

## **РАЗДЕЛ III. БИОФИЗИКА СЛОЖНЫХ СИСТЕМ**

### **ГЛАВА 8. МОДЕЛИРОВАНИЕ БИОФИЗИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ**

Моделирование – один из основных методов биофизики. Он используется на всех уровнях изучения живых систем, начиная от молекулярной биофизики, биофизики мембран, биофизики клетки и органов и кончая биофизикой сложных систем.

Разнообразие процессов в живом организме настолько велико, что невозможно получить полное и детальное представление о поведении столь сложной системы. Поэтому исследователь, разрабатывая новые методы лечения, диагностики, фармации, применяет метод моделирования, то есть заменяет некоторый объект (процесс, явление) вследствие его сложности моделью, то есть объектом, подобным ему, но осознанно упрощенным. Практически в каждой теме курса биофизики рассматриваются разнообразные модели, например, жидкостно-мозаичная модель мембранны, модель формирования потенциала действия (модель Ходжкина–Хаксли), модель скользящих нитей при описании сокращения мышцы, модель кровеносной системы (модель Франка) и целый ряд других.

#### **§ 30. Основные этапы моделирования**

При изучении сложных систем исследуемый объект может быть заменен другим, более простым, но сохраняющим основные, наиболее существенные для данного исследования свойства. Такой более простой объект исследования называется моделью. Модель – это всегда некое упрощение объекта исследования и в смысле его структуры, и по сложности внутренних и внешних связей, но обязательно отражающее те основные свойства, которые интересуют исследователя.

**Моделирование** – это метод, при котором производится замена изучения некоторого сложного объекта (процесса, явления) исследованием его модели.

На идеи моделирования по существу базируется любой метод научного исследования как теоретический, так и экспериментальный.

Основные этапы моделирования можно свести к следующим:

1. *Первичный сбор информации.* Исследователь должен получить как можно больше информации о разнообразных характеристиках реального объекта: его свойствах, происходящих в нем процессах, закономерностях поведения при различных внешних условиях.

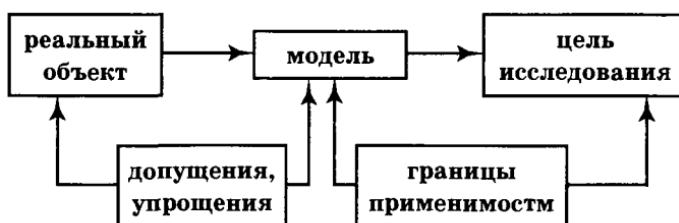
2. *Постановка задачи.* Формулируется цель исследования, основные его задачи, определяются, какие новые знания в результате проведенного исследования хочет получить исследователь. Этот этап часто является одним из наиболее важных и трудоемких.

3. *Обоснование основных допущений.* Другими словами, упрощается реальный объект, выделяются из характеристик (п. 1) не существенные для целей исследования, которыми можно пренебречь.

4. *Создание модели, ее исследование.*

5. *Проверка адекватности модели реальному объекту.* Указание границ применимости модели.

Таким образом, модель как бы согласовывает реальный объект с целью исследования: с одной стороны, упрощает объект, давая возможность провести исследование, но с другой – сохраняет то главное, что интересует исследователя.



В биофизике, биологии и медицине часто применяют физические, биологические, математические модели. Также распространено аналоговое моделирование. Будем классифицировать модели следующим образом.

**Физическая модель** имеет физическую природу, часто ту же, что и исследуемый объект. Например, течение крови по сосудам моделируется движением жидкости по трубам (жестким

или эластичным). При моделировании электрических процессов в сердце его рассматривают как электрический токовый диполь. Для изучения процессов проницаемости ионов через биологические мембранны реальная мембрана заменяется искусственной (например, липосомой). Липосома – физическая модель биологической мембранны. Физические устройства, временно заменяющие органы живого организма, также можно отнести к физическим моделям: искусственная почка – модель почки, кардиостимулятор – модель процессов в синусовом узле сердца, аппарат искусственного дыхания – модель легких.

Биологические модели представляют собой биологические объекты, удобные для экспериментальных исследований, на которых изучаются свойства, закономерности биофизических процессов в реальных сложных объектах. Например, закономерности возникновения и распространения потенциала действия в нервных волокнах были изучены только после нахождения такой удачной биологической модели, как гигантский аксон кальмара. Опыт Уссинга, доказывающий существование активного транспорта, был проведен на биологической модели – коже лягушки, которая моделировала свойство биологической мембранны осуществлять активный транспорт. Закономерности сократимости миокарда устанавливают на основе модельных экспериментов на папиллярной мышце.

