Глава 15

МОДЕЛИРОВАНИЕ ДИНАМИЧЕСКИХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ

§ 15.1. Динамическая упорядоченность

В предыдущих главах мы не раз встречались с нелинейным поведением биологически функциональной системы. Достаточно вспомнить о генерации и распространении нервного импульса (гл. 11). При достижении порогового значения возбуждающей силы происходит переключение системы в новое состояние — генерируется нервный импульс. Генерация имеет триггерный характер. Сходные триггерные явления реализуются во всех случаях возникновения упорядоченного поведения биологических систем в пространстве и во времени.

Выше уже отмечались различия между равновесной, статической упорядоченностью и упорядоченностью динамической, свойственной открытым системам, далеким от равновесия,— *диссипативным системам* (§ 9.7). Остановимся на этом центральном вопросе теоретической биофизики еще раз. В этой и последующих главах мы рассмотрим ряд моделей биологических диссипативных систем, исходя из общих теоретических подходов к их поведению. В таких системах возникают процессы самоорганизации в пространстве и во времени. Мы уже указывали, что область естествознания, изучающая такие процессы, именуется *синергетикой*.

Начнем снова с термодинамических характеристик трех видов систем, с которыми нам приходится встречаться в биофизике.

Поведение изолированной системы полностью характеризуется вторым началом в его канонической форме — энтропия системы стремится к максимуму. Ни самоорганизация, ни фазовые переходы в такой системе невозможны.

Замкнутая система, обменивающаяся с окружающей средой энергией, но не веществом, способна к фазовым переходам в статическое, равновесное, упорядоченное состояние. Система характеризуется свободной энергией $G = H - TS$, стремящейся к минимуму. При достаточно низкой температуре энтропийный вклад в свободную энергию становится малым и возникает, например, статический кристаллический порядок.

В случаях открытых систем следует четко различать два типа поведения. Поведение системы, близкой к равновесию, описывается в рамках линейной термодинамики (гл. 9). Мы имеем здесь дело с равновесными структурами, модифицированными вследствие ограничений, препятствующих достижению равновесия. Возникновение динамического порядка в этих условиях невозможно — стационарные состояния являются асимптотически устойчивыми, что иллюстрируется рис. 15.1. Зависимость функции диссипации σ от параметра ρ, описывающего систему, имеет минимум σ_0 в стационарном состоянии $\rho=\rho_0$ (теорема Пригожина, с. 317). При отклонениях ρ от ρ_0 система возвращается в состояние ρ_0 экспоненциально, без осцилляций.

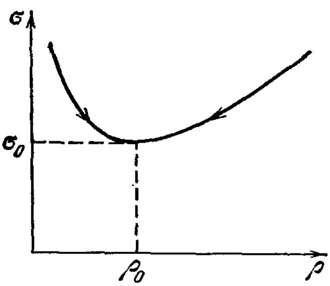

Рис. 15.1. Зависимость $\sigma(\rho)$ вблизи равновесия

И, наконец, в диссипативной системе, т. е. в открытой системе, далекой от равновесия, возникает динамическая упорядоченность, когерентное поведение ансамбля при переходе через значения параметров, характеризующих систему, отвечающие *неустойчивостям.*

Ситуации, свойственные открытым системам вдали от равновесия, описываются в прежних терминах — в макроскопических термодинамических переменных. Возникновение динамического порядка является результатом возрастания флуктуаций до макроскопического уровня. Имеется далеко идущая и весьма поучительная аналогия между этими процессами и *фазовыми переходами* — образование новой биологической структуры, образование нового вида, есть своего рода фазовый переход (см. § 15.5).

Критерием возможности возникновения динамической упорядоченности в диссипативной системе является невыполнение условий устойчивости. Приведем вновь некоторые соотношения термодинамики открытых систем. *Функция диссипации* равна

$$\sigma=\frac{d_iS}{dt}=\sum_j J_jX_j\geqslant 0. \qquad (15.1)$$

Ее изменение во времени записывается в виде

$$\frac{d\sigma}{dt}=\frac{d_J\sigma}{dt}+\frac{d_X\sigma}{dt}=\sum_j X_j\frac{dJ_j}{dt}+\sum_j J_j\frac{dX_j}{dt}. \qquad (15.2)$$

При постоянных граничных условиях имеем

$$\frac{d_X\sigma}{dt}\leqslant 0. \qquad (15.3)$$

Отсюда следует условие устойчивости рассматриваемого стационарного состояния

$$\sum_j \delta J_j\delta X_j\geqslant 0, \qquad (15.4)$$

где δJ_j, δX_j — отклонения обобщенных потоков и сил от их стационарных значений. Вблизи равновесия это условие всегда выполняется. Применительно к химическим процессам оно имеет вид

$$\sum_j \delta v_j \delta \mathscr{A}_j \geqslant 0. \qquad (15.5)$$

Если условие (15.4) не выполняется, то стационарное состояние неустойчиво и возможно усиление флуктуаций, приводящее к возникновению динамического порядка. «Порядок через флуктуации» возможен, очевидно, лишь в такой открытой системе, поведение которой существенно нелинейно.

