БИОФИЗИКА

Том XV, вып. 2 1970

РЕЛАКСАЦИОННАЯ МОДЕЛЬ АДАПТАЦИИ

А. М. МОЛЧАНОВ

Институт биологической физики АН СССР, г. Пущино (Московская область),
Институт прикладной математики АН СССР, Москва

Рассмотрены общие свойства процесса адаптации в предположении, что это явление имеет биохимическую основу. Высказана гипотеза о существенном различии хода адаптации в изолированной системе и в комплексе систем, где может стать выгодной колебательная кинетика.

Введение

Адаптационные процессы широко распространены в биологии и встречаются на самых разных уровнях организации. Понятие приспособления очень широко, и вряд ли существует единый механизм, лежащий в основе всех адаптационных явлений. Возможно, однако, что чисто биохимические процессы составляют существо довольно широкой группы явлений физиологической адаптации (если понимать под словом «физиологические» сравнительно мягкие изменения условий). Среди них выделяется более узкая группа, поражающая воображение яркостью кинетической картины.

Нормально работающая система при небольшом* изменении условий «вдруг замирает» и долго «не подает признаков жизни». Нетерпеливый наблюдатель может счесть систему погибшей, однако по прошествии некоторого времени (иногда довольно значительного) система столь же внезапно возобновляет работу и работает «как ни в чем не бывало».

Выражения, взятые в кавычки, кажутся на первый взгляд излишне «литературными» и неопределенными. Однако именно они легче всего поддаются формализации, подсказывая мысль о релаксационной природе адаптации.

1. Быстрые и медленные переменные

Слово «вдруг» есть, в сущности, эмоциональный эквивалент утверждения, что время реакции наблюдателя значительно больше времени «срабатывания» наблюдаемой системы. Но «вдруг» система лишь изменяет состояние, а сохранять его она может так долго, что наблюдатель иногда теряет терпение. Следовательно, резкое различие масштабов времени есть внутреннее свойство системы, а не субъективная оценка ее наблюдателем. В математической модели это означает наличие малого параметра в системе

$$\varepsilon \cdot d\mathbf{w}/dt = \mathbf{a}(\mathbf{w}, \varepsilon) \tag{1.1}$$

* Например, изменение температуры на 4—6°.

и (в простейших случаях) возможность такого выбора переменных, которое приводит к распадению системы на быструю и медленную:

$$\varepsilon \cdot d\mathbf{u}/dt = \mathbf{f}(\mathbf{u}, \mathbf{v}, \varepsilon), \tag{1.2}$$

$$d\mathbf{v}/dt = \mathbf{g}(\mathbf{u}, \mathbf{v}, \varepsilon). \tag{1.3}$$

Кинетика такой системы определяется, как известно, свойствами поверхности квазистационарных состояний, получающейся при формальном предельном переходе $\varepsilon \to 0$:

$$0 = \mathbf{f}_0(\mathbf{u}, \mathbf{v}), \tag{1.4}$$

$$d\mathbf{v}/dt = g_0(\mathbf{u}, \mathbf{v}). \tag{1.5}$$

Эта система позволяет найти быстрые переменные как функции медленных переменных:

$$\mathbf{u} = \varphi(\mathbf{v}) \tag{1.6}$$

и, подставив найденные значения $\mathbf{u}$ в уравнениях для $\mathbf{v}$:

$$d\mathbf{v}/dt = \mathbf{g}_0(\varphi(\mathbf{v}), \mathbf{v}), \tag{1.7}$$

проследить эволюцию медленных переменных.

Изложенное полностью содержит «метод квазистационарных концентраций» [1]. Однако еще в классической работе Тихонова [2] было найдено условие близости реального поведения системы к полученному предельному.

Это условие устойчивости квазистационарной точки быстрой системы.

Проверка этого условия принципиально очень проста, хотя может содержать большие технические трудности. Алгоритм проверки состоит в вычислении матрицы производных в точке квазиравновесия

$$A = \partial\mathbf{f}/\partial\mathbf{u}\,\Big|_{\mathbf{f}(\mathbf{u},\ \mathbf{v}) = 0}, \tag{1.8}$$

и отыскании ее собственных значений

$$\det|A - \lambda E| = 0. \tag{1.9}$$

Если все эти числа имеют отрицательные действительные части:

$$p_i = \mathrm{Re}\lambda_i < 0, \tag{1.10}$$

то система (1.2) устойчива и движение реальной системы происходит в ε-окрестности траекторий системы (1.5), лежащих на поверхности (1.4) квазистационарных состояний.

