного пигмента фотосистемы I  $P_{700}$  от пула неспецифических доноров и акцепторов.

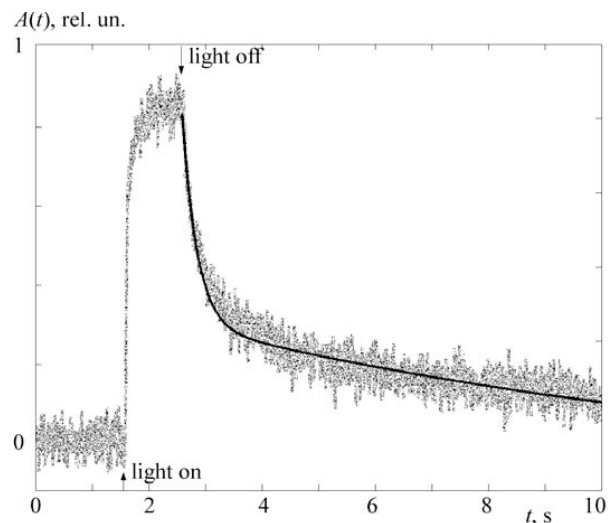


Рис. 24.6. Экспериментальный сигнал ЭПР (a) и полученная на прямой модели кинетика (б) окислительно-восстановительных превращений  $P_{700}^+$  в натуральных и численных экспериментах по изучению организации циклического транспорта вокруг фотосистемы I (Коваленко и др., 2003).

Схема кинетической модели циклического транспорта вокруг фотосистемы I представлена на рис. 24.7. В схеме учтены процессы докинга молекул подвижного переносчика Фд на акцепторной стороне ФСИ, участие цитохромного комплекса в окислительно-восстановительных превращениях PQ. Предполагается, что передача электрона с Фд на PQ осуществляется с помощью белкового комплекса ферр-доксин-хинон-редуктазы FQR, имеющего сайт посадки Фд, экспонированный в стромальную область, и сайт посадки PQ, экспонированный внутрь мембраны.

Кинетическая модель была построена с использованием систем уравнений для вероятностей состояний мультиферментных комплексов реакционного центра фотосистемы I и цитохромного комплекса. Взаимодействие подвижных переносчиков с комплексами описывали с помощью закона действующих масс. Модель позволила описать совокупность экспериментальных данных по кинетике восстановления  $P_{700}$  при различных концентрациях Фд.

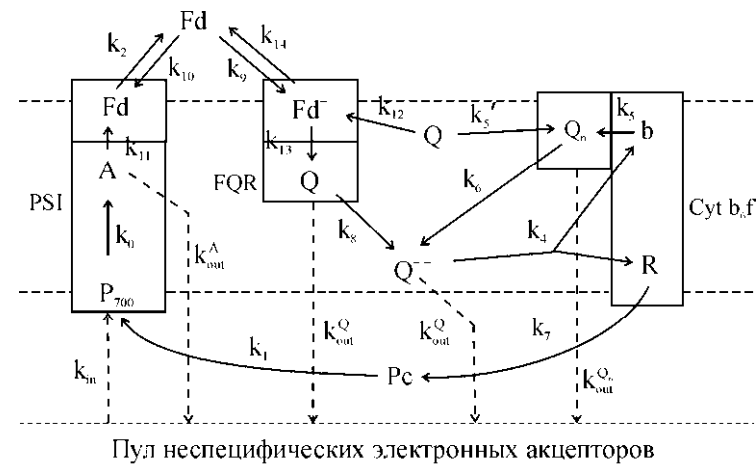


Рис. 24.7. Схема кинетической модели циклического транспорта электронов вокруг ФСИ. Прямоугольниками обозначены комплексы ФСИ, FQR и цитохромный  $b_6f$ -комплекс.  $P_{700}$  — пигмент реакционного центра ФСИ, А — обобщенный акцептор, R — центр Риска, b — высокопотенциальный цитохром  $b_h$ , Fd — ферредоксин, Pc — пластоцианин, Q — пластохинон,  $Q^-$  — пластохинол,  $Q_n$  — семихинон на n-сайте комплекса цитохромов (у внешней поверхности мембраны). Стрелками показаны пути электронного транспорта,  $k_{in}$ ,  $k_{out}$ ,  $k_1$ , ...,  $k_{14}$  — константы скоростей соответствующих реакций переноса электрона. Пунктирными линиями изображены границы тилакоидной мембраны и граница пула неспецифических акцепторов и доноров электронов [Коваленко и др., 2003].

Как и в эксперименте, амплитуда и вклад быстрой фазы сигнала увеличивается с ростом концентрации Фд, причем характерное время этой фазы практически не меняется, поскольку определяется скоростью взаимодействия PQ с цитохромным комплексом. Природа медленной фазы (характерное время — несколько секунд) остается неясной и вызывает большую дискуссию в литературе [3, 4, 17]. В соответствии с высказанными предположениями, в кинетической модели эта фаза определяется существованием неспецифического пула доноров и акцепторов электрона (рис. 24.7).

С помощью метода прямого многочастичного моделирования как быстрая, так и медленная фазы сигнала могут быть описаны без привлечения дополнительных гипотез. Причем наличие медленной фазы оказывается связанным с пространственной гетерогенностью системы, роль которой не может быть выявлена в рамках рассмотренной кинетической модели.

Трехмерная сцена модели прямой циклического транспорта вокруг ФСИ представлена на рис. 24.8. Известно, что циклический транспорт электронов происходит в межгранальных стромальных ламеллах, а в гранальных и концевых областях мембран осуществляется линейный транспорт [2]. Поэтому сцена на рис. 24.8 обладает латеральной гетерогенностью, в ней присутствуют две различные смежные области — гранальная и стромальная.

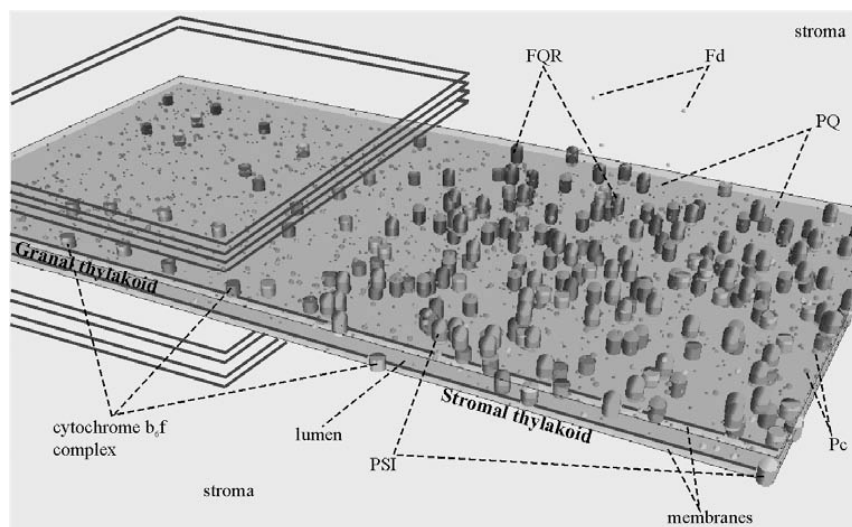


Рис. 24.8. Визуализация трехмерной сцены многочастичной модели циклического транспорта электронов вокруг фотосистемы I. Показаны гранальная и стромальная области, часть мембраны тилакоида, люменальное и стромальное пространство.

В компьютерном (как и в реальном) эксперименте систему в течение 1.5 с освещали. На модели явно видно, что в течение этого времени восстановленные от Фд через FQR молекулы пластохинона равномерно распределяются в гранальной и стромальной областях мембраны. После выключения света электроны из пула пластохинонов продолжают поступать на Пц через цитохромный комплекс. Это происходит как в гранальной, так и в стромальной областях, так как цитохромный комплекс распределен в мембране однородно. В стромальной области восстановленный пластоцианин сравнительно быстро восстанавливает пигмент реакционного центра ФС I  $P_{700}$  (характерное время 200 мс), этот процесс соответствует быстрой фазе восстановления  $P_{700}^+$ . Как и в эксперименте, в модели быстрое восстановление  $P_{700}^+$  происходит не полностью, остается фракция окисленных  $P_{700}^+$ . Прямая модель показывает, что причина этого в том, что часть электронов находится на пластохиноне и пластоцианине в гранальных областях мембраны, в которых отсутствует ФС I.

В дальнейшем диффузия PQ внутри мембраны и Пц в люминальном пространстве продолжается, электроны постепенно возвращаются в стромальную область и происходит довосстановление  $P_{700}^+$ . Время этой фазы восстановления составляет до 10 с и определяется геометрией системы. Таким образом, результирующая кривая восстановления фотоокисленного  $P_{700}^+$  приближенно представляет сумму двух экспонент (рис. 24.6). Прямая многочастичная модель естественно объясняет наличие двух фаз темнового восстановления пространственной гетеро-

генностью системы. При этом нет необходимости в дополнительных предположениях о существовании пула неспецифических доноров и акцепторов.

Прямая модель циклического транспорта электронов вокруг ФС I наглядно демонстрирует тот факт, что наблюдаемая в эксперименте кинетика окислительно-восстановительных превращений отдельных переносчиков электрона определяется не только концентрациями и редокс-состояниями реагентов, не только конформационными состояниями комплексов, но и пространственным распределением молекул подвижных переносчиков. Известно, что изменение физиологического состояния клетки приводит к изменению расстояний между гранами тилакоида и другим изменениям в геометрической структуре системы. Прямая модель дает возможность проследить, как эти изменения влияют на кинетические характеристики спектральных сигналов, являющихся биофизическими индикаторами состояния растительной клетки.

### Моделирование взаимодействия белков с учетом электростатических взаимодействий

Рассмотренная выше модель описывает процессы переноса электрона как столкновение шариков. Между тем, белки-переносчики электрона имеют сложную форму, и для того, чтобы перенос стал возможным, белки должны образовать комплекс, в котором расстояние между реакционными центрами столь мало, что возможно туннелирование заряда с одной молекулы на другую. Как правило, для этого необходима уникальная взаимная ориентация белка-донора и белка-акцептора. Образование такой уникальной конформации донор-акцепторного комплекса требует не только сближения белков, но также их взаимной ориентации и дальнейших конформационных изменений, осуществляемых с помощью ван-дер-ваальсовых взаимодействий, водородных связей и других химических связей.

Таким образом, процесс переноса электрона с одной белковой молекулы на другую включает четыре последовательные стадии, изображенные на рис. 24.10:

1. броуновскую диффузию подвижного переносчика в пространстве соответствующего компартмента;
2. сближение подвижного переносчика с другим белком или мультиферментным комплексом за счет электростатических сил притяжения между молекулами, взаимную ориентацию молекул в пространстве;
3. образование предварительного суперкомплекса, в котором возможна передача электрона (эта стадия получила название докинг);
4. перенос электрона с одной молекулы на другую в окончательном суперкомплексе (туннелирование).

Оба белка могут быть подвижными в растворе или, как это имеет место при фотосинтетическом электронном транспорте, один из белков может быть подвижным (Пц в люмене тилакоида), а второй — быть частью относительно неподвижного встроенного в мембрану мультиферментного комплекса. Пример расположения такого суперкомплекса цитохромного  $b_6f$ -комплекса и пластоцианина в мембране тилакоида показан на рис. 24.11.

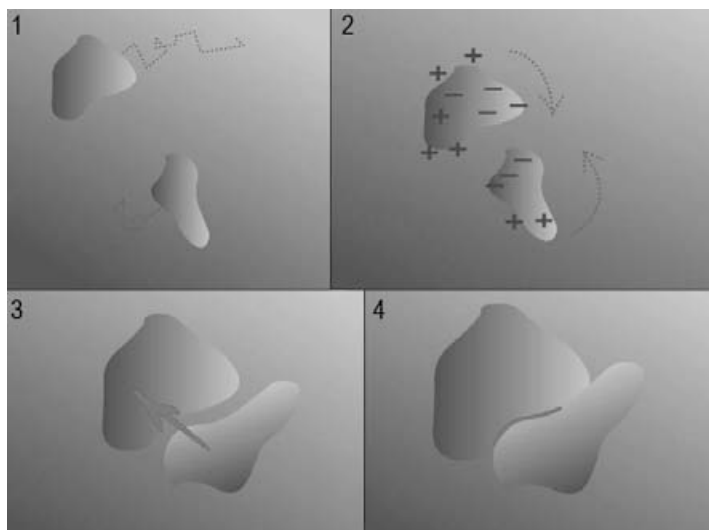


Рис. 24.10. Стадии переноса электрона с одного белка на другой в растворе.

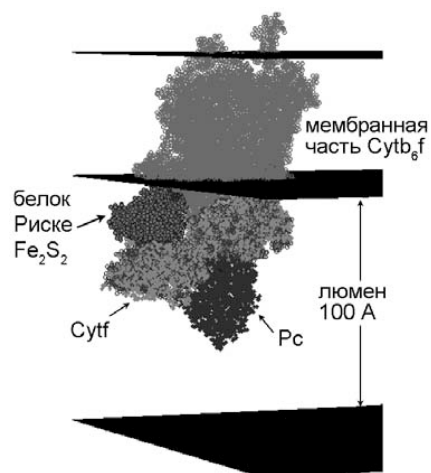


Рис. 24.11. Расположение суперкомплекса Пц и встроенного в мембрану Цит  $b_6f$  — комплекса в люмене тилакоида. Рисунок получен совмещением PDB структур 2PCF и 1Q90.

Процесс «заякоривания» молекулы подвижного переносчика на мультиферментном комплексе определяется не только вероятностью столкновения с донорной частью комплекса, но и тем, насколько близко окажутся при этом активные центры, то есть необходимо рассматривать, какие части реагирующих макромолекул сближаются. При этом большую роль играют электростатические взаимодействия локальных зарядов взаимодействующих молекул.

В последние годы для моделирования образования комплекса двух белков, предсказания структуры и оценки константы скорости образования комплекса используется метод броуновской динамики [13, 8, 7]. При таком подходе индивидуальные белки рассматриваются как твердые тела, их геометрическая форма моделируется с атомным разрешением, детально учитываются электростатические взаимодействия. Однако такой подход не дает возможности рассмотрения ансамблей молекул, взаимодействующих в интерьере фотосинтетической мембраны. Для изучения роли формы белков, геометрии реакционных объемов и электростатических взаимодействий в процессах электронного транспорта мы использовали сочетание подходов броуновской динамики и прямого многочастичного моделирования.

### Модель взаимодействия белков в растворе

Для моделирования взаимодействия белков в интерьере фотосинтетической мембраны необходимо предварительно построить модель взаимодействия этих белков в растворе, для того чтобы убедиться в адекватности модели и на основании экспериментальных данных о кинетике процесса оценить параметры многочастичной модели — вероятности и радиуса их взаимодействия. Такие модели были построены для взаимодействия компонента цитохромного комплекса — цитохрома  $f$  с подвижным переносчиком Пц, который переносит электрон с цитохромного комплекса на ФСІ, а также для взаимодействия ФСІ с подвижными стромальными белками — акцепторами электрона — ферредоксином Фд и флаводоксином Флд (Fld). Взаимодействующие молекулы рассматривали как броуновские частицы, совершающие поступательное и вращательное движение в вязкой среде, возникающее из-за столкновений с молекулами среды и электростатической силы взаимодействия между молекулами, которая включалась в рассмотрение после того, как молекулы сближались на расстояние, меньшее  $35 \text{ \AA}$  (расстояние электростатического взаимодействия). При больших расстояниях электростатические силы очень слабы из-за экранирования поля молекулами воды.

