

# КРИТИЧЕСКИЕ ТОЧКИ БИОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМ

## (математические модели)

А. М. МОЛЧАНОВ

Последние несколько лет характеризуются бурным развитием исследований, посвященных колебательным явлениям в биохимии [1]. Однако интерес к нестандартной (в частности, колебательной) кинетике нередко принимает несколько сенсационный характер. Колебательный характер процессов воспринимается скорее как свидетельство изощренности автора очередной статьи (безразлично — экспериментатора или теоретика), а не как проявление глубинных свойств изучаемых объектов. Такое отношение к проблеме свойственно не только биохимикам. Аналогичное отношение математиков зафиксировано даже терминологически: исключительные ситуации называют случаями «вырождения». Терминология соответствует и точка зрения: такие системы рассматриваются как досадные препятствия, мешающие применять привычные общие методы.

Между тем критические ситуации — это не только рубежи, отделяющие один тип поведения от другого, хотя одного этого было бы достаточно для серьезного их изучения. Биологическое значение критических ситуаций, по-видимому, еще глубже: это «реликты» важных этапов биологической эволюции. Полезен, вероятно, следующий эвристический принцип. *Если постепенное усиление воздействия на биохимическую систему (нормально, *in vivo*, работающую в стационарном неколебательном режиме) вызывает затягивание ее в колебательный режим, то колебательными становятся прежде всего параметры, характеризующие эволюционно наиболее позднюю связь системы.* Грубо говоря, эволюционно юная система распадается на эволюционно более древние подсистемы.

Этот «принцип слабого звена» вытекает из более общей идеи о роли кинетического резонанса в процессах усложнения биоструктур [2]. Если система эволюционно возникла в результате резонансного объединения первоначально независимых подсистем, то естественно предположить, что «обращение» эволюции усилением внешнего воздействия приведет к выделению исходных подсистем. Большинство систем утратило, разумеется, в процессе эволюции ту «рыхлость» строения, которая необходима для затягивания в колебательный режим и расщепления на подсистемы. Тем ин-

тереснее с этой точки зрения каждый случай колебательной кинетики.

С другой стороны, биологические системы далеко не всегда стремятся избавиться от колебательных свойств. Имеются, по-видимому, случаи, когда колебательная кинетика является существенным функциональным элементом. Можно высказать рабочую гипотезу, что именно так обстоит дело в сократительных системах.

Миллиарды лет эволюции привели к отбору тонкого ферментативного механизма — «химического колеса». Этот механизм, действующий, вероятно, в циклическом режиме, реализован морфологически системой актиновых и миозиновых субъединиц [3], образующих основу сократительного аппарата. Конечно, сказанное есть не более чем постановка вопроса.

## 1. СООТНОШЕНИЕ СТРОЕНИЯ И КИНЕТИКИ

В работе [4] найден канонический вид любой системы вблизи критической точки. Выяснено, что кинетика системы, определяемая амплитудным уравнением

$$\frac{dz}{dt} = pz + qz^2 + az^2, \quad (1)$$

не зависит от происхождения (строения, морфологии) системы и полностью определяется характером критической ситуации.

По-видимому, это частное проявление общей закономерности. Кинетика является эволюционно первичной категорией. Так как эволюция состоит в отборе устойчивых образований, на каждом уровне организации снова и снова возникает проблема стабилизации системы. Исходный материал меняется на каждом шагу эволюции, и соответственно его новым свойствам возникает новая комбинаторика (морфология) элементов, обеспечивающая данную кинетику. Разнообразие строения системы является фактором, компенсирующим разнообразие структурных элементов<sup>1</sup>.

Изложенные соображения уточняют роль и место математических моделей в биохимических исследованиях. В каждой проблеме выделяются два вопроса, дополняющие друг друга. Один вопрос — *какова кинетика данной системы* — допускает чисто математическое изучение, независимое от структуры изучаемой системы. Другой вопрос — *какова структура системы, обеспечивающая именно данную кинетику*, существенно опирается на знание конкретных свойств составляющих элементов. Однако даже в этом случае предварительное изучение кинетики позволяет указать наиболее вероятный тип связей в системе. Более того, такое предсказание опирается во многом опять-таки на кинетические характеристики элементов, а не на детали их строения.