В биологии мы имеем дело с несколькими типами явлений, непосредственно свидетельствующих о нелинейности соответствующих процессов.

Во-первых, это любые триггерные, пороговые процессы переключения системы из одного режима в другой, например, генерация нервного импульса или сокращение мышцы.

Во-вторых, поведение клеток и организмов на всех уровнях организации подлежит регуляции и контролю, определяемым, в частности, обратными связями, отсутствующими в линейных системах.

В-третьих, это периодические, колебательные явления. На всех уровнях организации — от макромолекулярного до популяционного — в биологических системах происходят незатухающие колебания характеристических параметров — ферментативной активности, концентраций метаболитов, численности популяции.

В-четвертых, биологическая система, начиная с клетки и кончая биосферой в целом, необратимо развивается, эволюционирует. Развитие всегда означает возникновение новых структур, создание новой информации, т. е. существенно нелинейные процессы.

Термодинамическая основа самоорганизации в открытой системе состоит в оттоке энтропии в окружающую среду. Этим определяются и онтогенез, и эволюция. Синергетика есть область физики, изучающая такого рода процессы самоорганизации, с которыми мы встречаемся и в космологии (образование галактик, звезд и планет), и в физике атмосферы (скажем, образование периодических перистых облаков, образование смерчей и т. д.), и в химии (реакции Белоусова — Жаботинского, см. далее), и во всем разнообразии биологических явлений. Можно сказать, что первыми выдающимися трудами в области синергетики были теория происхождения Солнечной системы Канта и Лапласа и эволюционная теория Дарвина. В «Происхождении видов» показано, как из совершенно неупорядоченной случайной изменчивости возникает упорядоченное развитие биосферы — происходит самоорганизация.

При исследовании таких процессов необходимо, очевидно, рассмотрение множественных устойчивых и неустойчивых стационарных состояний диссипативных систем и переходов между ними. В сущности термодинамика как таковая здесь кончается — описание нелинейных систем на ее основе недостаточно. Термодинамика позволяет лишь сформулировать критерии устойчивости. Для дальнейшего рассмотрения самоорганизующихся систем необходимо физико-математическое моделирование, построение динамических моделей.

Такое моделирование проводится с помощью аппарата дифференциальных уравнений. Вопрос о применимости этого аппарата к биологическим системам не тривиален.

«Химическая машина», вообще говоря, характеризуется не непрерывным, но дискретным набором состояний. Применение аппарата дифференциальных уравнений к такой системе означает включение дискретных состояний в некоторое непрерывное множество. Такая процедура не препятствует трактовке поведения дискретной системы, напротив, при надлежащем выборе модели она позволяет его проанализировать. Вместе с тем аппарат детерминистических, континуальных дифференциальных уравнений может оказаться недостаточным для исследования процессов, протекающих с участием малого числа молекул или малого числа особей. Такие процессы являются *стохастическими*, вероятностными, их анализ требует применения теории вероятности, в ряде случаев — *теории цепей Маркова*. Вопрос о математическом аппарате должен решаться отдельно для каждого класса моделей. Само моделирование определяется изучаемым процессом и непосредственно зависит от шкалы времени, в которой он развивается. В любой биологической системе происходит множество нелинейных кинетических процессов, характеризуемых собственными временами.

В этой и следующих главах мы рассмотрим различные модели биологических процессов. Основным методом является исследование дифференциальных уравнений, описывающих динамику модели, но в ряде случаев такое исследование должно быть дополнено решением соответствующих стохастических задач.

§ 15.2. Физико-математические основы динамики нелинейных процессов

Определим метод изучения биологической системы как построение динамической модели и ее описание дифференциальными уравнениями, т. е. как построение системы уравнений и исследование их решений.

Достаточно общая форма математической модели имеет вид

$$\begin{aligned} \frac{dx_1}{dt} &= \mathcal{F}_1(x_1, \ldots, x_N), \\ &\ldots\ldots\ldots\ldots \\ \frac{dx_N}{dt} &= \mathcal{F}_N(x_1, \ldots, x_N), \end{aligned} \qquad (15.6)$$

где $x_1, \ldots, x_N$ — физические переменные, характеризующие си-