### Описание диффузии белков. Аппроксимация эллипсоидами вращения

Для упрощения расчетов коэффициентов вязкого трения молекулы белков представляли как эллипсоиды вращения, участвующие в поступательном и вра-

щательном движении. Для моделирования движения молекул использовали уравнение Ланжевена, описывающее изменение каждой координаты под действием случайной и электростатической сил.

Уравнение для поступательного движения имеет вид, сходный с уравнением (24.1), только в правой части кроме случайной силы  $f_x(t)$  учитывается сила электростатических взаимодействий  $F_x$ :

$$\xi_r^x \frac{dx}{dt} = f_x(t) + F_x, \quad \langle f_x(t) \rangle = 0, \quad \langle f_x(t)^2 \rangle = \frac{2kT\xi_r^x}{\Delta t}. \quad (24.6)$$

Здесь  $x$  — координата, вдоль которой рассматривается движение,  $\xi_r^x$  — коэффициент вязкого трения в момент времени  $t$  вдоль этой координаты,  $f_x(t)$  и  $F_x$  — проекции случайной и электростатической сил на ось  $x$ ;  $k$  — постоянная Больцмана,  $T$  — температура;  $F_x = -q \cdot \frac{d\varphi}{dx}$ ,  $q$  — заряд,  $\varphi$  — потенциал.

Уравнение для вращательного движения имеет вид

$$\xi_r^x \frac{d\varphi}{dt} = m_x(t) + M_x, \quad \langle m_x(t) \rangle = 0, \quad \langle m_x(t)^2 \rangle = \frac{2kT\xi_r^x}{\Delta t}. \quad (24.7)$$

Здесь  $\varphi$  — угол поворота вокруг оси, относительно которой рассматривается движение,  $\xi_r^x$  — коэффициент вязкого трения для вращательного движения вокруг оси  $x$ ,  $m_x(t)$  и  $M_x$  — моменты случайной и электростатической сил относительно оси  $x$ , соответственно.

Для упрощения расчетов коэффициентов вязкого трения в модели молекулы белков представлялись как эллипсоиды вращения с осями  $2a$ ,  $2b$  и  $2c$  ( $2a$  — ось вращения,  $b = c$ , рис. 24.12).

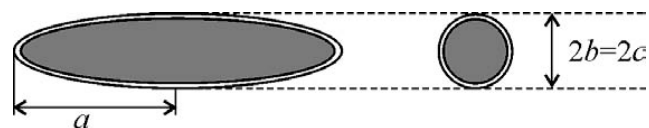


Рис. 24.12. Эллипсоид вращения

Трехмерная модель молекул строилась по данным Protein Data Bank. Оси и размеры эллипсоидов выбирались таким образом, чтобы момент инерции относительно оси вращения (оси  $2a$ ) был минимальным, а моменты инерции исходной молекулы и соответствующего ей эллипсоида совпадали при условии однородной плотности эллипсоида.

Коэффициенты вязкого трения для эллипсоида вращения при движении вдоль и вращении относительно осей эллипсоида определяются по формулам [14]:

$$\xi_r^a = \frac{8\pi\eta R \cdot (p^2 - 1)^{3/2}}{\sqrt[3]{p} \cdot [(2p^2 - 1) \cdot \ln(p + \sqrt{p^2 - 1}) - p \cdot \sqrt{p^2 - 1}]}, \quad (24.8)$$

$$\xi_r^b = \frac{16\pi\eta R \cdot (p^2 - 1)^{3/2}}{\sqrt[3]{p} \cdot [(2p^2 - 3) \cdot \ln(p + \sqrt{p^2 - 1}) + p \cdot \sqrt{p^2 - 1}]},$$

$$\xi_r^a = \frac{16\pi\eta R^3 \cdot (p^2 - 1)^{3/2}}{3p \cdot [p \cdot \sqrt{p^2 - 1} - \ln(p + \sqrt{p^2 - 1})]},$$

$$\xi_r^b = \frac{16\pi\eta R^3 \cdot (p^2 - 1)^{3/2} (p^2 + 1)}{3p \cdot [(2p^2 - 1) \cdot \ln(p + \sqrt{p^2 - 1}) - p \cdot \sqrt{p^2 - 1}]}.$$

Здесь  $\xi_r^a$ ,  $\xi_r^b$  и  $\xi_r^a$ ,  $\xi_r^b$  — коэффициенты трения относительно осей  $a$  и  $b$  для поступательного и вращательного движения,  $\eta$  — вязкость среды,  $2a$  — ось вращения,  $b = c$ ,  $p = a/b$ ,  $R = \sqrt[3]{a \cdot b \cdot b}$ .

На рис. 24.13 представлены эллипсоиды вращения, рассчитанные в соответствии с описанной выше процедурой, для молекул пластоцианина и цитохрома  $f$ .

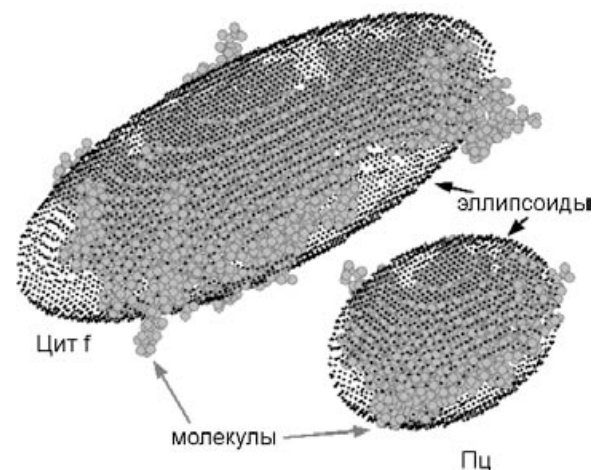


Рис. 24.13. Аппроксимация молекул пластоцианина и цитохрома  $f$  эллипсоидами вращения [10].

Для описания рассматриваемой области моделирования (модельной сцены) задается ортогональная система координат модельной сцены. С каждым объектом модельной сцены связывается отдельная (собственная) система координат. Собственная система координат любого объекта совмещена с осями соответствующего эллипсоида. Выбор такой системы координат обусловлен тем, что в ней известны формулы (24.8) для расчетов коэффициентов вязкого трения для эллипсоида вращения.



Уравнение Ланжевена решается численно в собственной ортогональной системе координат, совмещенной с осями эллипсоида: на каждом шаге в модели вычисляются смещения эллипсоида вдоль его осей и повороты вокруг его осей под действием броуновской силы. Найденные в собственной системе координат значения перемещений и поворотов затем пересчитываются в перемещения и повороты в лабораторной системе координат. Положение любого объекта в модели задается смещением и матрицей поворота собственной системы координат относительно лабораторной системы координат. Принципы расчета движения молекул подробно описаны в статье [25].

### Моделирование образования предварительного комплекса. Описание формы белков в виде набора сфер

При расчете столкновений белков описывали сложную форму белков с помощью набора большого числа (десятки-сотни) сфер. Радиусы и координаты сфер подбирали таким образом, чтобы при минимальном количестве сфер отклонение формы тела, представленного сферами, от поверхности белка, было не более  $2 \text{ \AA}$  (в других сериях численных экспериментов — не более  $1 \text{ \AA}$ ). Примеры аппроксимации поверхности белков наборами сфер представлены на рис. 24.14–24.16.

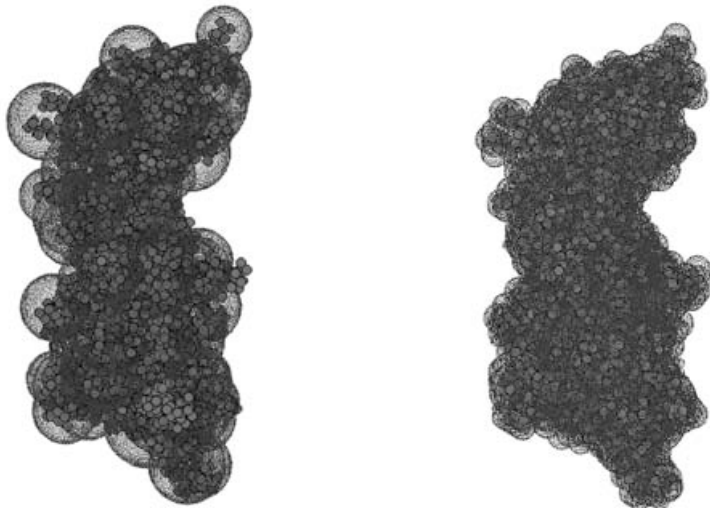


Рис. 24.14. Аппроксимация молекулы цитохрома *f* набором сфер: слева — грубая аппроксимация, справа — с точностью  $2 \text{ \AA}$  [10].

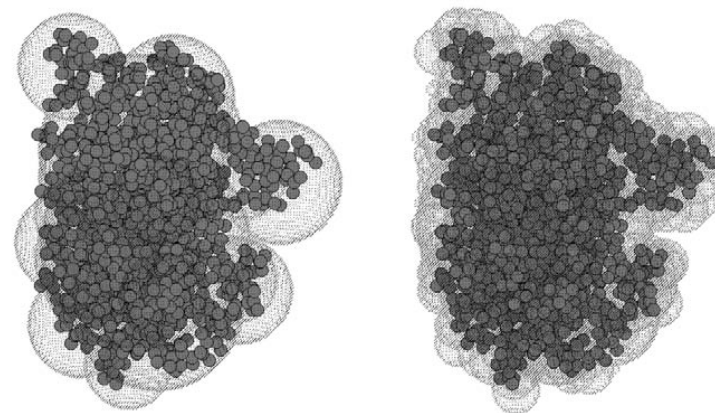


Рис. 24.15. Аппроксимация молекулы пластоцианина набором сфер: слева — грубая аппроксимация, справа — с точностью  $2 \text{ \AA}$  [10].

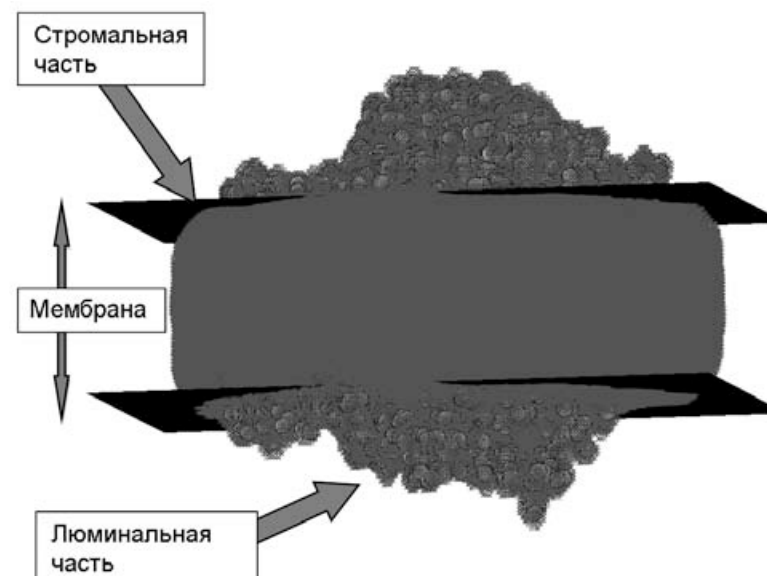


Рис. 24.16. Аппроксимация комплекса фотосистемы I набором сфер [21].

## Моделирование электростатических взаимодействий. Эквипотенциальные поверхности белков

При сближении с другими белками и мультиферментными комплексами белок ориентируется в электрическом поле, создаваемом этими белками, и может занять выгодную позицию для последующего образования предварительного комплекса. Как подтвердили результаты вычислительных экспериментов, процесс электростатической ориентации значительно увеличивает наблюдаемую кинетическую константу скорости реакции по сравнению с тем, как если бы белки соударялись случайными областями своих поверхностей.

В модели белок считается областью с диэлектрической проницаемостью  $\varepsilon = 2$  с пространственно-распределенными фиксированными зарядами. Раствор считается областью с диэлектрической проницаемостью  $\varepsilon = 80$  с мобильными зарядами (ионами).

При значительных расстояниях между поверхностями белков (больше  $35 \text{ \AA}$ ) электростатические взаимодействия очень слабы из-за экранирования электрического поля молекулами воды и противоионами. На расстоянии  $35 \text{ \AA}$  в растворе с ионной силой  $100 \text{ mM}$  экранирование приводит к уменьшению электростатического потенциала в 80 раз по сравнению с раствором без ионов соли [29]. Поэтому в модели электростатическое взаимодействие между белками учитывается только при сближении их поверхностей на расстояние менее  $35 \text{ \AA}$ .

Для описания электростатических взаимодействий необходимо рассчитать электростатическую силу и ее момент, действующие на белок со стороны других белков, находящихся ближе расстояния электростатического взаимодействия. Для этого перед началом моделирования движения белков вокруг каждого белка в прямоугольной трехмерной области заданного размера рассчитывается значение потенциала электрического поля для заданной ионной силы и pH раствора. Размер области зависит от расстояния взаимодействия и выбирается таким, чтобы было возможно рассчитать взаимодействие рассматриваемых белков внутри расстояния взаимодействия.

Размер области для расчета потенциала вокруг первого белка определяется максимальным его радиусом (расстоянием от центра белка до наиболее выступающего атома), максимальным диаметром второго белка (максимальным расстоянием между атомами белка) и расстоянием взаимодействия.

В области для расчета потенциала задается прямоугольная трехмерная сетка с определенным шагом (рис. 24.17). Величина шага является параметром модели и определяет точность расчета потенциала. В программе с уменьшением шага сетки при фиксированном значении расстояния взаимодействия увеличивается количество ячеек и соответственно увеличивается количество памяти, занимаемой потенциалом, и время расчета электростатического взаимодействия белков.

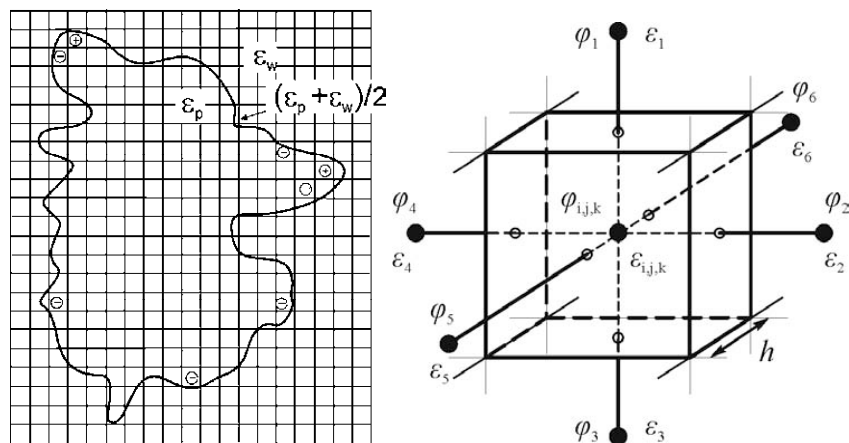


Рис. 24.17. Сетка для расчета электрического потенциала вокруг белка (слева) и одна ячейка (справа).

Ячейкам сетки присваиваются значения заряда, диэлектрической проницаемости и ионной силы. Значения зарядов на атомах вычисляются по уравнению Гендерсона–Хассельбаха:

$$\text{pH} = \text{p}K_a + \frac{[\text{A}^-]}{[\text{AH}]} \quad \text{— для кислоты,}$$

$$\text{pOH} = \text{p}K_b + \frac{[\text{BH}^+]}{[\text{B}]} \quad \text{— для основания,}$$

где pH — это десятичный логарифм концентрации протонов в среде со знаком минус,  $\text{pOH} = 14 - \text{pH}$ ,  $\text{p}K_a$  — это  $\log_{10}(K_a)$ ,  $K_a$  — константа диссоциации кислоты,  $K_b$  — константа диссоциации основания,  $\text{p}K_b = 14 - \text{p}K_a$ ,  $[\text{A}^-]$  ( $[\text{B}]$ ) — концентрация кислоты (основания) в депротонированной форме,  $[\text{AH}]$  ( $[\text{BH}^+]$ ) — концентрация кислоты (основания) в протонированной форме.