<sup>1</sup> Хорошо известные механико-электрические, электрико-акустические и другие аналогии [5] можно рассматривать с этой точки зрения как различные реализации одной и той же простейшей кинетики, задаваемой линейными уравнениями.

## 2. СТРУКТУРНЫЙ ПОРТРЕТ СИСТЕМЫ

В теории колебаний [6] весьма полезно понятие фазового портрета системы. Так называют поведения полного семейства траекторий в фазовом пространстве. Это понятие допускает различные модификации. В некоторых случаях достаточно изобразить проекцию фазового портрета на подпространство. Иногда удобно выделить подсистему и ее фазовый портрет называть фазовым портретом всей системы. В нашем случае, когда от времени зависят только две переменные, а остальные сохраняют постоянное значение, целесообразно поступить именно так.

Однако это понятие относится к индивидуальной системе, а в приложениях, особенно биологических, система обычно содержит параметры. Их смысл может быть весьма различен (например, количество фермента, скорость поступления субстрата, длина реактора, давление, температура и т. д.), но в математической схеме излишняя детализация противопоказана. Предположим для определенности, что система зависит от двух параметров  $\alpha$  и  $\beta$ . Тогда коэффициенты канонической формы (1) будут функциями этих параметров:

$$p = p(\alpha, \beta), \quad q = q(\alpha, \beta), \quad a = a(\alpha, \beta). \quad (2)$$

В плоскости параметров  $\alpha$ ,  $\beta$  каждая точка изображает индивидуальную систему и каждой точке соответствует фазовый портрет системы. Но так как изобразить все эти портреты невозможно, то приходится ввести еще одно понятие — структурный портрет системы. При этом следует понимать в широком смысле слова, а именно как двухпараметрическое семейство систем (конечно, число параметров может быть и больше). Под структурным портретом целесообразно понимать изображение критических линий в пространстве (в нашем случае плоскости) параметров. В нашем конкретном случае такими линиями будут линии нейтральности

$$p = 0 \quad (3)$$

и линии кратных корней

$$4ap - q^2 = 0. \quad (4)$$

Отсюда сразу видно, что особую роль играет точка *максимальной критичности*.

$$\left. \begin{array}{l} p(\alpha, \beta) = 0 \\ q(\alpha, \beta) = 0 \end{array} \right\}, \quad (5)$$

лежащая на пересечении этих двух критических линий. Вполне естественна мысль о переходе от сравнительно случайных «экспериментальных» параметров  $\alpha$  и  $\beta$  к структурным «каноническим» параметрам  $p$  и  $q$ .

Возникшая ситуация весьма характерна для математического моделирования. Исходные параметры  $\alpha$  и  $\beta$  обычно весьма нагляд-

ны. Экспериментатор знает, что нужно делать, чтобы изменить  $\alpha$  или  $\beta$ , он понимает их «физический» (или химический, или еще какой-нибудь) смысл. Обычно нелегко бывает убедить, что «формально» введенные канонические параметры  $p$  и  $q$  имеют значительно более глубокий, более адекватный задаче смысл. Полезно проследить эту коллизию на излагаемом конкретном примере.

Предположим, что функции  $p(\alpha, \beta)$  и  $q(\alpha, \beta)$  устроены так, что систему уравнений

$$\begin{aligned} p &= p(\alpha, \beta) \\ q &= q(\alpha, \beta) \end{aligned} \quad (6)$$

можно решить относительно экспериментальных параметров  $\alpha$  и  $\beta$ :

$$\alpha = \alpha(p, q), \quad \beta = \beta(p, q). \quad (7)$$

Для наших целей достаточно, чтобы это условие было выполнено в некоторой окрестности точки *максимальной критичности*. Точное условие состоит в том, что якобиан не равен нулю

$$\frac{\partial(p, q)}{\partial(\alpha, \beta)} = \begin{vmatrix} \frac{\partial p}{\partial \alpha} & \frac{\partial p}{\partial \beta} \\ \frac{\partial q}{\partial \alpha} & \frac{\partial q}{\partial \beta} \end{vmatrix} \neq 0 \quad (8)$$

именно в самой критической точке. Обращение якобиана в нуль приходится рассматривать как «вырожденный» случай, и тогда все негодование, высказанное вначале, оказывается огнем, вызванным на себя.

