ЛЕКЦИЯ №10

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЦИЛЛЯТОРЫ II.
КЛЕТОЧНЫЕ РИТМЫ И ПРОСТРАНСТВЕННО-ВРЕМЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ

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. 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, ритмы дыхания, сердечные сокращения, периодические изменения температуры тела, вплоть до популяционных волн. Регулярное периодическое изменение величин представляет собой один из типов стационарных (неизменных во времени) режимов поведения системы. Режимы, которые устанавливаются с течением времени и в дальнейшем остаются неизменными, называются притягивающими режимами, или **аттракторами**. 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**. На фазовой плоскости притягивающему режиму автоколебаний соответствует замкнутая изолированная фазовая траектория - **предельный цикл**. Незатухающие колебания в таких системах устойчивы, так как отклонения от стационарного колебательного режима затухают. К классу автоколебательных систем относятся колебания в метаболических системах, периодические процессы фотосинтеза, колебания концентрации кальция в клетке, колебания в сердечной мышце, колебания численности животных в популяциях и сообществах.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ РИТМЫ. Многие биологические процессы в природе протекают ритмично, т.е. разные состояния организма чередуются с достаточно четкой периодичностью. Примеры быстрых ритмов – сокращения сердца или дыхательные движения с периодом всего в несколько секунд. У других жизненно важных ритмов, например чередования бодрствования и сна, период составляет около суток. Если биологические ритмы синхронизированы с наступлением приливов и отливов (каждые 12,4 часа) или только одной из этих фаз (каждые 24,8 часа), их называют приливными. У лунных биологических ритмов период соответствует продолжительности лунного месяца, а у годичных – года. Сердечные сокращения и другие формы быстрой ритмичной активности, не коррелирующей с естественными изменениями в окружающей среде, обычно изучаются физиологией и в этой статье рассмотрены не будут.

Биологические ритмы интересны тем, что во многих случаях сохраняются даже при постоянстве условий среды. Такие ритмы называют эндогенными, т.е. «идущими изнутри»: хотя обычно они и коррелируют с ритмичными изменениями внешних условий, например чередованием дня и ночи, их нельзя считать прямой реакцией на эти изменения. Эндогенные биологические ритмы обнаружены у всех организмов, кроме бактерий. Внутренний механизм, поддерживающий эндогенный ритм, т.е. позволяющий организму не только чувствовать течение времени, но и измерять его промежутки, называется биологическими часами.

Работа биологических часов сейчас хорошо изучена, однако внутренние процессы, лежащие в ее основе, остаются загадкой. В 1950-х годах советский химик Б.Белоусов доказал, что даже в однородной смеси некоторые химические реакции могут периодически ускоряться и замедляться. Аналогичным образом, спиртовое брожение в

дрожжевых клетках то активируется, то подавляется с периодичностью ок. 30 секунд. Каким-то образом эти клетки взаимодействуют друг с другом, так что их ритмы синхронизируются и вся дрожжевая суспензия дважды в минуту «пульсирует».

Считается, что такова природа всех биологических часов: химические реакции в каждой клетке организма протекают ритмично, клетки «подстраиваются» друг под друга, т.е. синхронизируют свою работу, и в результате пульсируют одновременно. Эти синхронизированные действия можно сравнить с периодическими колебаниями часового маятника.

Циркадианные ритмы. Большой интерес представляют биологические ритмы с периодом около суток. Они так и называются – околосуточными, циркадианными или циркадными – от лат. circa – около и dies – день.

Биологические процессы с циркадианной периодичностью весьма разнообразны. Например, три вида светящихся грибов усиливают и ослабляют свое свечение каждые 24 часа, даже если искусственно держать их при постоянном свете или в полной темноте. Ежесуточно изменяется свечение одноклеточной морской водоросли *Gonyaulax*. У высших растений в циркадианном ритме протекают различные метаболические процессы, в частности фотосинтез и дыхание. У черенков лимона с 24-часовой периодичностью колеблется интенсивность транспирации. Особенно наглядные примеры – ежесуточные движения листьев и раскрывания-закрывания цветков.

Разнообразные циркадианные ритмы известны и у животных. Примером может служить близкое к актиниям кишечнополостное – морское перо (*Cavernularia obesa*), представляющее собой колонию из множества крошечных полипов. Морское перо живет на песчаном мелководье, втягиваясь в песок днем и разворачиваясь по ночам, чтобы питаться фитопланктоном. Этот ритм сохраняется в лаборатории при неизменных условиях освещения.

Четко работают биологические часы у насекомых. Например, пчелы знают, когда раскрываются определенные цветки, и навещают их ежедневно в одно и то же время. Пчелы также быстро усваивают, в какое время им выставляют на пасеке сахарный сироп.

У человека не только сон, но и многие другие функции подчинены суточному ритму. Примеры тому – повышение и понижение кровяного давления и выделения калия и натрия почками, колебания времени рефлекса, потливости ладоней и т.д. Особенно заметны изменения температуры тела: ночью она примерно на 1° С ниже, чем днем. Биологические ритмы у человека формируются постепенно в ходе индивидуального развития. У новорожденного они довольно неустойчивы – периоды сна, питания и т.д. чередуются бессистемно. Регулярная смена периодов сна и бодрствования на основе 24–25 часового цикла начинает происходить только с 15-недельного возраста.