Если в одну ячейку попадает несколько заряженных атомов, заряд суммируется.

Значения  $\varepsilon$  в каждой ячейке определяются по наличию в ней атома. Ячейкам, в которые попали атомы, присваивается значение  $\varepsilon = 2$ . Затем определяются ячейки, находящиеся внутри белка, но в которые не попали атомы, и им тоже присваивается значение  $\varepsilon = 2$ . Ячейкам, находящимся в непосредственном соседстве с ячейками с  $\varepsilon = 2$ , присваивается  $\varepsilon = 40$ . Всем остальным ячейкам присваивается  $\varepsilon = 80$ .

Значение ионной силы для ячеек с  $\varepsilon = 2$  считается равным нулю. Для остальных ячеек значение ионной силы принимается равным ионной силе раствора.

Потенциал в ячейках сетки рассчитывается по итерационной формуле (24.8), которая получена из линеаризованного уравнения Пуассона–Больцмана (24.9) [20]. Потенциал в данной ячейке на данном шаге вычисляется в соответствии с потенциалами в соседних ячейках на предыдущем шаге и суммарным зарядом данной ячейки:

$$\varphi_0 = \frac{\left(\sum_{i=1}^6 h\varepsilon_i\phi_i\right) + 4\pi q_0}{\left(\sum_{i=1}^6 h\varepsilon_i\right) + h^3\kappa_0^2}, \quad (24.9)$$

$$\kappa^2 = \frac{8\pi N_A e^2 I}{k_B T}, \quad I = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^K c_i^{\text{bulk}} Z_i^2,$$

$$\nabla \varepsilon \nabla \varphi = -4\pi\rho + \kappa^2\varphi. \quad (24.10)$$

Здесь  $\varphi$  — потенциал,  $\varepsilon$  — диэлектрическая проницаемость,  $\rho$  — плотность зарядов в белке,  $c_i^{\text{bulk}}$  — концентрация  $i$ -иона в растворе,  $Z_i$  — заряд  $i$ -иона,  $e$  — заряд электрона,  $T$  — температура (К),  $N_A$  — число Авогадро,  $I$  — ионная сила раствора,  $h$  — шаг сетки.

Таким образом, для каждого типа объектов (белок в восстановленном и окисленном состояниях) в некоторой области вокруг него известно значение потенциала электрического поля. Теперь для нахождения силы и ее момента, действующих на отдельный заряд в белке, необходимо вычислить градиент потенциала, создаваемого другими белками, в той точке, где находится заряд. По известному градиенту поля и величине заряда вычисляется сила, действующая на заряд. Для того чтобы рассчитать силу и момент, действующие в целом на молекулу, надо просуммировать силу и момент, действующие на каждый из зарядов данной молекулы.

На рис. 24.18 изображены белки пластоцианин и цитохром  $f$  и рассчитанные эквипотенциальные поверхности вокруг них.

На рис. 24.19 представлена ФСИ со связанным светособирающим комплексом и соответствующие эквипотенциальные поверхности.

Визуальная картина модели взаимодействия белковых молекул Пц и цитохрома  $f$  представлена на рис. 24.20.

Для оценки параметров прямых многочастичных моделей результаты моделирования сравнивали с экспериментальными данными для ряда мутантных белков, отличающихся локальными электрическими зарядами и, как следствие, формой эквипотенциальных поверхностей. Эквипотенциальные поверхности для ди-

кого типа и одного из мутантов РС изображены на рис. 24.18 слева. На моделях получены соответствующие экспериментальным зависимости констант скоростей взаимодействия Пц и цит  $f$  [10], а также комплекса ФСИ с акцепторными компонентами Фд и Флд [21] от ионной силы для различных мутантов. Из рис. 24.21 видно, что экспериментальные и полученные на прямой многочастичной модели зависимости логарифма константы скорости второго порядка  $k$  от корня из ионной силы  $I$  для реакции различных мутантных и немутантного (wt) Пц с цит  $f$  носят сходный характер.

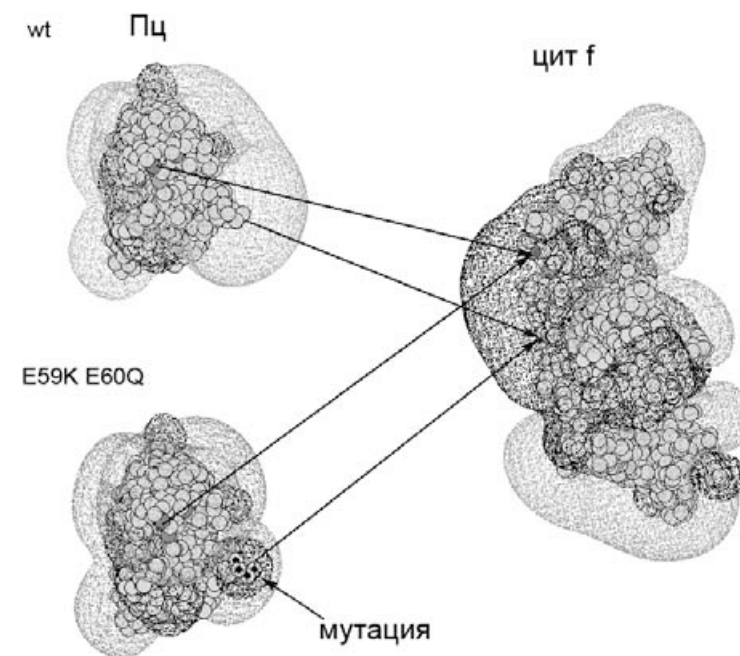


Рис. 24.18. Эквипотенциальные поверхности  $-6.5$  мВ (серый цвет) и  $+6.5$  мВ (черный цвет) для восстановленного цитохрома  $f$  (справа) и окисленного пластоцианина (дикого типа и мутантного E59K/E60Q), рассчитанные по уравнению Пуассона–Больцмана; ионная сила 100 мМ, pH = 7,  $\varepsilon_{\text{p-ра}} = 80$ ,  $\varepsilon_{\text{белка}} = 80$ . Отмечены аминокислотные остатки Пц и цит  $f$ , между которыми в модели измерялось расстояние. Для мутантного пластоцианина синими точками обозначены атомы, отличающиеся зарядами от дикого типа [10].

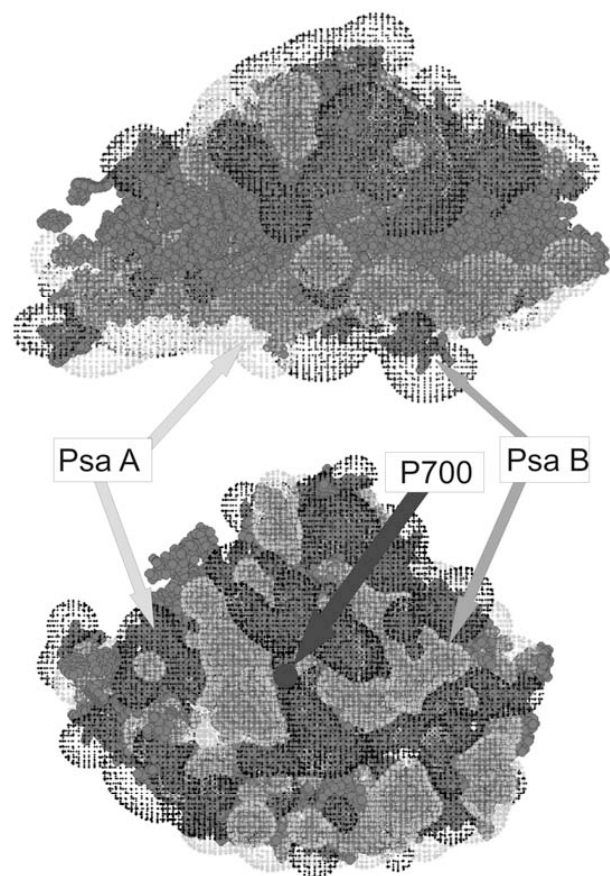


Рис. 24.19. Эквипотенциальные поверхности  $-6.5$  мВ (светло-серый) и  $+6.5$  мВ (темно-серый) для мультиферментного комплекса фотосистемы I, рассчитанные по уравнению Пуассона–Больцмана; ионная сила  $100$  мМ,  $\text{pH} = 7$ ,  $\epsilon_{\text{p-ра}} = 80$ ,  $\epsilon_{\text{белка}} = 80$ . Вид сбоку и с люминальной стороны фотосистемы I [21].

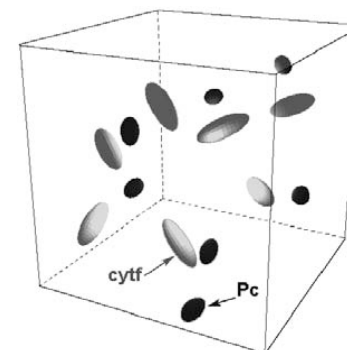


Рис. 24.20. Визуализация модельной сцены прямой модели взаимодействия белков пластоцианина и цитохрома  $f$  в растворе. Молекулы белков изображены в виде эллипсоидов вращения.

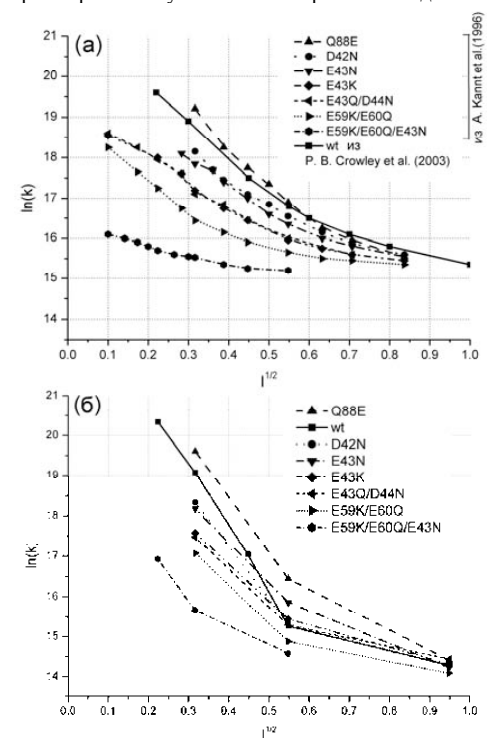


Рис. 24.21. Зависимость логарифма константы скорости второго порядка  $k$  от корня из ионной силы  $I$  для реакции различных мутантных и немутантного (wt) Пц с цит  $f$ :  $a$  — экспериментальные данные из литературы;  $b$  — результат моделирования [10].

### Зависимость скорости докинга от ионной силы раствора

При определенных значениях параметров модель может описывать наблюдаемую в эксперименте немонотонную зависимость константы связывания белков от ионной силы. Эта зависимость, очевидно, связана с существенными различиями потенциальных поверхностей белков при разной ионной силе. В качестве примера на рис. 24.22, 24.23 представлены эквипотенциальные поверхности, построенные для комплекса ФСІ и белка-акцептора электронов Флд при разных значениях ионной силы раствора.

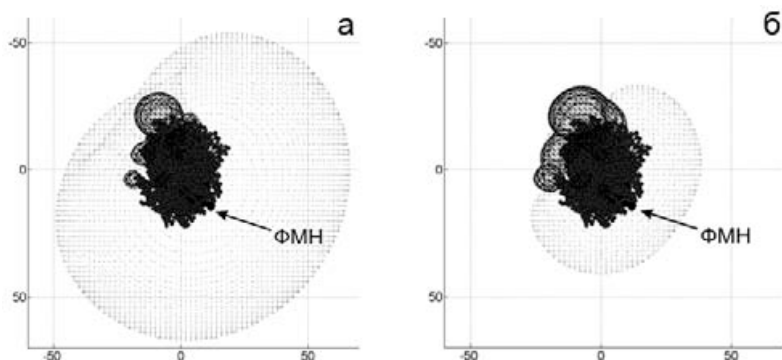


Рис. 24.22. Эквипотенциальные поверхности  $-6.5$  мВ (серый цвет) и  $6.5$  мВ (черный цвет) для Флд. Темно-серые кружки — атомы молекулы, стрелка указывает расположение кофактора ФМН. *a* — ионная сила раствора  $0$  мМ, *b* — ионная сила раствора  $80$  мМ [21].

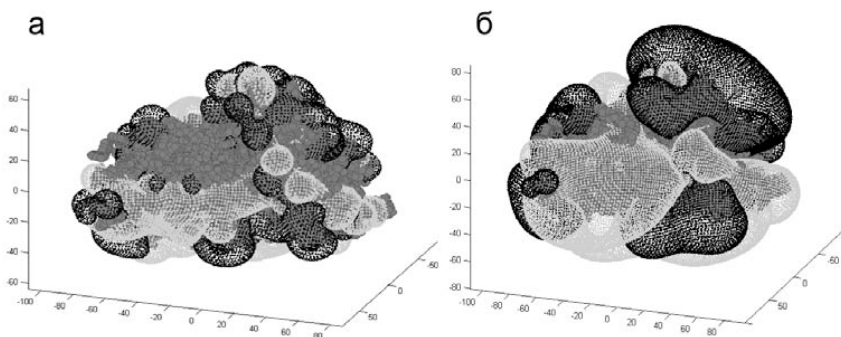


Рис. 24.23. Эквипотенциальные поверхности  $-6.5$  мВ (серый цвет) и  $6.5$  мВ (черный цвет) для фотосистемы I. Сверху находится акцепторная сторона, снизу донорная; *a* — ионная сила раствора  $80$  мМ, *b* — ионная сила раствора  $0$  мМ [21].

Полученная на модели зависимость константы скорости реакции образования суперкомплекса ФСІ с Флд от ионной силы при расстоянии докинга  $22$  Å и вероятности докинга  $0.025$  представлена на рис. 24.24б. Качественный характер зависимости согласуется с экспериментальными данными.

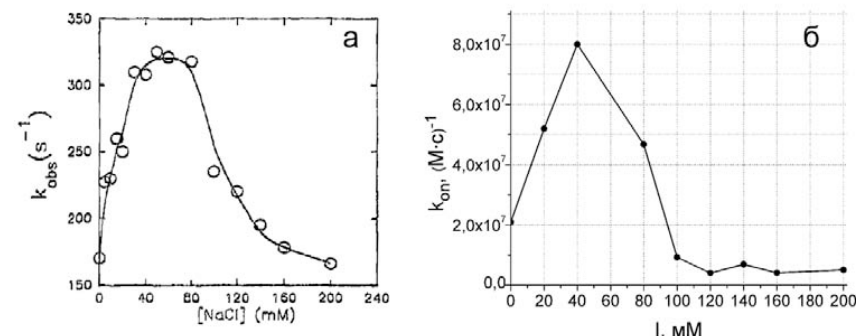


Рис. 24.24. (*a*) Экспериментальная зависимость наблюдаемой константы скорости реакции от ионной силы раствора из [12]; (*b*) модельная зависимость константы связывания от ионной силы раствора, расстояние докинга  $r = 22$  Å и вероятности докинга  $p = 0.025$  [21].