Выход заключается в том, что каждая задача должна ставиться на определенном уровне сложности, исключающем *любые* дополнительные условия *типа равенства*, — принцип «общего положения». Но именно эти «мешающие» равенства при переходе к более высокому уровню организации (включающем, в частности, большее число параметров и поэтому большую адаптивную свободу) становятся условиями, определяющими *новую точку максимальной критичности*.

Структурный портрет нашей системы в канонических переменных определяется функцией

$$\alpha = \alpha(p, q), \quad (9)$$

возникающей при подстановке в  $\alpha(\alpha, \beta)$  вместо  $\alpha$  и  $\beta$  их выражений через  $p$  и  $q$ . Однако в окрестности критической точки имеет значение только величина  $\alpha$ :

$$\alpha = \alpha(p, q)|_{p=0, q=0}, \quad (10)$$

которую согласно принципу общего положения, надлежит считать отличной от нуля:

$$\alpha \neq 0. \quad (11)$$

Поэтому структурный портрет (рис. 1) состоит из прямой  $p = 0$  и касающейся ее параболы  $4ap - q^2 = 0$ . Эти линии являются, конечно, кривыми линиями в экспериментальных параметрах и  $a$ , и  $\beta$ , но факт касания сохраняется.

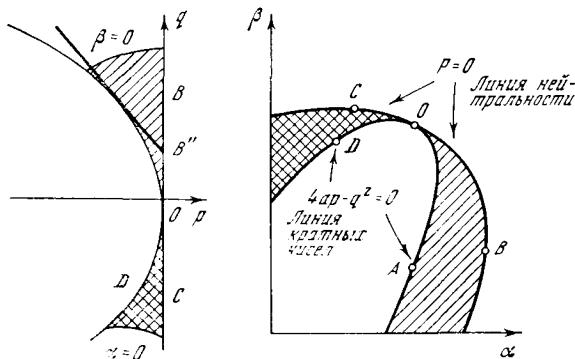


Рис. 1. Структурный портрет системы в канонических и экспериментальных параметрах

Изображены границы экспериментальной реализуемости (линии  $a = 0$  и  $\beta = 0$ ). Случай  $a < 0$

### 3. УСТОЙЧИВЫЕ И НЕУСТОЙЧИВЫЕ КРИТИЧЕСКИЕ ТОЧКИ

Найденные линии делят плоскость параметров на четыре области, в каждой из которых система сохраняет определенный тип кинетики. Изменение типа происходит при пересечении параметрами критических линий. Основные, грубые черты системы определяются свойствами критической точки<sup>1</sup>  $p = 0, q = 0$ . Амплитудное уравнение в этой точке становится особенно простым:

$$\frac{dz}{dt} = a z^3, \quad (12)$$

и сразу выделяются два противоположных случая соответственно по знаку числа  $a$ .

В случае положительного коэффициента

$$a > 0 \quad (13)$$

амплитуда колебаний  $z$  обращается в бесконечность, причем, как это видно из решения

$$z = \frac{z_0}{\sqrt{1 - 2az_0^2 t}}, \quad (14)$$

<sup>1</sup> Стрелки двух приборов (« $p$ -метра» и « $q$ -метра») дрожат на красной черте, а мы смотрим, взорвется или не взорвется.

нарастание размаха колебаний до бесконечных размеров происходит за конечное время

$$T = \frac{1}{2az_0^2}, \quad (15)$$

определенное величиной начального возмущения  $z_0$ .