Корреляция и «настройка». Хотя биологические ритмы и эндогенны, они соответствуют изменениям внешних условий, в частности смене дня и ночи. Эта корреляция обусловлена т.н. «захватыванием». Например, циркадианные движения листьев у растений сохраняются в полной темноте лишь несколько суток, хотя другие цикличные процессы могут продолжать повторяться сотни раз несмотря на постоянство внешних условий. Когда выдерживаемые в темноте листья фасоли, наконец, прекратили расправляться и опускаться, достаточно короткой вспышки света, чтобы этот ритм восстановился и продержался еще несколько суток. У циркадианных ритмов животных и растений времязадающим стимулом обычно служит изменение освещенности – на

рассвете и вечером. Если такой сигнал повторяется периодически и с частотой, близкой к свойственной данному эндогенному ритму, происходит точная синхронизация внутренних процессов организма с внешними условиями. Биологические часы «захватываются» окружающей периодичностью.

Изменяя наружный ритм по фазе, например включая свет на ночь и поддерживая днем темноту, можно «перевести» биологические часы так же, как обычные, хотя такая перестройка требует некоторого времени. Когда человек переезжает в другой часовой пояс, его ритм сна-бодрствования меняется со скоростью два-три часа в сутки, т.е. к разнице в 6 часов он приспосабливается только через два-три дня.

В определенных пределах можно перенастроить биологические часы и на цикл, отличающийся от 24 часов, т.е. заставить их идти с другой скоростью. Например, у людей, долгое время живших в пещерах с искусственным чередованием светлых и темных периодов, сумма которых существенно отличалась от 24 часов, ритм сна и других циркадианных функций подстраивался к новой продолжительности «суток», составлявшей от 22 до 27 часов, однако сильнее изменить его было уже невозможно. То же самое относится и к другим высшим организмам, хотя многие растения могут приспосабливаться к «суткам», продолжительность которых составляет целую часть обычных, например 12 или 8 часов.

Приливные и лунные ритмы. У прибрежных морских животных часто наблюдаются приливные ритмы, т.е. периодические изменения активности, синхронизированные с подъемом и спадом воды. Приливы обусловлены лунным притяжением, и в большинстве регионов планеты происходит два прилива и два отлива в течение лунных суток (периода времени между двумя последовательными восходами Луны.) Поскольку Луна движется вокруг Земли в том же направлении, что и наша планета вокруг собственной оси, лунные сутки примерно на 50 минут длиннее солнечных, т.е. приливы наступают каждые 12,4 часа. Такой же период у приливных ритмов. Например, рак-отшельник прячется от света в отлив и выходит из тени в прилив; с наступлением прилива устрицы приоткрывают свои раковины, разворачивают щупальцы актинии и т.п. Многие животные, в том числе некоторые рыбы, в прилив потребляют больше кислорода. С подъемом и спадом воды синхронизированы изменения окраски манящих крабов.

Многие приливные ритмы сохраняются, иногда в течение нескольких недель, даже если держать животных в аквариуме. Значит, по сути своей они эндогенные, хотя в природе «захватываются» и подкрепляются изменениями во внешней среде.

У некоторых морских животных размножение коррелирует с фазами Луны и происходит обычно один раз (реже – дважды) на протяжении лунного месяца. Польза такой периодичности для вида очевидна: если яйца и сперма выбрасываются в воду всеми особями одновременно, шансы на оплодотворение достаточно высоки. Этот ритм эндогенный и, как считается, задается «пересечением» 24-часового циркадианного ритма с приливным, период которого 12,4 или 24,8 часа. Такое «пересечение» (совпадение) происходят с интервалами 14–15 и 29–30 суток, что соответствует лунному циклу.

Лучше всего известен и, вероятно, наиболее заметен среди приливных и лунных ритмов тот, что связан с размножением груниона – морской рыбы, мечущей икру на пляжах Калифорнии. В течение каждого лунного месяца наблюдаются два особенно высоких – сизигийных – прилива, когда Луна находится на одной оси с Землей и Солнцем (между ними или с противоположной от светила стороны). Во время такого прилива грунион нерестится, закапывая икринки в песок у самого края воды. В течение двух

недель они развиваются практически на суше, куда не могут добраться морские хищники. В следующий сизигийный прилив, когда вода покрывает буквально нашпигованный ими песок, из всех икринок за несколько секунд вылупляются мальки, тут же уплывающие в море. Очевидно, что такая стратегия размножения возможна, только если взрослые грунионы чувствуют время наступления сизигийных приливов.