Спадающий участок приведенных на рис. 24.24 зависимостей при значениях ионной силы, превышающих  $40$  мМ, связан с ослаблением сил электростатического притяжения при увеличении ионной силы. Вызывает интерес немонотонный характер полученной на модели зависимости, а именно, падение наблюдаемой константы скорости при уменьшении ионной силы ниже  $40$  мМ. В работе [19] высказывается предположение о том, что падение константы связывания при малых значениях ионной силы вызвано сдвигом равновесия в сторону быстро переходящих друг в друга электростатически выгодных взаимных ориентаций флаводоксина относительно фотосистемы I. Эти ориентации не являются оптимальными с точки зрения образования комплекса, в котором осуществляется электронный транспорт, и наблюдаемая скорость реакции при таких малых значениях ионной силы меньше. На модели получено аналогичное уменьшение константы скорости образования предварительного комплекса при значениях ионной силы ниже оптимальных. Таким образом, прямое многочастичное моделирование показывает, что для формирования немонотонного характера зависимости достаточно учета только электростатических взаимодействий.

На моделях в растворе также были изучены зависимости величины константы скорости реакции от геометрических размеров реакционного объема. Изменение геометрических размеров может приводить к существенным изменениям величины наблюдаемой константы скорости реакции и, таким образом, служить одним из эффективных механизмов регуляции фотосинтетических процессов со стороны растительной клетки (как это имеет место, например, при осмотическом стрессе).

### Моделирование процессов докинга в люмене тилакоида

Полученные на модели взаимодействия белков в растворе значения параметров многочастичной модели были использованы для имитации процессов взаимодействия Пц и цитохрома *f*, а именно, выступающей в люминальное пространство части цитохромного комплекса — в люмене тилакоида. Модель люминального пространства представляла собой реакционный объем, имеющий форму прямоугольного параллелепипеда, сверху и снизу он был ограничен мембранами, с торцов были применены зеркальные граничные условия (рис. 24.25).

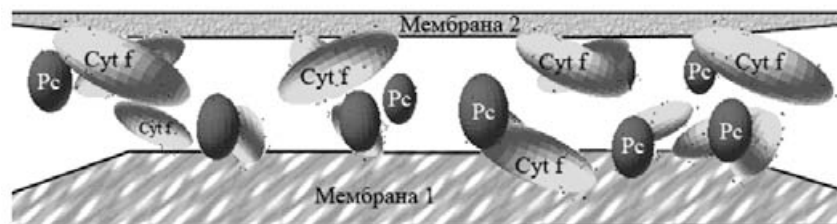


Рис. 24.25. Визуализация модельной сцены, люмена, ограниченного сверху и снизу тилакоидными мембранами (заштрихованы), и белков пластоцианина (Pc) и цитохрома *f* (Cyt *f*) в виде эллипсоидов вращения.

Площадь мембран, расстояние между ними, плотность расположения цитохромных комплексов на мембранах и концентрация подвижных переносчиков оценивались по литературным данным: диаметр гранальной мембраны варьируется от 300 до 600 нм [18], плотность цитохромных *bf* комплексов на мембране равна 2.55 на 1000 нм<sup>2</sup> [2], количество молекул пластоцианина приняли равным количеству цитохромных *bf*-комплексов (при толщине люмена 100 Å это соответствует концентрации пластоцианина 430 мкМ).

При совмещении двух PDB-структур — комплекса пластоцианина из шпината и цитохрома *f* из турнепса (PDB-структура 2PCF [19]) и цитохромного *b<sub>6</sub>f*-комплекса из *Chlamydomonas reinhardtii* (PDB-структура 1Q90), было найдено возможное взаимное расположение комплекса пластоцианина и цитохрома *f* относительно мембраны (рис. 24.11). Полученная ориентация молекул цитохрома *f* (из комплекса 2PCF) относительно мембраны была реализована в модели.

На модели изучали зависимость скорости реакции от расстояния между мембранами тилакоида (ширины люминального пространства).

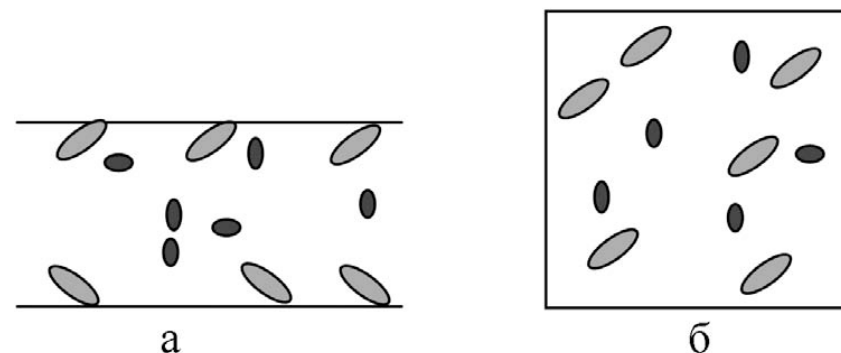


Рис. 24.27. Два варианта модельной сцены: *a* — молекулы цит *f* закреплены на мембранах люмена (плотность распределения соответствует экспериментальным данным), *б* — молекулы свободно диффундируют в кубическом реакционном пространстве, объем которого равен объему люмена в случае (*a*).

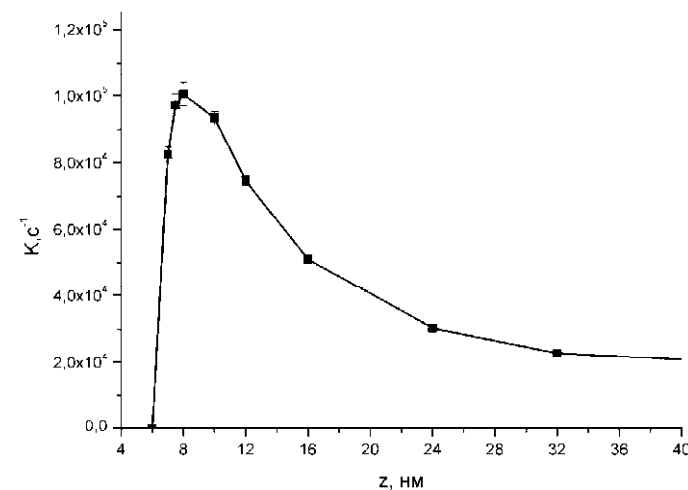


Рис. 24.28. Зависимость скорости реакции образования комплекса Пц-цит *f*, отнесенной к концентрации цит *f*, в люмене тилакоида, от расстояния *z* между мембранами при неизменном количестве молекул.

Показано (рис. 24.28), что максимальная скорость реакции имеет место при расстоянии между мембранами, равном 8 нм (что соответствует экспериментальным оценкам для нормального протекания фотосинтеза). При увеличении расстояния скорость снижается из-за уменьшения концентрации реагирующих молекул.

кул Рс. При уменьшении расстояния скорость также снижается, так как диффузия молекул Рс в люминальном пространстве становится затрудненной, а при малой ширине люминального пространства — вообще невозможной. Этот результат соответствует наблюдаемому в эксперименте ингибированию реакции при гиперосмотическом стрессе.

### Моделирование электростатических взаимодействий подвижного белка с мембраной

Реакция взаимодействия Рс с встроенными в фотосинтетическую мембрану цитохромным комплексом и комплексом ФСІ происходит в поле мембраны. Расчет потенциала для поверхности мембраны со встроенными комплексами позволяет включить в уравнения движения члены, отвечающие за электростатические взаимодействия заряженного Рс с полем мембраны. Эквипотенциальные поверхности, полученные при расчетах по уравнению Пуассона–Больцмана для поверхностного заряда на мембране, соответствующего липидному составу фотосинтетической мембраны  $\sigma = -47.5 \text{ мКл/м}^2$ , приведены на рис. 24.29.

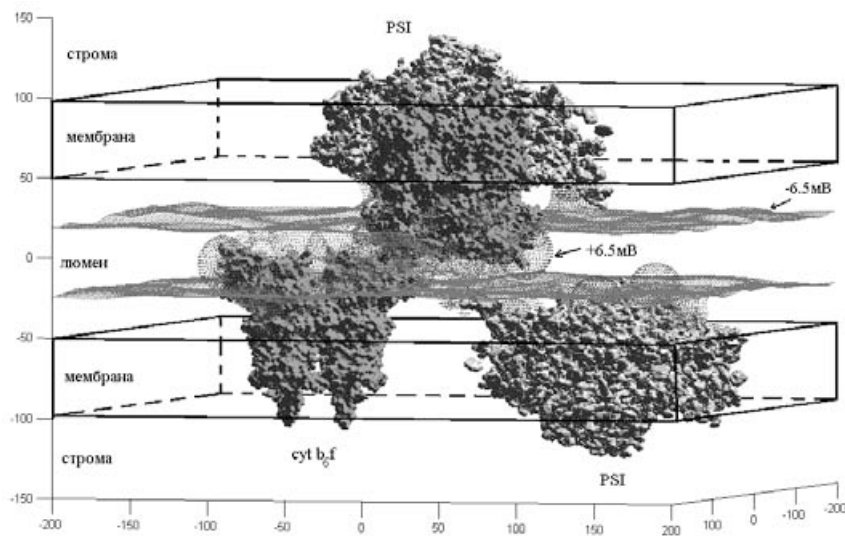


Рис. 24.29. Фотосинтетические мембраны со встроенными мультиферментными комплексами — цитохромным и ФСІ. Эквипотенциальные поверхности (6.5 мВ) в люмене тилакоида хлоропласта, рН = 7, I = 100 моль/м<sup>3</sup>,  $\sigma = -47.5 \text{ мКл/м}^2$  [23].

Результаты вычислительных экспериментов на прямой многочастичной модели, учитывающей электрическое поле мембраны, показали следующее. При нулевой ионной силе заряд на мембране ингибирует реакцию связывания Рс и цитохромного комплекса, препятствуя приближению отрицательно заряженного Рс с сайтом связывания *cyt f*. При физиологических значениях ионной силы порядка 30–50 мМ поле мембраны практически не влияет на скорость образования комплекса в стромальных областях мембраны (где преимущественно расположены мультиферментные комплексы ФСІ). Однако в гранальных областях, где липидный состав отличается от стромального и поверхностная плотность заряда выше, может наблюдаться ингибирование реакции образования этого комплекса. Таким образом, наряду с фактором сужения люминального пространства, поверхностный заряд фотосинтетической мембраны может играть регуляторную роль и «тормозить» электронный транспорт в условиях избыточного освещения.

### Заключение. Перспективы

Система процессов в фотосинтетической мембране представляет собой первичную энергетическую «фабрику», обеспечивающую мир живой природы энергией, и является уникальным объектом для исследования процессов в живых системах на уровне субклеточных наноструктур. Кинетические модели систем дифференциальных уравнений оказались весьма полезными при моделировании процессов фотосинтетического электронного транспорта для описания особенностей кинетических индукционных кривых флуоресценции при разных режимах светового возбуждения (вспышки разной интенсивности и длительности, непрерывное освещение). Кинетический подход может быть полезен и при изучении взаимосвязи первичных процессов фотосинтеза с процессами темнового метаболизма растительной клетки, циклом Кальвина фиксации углерода, азотным и серным циклами, другими метаболическими путями. Их состояние влияет на степень восстановленности хинонного пула, эффективность работы акцепторной части ФСІ, соотношение линейного и циклического транспорта электронов вокруг ФСІ. В моделях, учитывающих взаимосвязь первичных процессов с метаболизмом, по-видимому, не целесообразно использовать детальные субмодели мультиферментных комплексов, но можно использовать редуцированные блоки моделей, с тем условием, что они сохраняют основные кинетические характеристики полных версий. Такие модели могут быть использованы для анализа не только нарастающего участка индукционной кривой флуоресценции, но и ее формы на более длительных временах. Важно отметить, что различные типы стрессов (ингибиторы, голодание и т. д.) вызывают существенное изменение формы индукционной кривой флуоресценции на временах больших, чем 1–2 с после включения света. Эти изменения часто связаны с эффектами кислородного стресса, нарушениями систем синтеза белков и другими процессами, детали которых в настоящее время неизвестны. Но эти процессы необходимо включать в модели, хотя бы в виде параметров, если мы хотим использовать модели для количественного анализа в биотехнологическом и экологическом мониторинге.

Кинетический подход доказал свою эффективность в решении задач об оценке значений констант скоростей реакций и соотношения энергетических потоков на отдельных участках цепи электронного транспорта. Однако системы дифференциальных уравнений малоприменимы для описания пространственной гетерогенности и сложной геометрии взаимодействующих макромолекул и сложного интерьера фотосинтетической мембраны. Напомним, что в ходе первичных реакций фотосинтеза в отдельных компартментах принимают участие сравнительно небольшие ансамбли (десятки-сотни) молекул, и применение кинетического подхода, основанного на представлениях статической физики, здесь не вполне правомерно.

Для моделирования взаимодействия ансамблей макромолекул сложной формы в гетерогенном интерьере мы развиваем подход «прямого» многочастичного моделирования, в котором процессы моделируются «прямо так, как мы их представляем».

Моделируемые молекулы перемещаются в соответствии с законами броуновской динамики, ориентируются друг относительно друга в электростатическом поле и образуют комплексы на трехмерной компьютерной сцене, сконструированной в соответствии с нашими знаниями о пространственной организации фотосинтетической мембраны. Адекватность модели проверяется соответствием кинетических характеристик наблюдаемых процессов экспериментальным данным.

Преимуществом прямого моделирования является возможность «прямого» учета формы и размеров молекул и элементов реакционного объема. Изменяя в модели форму и геометрические характеристики реакционного объема, число и расположение взаимодействующих молекул и другие характеристики, мы можем изучать их влияние на скорость изучаемой реакции. Используя данные PDB, мы можем «прямо» вычислить распределение электрического потенциала вокруг каждой из взаимодействующих молекул и оценить роль электростатических взаимодействий в процессе докинга и формирования суперкомплекса, что является необходимым условием окислительно-восстановительной реакции. Такую оценку можно сделать и на кинетической модели, но только вводя некоторые дополнительные «эффективные» параметры, значения которых потом трудно однозначно интерпретировать на языке физических представлений. Прямое многочастичное моделирование позволяет понять, каким образом физические механизмы молекулярных взаимодействий (диффузия, электростатика и проч.) определяют общую динамику процессов в клетке.

В настоящее время мы моделируем с помощью многочастичных моделей процессы взаимодействия ФСЦ в мембране с донорным компонентом Pс в люмене и акцепторным компонентом (Fd или Fld) в строме. Изучение в рамках единой модели этих процессов позволяет пролить свет на механизмы регуляции работы фотосинтетического реакционного центра со стороны его донорно-акцепторного окружения [21].

Другим направлением многочастичного моделирования является попытка включить в многочастичную модель процессы образования трансмембранного градиента протонов. Мы также работаем над построением модели, в которой объ-

единены подходы кинетического моделирования (описание процессов переноса электрона внутри фотосинтетических мультиферментных комплексов с помощью уравнений для вероятностей состояний) и прямого многочастичного моделирования для описания переноса электрона подвижными переносчиками.

Фотоиндуцированный электронный транспорт начинается там, где уже произошел докинг, в моделировании которого прямые модели продемонстрировали свои очевидные достоинства. И если для описания физики процессов внутри фотосинтетического реакционного центра необходимы подходы молекулярной динамики, то для описания кинетики флуоресценции, наблюдаемой на нативных объектах, при описании переноса электрона внутри комплексов, по-видимому, достаточно использовать кинетические модели.

В целом, использование методов кинетического и прямого многочастичного моделирования и их сочетания в исследовании процессов фотосинтеза представляется нам перспективным как для фундаментального изучения механизмов процессов в живой клетке, так и для практических целей диагностики состояния растительной клетки в биотехнологическом и экологическом мониторинге.