Математические модели – описание процессов в реальном объекте с помощью математических уравнений, как правило, дифференциальных. Для реализации математических моделей в настоящее время широко используются компьютеры. С помощью ЭВМ проводят так называемые “машинные эксперименты”, при исследовании патологических процессов в кардиологии, развития эпидемий и т.д. При этом можно легко изменять масштаб по времени: ускорить или замедлить течение процесса, рассмотреть процесс в стационарном режиме, как это предложено в модели сокращения мышцы (модель Дещеревского), и по пространству. Например, ввести локальную пространственную неоднородность параметров, изменить конфигурацию зоны патологии. Изменяя коэффициенты или вводя новые члены в дифференциальные уравнения, можно учитывать те или иные свойства моделируемого объекта или теоретически создавать объекты с новыми свойствами, так, например, получать лекарственные препараты более эффективного действия. С помощью ЭВМ можно решать сложные уравнения и прогнозировать поведение системы: течение заболевания, эффективность лечения, действия фармацевтического препарата и т.д.

Если процессы в модели имеют другую физическую природу, чем оригинал, но описываются таким же математическим аппаратом (как правило, одинаковыми дифференциальными уравнениями), то такая модель называется аналоговой. Обычно в виде аналоговой модели используются электрические. Например, аналоговой моделью сосудистой системы является электрическая цепь из сопротивлений, емкостей и индуктивностей.

Основные требования, которым должна отвечать модель.

1. Адекватность – соответствие модели объекту, то есть модель должна с заданной степенью точности воспроизводить закономерности изучаемых явлений. Анализ адекватности должен проводиться и при выборе модели, и при сравнении результатов моделирования с поведением объекта.

2. Должны быть установлены границы применимости модели, то есть четко заданы условия, при которых выбранная модель адекватна изучаемому объекту, поскольку ни одна модель не дает исчерпывающего описания объекта. Границы применимости определяются теми допущениями, которые делаются при составлении модели. Как правило, чем больше допущений, тем уже границы применимости. Так например, липосома является адекватной моделью биологической мембранны, если изучается проницаемость липидного бислоя мембран для различных веществ (§5 и §6). Если же цель исследования – электрогенез в клетках, то в этом случае липосома не адекватная модель, границы ее применимости не удовлетворяют целям исследования.

Уравнение Нернста (§ 10) удовлетворительно описывает мембранный разность потенциалов для клетки, находящейся в покое, то есть в равновесном состоянии, тем самым являясь адекватной математической моделью системы в данном состоянии. Если же рассмотреть фазу деполяризации потенциала действия, когда состояние системы далеко от равновесного и идет поток ионов в клетку, это уравнение становится не адекватным данному процессу. Адекватной математической моделью процесса формирования потенциала действия в аксоне кальмара является модель Ходжкина–Хаксли .

Результатом моделирования является получение новых данных о протекании изучаемого процесса, его свойствах. Результат моделирования, как правило, не дает исчерпывающих сведений об изучаемом объекте, но углубляет наши знания о нем, позволяет проводить дальнейшие более сложные исследования. Так, например, в уравнении трехкомпонентной модели Хилла было показано существование вязкой компоненты при сокращении

щении мышцы (§ 26 и § 27). В дальнейшем модель Дещеревского (§ 28) объяснила физический смысл констант уравнения Хилла.

В медико-биологических исследованиях применяется в ряде случаев метод "черного ящика". При этом изучаются только входные и выходные параметры исследуемой системы, без учета его внутренней структуры и внутренних процессов. В этом случае изучаются зависимости выходных параметров от входных, так называемые передаточные функции. Примером может служить используемый в нейрокибернетике "формальный нейрон".

В биологии и медицине важное значение имеют модели роста численности и фармакокинетическая модель.

### § 31. Математические модели роста численности популяции

Основоположником математических популяционных моделей считать Т.Мальтуса, работавшего в конце 18-го века. Закон Мальтуса, определяющий экспоненциальный рост популяции, имеет смысл лишь на ограниченных временных интервалах. Модели, предложенные в дальнейшем, стали описывать часто наблюдаемую в природе стабилизацию численности популяции, например, за счет внутривидовой конкуренции (модель Ферхюльста). Следующим крупным шагом считается моделирование взаимодействия двух и более видов, начатое в 20-х годах нашего столетия работами А. Лоттки и В.Вольтерра.

Все процессы в сообществах живых объектов происходят во времени и в пространстве. В ряде случаев можно считать, что во всех частях рассматриваемого объема процессы синхронны. В этом случае простейшие точечные модели описываются системой дифференциальных уравнений:

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

где  $x_i$  – численность  $i$ -й популяции (кинетические уравнения).

Величины  $F(x_1, x_2, \dots, x_n)$  – нелинейные функции. Как правило, они состоят из нескольких слагаемых. Положительные члены описывают прибыль компонента, отрицательные – его убыль.

Рассмотрим три математические модели, позволяющие найти зависимость изменения численности популяции от времени для различных условий функционирования системы.