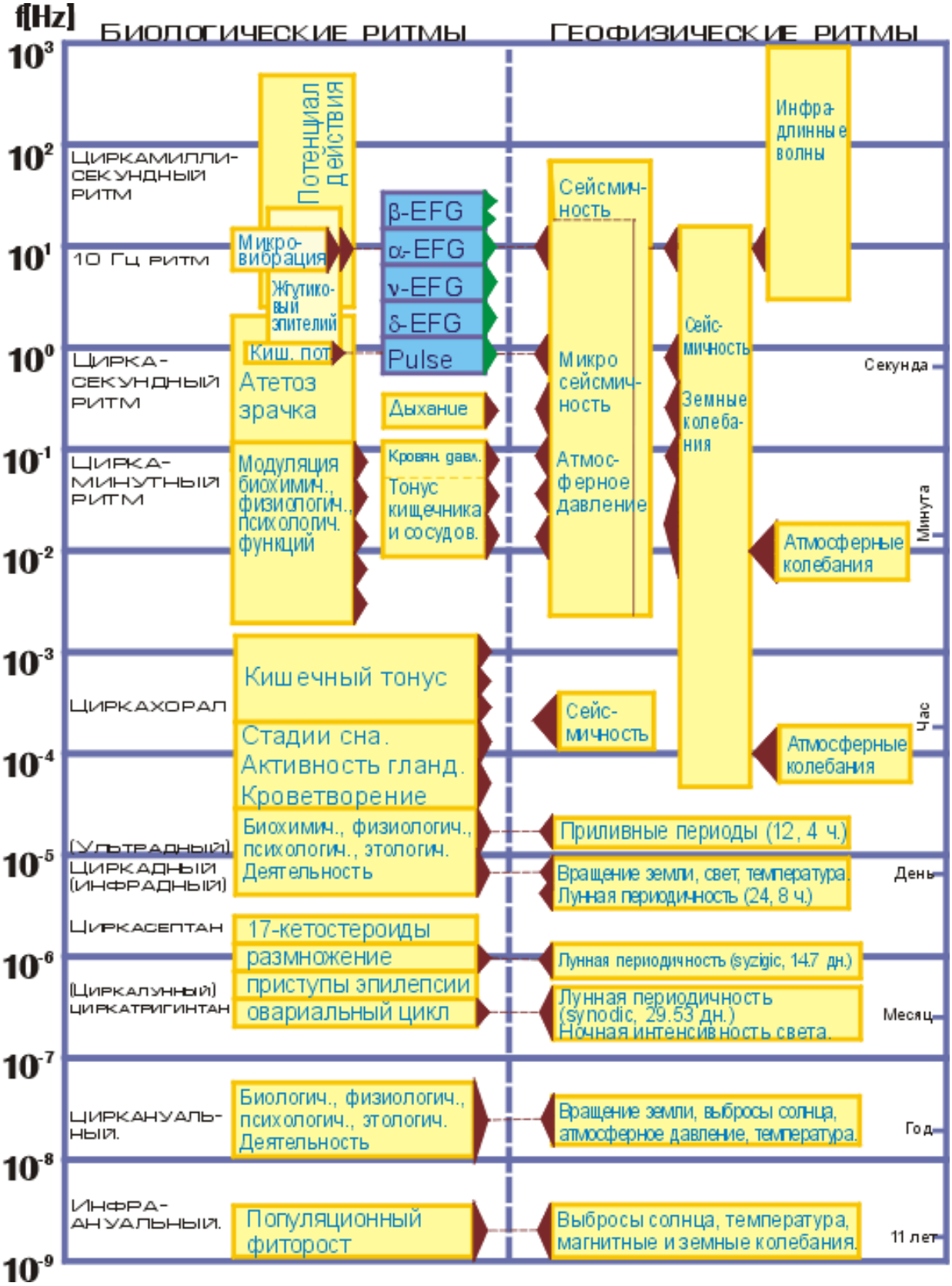
Менструальный цикл у женщин длится четыре недели, хотя не обязательно синхронизирован с фазами луны. Тем не менее, как показывают эксперименты, и в этом случае можно говорить о лунном ритме. Сроки менструаций легко сдвинуть, использовав, например, специальную программу искусственного освещения; однако они будут наступать с периодичностью, очень близкой к 29,5 суток, т.е. к лунному месяцу.

Низкочастотные ритмы. Биологические ритмы с периодами, намного превышающими один месяц, трудно объяснить на основе биохимических флуктуаций, которыми, вероятно, обусловлены ритмы циркадианные, и механизм их пока неизвестен. Среди таких ритмов наиболее очевидны годичные. Если деревья умеренного пояса пересадить в тропики, они некоторое время будут сохранять цикличность цветения, сбрасывания листьев и периода покоя. Рано или поздно эта ритмичность нарушится, продолжительность фаз цикла будет все более неопределенной и в конечном итоге исчезнет синхронизация биологических циклов не только разных экземпляров одного и того же вида, но даже разных ветвей одного дерева.

В тропических областях, где условия среды практически постоянны в течение всего года, местным растениям и животным часто свойственны долговременные биологические ритмы с периодом, отличным от 12 месяцев. Например, цветение может наступать каждые 8 или 18 месяцев. По-видимому, годичный ритм – это адаптация к условиям умеренной зоны.

Биологические ритмы имеют очевидное значение для медицины. Хорошо известно, например, что восприимчивость организма к различным вредным воздействиям колеблется в зависимости от времени суток. В опытах по введению мышам бактериального токсина показано, что в полночь его смертельная доза выше, чем в полдень. Аналогичным образом изменяется чувствительность этих животных к алкоголю и рентгеновскому облучению. Восприимчивость человека тоже колеблется, однако в противофазе: его организм беззащитнее всего в полночь. Ночью смертность прооперированных больных втрое выше, чем днем. Это коррелирует с колебаниями температуры тела, которая у человека максимальна днем, а у мышей – ночью.