## Литература к лекции 24

1. Albertsson P.-A. The domain structure and function of the thylakoid membrane. *Recent Res. Devel. Bioenergetics*. 1: 143–171, 2000.
2. Albertsson P.-A. A quantitative model of the domain structure of the photosynthetic membrane. *TRENDS Plant Sci*. 6: 349–354, 2001.
3. Bendall D. S. and Manasse R. S. Cyclic photophosphorylation and electron transport. *Biochim. Biophys. Acta* 1229: 23–38, 1995.
4. Cleland R. E. and Bendall D. S. Photosystem I cyclic electron transport: Measurement of ferredoxin:plastoquinone reductase activity. *Photosynth. Res.* 34: 409–418, 1992.
5. Crowley P., Hunter D., Sato K., McFarlane W., Dennison C. The parsley plastocyanin–turnip cytochrome *f* complex: A structurally distorted but kinetically functional acidic patch. *Biochem. J.* 378: 45–51, 2004.
6. Gross E. L. A Brownian dynamics study of the interaction of *Phormidium laminosum* plastocyanin with *Phormidium laminosum* cytochrome *f*. *Biophys. J.* 87: 2043–2059, 2004.
7. Gross E. L. and Rosenberg I. A Brownian dynamics study of the interaction of *Phormidium* cytochrome *f* with various cyanobacterial plastocyanins. *Biophys. J.* 90: 366–380, 2006.
8. Haddadian E. J. and Gross E. L. A Brownian dynamics study of the interactions of the luminal domains of the cytochrome *b<sub>6</sub>f* complex with plastocyanin and cytochrome *c<sub>6</sub>*: The effects of the Rieske FeS protein on the interactions. *Biophys. J.* 91: 2589–2600, 2006.
9. Kaant A., Young S., Bendall D. S. The role of acidic residues of plastocyanin in its interaction with cytochrome *f*. *Biochim. Biophys. Acta* 1277: 115–126, 1996.



10. Kovalenko I. B., Abaturova A. M., Gromov P. A., Ustinin D. M., Grachev E. A., Riznichenko G. Y., Rubin A. B. Direct simulation of plastocyanin and cytochrome *f* interactions in solution. *Phys. Biol.* 3: 121–129, 2006.
11. Kovalenko I. B., Diakonova A. N., Abaturova A. M., Riznichenko G. Yu., Rubin A. B. Direct computer simulation of ferredoxin and FNR complex formation in solution. *Phys. Biol.* 7, 026001, 2010.
12. Medina M., Hervas M., Navarro J. A., De la Rosa M. A., Gomez-Moreno C., Tollin G. A laser flash absorption spectroscopy study of *Anabaena* sp. PCC 7119 flavodoxin photoreduction by photosystem I particles from spinach. *FEBS* 313(3): 239–242, 1992.
13. Pearson D. C., Jr. and Gross E. L. Brownian dynamics study of the interaction between plastocyanin and cytochrome *f*. *Biophys. J.* 75: 2698–2711, 1998.
14. Perrin F. Mouvement Brownien d'un ellipsoïde (II). Rotation libre et dépolarisation des fluorescences. Translation et diffusion de molécules ellipsoïdales. *J. Phys. Radium* 7: 1–11, 1936.
15. Riznichenko G. Yu., Kovalenko I. B., Abaturova A. M., Diakonova A. N., Ustinin D. M., Grachev E. A., Rubin A. B. New direct dynamic models of protein interactions coupled to photosynthetic electron transport reactions. *Biophys. Rev.* DOI 10.1007/s12551-010-0033-4. 2010.
16. Rubin A. B. and Riznichenko G. Yu. Modeling of the primary processes in a photosynthetic membrane. In: Laisk A., Nedbal L., and Govindjee (Eds.) *Photosynthesis in silico: Understanding complexity from molecules to ecosystems*, vol. 29, pp. 151–176. Springer, 2009.
17. Scheller H. V. *In vitro* cyclic electron transport in barley thylakoids follows two independent pathways. *Plant Physiol.* 110: 187–194, 1996.
18. Staehelin A. L. and van der Staay G. W. M. Structure, composition, functional organization and dynamic properties of thylakoid membranes. In: Govindjee (Ed.) *Advances in photosynthesis and respiration*, vol. 4, pp. 11–30. Springer, 1996.
19. Ubbink M., Ejdebeck M., Karlsson B. G., Bendall D. S. The structure of the complex of plastocyanin and cytochrome *f*, determined by paramagnetic NMR and restrained rigid-body molecular dynamics. *Structure*: 6: 323–335, 1998.
20. Ullmann G. M. *Macromolecular Electrostatics*. University Heidelberg, 2004.
21. Абатурова А. М., Коваленко И. Б., Ризниченко Г. Ю., Рубин А. Б. Прямое многочастичное моделирование влияния ионной силы раствора на константу связывания флаводоксина и фотосистемы I. В кн.: *Математика. Компьютер. Образование*, вып. 15, т. 3, с. 71–78. М.–Ижевск, ИКИ–РХД, 2008.
22. Дьяконова А. Н., Абатурова А. М., Коваленко И. Б., Ризниченко Г. Ю. Прямое компьютерное моделирование образования комплекса ферредоксина и ферредоксин: НАДФ<sup>+</sup>-оксидоредуктазы. В кн.: *Математика. Компьютер. Образование*, вып. 15, т. 3, с. 79–84. М.–Ижевск, ИКИ–РХД, 2008.
23. Князева О. С., Коваленко И. Б., Абатурова А. М., Ризниченко Г. Ю., Грачев Е. А., Рубин А. Б. Многочастичная модель диффузии и взаимодействия пластоцианина с цитохромом *f* в электростатическом поле фотосинтетической мембраны. *Биофизика*, т. 55, вып. 2, с. 259–268, 2010.

24. Коваленко И. Б., Абатурова А. М., Громов П. А., Устинин Д. М., Грачев Н. Е., Ризниченко Г. Ю., Рубин А. Б. Многочастичное компьютерное моделирование процессов электронного транспорта в мембране тилакоида. *Биофизика* 52(3): 492–502, 2007.
25. Коваленко И. Б., Абатурова А. М., Громов П. А., Устинин Д. М., Грачев Н. Е., Ризниченко Г. Ю., Рубин А. Б. Компьютерное моделирование образования комплекса между пластоцианином и цитохромом *f* в люмене тилакоида. *Биофизика* 53(2): 261–270, 2008.
26. Ризниченко Г. Ю., Коваленко И. Б., Абатурова А. М., Устинин Д. М., Рубин А. Б. Математическое и компьютерное моделирование первичных процессов фотосинтеза. *Биофизика* 54(1): 16–33, 2009.
27. Ризниченко Г. Ю., Беляева Н. Е., Коваленко И. Б., Устинин Д. М., Абатурова А. М., Рубин А. Б. Математическое и компьютерное моделирование первичных процессов фотосинтеза. В кн.: Ризниченко Г. Ю., Рубин А. Б. (Ред.) *Динамические модели процессов в клетках и субклеточных наноструктурах*, с. 185–240. М.–Ижевск, ИКИ–РХД, 2010.
28. Устинин Д. М., Коваленко И. Б., Грачев Е. А., Ризниченко Г. Ю., Рубин А. Б. Метод прямого многочастичного компьютерного моделирования фотосинтетической электронно-транспортной цепи. В кн.: Ризниченко Г. Ю., Рубин А. Б. (Ред.) *Динамические модели процессов в клетках и субклеточных наноструктурах*, с. 241–262. М.–Ижевск, ИКИ–РХД, 2010.
29. Финкельштейн А. В., Птицын О. Б. *Физика белка*. М., Издательство Московского университета, 2002.

**Нелинейное  
естественно-научное  
мышление  
и экологическое  
сознание**



Вторая половина XX века характеризуется двумя величайшими сдвигами в человеческом сознании. Один из них — осознание ограниченности земных ресурсов, угрозы экологического кризиса и необходимости изменения моральных и ценностных установок в сторону экологического сознания.

Второй — открытие временных и пространственных периодических и квазистохастических режимов в детерминированных системах и представление о таких типах нелинейного поведения как о естественном состоянии большинства природных систем. Первый сдвиг в сознании, у истоков которого стоят работы Римского клуба по моделированию «мировой динамики», послужил движущей силой многомиллионных движений «зеленых» и природоохранных законодательных актов во многих странах мира, широко освещается в средствах массовой информации. Второй обсуждается в основном в специальных научных аудиториях в связи с решением конкретных проблем естествознания.

Между этими двумя сдвигами в человеческом сознании существует глубокая связь. Преодоление угрозы экологического кризиса требует коренных изменений в общественном сознании в сторону «экологического мышления», построенного на иных ценностных представлениях. Каковы будут эти ценностные представления, мы пока не можем точно сказать. Однако уже сейчас ясно, что только если нелинейному мышлению удастся достаточно быстро вытеснить господствующие со времен Возрождения детерминистические однозначные представления, человечеству удастся обрести истинно экологическое сознание и сойти с линейных рельсов безудержного и пагубного прогресса, ведущих нас напрямик в глобальный экономический кризис.

Многие специалисты-естественники, а тем более гуманитарии (и в еще большей степени — далекие от науки люди) полагают, что их жизнь никак не связана с абстрактными математическими теориями и фундаментальными физическими законами, и если математика и нужна, то только чтобы считать деньги. Или — если речь идет о естественниках — то в форме утилитарной статистики. Это глубокое заблуждение. В действительности фундаментальные математические и физические идеи, господствующие физико-математические парадигмы накладывают свой отпечаток не только на стиль мышления ученых — представителей как естественных, так и гуманитарных наук, — но и на обыденное мышление всех без исключения людей. Они проникают в язык в качестве речевых оборотов, в логику, в психологию и политику, в нравственные представления и ценностные установки, в этику и эстетику.

Человек стремится жить и действовать соответственно своей природе (или указаниям Господа), так было во все времена. А под природой (или под Божиим промыслом) мы понимаем, естественно, то, что знаем о ней и можем выразить в терминах и символах, которые нам предлагает современная наука.

В основе современной науки и техники лежит математическое описание процессов с помощью дифференциальных уравнений, основы которого заложили великие математики и естествоиспытатели Ньютон и Лейбниц. Для систем линейных дифференциальных уравнений разработана общая математическая теория и способы практических решений, которые позволяют решать для этих систем так называемые прямую и обратную кинетические задачи. Прямая задача, т. е. нахождение решений по заданным правым частям и начальным и граничным условиям (задача Коши), имеет в огромном большинстве случаев единственное решение. Обратная задача, т. е. восстановление правых частей системы по экспериментальным данным, математически соответствует общей задаче науки — поиску закономерностей, лежащих в основе природных явлений.

Последние два-три века наука развивалась в соответствии с двумя основными установками.

Первая из них — представление об однозначности причинно-следственных связей (однозначности решений систем дифференциальных уравнений). Этот принцип широко подтверждается на практике, именно с ним связаны огромные успехи теории дифференциальных уравнений в описании физических процессов, в решении задач теоретической механики (основы техники, строительного дела, машиностроения), теории колебаний и теоретической радиотехники (технической основы средств массовой информации). По сути, применение этого принципа сделало возможным всю современную техническую цивилизацию.

При решении систем дифференциальных уравнений обычно делаются два допущения. Существуют математические методы проверки правильности этих допущений, но, как правило, они предполагаются сами собой разумеющимися.

1. Допущение об устойчивости решения к малым отклонениям параметров системы и начальных значений переменных.

2. Допущение о правомерности линейной аппроксимации. Как правило, такое допущение делается для некоторой малой окрестности стационарного состояния, а потом распространяется, осознанно или неосознанно, на все фазовое пространство (пространство изменения переменных, характеризующих систему). Иногда речь идет о разбиении фазового пространства на конусы, в каждом из которых решение полагают линейным, тогда можно описать значительное разнообразие поведений системы. Но смысл остается один: в линейной системе можно говорить о единственности стационарных решений.

Кроме того, для линейных систем с полностью наблюдаемым вектором состояний можно доказать выполнение условий наблюдаемости и идентифицируемости и решать задачу идентификации параметров. Это делает возможным решение обратной кинетической задачи — восстановление механизмов процесса путем сопоставления вектора наблюдений с вектором переменных в математической модели наблюдаемого процесса.

По сути дела, развитие вычислительной техники не внесло ничего существенно нового в эти представления. Хотя специалисты знают, что это далеко не так, большинство людей свято верят, что полученный на компьютере результат — единственно правильный.

Итак — **единственность и устойчивость решений** обеспечивают **однозначность причинно-следственных связей**. Именно это математическое утверждение пронизывает все наше мироощущение и придает нам уверенность в нашей повседневной деятельности.

Вторая важнейшая установка — современная наука — основана на **эксперименте**. Более того, общепринято, что предметом научного исследования могут быть лишь те явления, которые могут быть воспроизведены различными учеными в разных лабораториях. Только тогда мы можем говорить о том, что наблюдаемая закономерность объективно существует.

При наблюдении любого процесса в природе или в лаборатории имеется большое число случайных влияний, которые практически нельзя исключить полностью. Поэтому экспериментальная воспроизводимость как раз и означает, что к процессам, подлежащим научному изучению, относятся только те процессы, для которых адекватная математическая модель имеет однозначное устойчивое решение.

Процессы и явления, которые нельзя воспроизвести, получают некий двусмысленный статус: с научной точки зрения они как бы не существуют, во всяком случае их описание не относится к области рационального. И представители естественных наук, и экономисты неоднократно высказывали мысль о том, что «область знания становится наукой, когда выражает свои законы в виде математических соотношений». Другими словами — математических моделей, описывающих воспроизводимые результаты.

В то же время каждый из нас ежедневно сталкивается с однократными и невоспроизводимыми явлениями. Для биологов и психологов возможность воспроизведения скорее желанное исключение, чем правило, а для социологов, политологов, историков, искусствоведов предметом изучения являются невоспроизводимые процессы. Таким образом, линейное мышление устанавливает непреодолимый барьер между событиями в реальной жизни, явлениями сознания и искусства — и естественными науками (science).

Однозначность лежит в основе очень важного принципа человеческого мышления — представления о единственно верном решении, типе поведения, о единственно истинной религиозной догме, за которую следует бороться, не щадя жизни. Поскольку эти решения, типы поведения, религиозные догмы различны у разных социальных, национальных и других общностей, то в отношениях между группами людей и отдельными людьми неизбежно возникает антагонизм, связанный с вполне оправданной с точки зрения однозначности правильного решения готовностью отстаивать свой образ жизни, свои принципы, свою религию. Героями становятся люди, свято верящие в свою правоту и борющиеся за нее. И это соответствует научным представлениям об однозначном линейном устойчивом мире. Терпимость, и тем более амбивалентность становятся сомнительным моральным качеством, потому что в линейном мире при заданных начальных условиях существует единственно правильная траектория движения к единственному устойчивому стационарному состоянию. «Что сверх того — то от лукавого».

Лапласовский детерминизм, линейные уравнения, однозначность решений задачи Коши и соответствующая им протестантская этика надолго определили ход развития не только науки, но и техники, неумный рост человеческих потребностей, непримиримость позиций отдельных людей и социальных групп, уверенных в однозначности исторических закономерностей и в своей правоте.

Перечислим основные постулаты линейного мышления, которые следуют из детерминистических представлений о физическом мире и математическом способе его описания преимущественно с помощью систем линейных дифференциальных уравнений.

1. Большинство процессов можно описать с большой степенью точности с помощью линейных уравнений или их комбинаций. Нелинейные члены представляют собой лишь небольшие добавки, не вносящие существенных качественных изменений в общую картину.