Когда формула дает ответ «бесконечность», это всегда означает, что мы пытаемся применить ее за границами применимости. В нашей задаче амплитудное уравнение было получено разложением в ряд и *отбрасыванием* членов более высокого порядка малости. Для отрицательных  $a$  колебательный режим, на который выходит решение, остается вблизи стационарной точки (в фазовом пространстве). Разложение в ряд поэтому законно.

Если же (при  $a > 0$ ) решение выходит за пределы малой окрестности, то замена системы амплитудным уравнением незаконна. Поэтому уход решения на бесконечность не следует принимать слишком близко к сердцу: свойства реальной системы он, конечно, не отражает. Это не значит, однако, что ключевое уравнение бессмысленно. Напротив, оно совершенно правильно описывает не только факт ухода из малой окрестности, но и детали кинетики этого ухода (например, число оборотов). Но финальное движение оно описывает совершенно неверно. Это как раз то, чего следовало ожидать. Система уходит куда-то далеко, на «большой» предельный цикл или в другую стационарную точку. Для амплитудного уравнения, «рассматривающего» окрестность данной стационарной точки в микроскоп с бесконечно большим увеличением ( $\varepsilon \rightarrow 0$ ), эти точки находятся на бесконечности, о чем уравнение и «сообщает» единственно доступным ему способом.

Случай отрицательного коэффициента

$$a < 0 \quad (16)$$

характеризуется устойчивостью стационарной точки. Решение имеет в точности тот же вид (14), что и для случая положительного  $a$ . Но смысл решения совершенно иной: начальное возмущение  $z_0$  за время  $T$

$$T = \frac{1}{2|a|z_0^2} \quad (17)$$

уменьшается в  $\sqrt{2}$  раз. Поэтому решение при всех  $t$  остается в области применимости амплитудного уравнения, которое описывает, следовательно, асимптотически точно поведение системы.

#### 4. МЯГКИЙ И ЖЕСТКИЙ РЕЖИМЫ ВОЗБУЖДЕНИЯ КОЛЕБАНИЙ

Анализ, проведенный в работе [4] и приведший к выводу амплитудного уравнения (1), позволяет заключить, что характер возбуждения колебаний с кинетической точки зрения одинаков во

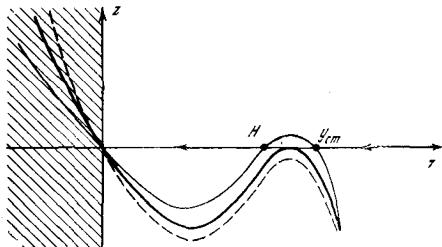


Рис. 2. Точка А. Жесткий срыв колебаний

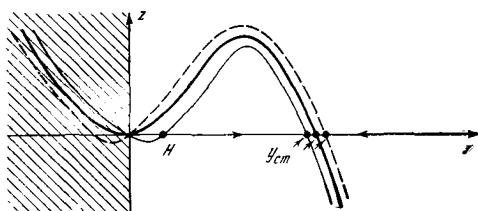


Рис. 3. Точка В. Жесткое возбуждение колебаний

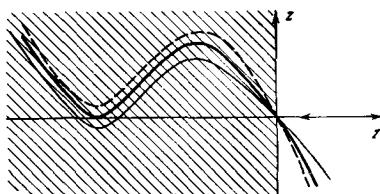


Рис. 4. Точка D. Сохранение стационарного режима

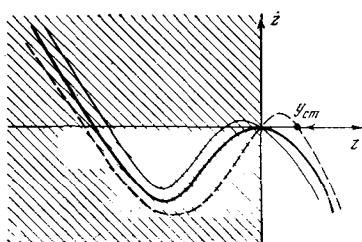


Рис. 5. Точка С. Мягкое возбуждение колебаний

всех системах, независимо от их строения и происхождения. Можно поэтому ожидать, что понятие мягкого и жесткого режимов возбуждения колебаний, возникшее при исследовании [7] ламповых генераторов в радиотехнике, применимо к любым системам. Это ожидание оправдывается. Некоторое отличие обусловлено тем, что общие системы имеют многомерные фазовые пространства, в то время как уравнения в радиотехнике обычно второго порядка

и фазовый портрет можно рисовать на плоскости. Но в малой окрестности критической ( $p = 0, q = 0$ ) точки дополнительные степени свободы не проявляются и картина возбуждения колебаний может быть описана в привычных терминах мягкого и жесткого режимов.