Однако условие Тихонова (1.10) выполнено далеко не всегда. Рассмотрим на поверхности квазиравновесия точки, в которых выполнено равенство

$$\det\left|\frac{\partial\mathbf{f}}{\partial\mathbf{u}}\right| = 0. \tag{1.11}$$

Эти точки, называемые точками срыва, образуют границу, отделяющую область устойчивости от области неустойчивости. Исследованию поведения системы вблизи точки срыва посвящен цикл работ Л. С. Понтрягина [3] и его учеников. Существо явления, детали которого нас сейчас не интересуют, состоит в том, что траектории «срываются» с поверхности квазиравновесия, квазистационарное приближение становится грубо неверным.

Это отчетливо видно уже на простейшем примере системы двух уравнений, возникающих из уравнения Ван-дер-Поля.

Качественная картина релаксационных колебаний полностью определяется наличием области неустойчивости * на поверхности квазиравно-

* На плоскости точки срыва совпадают с границами участков монотонности кривой квазиравновесия.

весия и характером медленного движения (по направлению к точкам срыва!) на устойчивых участках этой поверхности.

Весьма поучительно сопоставление поведения быстрых и медленных переменных. Быстрые переменные совершают характерные «перескоки» из одного состояния (ветвь A) в другое (ветвь B), невольно вызывающие ассоциацию с внезапным «пробуждением» системы после лаг-фазы в адаптации.

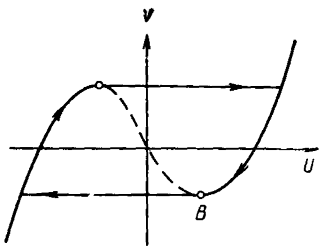

Рис. 1. «Разрывная трактовка» релаксационных колебаний. Пунктиром выделен участок неустойчивости на кривой квазиравновесия, A и B — точки срыва

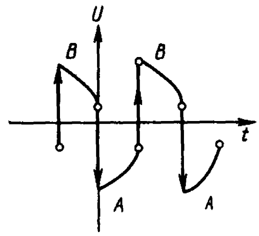

Рис. 2. «Перескоки» быстрой переменной с ветви A на ветвь B и обратно

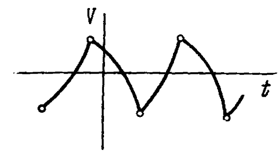

Рис. 3. Изломы в экспериментальной кривой, «выдающие» существование быстрой стадии

Медленные переменные остаются непрерывными, но в точках, соответствующих разрывам быстрых переменных, на графиках медленных переменных образуются характерные изломы.

Релаксационные колебания взяты в качестве иллюстрации не только из-за их широкой популярности, но также и потому, что это весьма правдоподобная схема работы адаптивного механизма в некоторых крайних условиях. Однако об этом ниже.

2. Наблюдаемые и скрытые параметры

О жизнедеятельности изучаемой системы судят обычно по немногим, ясно видимым признакам типа роста, или движения, или потребления субстрата. Глубинные процессы мало доступны и экспериментальное вмешательство (даже со скромной целью наблюдения) нередко кончается гибелью системы. Даже в опытах in vitro непрерывная регистрация представляет собой трудную техническую задачу [4] и наблюдаемой обычно бывает одна-единственная величина z, являющаяся довольно сложной * функцией концентраций:

$$z = F(\mathbf{u}, \mathbf{v}), \tag{2.1}$$

причем часто неизвестным образом зависящая от концентраций.

Если z есть наблюдаемая величина, а переменные $\mathbf{u}$ и $\mathbf{v}$ — это скрытые переменные, относящиеся к релаксационной системе, то график z обычно имеет характерные разрывы, типичные для быстрых переменных.

Разрывы будут отсутствовать лишь в том исключительном случае, когда наблюдаемая величина зависит только от медленных переменных и совсем не зависит от быстрых.

Существует, однако, широкий класс методов регистрации, связанный с накоплением продуктов реакции. В этих случаях наблюдаемая величина z связана с определяющими переменными $\mathbf{u}$ и $\mathbf{v}$ дифференциальным уравнением

$$dz/dt = F(\mathbf{u}, \mathbf{v}, z), \tag{2.2}$$

* Светопоглощение, окислительно-восстановительный потенциал, выделение газов и т. д.