Такие наблюдения наводят на мысль, что лечебные процедуры следует согласовывать с ходом биологических часов, и определенные успехи здесь уже достигнуты. Трудность в том, что биологические ритмы человека, особенно больного, пока недостаточно исследованы. Известно, что при многих заболеваниях – от рака до эпилепсии – они нарушаются; яркий тому пример – непредсказуемые колебания температуры тела у больных. Пока биологические ритмы и их изменения как следует не изучены, использовать их на практике, очевидно, нельзя. К этому стоит добавить, что в некоторых случаях десинхронизация биологических ритмов может быть не только симптомом болезни, но и одной из ее причин.


f[Hz]
БИОЛОГИЧЕСКИЕ РИТМЫ
ГЕОФИЗИЧЕСКИЕ РИТМЫ
10³
10²
10¹
10⁰
10⁻¹
10⁻²
10⁻³
10⁻⁴
10⁻⁵
10⁻⁶
10⁻⁷
10⁻⁸
10⁻⁹
ЦИРКАМИЛЛИ-СЕКУНДНЫЙ РИТМ
10 Гц ритм
ЦИРКА-СЕКУНДНЫЙ РИТМ
ЦИРКА-МИНУТНЫЙ РИТМ
ЦИРКАХОРАЛ
(Ультрадный)
ЦИРКАДНЫЙ (ИНФРАДНЫЙ)
ЦИРКАСЕПТАН
(Циркалунный)
ЦИРКАТРИГИНТАН
ЦИРКАНУАЛЬНЫЙ
ИНФРА-АНУАЛЬНЫЙ
Потенциал действия
Микро-вибрация
Жгутиковый эпителий
Киш. пот
Атетоз зрачка
Модуляция биохимич., физиологич., психологич. функций
Кишечный тонус
Стадии сна. Активность гланд. Кроветворение
Биохимич., физиологич., психологич., этологич. Деятельность
17-кетостероиды
размножение
приступы эпилепсии
овариальный цикл
Биологич., физиологич., психологич., этологич. Деятельность
Популяционный фиторост
β-EFG
α-EFG
ν-EFG
δ-EFG
Pulse
Дыхание
Кровян. давл.
Тонус кищечника и сосудов.
Сейсмичность
Микро сейсмичность
Атмосферное давление
Сейсмичность
Сейсмичность
Земные колебания
Инфра-длинные волны
Атмосферные колебания
Атмосферные колебания
Приливные периоды (12, 4 ч.)
Вращение земли, свет, температура. Лунная периодичность (24, 8 ч.)
Лунная периодичность (syzigic, 14.7 дн.)
Лунная периодичность (synodic, 29.53 дн.) Ночная интенсивность света.
Вращение земли, выбросы солнца, атмосферное давление, температура.
Выбросы солнца, температура, магнитные и земные колебания.
Секунда
Минута
Час
День
Месяц
Год
11 лет

Три биоритма

Человек со дня рождения находится в трех биологических ритмах: физическом, эмоциональном и интеллектуальном. Это не зависит ни от расы, ни от национальности человека, ни от каких либо других факторов.

- Физический цикл равен 23 дням. Он определяет энергию человека, его силу, выносливость, координацию движения.
- Эмоциональный цикл равен 28 дням и обусловливает состояние нервной системы и настроение.
- Интеллектуальный цикл (33 дня) определяет творческую способность личности.

Любой из циклов состоит из двух полупериодов, положительного и отрицательного.

- В течение первой половины физического цикла человек энергичен и достигает лучших результатов в своей деятельности; во второй половине цикла энергичность уступает лености.
- В первой половине эмоционального цикла человек весел, агрессивен, оптимистичен, переоценивает свои возможности, во второй половине - раздражителен, легко возбудим, недооценивает свои возможности, пессимистичен, все критически анализирует.
- Первая половина интеллектуального цикла характеризуется творческой активностью, человеку сопутствуют удача и успех; во второй половине происходит творческий спад.

Внутриклеточные колебания кальция

Во многих типах живых клеток наблюдаются колебания внутриклеточной концентрации кальция, период которых может варьировать от **0,5** до **10** мин. Простейшая схема процессов, приводящих к гармонально обусловленным колебаниям кальция, основой которых служит процессе кальций индуцированного выхода кальция из клетки, приведена на **рис. 9**. Такие колебания впервые наблюдались **Эндо с соавторами (1970)** на клетках скелетных мышц, **Фабиато (1975)** на клетках саркоплазматического ретикулума сердца быка, и позднее - многими другими исследователями.