Известный графический метод изучения одного уравнения [8] состоит в построении графика правой части. Пересечение кривой с осью  $z$  дает стационарные точки, а знак функции указывает направление движения. В нашем случае достаточно построить четыре графика, соответствующие типичным точкам критических линий  $A, B, C$  и  $D$  рис. 1. На приведенных графиках (рис. 2–5) область отрицательных  $z$  заштрихована, так как для исходной системы эти значения не имеют смысла, что не мешает им быть весьма полезными при изучении амплитудного уравнения. Толстые сплошные линии на этих графиках дают поведение правой части ( $\dot{z}$ ) как функции  $z$  в точках на критических линиях. Тонкие сплошные линии показывают результат небольшого сдвига параметров в область между параболой и касательной к ней осью  $q$ . Пунктиром дан сдвиг внутрь параболы, и, наконец, штрих-пунктир использован при сдвиге в закритическую ( $p > 0$ ) область. Буквой  $H$  обозначен возникающий при сдвиге неустойчивый цикл, Уст.—устойчивые циклы. Двойные стрелки показывают направление движения в силу амплитудного уравнения изображающей точки  $z$ .

## 5. НЕИЗБЕЖНОСТЬ ГИСТЕРЕЗИСА В ЖЕСТКОМ РЕЖИМЕ

Наиболее ярким (и экспериментально легче всего обнаруживаемым) оказывается явление гистерезиса в жестком режиме колебаний. Это явление вызывается «набуханием» и «сморщиванием» (при изменении параметров) неустойчивого предельного цикла. Сливаясь с охватывающим его устойчивым предельным циклом, он заставляет систему «свалиться» в положение равновесия. Наоборот, сжимаясь в точку, он делает неустойчивым положение равновесия, вынуждая переход системы в колебательный режим.

На графиках, изображающих зависимость  $\dot{z}$  от  $z$  (см. рис. 2–5), жесткому режиму соответствуют два положительных корня. Движение меньшего из них (он дает амплитуду неустойчивого предельного цикла) перераспределяет (рис. 6) области притяжения положения равновесия и колебательного режима.

## 6. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ПОСТРОЕНИЕ СТРУКТУРНОГО ПОРТРЕТА СИСТЕМЫ

Проведенный анализ позволяет указать план проведения серии экспериментов по построению структурного портreta системы (рис. 7). Основная цель — экспериментальное отыскание точки  $O$  максимальной критичности и построение критических линий

$OA$ ,  $OB$  и  $OC$ . Предполагается, конечно, что техника эксперимента обработана настолько, чтобы достаточно уверенно фиксировать экспериментальные параметры  $\alpha$  и  $\beta$ .

Элементарный анализ, на котором нет смысла останавливаться подробнее, позволяет построить серию графиков, показывающих изменение амплитуды колебаний вдоль кривых на плоскости параметров. На рис. 8—12 приведены типичные «экспериментальные» кривые. Принадлежность точки к критической линии  $OC$  проявляется изломом в экспериментальной кривой (рис. 8). По мере приближения точки  $C$  к точке  $O$  излом увеличивается. Мягкий режим становится все более жестким. Максимального значения излом достигает при движении вдоль линии  $O'O''$ , проходящей