которое является частным случаем уравнения для медленной переменной. Разница только в том, что переменное z в нашем случае не входит в систему (1.1) и может быть найдено после того, как основная система проинтегрирована. По существу сказанное есть точная математическая формулировка гипотезы: измерения ведутся настолько аккуратно, что не вносят искажений в ход процесса.

Таким образом, различие между разрывами и изломами на экспериментальной кривой характеризует вовсе не свойство системы, а метод регистрации. Для классических методов регистрации (например, наблюдения за ростом) типична меньшая точность, необходимость накопления и, следовательно, изломы на экспериментальной кривой, нередко воспринимаемые субъективно как «погрешность» эксперимента с вытекающим отсюда стремлением «сгладить» кривую. Понятно поэтому пристрастие, которое питает математик к малоинерционным методам непрерывной регистрации, выделяющим четко, скачками, наиболее интересную, определяющую сторону явления — его релаксационный характер.

3. Релаксационная модель. Состояние активности и покоя

Простую релаксационную модель адаптации можно построить с одной быстрой переменной, которая является также единственной наблюдаемой величиной z. Вторая переменная y — медленная. Любопытно, что даже эти минимальные предположения позволяют построить достаточно содержательную модель:

$$\begin{aligned} dy/dt &= b(y,\ z,\ \varepsilon), \\ \varepsilon \cdot dz/dt &= c(y,\ z,\ \varepsilon). \end{aligned} \tag{3.1}$$

Весь дальнейший анализ основан на двух основных предположениях. Первое состоит в том, что явление вообще описывается математической моделью. Второе — что система имеет рабочее состояние и состояние покоя, которые различаются наблюдательно.

Так как единственной наблюдаемой величиной является переменная z, то это означает, что кривая квазиравновесия

$$c(y,\ z,\ \varepsilon) = 0 \tag{3.2}$$

имеет по крайней мере два различных * корня,

$$z_0 = f(y,\ \varepsilon), \quad z_1 = g(y,\ \varepsilon), \tag{3.3}$$

один из которых соответствует покою, а другой — активному режиму.

Математически это означает, что кривая $c(y,\ z,\ \varepsilon) = 0$ на плоскости $(y,\ z)$ имеет в некоторой зоне изменения внутренней переменной y по крайней мере две ветви.

Сама возможность наблюдения состояний активности и покоя означает устойчивость обоих этих состояний по отношению к быстрому движению. Но отсюда уже чисто логически вытекает существование промежуточного, неустойчивого по отношению к быстрому движению, состояния.

Это промежуточное состояние трудно или даже невозможно зарегистрировать, так как даже очень малое его изменение быстро (за время порядка ε) перебрасывает систему либо в квазиравновесие активности,

* Изменение шкалы измерения z

$$\begin{aligned} z &= (1-\zeta) f + \zeta g, \\ \zeta &= (z-f)/(g-f) \end{aligned}$$

приводит общий случай к ситуации «да—нет», когда активности соответствует значение $\zeta=1$, а покою $\zeta=0$. Качественные высказывания типа «движется», «не движется» можно поэтому считать частным случаем нормировки наблюдаемой величины.

либо в квазиравновесие покоя. Однако роль этого состояния весьма существенна, ибо оно делит плоскость (y, z) на зону притяжения состояний активности и зону протяжения состояний покоя.

Следующий этап анализа — учет эволюции системы в «состоянии» покоя. Из эксперимента известно, что система, «находящаяся» в покое, может «спонтанно» возобновить активность. Наиболее простая интерпретация этого факта состоит в том, что суждение о состоянии системы по одной только наблюдаемой величине слишком грубо. Внутренняя, не наблюдаемая (при данных методах регистрации) переменная на самом деле медленно сдвигается вдоль линии покоя до пересечения с линией раздела.

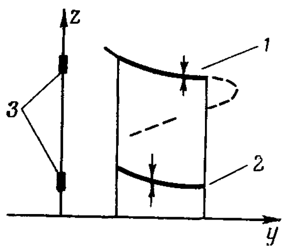

Рис. 4. Две ветви кривой квазиравновесия

z — наблюдаемая величина, y — внутреннее переменное: 1—состояние активности, 2—состояние покоя (шока), 3—экспериментальные характеристики состояния покоя и активности

В этот момент состояние покоя теряет устойчивость по отношению к быстрому движению и система за короткое время приходит в состояние активности. Точка $y_{кр}$ на рис. 6 соответствует как раз такому критическому состоянию, за которым система вообще не имеет состояния покоя и может устойчиво находиться только в состоянии активности.