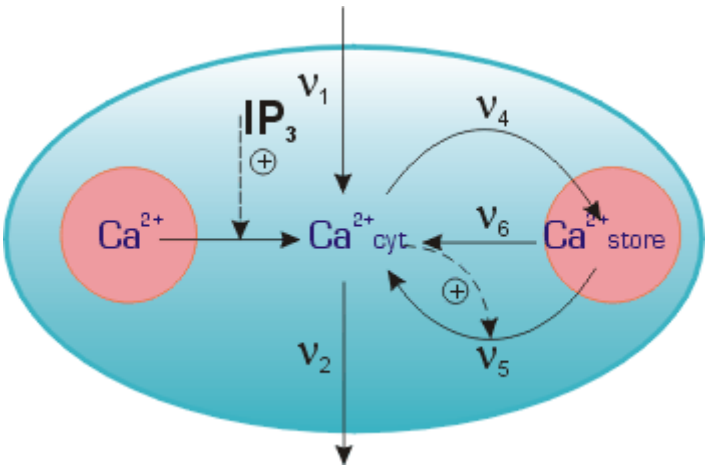


Рис. 9. Схема процессов, приводящих к внутриклеточным колебаниям кальция (**Dupont, Goldbeter, 1983**). **IP_3** - рецептор, стимулирующий колебания.

Схема и модель процессов, предложена и описана **Dupont and Goldbetter (1989, 1994)**. Рассматриваются приток и отток кальция в клетку через плазматическую мембрану (константы скоростей $\boldsymbol{v_1}$ и $\boldsymbol{v_2}$, соответственно); гормонально активируемое освобождение кальция из пула (скорость $\boldsymbol{v_3}$); активный транспорт цитозольного кальция в пул, ($\boldsymbol{v_4}$), освобождение кальция из пула, активируемое цитозольным кальцием ($\boldsymbol{v_5}$); свободный отток кальция из пула в цитозоль ($\boldsymbol{v_6}$). Редуцированная модель состоит из двух дифференциальных уравнений

$$dS_1/dt = v_1 - v_2 + v_3 - v_4 + v_5 + v_6, \;\; dS_2/dt = v_4 - v_5 - v_6 \qquad (1)$$

Здесь $\boldsymbol{S_1}$ - концентрация кальция в цитозоле, $\boldsymbol{S_2}$ - концентрация кальция в гормонально чувствительном пуле. Выражения для величин скоростей были предложены **Simogyi, Stuckin (1991)**:

$$v_2 = k_2 S_1; \; v_4 = k_4 S_1; \; v_5 = \frac{k_5 S_2 S_1^{nH}}{K_{0,5}^{nH} + S_1^{nH}}; \; v_6 = k_6 S_2 \qquad (2)$$

Модель предсказывает колебания концентрации кальция во времени, по форме близкие к экспериментальным (**рис. 10**)

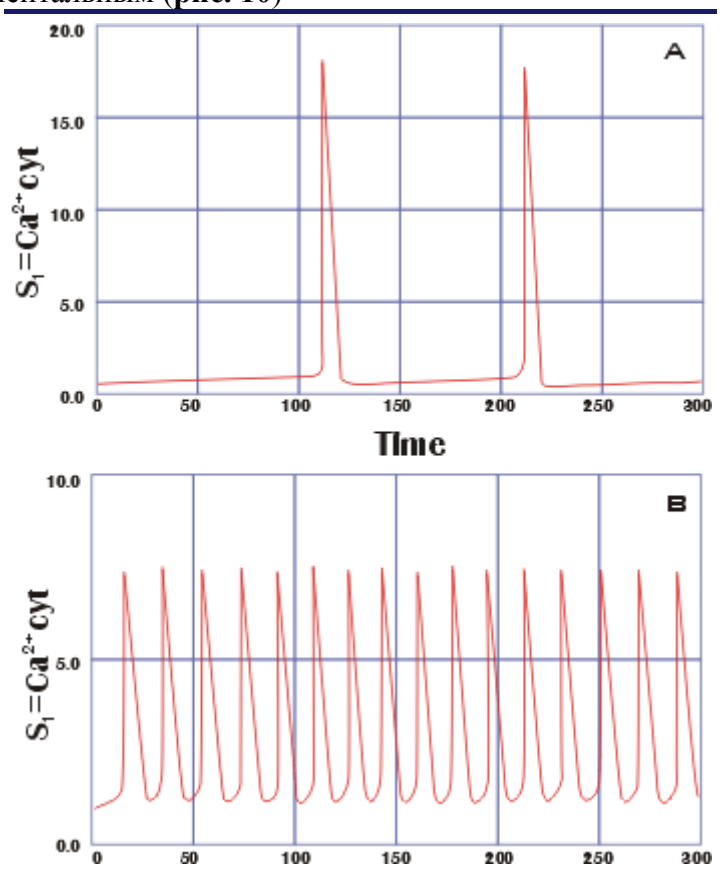


Рис. 10. Модель внутриклеточных колебаний кальция. Кинетика концентрации Са при разных значениях параметров (**Dupont, Goldbeter, 1983**).

Клеточные циклы

В процессе жизненного цикла клетка удваивает свое содержимое и делится на две. В организме млекопитающего для поддержания жизни производятся ежесекундно миллионы новых клеток. Нарушение регуляции пролиферации клеток проявляется как онкологическое заболевание. Этим вызван большой интерес к изучению и моделированию механизмов регуляции клеточного деления.