Простейшие законы роста, построенные на допущении о пропорциональности скорости роста численности популяции, описывают неограниченный рост, это геометрическая прогрессия и ее непрерывный аналог — закон экспоненциального роста. Уже Мальтус в работе «О росте народонаселения» (1798?) предостерегал об опасности такого рода неограниченно нарастающих процессов. Ч. Дарвин, будучи под впечатлением доводов Мальтуса и размышляя над возможными причинами ограниченности численности природных популяций, назвал в качестве одной из причин конкуренцию между видами в условиях ограниченности жизненно необходимых ресурсов. Западная цивилизация пошла по пути преодоления любых ограничений линейного роста. Сложилось представление о неограниченном техническом прогрессе, о безграничном росте потребностей и потребления и о безграничной экспансии человечества. В свою очередь, такой рост безоговорочно подразумевает использование всех возможных природных ресурсов на нужды человечества. Если же их не хватит, человек вырвется в космос и найдет там ресурсы для своего безграничного роста.

2. Однозначность стационарного решения в системе линейных уравнений. Это означает, что практически при любых условиях (параметрах системы) существует единственное стационарное решение (или не существует вовсе, но этот случай крайне маловероятен). Это единственно возможное стационарное состояние рано или поздно достигается независимо от начальных условий. Этому соответствует однозначное целеполагание, представление о единственно верной цели, к которой следует стремиться любыми способами (цель оправдывает средства).

3. Устойчивость решения по отношению к виду уравнений и начальным условиям. Малые отклонения мало влияют на решения. Это соответствует представлениям об объективной закономерности, на которую фактически не могут повлиять личности и обстоятельства. В развитии личности все определяется начальными условиями. Эти воззрения, несомненно отвечают представлениям о «справедливости сословных привилегий». В области психологии именно эти представления соответствуют учению Фрейда об определяющей роли детских сексуальных переживаний и еще в большей степени — теории Хэббарда, утверждающей причину всех психосоматических заболеваний в инграммах, получаемых человеком преимущественно в пренатальном периоде.

4. Возможность однозначной идентификации параметров в системе в случае полностью наблюдаемого вектора состояний (по совокупности экспериментальных данных). Это означает, что по следствиям можно однозначно определить причину. В частности, определить, кто виноват, и примерно наказать виновных.

5. К линейно-детерминистическому подходу следует отнести и представление о возможности выделения определяющего, лимитирующего фактора в любом процессе, о существовании ниточки, за которую только потяни — и процесс пойдет. Надо только эту ниточку правильно найти. Например, в истории нашей страны: электрификация, химизация, монетарная система и т. д.

Как уже говорилось, эти и другие особенности линейного представления о мире в качестве упрощенных допущений чрезвычайно удобны при научном исследовании и техническом воплощении научных идей. Кроме того, если считать эти допущения истинными (соответствующими действительности), очень легко поверить во всемогущество науки, человека и человечества.

Несмотря на то, что ограниченность таких представлений подтверждается ежедневно и ежечасно наблюдениями над реальной жизнью, эти представления явились не менее жизнестойкими, чем любые религиозные представления или, к примеру, геоцентрическая картина мира, которая существовала многие тысячелетия.

Первую брешь пробили в начале XX века теория относительности и квантовая механика своим принципом неопределенности и вероятностными представлениями. Оставалась еще надежда, что неопределенность и относительность касаются лишь околосветовых скоростей и явлений микромира, а в реальных человеческих масштабах все линейно-детерминистические понятия справедливы. Однако развитие нелинейной динамики показало, что неопределенность и относительность существуют не только на сверхмалых и сверхбольших пространственных и временных масштабах, но и в человеческих измерениях. Во всех сколько-нибудь сложных системах присутствуют свойства, которые могут быть описаны с помощью нелинейных моделей и для них естественны: ограниченность решений, колебательные и мультистационарные режимы, квазистохастическое пространственное и временное поведение. С особенной готовностью представление о нелинейном мире восприняла биология, которая по-настоящему никогда и не воспринимала линейную парадигму: слишком очевидными являются индивидуальность и разнообразие живых систем, невозпроизводимость результатов биологических экспериментов.

Линейным и однозначным представлениям о природных процессах нелинейная наука противопоставляет гораздо более сложные и неоднозначные представления, требующие в каждом конкретном случае тщательного исследования, сомнений и размышлений. При всей относительности любых общих суждений приходится смириться с тем очевидным фактом, что мир скорее сложен, чем прост. Простым и ясным перечисленным выше постулатам линейного мышления противопоставляются следующие «нелинейные» возражения.

1. Все процессы в живой природе и большинство процессов в неживой природе описываются нелинейными уравнениями. Это связано с тем, что живые системы являются открытыми по веществу и энергии и удалены от термодинамиче-

ского равновесия (только вблизи термодинамического равновесия соотношение потоков и сил приближенно может быть описано линейными соотношениями Онзагера).

Так, процессы роста популяции в зависимости от условий могут приводить к стабилизации численности (климаксные растительные сообщества), к регулярным колебаниям или даже квазистохастическим всплескам численности (у насекомых), к пространственно-временным распределениям (пятна планктона в океане). Что же касается человечества как вида, то анализ демографических данных показывает, что здесь развитие идет по такому нелинейному закону, когда рост идет даже быстрее, чем экспоненциально. Такого типа нелинейности характеризуются режимом с обострением — взрывоподобной ситуацией, которая приводит к коллапсу, последствия которого зависят от многих обстоятельств и не могут быть предсказаны заранее.

2. Характер стационарного режима в нелинейной системе зависит от типа нелинейности, от параметров системы и ее окружения, наконец, от начальных условий. Например, в мультистационарной системе финальное состояние зависит от ее начального состояния: к желаемому результату Вы не можете прийти из любых начальных условий; возможно, Вам следует сначала поменять некоторые внешние и внутренние параметры (например, получить соответствующее образование и переехать в другой город).

В системе с автоколебательными свойствами аттрактором может быть режим периодического изменения, причем в некоторых областях параметров амплитуда и период колебаний очень чувствительны к внешним условиям. Возможны системы с квазистохастическими аттракторами, для которых, начиная с некоторого момента времени, движение становится непредсказуемым. Простейшим механическим примером является бильярд с выпуклыми вовнутрь стенками (бильярд Синая). Причина нерегулярности определяется свойством таких нелинейных систем экспоненциально быстро разводить первоначально близкие траектории в ограниченном объеме фазового пространства, движение в котором (некоторый класс таких областей называют «странными аттракторами») и является «стационарным режимом» системы. В результате этого становится практически невозможно предсказать длительное поведение таких систем, поскольку реальные начальные условия можно задать лишь с некоторой точностью, а ошибка экспоненциально нарастает. Лоренц назвал эту чувствительность к начальным условиям «эффектом бабочки».

Из всего этого следует, что осмысленно жить в столь многообразном мире можно лишь давая себе отчет в ограниченности рациональных расчетов и планов в соответствии с народной мудростью: «Человек предполагает, а Бог располагает».

В то же время, многообразие возможностей снимает фатализм однозначной парадигмы развития и дает простор для выбора той области параметрического и фазового пространства, которая обладает предпочтительным (для Вас) аттрактором. «На Бога надейся, а сам не плошай». Наконец, различные индивиды, социальные и религиозные группы, нации, вследствие различия своих внутренних

и внешних параметров, имеют совершенно разные пути развития. Не «плохие» и «хорошие». Ценностные оценки здесь неприменимы. Просто разные. Таков объективный закон нелинейного мира. И попытки слепого подражания, повторения чужого пути развития заранее обречены на неудачу.

3. Устойчивость системы к малым отклонениям не является общим свойством. Мы уже говорили о специальных областях фазового пространства — «странных аттракторах», при движении в которых состояние системы становится непредсказуемым. Но и в других нелинейных системах и в параметрическом, и в фазовом пространстве есть области, где система становится чрезвычайно чувствительной к флуктуациям и малым внешним воздействиям. В параметрическом пространстве это бифуркационные границы, по разные стороны которых система имеет качественно различный характер поведения (например, устойчивое стационарное состояние и — колебательный или квазистохастический стационарный режим). В фазовом пространстве это сепаратрисы — границы, отделяющие области влияния тех или иных аттракторов. Если малая флуктуация «перебрасывает» систему через сепаратрису, она оказывается в области влияния другого аттрактора и зачастую кардинальным образом меняет характер своего поведения.

Кстати, движение вблизи границ обоих типов (и бифуркационного, и сепаратрисного) крайне замедленно. Кажется, система «зависла» в состоянии неопределенности. Именно в этих областях особенно существенными могут быть малые воздействия, способные «сдвинуть» ситуацию в ту или иную сторону. В исторических бифуркационных ситуациях особенно важной становится роль отдельных личностей. Эту закономерность еще в начале века отметил Плеханов.

В отличие от математических моделей, в реальной жизни невозможно различить эти два типа качественного изменения поведения. Но так или иначе, не следует приходить в замешательство из-за резкого изменения стереотипа поведения человека, социальной группы, нации. Они «перевалили» через сепаратрису или через бифуркационную границу, изменили свой «паттерн» поведения, и обратный переход практически невозможен. Ведь «граница» представляет собой множество меньшей мощности, чем множество траекторий, и вероятность перейти через нее обратно крайне мала. Поэтому разговоры об опасности «возврата в прошлое» имеют чисто демагогический характер.

4. В нелинейных системах однозначная идентификация параметров, как правило, невозможна. Это обстоятельство весьма ограничивает возможности науки, классическое содержание которой представляет собой установление природных закономерностей (т. е. математического вида закона и входящих в него параметров) по наблюдаемым экспериментальным данным. Можно лишь предложить один из возможных вариантов закономерностей, которые могли бы определить совокупность наблюдаемых следствий.

По следствиям нельзя однозначно указать причину. Вместо того, чтобы искать виновников нашего бедственного состояния, следует сосредоточить усилия

на конструктивных поисках выхода из сложившегося положения и перехода в область влияющих другого («благоприятного») аттрактора.

5. В нелинейных системах принцип «узкого места», «нити Ариадны», к сожалению, не всегда справедлив. В теории метаболического контроля, изучающей принципы регуляции биохимических и ферментативных процессов, известны примеры, когда воздействие вовсе не на самую медленную, лимитирующую, а наоборот, на самую быструю стадию оказывается наиболее эффективно при управлении результатом процесса. Общие принципы управления нелинейными системами, в отличие от линейных, пока не найдены. Волшебной палочки и царевны лягушки, которая будет все за нас делать, может быть, и вовсе не существует.

Современное естествознание приходит к выводу о неоднозначности и неустойчивости по отношению к начальным условиям как о естественном состоянии природных систем. Один из главных вопросов нелинейной динамики, или синергетики, как раз и состоит в том, чтобы разработать методы изучения таких систем, критерии их упорядоченности. Разработка этих критериев означает, что невозпроизводимые явления также могут быть объектом научного исследования.

Линейные физико-математические представления сыграли злую шутку с человечеством, культивируя представления о всеилии человеческого духа в познании и эксплуатации природы. Теперь физико-математические основы синергетики и нелинейной динамики открывают плоский занавес, на котором изображены линейные законы, и за ними оказывается объемный и многообразный нелинейный мир. Надо вовремя понять, что миф о всеилии — только шутка, и успеть затормозить линейный рост, в котором мы все еще по инерции участвуем, не осознавая опасности.

Нелинейное мышление в качестве своего естественного следствия приводит к отказу от антропоцентрической картины мира, подобно тому, как исследования Кеплера и Галилея привели к отказу от геоцентрической картины мира. У нас все нет оснований считать, следуя Гегелю, что самопознание природы (или абсолютного духа) в человеке есть единственная цель развития материи. Вызывает сомнение также представление об абсолютной ценности «биоса»: возможно, столь же наивно, как гелиоцентрическая картина мира.

Мир в целом движется по одной из возможных траекторий, выбор которой в большой мере случаен. Каждая из его подсистем, больших и малых, развивается в своем пространственно-временном измерении, в своем «темпомире», которые в некотором смысле автономны, но и взаимосвязаны, при этом переменные одной системы являются параметрами для других, входящих в их состав или параллельно развивающихся систем.

В своей научной и практической деятельности, понимая объективную ограниченность знаний, всегда следует осознавать возможную опасность своих действий. Наша задача — предлагая объяснения происходящему и действуя в соответствии с представлениями о целесообразности — давать себе отчет в невозможности найти истину в последней инстанции и по возможности «не

навредить» тому, что существует вокруг нас, будь то живая или неживая природа, люди, социумы.

Художники, писатели, философы, ученые, да и просто люди, далекие от науки, всегда чувствовали и осознавали нелинейность, неоднозначность, непредсказуемость мира. Все мировое искусство полно этим ощущением. Достаточно вспомнить слова одного из крупнейших американских писателей XX века Ф. С. Фитцджеральда: «Подлинная культура духа проверяется способностью одновременно удерживать в сознании две прямо противоположные идеи, и при этом не терять другой способности — действовать».

Включение этих понятий в сферу научного мышления исключительно важно потому, что оно разрушает воздвигнутый нами самими барьер между «двумя культурами», между логическим и образным мышлением, между прагматизмом неограниченных возможностей науки и технологии и моральными принципами, основанными на ограничениях.

Наши представления о нелинейном мире находятся в процессе становления, поэтому пока еще невозможно построить полную картину следствий, вытекающих из нелинейного мышления. Однако уже сейчас можно сделать некоторые общие выводы.

1. Следует расстаться с мифом о всеилии знания и возможности однозначного предсказания в случае полностью известной структуры системы, законов взаимодействия ее компонентов и начальных условий. Найти единственно верное решение невозможно.

2. Решения, которые нашла природа за миллионы лет, по-видимому, оптимальны. Попытки перекармливания природы в угоду человеку приводят к системам, энергетическая эффективность которых в конечном счете ниже природной.

3. Невежество (или псевдознание) линейно-детерминистического мышления в конце XX века ведет к глобальному экологическому кризису.

4. Нелинейная парадигма обнадеживает в тех ситуациях, которые кажутся безнадежными. Существенность малых усилий в критических ситуациях может вывести систему на иную, благоприятную возможность из того спектра возможностей, которым обладает сложная система.

В практическом смысле нелинейная наука решает задачу поиска способов изучения и управления стохастическими и невозпроизводимыми системами и процессами. В мировоззренческом же смысле нелинейное мышление снимает антагонизмы любой природы — в этом его общечеловеческое значение.

## Литература

1. Baird J. Callicott The Conceptual Foundations of the Land Ethic» In: Defense of the Land Ethics, Albany: SUNY Press, 1989.
2. David W. Orr, Earth in Mind, Island Press, 1994.
3. Edward O. Wilson. Biophilia, Cambridge, 1984.

4. Ernest Partridge. Are we ready for Ecological Morality. *Environmental Ethics*, 4: 1, 1982.
5. Ernest Partridge. Nature as a moral resource. *Environmental Ethics*, 6:2, Summer, 1984.
6. Fritjof Capra. *The Turning Point*. London, 1982.
7. Stewart Ian. *Does God Play Dice?* Blackwell. 1989.
8. Каган М. С. *Философия культуры*. С.-П. Петрополис. 1996.
9. Капица С. П., Курдюмов С. П., Малинецкий Г. Г. *Синергетика и прогнозы будущего*. М., наука. 1997.
10. Пригожин И., Стенгерс И. *Порядок из хаоса*. М., Прогресс, 1986.
11. Ризниченко Г. Ю., Рубин А. Б. *Математические модели биологических про-дукционных процессов*. М., Издательство. МГУ, 1993.

## СТАДИИ ЭВОЛЮЦИИ СЛОЖНЫХ СИСТЕМ

Г. Ю. Ризниченко

### Базовые понятия науки и обыденное сознание

В современном мире ни у кого не вызывает сомнения тот факт, что роль науки в жизни человека чрезвычайно велика. Мы все ездим на автомобилях, летаем на самолетах, смотрим телевизор и пользуемся стиральной машиной, компьютером, мобильным телефоном, не особенно задумываясь, на каких именно научных открытиях основана работа этих технических устройств. Однако мы даем себе отчет, да и в школе учили, что законы механики и электричества были известны не всегда, а были кем-то открыты, а затем тщательно и широко исследованы, прежде чем воплотились столь удобным образом в привычные для нас машины.