Скрытая переменная y испытывает в момент скачка незначительные изменения. Однако скорость ее движения

$$dy/dt = b(y,\ z,\ \varepsilon), \tag{3.4}$$

зависящая от быстрой переменной z, меняется существенным образом. Медленные изменения y будут, конечно, продолжаться, но характер эво-

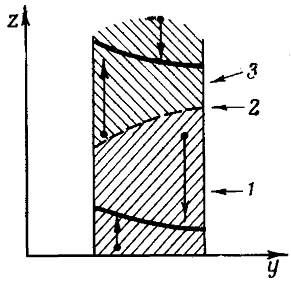

Рис. 5. Состояние неустойчивого квазиравновесия, отделяющее зону активности от зоны покоя

1 — зона покоя, 2 — граница — неустойчивые квазиравновесия, 3 — зона активности

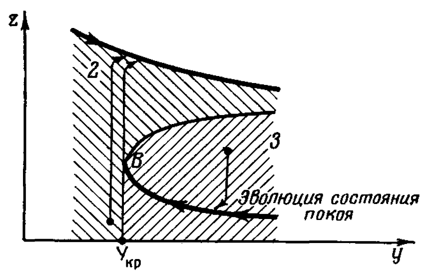

Рис. 6. Спонтанное возобновление активности

1 — потеря устойчивости состояния, 2 — зона активности, 3 — зона покоя, 4 — эволюция состояния покоя

люции в состоянии активности обычно иной, нежели в состоянии покоя. Математически это выражается в том, что уравнение для y в состоянии покоя,

$$dy/dt \approx b(y,\ f(y)), \tag{3.5}$$

вообще говоря, совершенно непохоже на уравнение в состоянии активности

$$dy/dt \approx b(y,\ g(y)). \tag{3.6}$$

Вполне вероятно, например, изменение направления движения y.

Проведенный до сих пор анализ относится к механизму возвращения адаптивной системы в состояние активности. Поддержание этого состояния допускает еще более простое истолкование.

Если система уравнений имеет истинные положения равновесия, то все они расположены на кривой квазиравновесия, так как в точке истинного равновесия обращаются в нуль обе скорости:

$$\left.\begin{aligned} b(y,\ z,\ \varepsilon) = 0 \\ c(y,\ z,\ \varepsilon) = 0 \end{aligned}\right\} \qquad (3.7)$$

как быстрого, так и медленного движения. Точек истинного равновесия может быть несколько. Они соответствуют совершенно различным режимам.

Устойчивая точка на линии покоя соответствует гибели системы, устойчивая точка на линии активности — устойчивой жизнедеятельности системы. Наконец, неустойчивые точки отделяют участки квазистационарной линии с различным типом поведения.

4. Типы воздействия. Пример адаптивного поведения

Дальнейшее обсуждение невозможно без перевода на язык модели важнейшего экспериментального понятия — понятия воздействия на систему. В реальной ситуации оно может осуществляться самыми разными способами: изменением температуры, механическим повреждением, помещением в тяжелую воду, облучением и т. д. С точки зрения модели существенно только одно — в процессе воздействия описание системы уравнениями (3.1) не годится, так как в них пришлось бы включать экспериментатора.

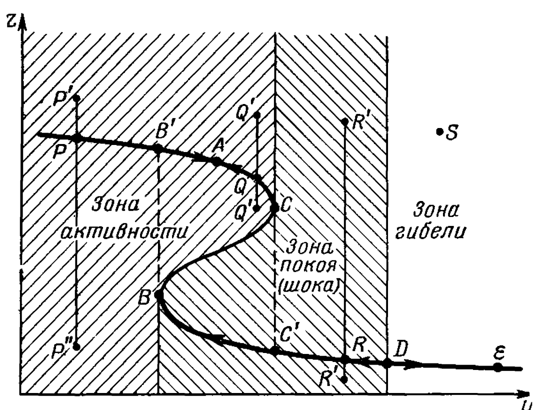

Рис. 7. Фазовый портрет адаптивной системы
A — точка устойчивой активности; D — граница обратимых изменений

Другое дело, когда воздействие прекращается и систему «предоставляют ее судьбе». В этот момент результат воздействия сводится к тому, что система оказывается в неравновесном состоянии. Дальнейшее поведение системы, ее адаптация определяются уже только внутренними свойствами. Такая точка зрения означает, конечно, отказ от анализа воздействий (представляющего самостоятельную задачу) и концентрацию внимания на механизме адаптации.