Клеточный цикл состоит из двух периодов:

1. **Митоз (М-фаза)** включает разделение предварительно удвоенного ядерного материала, деление ядра и деление самой клетки - цитокинез и занимает около часа.
2. Значительно более длительный период между двумя митозами занимает **интерфаза**, включающая стадию роста $\mathbf{G_1}$, фазу репликации ДНК (**S**), фазу подготовки к делению $\mathbf{G_2}$.

Клеточный цикл регулируется генами и белками-ферментами двух основных классов. Циклин-зависимые протеин-киназы (**Cdk**) индуцируют последовательность процессов путем фосфорилирования отдельных белков. Циклины, которые синтезируются и деградируют при каждом новом цикле деления, связываются с молекулами **Cdk** и контролируют их способность к фосфорилированию, без циклина **Cdk** не активны. Количество этих молекул-регуляторов различно в разного вида клетках. В делении дрожжевой клетки основные роли играют один **Cdk** и девять циклинов, которые образуют девять разных **циклин-Cdk комплексов**. У гораздо более сложно организованных млекопитающих изучено шесть **Cdk** и полтора десятка циклинов. Контроль выхода клетки из $\mathbf{G_1}$, и $\mathbf{G_2}$ фаз осуществляют промотор-фактор **S-фазы** (**SPF**) и промотор-фактор **М-фазы** (**MPF**), представляющие собой гетеродимеры. Существует особая контрольная точка клеточного цикла (**Start**), с которой заканчивается рост ($\mathbf{G_1}$ **фаза**) и начинается процесс синтеза ДНК.

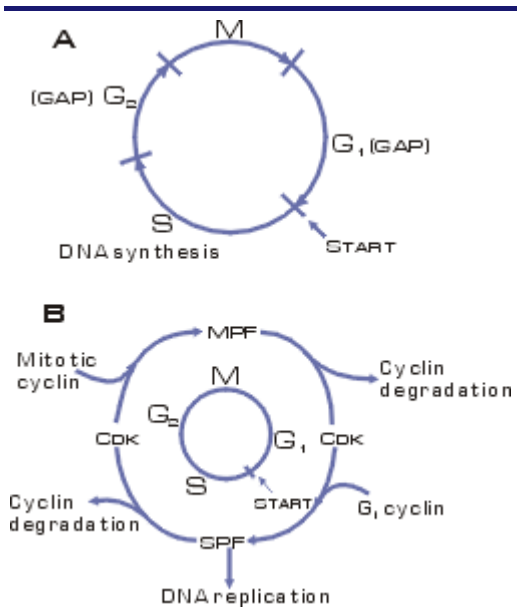


Рис. 11. Схема клеточного цикла.

Простая модель процесса предложена Тайсоном (**Tyson, 1995**). Постулируется существование **фактора транскрипции SBF**, который может быть в активной $\mathbf{S_a}$ и пассивной $\mathbf{S_i}$ форме. Он переходит в активную форму под действием циклина **Cln** (**N**) и **Start-киназы** (**Cdc28-Cln3**) (**A**) и инактивируется другим веществом (**E**). Циклин продуцируется путем активации **SBF** и деградирует. **SBF** активируется **Chu** и **Start-киназой** и инактивируется фосфатазой. Безразмерная модель процессов имеет вид:

$$\frac{dn}{d\tau} = \frac{s}{k_s + s} - n,$$
$$\frac{ds}{d\tau} = (\alpha + \lambda n)\frac{1-s}{k_i + 1 - s} - \mu\frac{s}{k_0 + s} \qquad (3)$$

Модель имеет одно или три стационарных решения (два устойчивых) в зависимости от значений параметров, и при увеличении параметра **a** (в процессе роста клетки) описывает переключение системы из $\mathbf{G_1}$ в **S** фазу.

Добавление двух уравнений сходного вида позволяет описать также переключение из $\mathbf{G_2}$ в фазу митоза **M**. Полная модель, учитывающая и другие регуляторные ферменты в фосфорилированной и дефосфорилированной форме содержит 9 нелинейных уравнений (**Novak, Tyson 1993**) и хорошо описывает кинетику деления ооцитов Xenopus. При соответствующем подборе параметров она применима к описанию деления других типов клеток. Большое количество работ было посвящено попыткам моделирования периодического воздействия на клеточный цикл с целью оптимизации параметров рентгено- радио- или хемотерапии при воздействии на клетки онкологических опухолей.

В современной литературе по математической биологии рассмотрены тысячи 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.

Внутриклеточные колебания задают эндогенные биологические ритмы (биологические часы), которые свойственны всем живым системам. Именно они определяют периодичность деления клеток, отмеряют время рождения и смерти живых организмов. Модели колебательных систем типа (1)–(3) используются в ферментативном катализе, теории иммунитета, в теории трансмембранного ионного переноса, микробиологии и биотехнологии.

Пространственно-временная самоорганизация биологических систем

Все биологические системы: биологические макромолекулы, клетки, ткани, сообщества организмов - являются активными распределенными системами. Превращение веществ и трансформация энергии в них происходит в отдельных элементарных объемах, связанных между собой переносом вещества, диффузионным или направленным под действием внешних сил, или с помощью специальных адаптационных механизмов, присущих живым организмам. Каждый элементарный объем является открытой по массе и веществу системой, далекой от термодинамического равновесия, причем богатые энергией вещества или другие источники энергии распределены в пространстве и связаны между собой потоками вещества и энергии. В таких системах возможно распространение импульсов и волн возбуждения, образование стационарных пространственно неоднородных распределений веществ и другие явления самоорганизации, которые получили название автоволновых процессов.