В основу всех этих технических достижений положено научное знание. Чем оно отличается от обыденного знания? Ведь мы обладаем большим объемом знаний очевидно не научных. Например, знаем, что человек должен построить дом, посадить дерево и родить сына — без всяких научных оснований, просто в силу инстинкта продолжения рода и врожденного чувства единства с окружающей природой.

Научное знание отличается тем, что оно доказывается с помощью логических процедур (математическое или философское знание) или экспериментальной проверки (естественно-научное знание). Научное знание рождается в головах избранных, требует особых способностей и определенного образования. Для того чтобы “insight”, «озарение», родившееся в голове гения, стало достоянием человечества, это знание должно быть выражено на языке, понятном значительной группе людей. Надо, чтобы не только творец, но и другие люди уверовали в истинность этого знания, развили и продвинули его, наконец, воплотили в технические устройства. Лучше всего для этой цели приспособлен язык математики, будучи логически стройным и универсальным. Именно поэтому бытует выражение, что представления о явлениях становятся законами природы, когда они выражены на языке математики. Поэтому же исследователи любых предметных областей стремятся построить математические и компьютерные модели изучаемых ими явлений.

История научных идей и открытий представляет собой увлекательнейшие психологические детективные истории, но особенно интересны те идеи, кото-



рые оказали влияние не только на развитие материальной культуры, на технический прогресс, но и на саму систему обыденных представлений и моральных ценностей человечества.

Наука выработала огромный специальный словарь, позволяющий обсуждать научные понятия и представления. Этот словарь экспоненциально быстро разрастается и специализируется по отдельным отраслям науки и техники. Возникло множество специализированных словарей, причем зачастую ученые разных специальностей так же мало понимают друг друга, как мало понимают ученых неспециалисты.

Однако среди десятков и сотен тысяч специальных терминов время от времени в науке возникают такие, которые распространяются гораздо шире, чем в узкой области знания, в которой они возникли. Такие термины находят применение и становятся популярными не только в разных областях научного знания, но и в обыденном сознании и повседневной речи. По-видимому, выражаемые этими терминами научные идеи являются, говоря словами Юнга, «архетипическими». Кажется, что такие идеи и представления существовали «всегда», на протяжении всей известной нам истории цивилизации, в виде мифов, интуитивных представлений, моральных установок. Использование их наукой в качестве логически или экспериментально обоснованных положений научных теорий придает таким понятиям «законность». Часто такие понятия приходят из обыденной речи, становятся научными терминами, а затем возвращаются из научного знания в обыденное сознание уже в новом статусе. Классический пример дает лежащая в основе современной физики теория Ньютона, который ввел в научный язык понятия времени, пространства, массы, гравитации (притяжения). Историк науки Д. Глейк, автор популярной книги «Хаос», пишет, что «все мы — ньютоонианцы, когда рассуждаем о времени и движении, действии и противодействии, говорим, что спортивная команда, или политический лидер обладает моментом силы, или сетуем на инерцию бюрократической машины» [2].

Двадцатый век дал нам два букета таких терминов. Один из них возник в начале века в связи с рождением теории относительности и квантовой механики. Это понятия относительности, вероятности, неопределенности, дополненности давно вошли не только в обиход науки, но и в школьные программы. Вторая группа терминов возникла в связи с развитием нелинейной науки, теории сложных систем, синергетики. Понятия порядка и хаоса, катастрофы, колебаний и циклов, бифуркации, фрактала широко используются в естественно-научном и в гуманитарном знании, стали частью обыденной речи, графические символы странных аттракторов и фракталов используются на рекламных щитах и обложках модных журналов. Хотя в научном словаре эти понятия имеют строго определенный смысл, их значение в широком смысле существенно размыто. Как и любые другие слова обыденного языка, они становятся многозначными, в то же время сохраняя свое научное «смысловое ядро», которое навсегда стало достоянием культуры.

Войдя в обыденную речь и в школьные программы, связанные с этими понятиями представления приобретают свойства «безусловных рефлексов» — оче-

видных истин. Реализуется поговорка: «Ясно, как дважды два — четыре». А почему, собственно, это утверждение так ясно? Да просто потому, что мы с детства это знаем, и за всю жизнь ни разу не столкнулись с опровержением этой истины. Особенно легко усваиваются при этом те научные представления, которые уже существовали на интуитивном уровне или на уровне культурных стереотипов, пусть эти стереотипы и не из нашей культуры. Поэтому нам так радостно находить аналогии понятий синергетики в классических восточных религиозных представлениях о цикличности жизни или в греческих мифах о животворящей роли хаоса (Князева, Курдюмов, 2002).

Значительное продвижение в понимании смысла базовых моделей нелинейной науки, несомненно, стало возможным благодаря доступности компьютерных исследований. В классической науке, как правило, прибегали к линеаризации системы с целью приведения ее к виду, доступному для аналитического исследования. Компьютеры позволили при исследовании поведения системы во времени обходиться без этой сильной идеализации, что привело, в частности, к открытию хаоса в детерминированных нелинейных системах. Компьютеры также позволяют исследовать пространственно-временное поведение систем и влияние на это поведение стохастических составляющих. Расширение базовых моделей в пространстве — осознание на уровне базовой модели важности факта пространственной гетерогенности — оказалось чрезвычайно важным и для понимания сути временного поведения сложных систем. Например, оказалось, что благодаря особенностям пространственно-временного поведения локальные временные изменения существенно затягиваются. К затягиванию процессов и возможностям «перескока» между различными квазистационарными режимами ведет естественным образом и учет стохастической составляющей. Если речь идет о моделях популяционной динамики, переходные процессы в таких системах идут на протяжении тысяч поколений. Это означает, что на практике мы имеем дело только с переходными процессами, что определенным образом лишает смысла изучение стационарных режимов. Примеры конкретных систем и их обсуждение можно, например, найти в книге [9].

По-видимому, изучение базовых ситуаций в дискретных и непрерывных пространственно-распределенных системах с учетом стохастической составляющей может пролить некоторый свет на понимание нами процессов эволюции сложных систем. Для отдельных стадий эволюции в настоящее время существуют достаточно убедительные базовые модели (модели отбора Д. С. Чернавского (Романовский и др., 1975), гиперциклы Эйгена (Эйген, Шустер, 1982). Однако закономерности перехода между этими стадиями мы представляем себе только на описательном уровне.

Между тем именно эти закономерности представляют наибольший интерес для современной науки. Если классическая физика — царица науки XIX–XX веков — занималась, в основном, изучением механических и электрических систем и конструированием на базе открытых законов физики новых технических устройств, но в центре внимания науки XXI века находится человек во всех его аспектах: физиологическом, психологическом, социальном. Мы хотим изучить

и понять законы поведения системы, частью которой мы сами являемся. Из внешнего наблюдателя исследователь превращается в действующее лицо системы, и задача существенно усложняется. Встает вопрос: как «изнутри» понять, в какой стадии развития находится система. Можем ли мы, опять же «изнутри», управлять ее поведением, например, предотвращать кризисы. Возможно ли (и если возможно, то как) определить критерий оптимального поведения, и каким образом следовать выбранному критерию оптимальности.

## Стадии эволюции

Здесь мы обсудим понятия «порядка» и «беспорядка» применительно к проблемам, связанным с научным и обыденным пониманием характера развития сложных систем во времени.

Итак, Вы — сложная система. Встречающий Вас человек задает самый ходовой вопрос: «Как дела?» — «Все в порядке» —, на секунду задумавшись, отвечаете Вы с удовлетворением. Давайте — посмотрим, что означает такой ответ. Скорее всего, он означает «все хорошо». И что же мы считаем «хорошим»? Если Вы — научный работник, это означает, что Ваша научная тема развивается, Вы публикуете все больше статей, защищаете диссертации, получаете гранты. Если Вы — бизнесмен, Ваш бизнес расширяется и приносит доход. Ваши дети растут и учатся. Если Вы — государство, растет Ваш внутренний валовый продукт, растут доходы Ваших граждан, увеличивается продолжительность их жизни. Примеры можно продолжать.

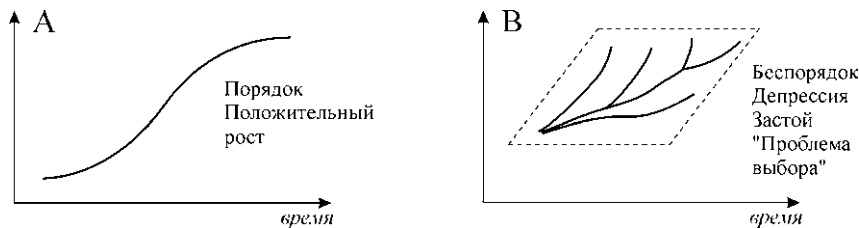


Рис. 1. Иллюстрация к понятиям «порядка» (А) и «беспорядка» (Б).

Для сложной развивающейся системы «порядок» — это устойчивый рост некоторых показателей, соответствующий столь широко распространенному в современной политике термину «устойчивое развитие» (Рис. 1 А). Заметим, что для классической теории динамических систем этот термин довольно странен. «Устойчивость» обычно рассматривают применительно к стационарным режимам системы. К ним относятся точки покоя (стационарные состояния) и устойчивые циклы — колебания с неизменными амплитудой и фазой. В реальности же стационарные состояния практически не наблюдаются. Мы уже отмечали, что одна из причин этого связана с пространственными и стохастическими свойствами системы, от которых при эволюции сложной системы ни в коем случае не следует абстрагироваться.

Интересно, что в биологии в качестве «нормального», «стабильного» состояния рассматривается именно устойчивый рост, для такого состояния системы разработана до последнего времени «нейтральная теория эволюции». О последних достижениях молекулярной генетики, проливающих свет на роль стресса в эволюционном процессе, мы остановимся ниже.

Ни один устойчивый рост не может продолжаться вечно. Простейшее логистическое уравнение описывает ограничение роста, связанное с истощением ресурса, как выход на стационар. На практике замедление роста в дальнейшем сопровождается депрессией, стагнацией, уменьшением характеристических показателей. В этой стадии система встает перед проблемой выбора другой стратегии жизни (другого ресурса) (рис. 1 В). Если новый ресурс (новая жизненная стратегия) выбран правильно и действительно может обеспечить дальнейший активный рост, начинается новая стадия «устойчивого роста» типа А.

Обе стадии А и В (рис. 1) являются «естественными» стадиями в развитии систем. Выдающийся русский биолог А. Н. Северцов называл эти стадии биологического прогресса стадиями ароморфоза (А) и идиоадаптации (В). Его понимание этих процессов представлено на рис. 2.

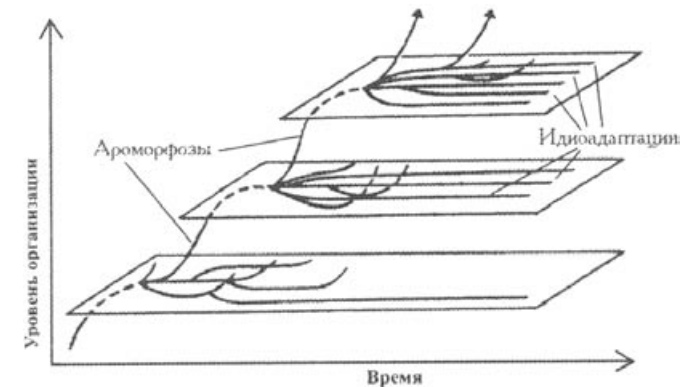


Рис. 2. Развитие уровня организации биологических систем. Ароморфоз и идиоадаптация. Из книги [6; рис. 221, с. 435].

Отметим, что с точки зрения нашей интерпретации рисунок не вполне правильный. Новый период ароморфоза должен начинаться не с конца предыдущего, а с существенно новой идиоадаптационной линии.

## Катастрофы

Кроме регулярных стадий А и В в развитии любой системы возможны «прерывы постепенности» — неожиданные события, которые мы называем катастрофами. На привычном пути от дома на работу человека может неожиданно сбить

автомобиль. Или, к примеру, на Землю может обрушиться огромный метеорит. Рассматривать катастрофы можно по-разному. Катастрофа может рассматриваться как событие, происходящее в соответствии с внутренними свойствами системы при изменении одного или нескольких параметров. При этом возможны резкие переходы системы из одного в другое стационарное состояние (рис. 3  $C_1$ ). Примером такого перехода является фазовый переход вещества, например, замерзание воды при понижении температуры или разрушение металла при накоплении в нем напряжений. Примером является также переключение метаболизма человека, страдающего стенокардией, на метаболизм по образцу сахарного диабета. Для описания такого типа явлений разработан формализм «теории катастроф» Рене Тома, который завоевал широкую популярность в гуманитарных областях знания, таких как психология, социология, философия. Например, крупнейший французский философ-постмодернист Жиль Делез назвал свою работу «Складка» по названию одного из типов катастроф [8].

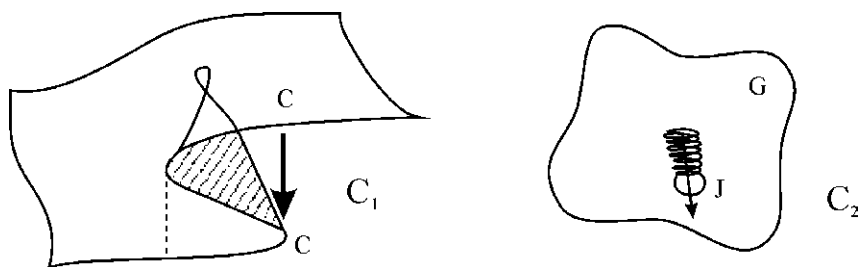


Рис. 3. Разные способы представления катастроф: ( $C_1$ ) катастрофа типа «складка»; ( $C_2$ ) ( $J$ )-область «джокера»,  $G$  — область регулярных движений.

При другом подходе «катастрофа» полагается истинно случайной и возникает, когда система попадает в определенную область фазового пространства, называемую областью «джокера», который с определенной вероятностью «выбрасывает» систему в другое состояние, далекое от первоначального (Малинецкий, Потапов, 2000). Область «джокера» (на рис. 3  $C_2$ ) занимает относительно небольшую часть фазового пространства системы. Основная часть «жизни» системы проходит в «русле» регулярного поведения в области  $G$ . В «джокерной» терминологии стадии устойчивого роста типа  $A$  совершенно очевидно, являются руслами. Сложнее обстоит дело со стадией  $B$ .

Очевидно, что одно и то же критическое явление (катастрофу) можно рассматривать или как случайное, или как произошедшее в соответствии с внутренними законами системы. Например, автомобильная катастрофа может быть случайной, если рассматриваемая система ограничивается нашей личной жизнью, и становится вполне закономерным событием, если в систему входят все машины, движущиеся по улицам нашего города. То же самое можно сказать и по поводу примера с метеоритом. В систему «Солнце – Земля – планеты» следует добавить тела астероидного пояса, кометы, другие небесные тела, и тогда столкновение

Земли с метеоритом можно описывать, не прибегая к джокеру. Систему всегда можно расширить настолько, что происходящие в ней события окажутся обусловленными ее внутренними свойствами. Однако и в случае с автомобилем, и в случае с метеоритом мы вынуждены рассматривать сложную систему многих тел. Для таких систем В. Арнольд показана возможность типов поведения, когда перемещение одного из тел (метеорита) становится неустойчивым, квазислучайным, «диффузионным», похожим на броуновское движение. В этом случае долговременное предсказание траектории становится невозможным и детерминистическое рассмотрение в некотором смысле оказывается эквивалентным вероятностному «джокерному».