Математически это точно соответствует задаче Коши (задача с начальными данными) для системы уравнений (3.1). Поэтому в дальнейшем под «воздействием» мы будем понимать перенесение изображающей точки системы в одну из точек ее фазовой плоскости. Более того, мы будем говорить о «воздействии P», понимая под этим, что система оказалась в точке P в результате некоторого воздействия.

Классификация воздействий оказывается, с этой точки зрения, равносильной классификации типов поведения интегральных кривых системы, что соответствует разбиению фазовой плоскости системы на области однотипного поведения.

В примере, изображенном на рис. 7, таких областей оказывается три: зоны активности, покоя и гибели системы. Приведем типичные формы

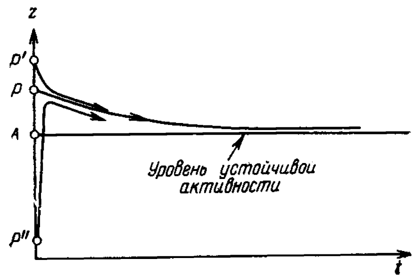

Рис. 8. Сохранение активности и выход на устойчивый режим. Воздействия P, P', P''

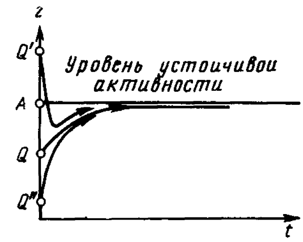

Рис. 9. Другой возможный тип выхода на устойчивый режим. Воздействия Q, Q', Q''

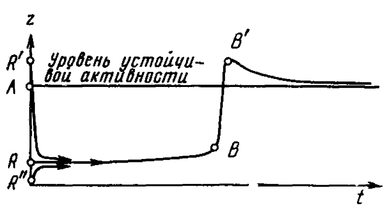

Рис. 10. Лаг-фаза RB и эволюция вдоль линии $B'A$

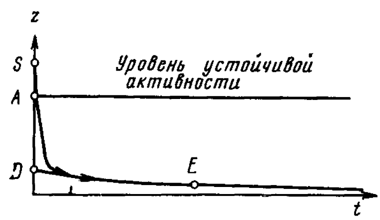

Рис. 11. Необратимые изменения в результате воздействия S. Гибель системы

поведения во времени наблюдаемой величины z при воздействиях различных видов. Во всех случаях наблюдается характерный быстрый переходный процесс, соответствующий выходу на состояние квазиравновесия. Обозначения на рис. 8—11 соответствуют обозначениям рис. 7.

5. Устойчивость и адаптивность

Проведенный анализ показывает, что реакцию системы на внешние воздействия следует характеризовать по крайней мере двумя различными показателями — устойчивостью и адаптивностью.

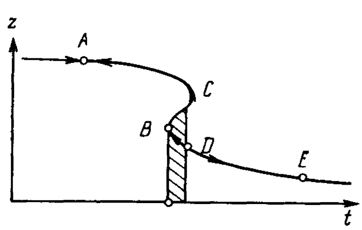

Рис. 12. Устойчивая, но малоадаптивная система

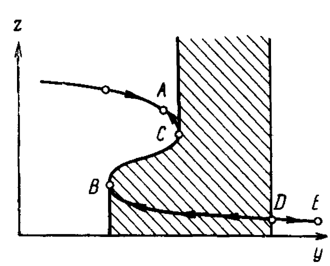

Рис. 13. Адаптивная система с малым запасом устойчивости

Устойчивость системы тем больше, чем дальше отстоит точка A от «опасной» точки срыва C. В этом случае необходимы значительные воздействия, чтобы «выбить» систему из состояния активности (рис. 12).

Иначе «переносят» сильные воздействия адаптивные системы. Сначала они «впадают в транс», но, «отлежавшись», восстанавливают состояние активности. Запас адаптивности тем больше, чем больше дуга BD (рис. 13).

Поучительно сравнение крайних ситуаций — устойчивости без адаптивности и адаптивности без устойчивости.

Устойчивая система без адаптивности (точка D слилась с точкой B) может переносить сильные воздействия, сохраняя активность. Однако любое воздействие, приводящее к шоку, равносильно гибели системы, так как при эволюции вдоль линии DE в системе развиваются необратимые изменения и она никогда уже не возвращается в состояние активности.