Наиболее хорошо изучены процессы в возбудимых мембранах нервного волокна: нервные импульсы, волны в нейронных сетях мозга, волны возбуждения в мышцах. Волны электрических потенциалов распространяются по волокнам сердечной мышцы. Патологические состояния в виде аритмии и фибрилляции определяются здесь возникновением автономных источников волн - ревербераторов. Другие типы автоволновых процессов проявляются в процессах морфогенеза при дифференцировке тканей. Локальными реакционными элементами таких систем являются генетические системы биосинтеза белка, а процессы переноса осуществляются системами активного трансмембранного транспорта. В сообществах некоторых организмов (коллективных амеб) взаимодействие клеток осуществляется посредством выделения веществ-аттрактантов (циклическая АМФ). Взаимное движение клеток к источнику сигналов и их агрегация

носят волновой характер. Автоволновые процессы лежат также в основе движений в стенках каналов кровеносных сосудов, сокращений стенок кишечника и других отделов желудочно-кишечного тракта, механических перемещений клеток на плоской поверхности и других процессов.

Стремление к росту и размножению ведет к распространению в пространстве, занятию нового ареала, экспансии живых организмов. Жизнь распространяется так же как пламя по степи во время степного пожара. Эта метафора отражает тот факт, что пожар (в одномерном случае - распространение пламени по бикфордову шнуру) описывается с помощью той же базовой модели, что и распространение вида. Знаменитая в теории горения модель независимо была предложена Фишером (**Fisher, 1937**) и российскими математиками **Петровским, Колмогоровым, Пискуновым. в 1937 г.** именно в биологической постановке как модель распространения доминирующего вида в пространстве. Все три автора этой работы являются крупнейшими российскими математиками:

- **Академик Иван Георгиевич Петровский (1901-1973)** - автор фундаментальных трудов по теории дифференциальных уравнений, алгебре, геометрии, математической физике, в течение более 20 лет был ректором Московского Государственного университета им. М.В. Ломоносова. (**1951-1973**).
- **Андрей Николаевич Колмогоров** – глава российской математической школы по теории вероятностей и теории функций, автор фундаментальных трудов по математической логике, топологии, теории дифференциальных уравнений, теории информации, организатор школьного и университетского математического образования, написал несколько работ, в основу которых положены биологические постановки.

Рассмотрим постановку задачи о распространении вида в активной - богатой энергией (пищей) среде. Пусть в любой точке прямой $r > 0$ размножение вида описывается функцией $f(x) = x(1-x)$. В начальный момент времени вся область слева от нуля занята видом **x**, концентрация которого близка к единице. Справа от нуля - пустая территория. В момент времени $t = 0$ вид начинает распространяться (диффундировать) вправо с константой диффузии ***D***. Процесс описывается уравнением:

$$\frac{\partial x}{\partial t} = f(x) + D\frac{\partial^2 x}{\partial r^2} \tag{4}$$

При $t > 0$ в такой системе начинает распространяться волна концентраций в область **r > 0**, которая является результатом двух процессов: случайного перемещения особей (диффузии частиц) и размножения, описываемого функцией $f(x)$. С течением времени фронт волны перемещается вправо, причем его форма приближается к определенной предельной форме. Скорость перемещения волны определяется коэффициентом диффузии и формой функции $f(x)$, и для функции $f(x)$, равной нулю при $x = 0$ и $x = 1$ и положительной в промежуточных точках, выражается простой формулой: $l = 2\left[Df'(0)\right]^{1/2}$.

Изучение пространственного перемещения в модели хищник-жертва показывает, что в такой системе в случае неограниченного пространства будут распространяться волны "бегства и погони", а в ограниченном пространстве установятся стационарные пространственно неоднородные структуры (**диссипативные структуры**), или **автоволны**, в зависимости от параметров системы.

Автоволны и диссипативные структуры

Нелинейное взаимодействие компонентов системы в сочетании с процессами переноса приводит к сложным пространственно-временным режимам поведения

компонентов системы. Первая модель такого взаимодействия была изучена **Тьюрингом в работе "Химические основы морфогенеза"**. **Алан М. Тьюринг (1912-1954)** английский математик и логик, прославился своими работами по компьютерной логике и теории автоматов. В 1952 г. он опубликовал первую часть исследования, посвященного математической теории образования структур в первоначально однородной системе, где одновременно проходят химические реакции, в том числе автокаталитические процессы, сопровождаемые потреблением энергии, и пассивные процессы переноса - диффузия. Работа Тьюринга стала классической, ее идеи легли в основу современной теории нелинейных систем, теории самоорганизации и синергетики. Рассматривается система уравнений:

$$\begin{aligned} \frac{\partial x}{\partial t} &= P(x,y) + D_x \frac{\partial^2 x}{\partial r^2} \\ \frac{\partial y}{\partial t} &= Q(x,y) + D_y \frac{\partial^2 y}{\partial r^2} \end{aligned} \qquad (5)$$

Уравнения такого типа называются **уравнениями "реакция-диффузия"**. В линейных системах диффузия - процесс, который приводит к выравниванию концентраций во всем реакционном объеме. Однако в случае нелинейного взаимодействия переменных **x** и **y**, в системе может возникать неустойчивость гомогенного стационарного состояния и образуются сложные пространственно-временные режимы типа **автоволн** или **диссипативных структур** - стационарных во времени и неоднородных по пространству распределений концентраций, поддержание которых происходит за счет диссипации энергии системы. Условием возникновения структур в таких системах является различие коэффициентов диффузии реагентов, а именно, наличие близкодействующего "активатора" с малым коэффициентом диффузии и дальнодействующего "ингибитора" с большим коэффициентом диффузии.