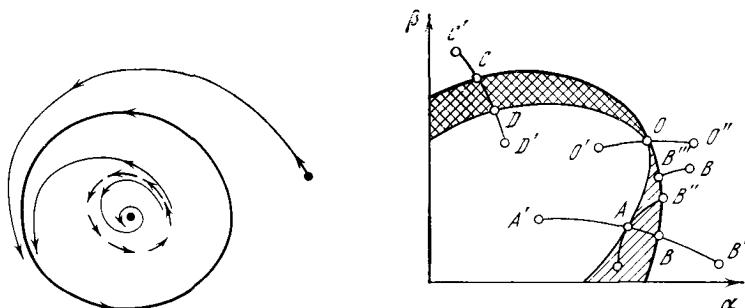


Рис. 6. Фазовый портрет системы с жестким возбуждением

Рис. 7. Различные воздействия на систему, описываемые изменением экспериментальных параметров

Случай  $a < 0$ .  $OC$  — линия мягкого возбуждения колебаний;  $OB$  — линия жесткого возбуждения колебаний;  $OA$  — линия жесткого срыва колебаний

через критическую точку  $O$  (рис. 9). Гистерезис в жестком режиме позволяет построить не только линию  $OB$ , но и линию  $OA$ . Первое экспериментальное «соприкосновение» с явлением гистерезиса оставляет ощущение необратимости, если изменение параметров производить достаточно плавно (рис. 10). Лишь возвращение достаточно далеко назад, за точку  $A$ , восстанавливает состояние равновесия — тоже скачком (рис. 11).

Таким образом, точка  $B$  обнаруживает себя скачкообразным возбуждением колебаний при движении  $A'ABB'$ . Очень существенно, что движение начинается именно в точке  $A'$ . При обратном движении точка  $B$  ничем не выделяется, зато происходит срыв колебаний в точке  $A$ , переход через которую был незаметен при движении  $A' \rightarrow B$ . Общий качественный рецепт экспериментального обнаружения точки  $O$  состоит в том, чтобы мягкий режим стараться сделать более жестким, а жесткий — более мягким.

В заключение полезно указать на возможность инверсных ситуаций. Нормально срыв колебаний в точке  $A$  происходит при

Амплитуда колебаний

Рис. 8. Мягкий режим  
Движение вдоль кривой  $O'OSC'$  на рис. 7

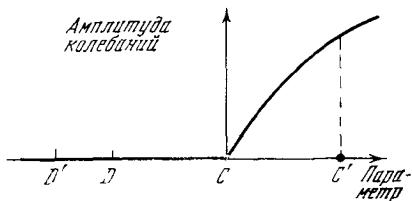


Рис. 9. Граница мягкого и жесткого режимов  
В точке максимальной критичности касательная вертикальна

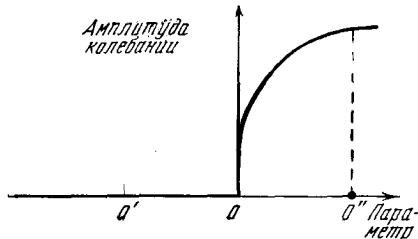


Рис. 10. Возбуждение колебаний в точке  $B$  и «невозможность вернуться к равновесию»

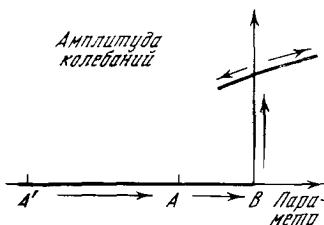


Рис. 11. Полная петля гистерезиса в жестком режиме

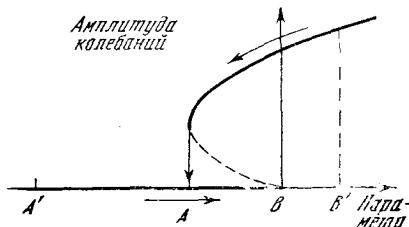
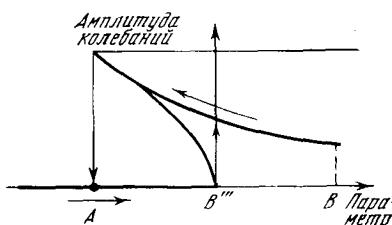


Рис. 12. Срыв колебаний при растущей амплитуде  
Прелельная линия соответствует критической линии  $OA$  на рис. 7



падающей амплитуде. Можно, однако, добиться срыва колебаний при постоянной или даже *растущей* амплитуде.