Наоборот, хорошо адаптивная система без устойчивости (точка A на дуге BC) сохраняет способность выходить из шокового состояния. Она, правда, теряет способность сохранять активность и периодически * впадает в шок спонтанно, без внешнего воздействия, но это все же не гибель системы.

Следовательно, устойчивость и адаптивность — это принципиально разные пути стабилизации систем.

Устойчивые системы больше и продуктивней работают. Они хорошо соответствуют благоприятным условиям, но быстро гибнут в неблагоприятных.

Адаптивные работают хуже и часто «замирают», однако они способны работать в трудных условиях.

6. Эволюционное значение адаптивных колебаний

До сих пор термин «эволюция» употреблялся в узкотехническом смысле — медленные движения в системе (3.1).

Более широкое понимание этого термина — еще более медленное изменение вида правых частей (в частности, коэффициентов) системы уравнений — лучше соответствует смыслу, который вкладывают в это слово биологи.

При таком понимании можно ставить вопрос о взаимодействии системы со средой, рассматривая систему и среду как части более широкой системы.

Правдоподобно, что в такой постановке задачи можно доказать постепенное развитие адаптивности у малоадаптивных систем, помещенных в неблагоприятную (но не гибельную) среду.

Наоборот, адаптивные системы в благоприятной среде будут увеличивать устойчивость и работоспособность, конечно, за счет снижения адаптивности.

Ожидание справедливости подобных утверждений тем более оправдано, что сходная задача в дискретной трактовке (игры автоматов) была поставлена М. Л. Цетлиным [5] и доказаны похожие утверждения.

Рассмотрим теперь еще более общую схему, учитывающую пространственную неоднородность среды.

Допустим, что в некотором направлении условия ухудшаются и существует граница, за которой условия становятся гибельными для существующей «колонии» систем. В такой ситуации, в колонии постепенно возникает «градиент адаптивности». Ближе к границе системы будут становиться все более адаптивными, «расплачиваясь» за это своей устойчивостью. Новые, более адаптивные системы смогут проникнуть за старую границу. Эта экспансия будет остановлена только исчерпанием «запаса устойчивости». На новой границе смогут существовать только системы, адаптивные без устойчивости. Но мы уже знаем, что в этом случае система неминуемо становится автоколебательной.

---

* Возникает колебательный режим, который ничем не отличается от релаксационных колебаний, изображенных на рис. 1.

Это обстоятельство создает совершенно новую ситуацию для колонии в целом. Для отдельной системы (клетки) автоколебания — свидетельство крайне неблагоприятных условий, а для колонии в целом они могут быть организующим фактором. В частности, ближайшие соседи, с их ничтожно малым запасом устойчивости, будут втянуты в автоколебания. В таких условиях возможны резонансные образования [6] надклеточного уровня.

Очень соблазнительно сопоставление возникающей автоколебательности со спонтанной электрической активностью нервных клеток. Разумеется, сравнение должно быть эволюционно грамотным. Можно сравнивать либо с объектами, стоящими на грани клетки и многоклеточного организма, либо с этапом эмбриогенеза, на котором происходит закладка нервных клеток. Сравнение с эволюционно зрелыми нервными клетками, где первоначальная «бедственность» морфологически закреплена и получила смысл сигнала, вряд ли будет продуктивным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бенсон С., Основы химической кинетики, «Мир», 1964.
2. Тихонов А. Н., Матем. сб., **22**, 193, 1948.
3. Понтрягин Л. С., Изв. АН СССР. Сер. матем., **22**, 193, 1957.
4. Жаботинский А. М., в сб.: Колебательные процессы в биологических и химических системах, «Наука», М., 1967, стр. 149.
5. Цетлин М. Л., Докл. АН СССР, **149**, 284, 1963.
6. Молчанов А. М., в сб.: Колебательные процессы в биологических и химических системах, «Наука», М., 1967, стр. 274.

Поступила в редакцию
13.XI.1969

RELAXATION MODEL OF ADAPTATION

A. M. MOLCHANOV

Institute of Biological Physics, Acad. Sci. USSR, Pushchino (Moscow region)
Institute of Applied Mathematics, Acad. Sci. USSR, Moscow

General properties of adaptation process are considered assuming that this phenomenon has a biochemical basis. A hypothesis is advanced concerning the difference between the course of adaptation in an isolated system and in a complex of systems, where the oscillation kinetics can be of advantage.