Однако вернемся к регулярным стадиям  $A$  и  $B$ . Почему система столь уверенно движется вдоль русла  $A$ , и каким образом система «ищет выход» из ситуации  $B$ ? Эксперименты показывают, что разнообразие индивидуальных свойств компонентов системы на стадиях «устойчивого роста» ( $A$ ) и «поиска выхода» ( $B$ ) различны.

### Стадии «порядка» и «беспорядка» в процессе роста популяции одноклеточных водорослей

Рассмотрим результаты экспериментов, полученные при регистрации кривых индукции флуоресценции, зарегистрированных на отдельных клетках одноклеточных микроводорослей *Scenedesmus quadricalia*. Флуоресценция представляет собой «паразитное» излучение фотосинтезирующей клеткой энергии, не использованной в процессе «полезного фотосинтеза», в ходе которого осуществляется биосинтез глюкозы из углекислого газа и воды и накопление энергии в виде макроэргических связей молекул АТФ. Поэтому низкий уровень и простую экспоненциальную кинетику спада уровня интенсивности флуоресценции можно сопоставить активному типу фотосинтеза, а высокий уровень и сложную кинетику спада — неактивному типу фотосинтеза. Возможные типы кинетических кривых представлены на рис. 4.

На рис. 5 представлена кривая роста популяции культуры клеток *Scenedesmus quadricalia*, высаженной в культуральную среду. На первом этапе роста ( $\alpha$ ) культура растет очень медленно — это так называемая лаг-фаза. Далее следует стадия быстрого устойчивого роста ( $\beta$ ), которая по истечении нескольких десятков суток сменяется фазой насыщения ( $\gamma$ ) и дальнейшего вымирания культуры. На рисунке также представлены круговые диаграммы распределения типа активности фотосинтеза отдельных клеток, определенного по типу индукционных кривых флуоресценции. Видно, что на стадии  $\alpha$  типы клеток весьма разнообразны, причем преобладает неактивный тип фотосинтеза (черная область). На стадии устойчивого роста  $\beta$  практически все клетки обладают активным типом фотосинтеза (светлая область). На стадии  $\gamma$  опять начинают преобладать неактивные клетки.

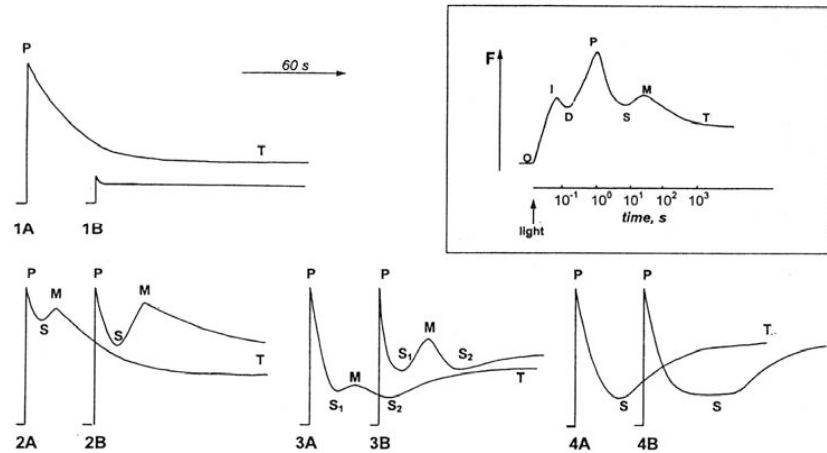


Рис. 4. Возможные типы кривых индукции флуоресценции отдельных ценобиов клеток микроводоросли клеток *Scenedesmus quadricalia*. На вставке показано схематическое изображение кривой индукции флуоресценции. Буквами указаны стандартные обозначения соответствующих фаз этой кривой. Типы кривых 1А, АВ соответствуют активному фотосинтезу. Типы 2-4 (А, В) — неактивному фотосинтезу. Из статьи [4].

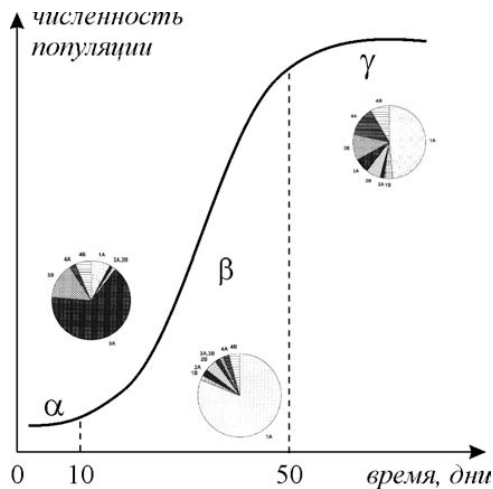


Рис. 5. Кривая роста культуры клеток микроводорослей и круговые диаграммы распределения клеток по типу индукционной кривой флуоресценции на разных стадиях роста культуры. Данные из статьи [4].

В данных экспериментах моделируется лишь один этап процесса араморфоза между двумя стадиями идиоадаптации по Северцову (см. рис. 2). В реальной жизненной ситуации, когда рост прекращается, популяция будет «искать выход», увеличивая свое разнообразие. Возможно, одна из многих предположенных жизненных стратегий окажется успешной и приведет к новому этапу устойчивого роста. При этом в условия стресса, вызванного истощением ресурса, самоотравлением или другими обстоятельствами, поиск должен производиться достаточно быстро.

## Роль стресса в процессе эволюции

В конце прошлого века было показано, что в неблагоприятных условиях (на стадии беспорядка В) у микроорганизмов резко повышается скорость мутационного процесса [Cairns J, et.al., 1988]. В работе на [3] дрозофилах было показано, что при стрессе (на стадии беспорядка В) у эукариот происходит скачкообразная реализация ранее накопленной, но скрытой генетической изменчивости. В последующие годы появилось множество работ, посвященных изучению молекулярных механизмов ускорения процессов мутации в состоянии стресса [См. 5]). Вот эти механизмы.

**1. Гипермутации в субпопуляциях.** В условиях стресса микробные клетки прекращают рост и деление. Большинство клеток претерпевают физиологические преобразования и впадают период «стазиса», когда они приобретают общую устойчивость к разного рода стрессам: голодному, тепловому, холодному, кислотному и проч. Однако в меньшей части клеток (в 1/10000 или даже 1/1000000 от общего числа) включается механизм, генерирующий множественные мутации. Либо одна из мутаций приводит к началу роста, либо вредные мутации накапливаются и делают клетки нежизнеспособными — они погибают. Скорость такого адаптивного мутагенеза в субпопуляциях в 100–200 раз выше, чем скорость обычного мутагенеза, проявляющегося на стадиях нормального роста (А).

**2. Стресс стимулирует генетический перенос.** У микроорганизмов существуют особые плазмиды, которые живут внутри клеток, питаются внутриклеточными веществами и могут переходить из одной клетки (донорной) в другую (реципиентную). Плазмиды переносят генетический материал не только вертикально (из поколения в поколение при делении клеток обе дочерние получают плазмиды), но и горизонтально (к другим микробным клеткам). В обычных условиях большинство микробов имеют систему, защищающую от проникновения чужеродных генов. Однако в условиях стресса эта система подавляется. При этом также срабатывает механизм, снимающий межвидовые генетические барьеры. Клетки становятся открытыми для чужеродной генетической информации; таким образом стимулируется межвидовой генетический перенос, который повышает вероятность найти выход из безнадежной стрессовой ситуации, вырваться из стадии В в новую стадию А.

**3. Проявление скрытых мутаций.** Одним из крупных открытий молекулярной генетики была идентификация стрессовых белков. Наиболее хорошо изучены белки теплового шока — шапероны, предохраняющие белки клетки от денатурации. В нормальных условиях стрессовые белки блокируют проявление неблагоприятного действия мутаций, шапероны «резервируют» мутации в морфогенетических генах. В работе [3] и целой серии более поздних работ показано, что при стрессе этот блок снимается и в популяции происходит массовое проявление ранее накопленных мутаций, приводящее к резкому изменению морфогенеза.

Изучение мутаций в дискретных стохастических системах показало, что для того, чтобы преимущество жизненной стратегии проявилось на уровне отбора, необходимо, чтобы оно было значительным и составляло как минимум десятки процентов [11]. При этом выживает не один конкретный наиболее успешный вид, а целая группа видов, обладающих близкими свойствами.

Легко найти аналогии этих механизмов в процессах, происходящих при социальных кризисах, — общественных стрессах. Здесь также активизируются небольшие группы людей, выбирающих различные, часто далекие от традиционных, жизненные стратегии, в то время как основную часть населения охватывает социальная апатия и растерянность. Начинается активное взаимодействие между социальными слоями — передача идей и практического опыта не от поколения к поколению в рамках одной профессии или одного социального слоя, а горизонтально — между современниками разных социальных слоев. Также проявляются скрывавшиеся до времени тенденции развития, например, проявляются типы деятельности, ранее находившиеся в тени.

## История России

Картинку, подобную лестнице эволюции Северцова (рис. 2) можно нарисовать для жизни каждого отдельного человека, коллектива, страны. На рис. 6 приведена такая картинка, иллюстрирующая эволюции России в XX веке. Попробуем охарактеризовать ее в терминах стадий (А — порядок, устойчивый рост; В — беспорядок, выбор нового пути; и С — катастрофа). Нам представляется, что Первая мировая война была «внешней» катастрофой (С<sub>2</sub>), которая «опустила» Россию, уже после событий 1905 г. находившуюся на стадии В, в пучину Февральской, а затем Октябрьской революций и последовавшей затем Гражданской войны. НЭП и индустриализация ценой огромных человеческих жертв вывели страну на стадию роста А; и Вторая мировая война была «внешней» катастрофой (С<sub>2</sub>), которая снова опустила Россию, но в отличие от времени, последовавшего за Первой мировой, после окончания Великой Отечественной войны Россия продолжала успешно развиваться еще в течение двух десятилетий. Затем постепенно пришло «насыщение», и 80-е годы демонстрируют типичную стадию В — беспорядка и разложения. В начале 90-х наступила «внутренняя катастрофа» — переход к рыночной экономике, резкое падение всех показателей, стадия В — беспорядка, низкого уровня роста и отсутствия объединяющих нацию идей. С середи-

ны 2000-х годов Россия выползает из кризиса, повысился уровень жизни, оживилось производство, стало увеличиваться население. Мировой экономический кризис 2008–2010 годов снова сталкивает нас с кривой «устойчивого роста». Удастся ли выйти на стадию типа А, или нас ждет новое падение?

## Схема истории России XX века

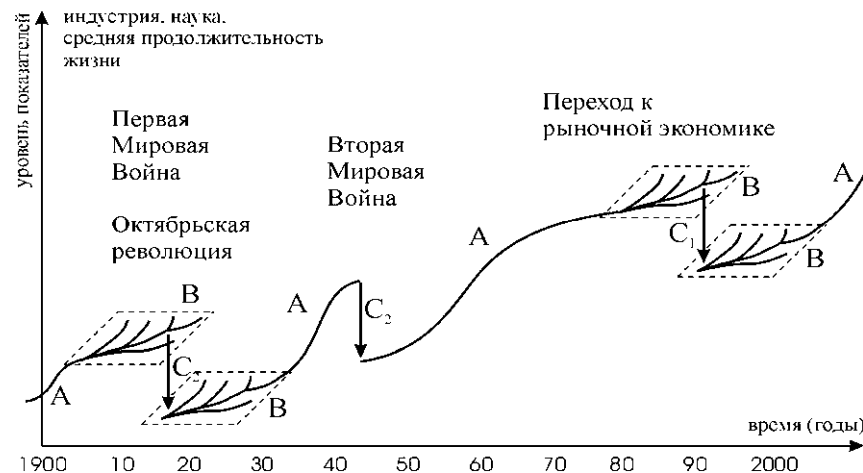


Рис. 6. Схема развития России в XX веке.

## Заключительные замечания

Современная нелинейная наука существенно продвинулась в понимании процессов самоорганизации, рождения структур из первоначально гомогенных богатых энергией систем, процессов отбора. На простых базовых моделях удалось показать, что нелинейные системы могут иметь области непредсказуемого поведения. Мы в общих чертах представляем себе, как может проходить развитие структуры от простой к сложной. Понимаем, как могут реализовываться сценарии самоорганизованной критичности. Но все так же находимся на уровне констатации фактов и описательных гипотез, когда речь идет о понимании процесса эволюции в целом. Мы далеки от понимания процессов рождения информации и связи процессов передачи и усвоения информации и механизмов, определяющих поведение как отдельной личности, так и социальных групп.

По-видимому, чтобы понять закономерности смены стадий эволюции, необходимо пытаться понять не только закономерности поведения простых базовых математических моделей, но и элементарные законы эволюции простых живых систем. Аналогия не является истинно научным методом, но именно аналогии чаще всего дают нам «чувство понимания» процессов и явлений.

Осознание того, насколько мало мы знаем о себе и окружающем мире делает, как нам представляется, необоснованными опасения о «конце науки» [10]. Слишком самонадеянно считать, что построенная к настоящему времени наука принципиально все объяснила.

Гегель представлял историю человеческой мысли как самопознание высшего разума. История научных идей XX века, существенно расширивших горизонты нашего понимания законов природы, часть которой представляем мы сами, как нельзя лучше иллюстрирует великую гегелевскую метафору.

## Литература

1. Cairns J., Overbough J., Müller S. The origin of mutants. *Nature*, 1998, vol. 335, p. 142–145.
2. Gleick J. Isaac Newton: Fourth Estate. London–N. Y., 2003.
3. Rutherford S., Linquist S. Hsp90 as a capacitor for morphological evolution. *Nature*, 1998, vol. 396, p. 336–342.
4. Ryzhichenko G., Lebedeva G., Pogosian S., Sivchenko M., Rubin A. Fluorescence induction curves registered from individual microalgae cenobiums in the process of population growth. *Photosynthesis Research* 49, 1996, 151–157.
5. Вельков В. В. Новые представления о молекулярных механизмах эволюции: стресс повышает генетическое разнообразие (обзор). *Молекулярная биология*, 2002, т. 36, № 2, с. 1–9.
6. Воронцов Н. Н. Развитие эволюционных идей в биологии. Прогресс-Традиция, 1999.
7. Глейк Д. Хаос: Создание новой науки. Амфора. СПб., 2001.
8. Делез Ж. Складка: Лейбниц и барокко. М., Логос, 1998.
9. Ризниченко Г. Ю., Рубин А. Б. Биофизика продукционных процессов. М.–Ижевск, ИКИ, 2004.
10. Хорган Дж. Конец науки: Взгляд на ограниченность знания на закате века науки. СПб., Амфора, 2001.
11. Эбелинг В., Энгель А., Файстель Р. Физика процессов эволюции. УРСС, 2001.

**Галина Юрьевна Ризниченко**

## ЛЕКЦИИ ПО МАТЕМАТИЧЕСКИМ МОДЕЛЯМ В БИОЛОГИИ

*Дизайнер*

*Технический редактор А. В. Ширококов*

*Компьютерная верстка О. А. Печина*

*Корректор*

---

Подписано в печать ??.10.2010. Формат 70x100<sup>1</sup>/<sub>16</sub>.  
Гарнитура «Times New Roman». Печать офсетная. Тираж ?? экз.  
Усл. печ. л. ??,?. Уч.-изд. л. ??,?. Заказ № ??.

Научно-издательский центр «Регулярная и хаотическая динамика»  
426034, г. Ижевск, ул. Университетская, 1.  
<http://shop.rcd.ru> E-mail: [mail@rcd.ru](mailto:mail@rcd.ru)

---