Для этого необходимо (ясно, что экспериментально это трудная задача) менять параметры вдоль такой кривой  $AB''B$ , которая в плоскости канонических параметров лежит между параболой  $AO$  и касательной  $AB''$ , проведенной к параболе в точке  $A$  (рис. 12). Движению точно по касательной соответствуют сохранение амплитуды и внезапный срыв колебаний в точке  $A$  (см. рис. 12). Однако экспериментальное обнаружение этих инверсных явлений требует поистине ювелирной техники, так как работать приходится в очень малой области  $AB''A$ .

## 7. ОБЩИЕ ЗАМЕЧАНИЯ

Разобранный пример возбуждения колебаний помогает понять общее значение математических моделей. Вывод системы на линию нейтральности оказывается настолько важным событием в ее истории, что строение или происхождение системы оказываются второстепенными «подробностями»: *в критических условиях логика поведения диктует логику строения*. Вдали от кризисной ситуации на первый план выступают специфика системы и особенности функционирования. Однако качественная схема сохраняется полностью и может измениться только при переходе через очередную границу устойчивости.

Качественный скачок сложности (возникновение колебательной степени свободы в нашем примере), происходящий в критической точке, невольно наводит на мысль о важнейшем эволюционном понятии — *ароморфозе* [9]. Тогда медленные количественные изменения между двумя кризисами естественно сопоставляются с *идиоадаптациями*.

Разумеется, прямое отождествление этих понятий было бы вульгаризацией. Однако противоположная крайность — отрижение какого бы то ни было сходства в этих двух рядах понятий — непростительное легкомысление. Самое разумное поэтому при классификации разнообразнейших типов переходов через критические точки искать черты сходства и различия с теорией ароморфоза и иметь в виду построение в будущем простейшей математической модели ароморфоза.

В заключение стоит подчеркнуть, что изучение сложных систем стимулирует постановку задач, весьма непривычную для математика. Если понимать сложность (в самом простом варианте) как число параметров, от которых зависит система, то, чем сложнее система, тем «вырожденнее» ее точка максимальной критичности. Придется, например, изучать стационарные точки, где есть два нулевых корня, три корня — чисто мнимые с двумя резонансными соотношениями между ними и, кроме того, один из коэффициентов (типа  $a$  в нашем примере) канонической формы равен нулю. Математик склонен свысока относиться к таким задачам. Не исключе-

но, однако, что классификация типов кинетики в критических точках неизбежно приведет и к таким «вырожденным» системам. Возможно, что термин «вырожденность» полезно в этих видах заменить термином «сложность».

#### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Колебательные процессы в биологических и химических системах. Труды симпоз. Пущино-на-Оке. М., «Наука», 1967.
2. Молчанов А. М.— В сб.: Колебательные процессы в биологических и химических системах. М., «Наука», 1967, с. 285.
3. Дештеревский В. И. Кинетическая модель мышечного сокращения и ее экспериментальная проверка. Автореф. канд. дисс. М., 1970.
4. Молчанов А. М. Нормальная форма нелинейной системы вблизи критической точки. Препринт № 6, ИПМ-ИБФ, 1969.
5. Ольсон Г. Ф. Динамические аналогии. М., ИЛ, 1947.
6. Боголюбов Н. Н., Митропольский Ю. А. Асимптотические методы в теории нелинейных колебаний, I. М., Гостехиздат, 1955, с. 12.
7. Андронов А. А., Хайкин С. Э. Теория колебаний. М., Физматгиз, 1959.
8. Боголюбов Н. Н., Митропольский Ю. А. Асимптотические методы в теории нелинейных колебаний. II. М., Гостехиздат, 1955, с. 19.
9. Северцов А. Н. Главные направления эволюционного процесса. М.— Л., Биомедгиз, 1934.