Модели морфогенеза

Детализация моделей типа (4)–(5) позволила описать процессы распространения волн в сердечной мышце, образование пятен планктона в океане (**Malchow, Медвинский**), модели образования стационарных во времени и неоднородных в пространстве структур **"pattern formation"**, в том числе модели окраски шкур животных, подробно описаны в монографиях Окраски типа "шкуры леопарда" образуется в системе реакция-диффузия, локальное взаимодействие которой описывается механизмами, подобными **механизмам Жакоба и Моно** (**Модель Чернавского**). Широко известна модель, описывающая дифференциировку клеток гидры (**Girer, Mainhardt, 1972**). Локальная безразмерная модель имеет вид:

$$\begin{aligned} \frac{du}{dt} &= a - bu + \frac{u^2}{v\left(1+Ku^2\right)} = f(u,v), \\ \frac{dv}{dt} &= u^2 - v = g(u,v) \end{aligned} \qquad (6)$$

где **a**, **b**, **K** - константы. Модель описывает автокаталитическую продукцию активатора *u* - член $u^2 \big/ v\left(1+Ku^2\right)$ - с учетом насыщения до величины $1/Kv$ при больших *u*. Ингибитор *v* активируется с увеличением *u* в соответствии со вторым уравнением, но ингибирует производство активатора.

В работах Марри для описания окраски шкур животных используется модель, локальная версия которой предложена **Thomas (1976)**, обладающая близкими свойствами:

$$\frac{\partial u}{\partial t} = \gamma f(u,v) + \nabla^2 u, \frac{\partial v}{\partial t} = \gamma g(u,v) + d\nabla^2 v,$$
$$f(u,v) = \alpha - u - h(u,v), g(u,v) = \alpha(b - v) - h(u,v), \quad (7)$$
$$h(u,v) = \frac{\rho uv}{1 + u + Ku^2}$$

Здесь **a**, **b**, **a**, **r** - положительные параметры. Отношение коэффициентов диффузии **d** больше единицы, что является условием диффузионной неустойчивости. Фактор **g** определяет размер домена при периодической окраске.

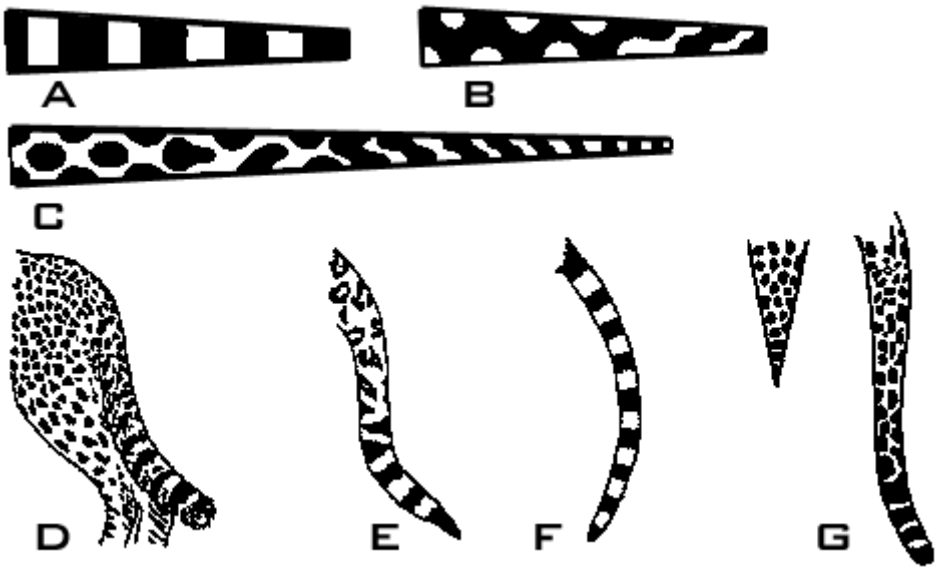


Рис. 12. Примеры результатов моделирования (***a*** - ***c***) и натуральной окраски (***d*** - ***g***) хвоста ягуара (**J. D. Marry. Mathematical Biology, 768 P, Springer, 1993**).

Более реалистичные модели, учитывающие механохимические взаимодействия, рассмотрены в работах Л. В. Белоусова и Б. Н. Белинцева.

Литература

1. http://www.dmb.biophys.msu.ru
2. Д.Марри "Нелинейные дифференциальные уравнения в биологии. Лекции о моделях", М., Мир, 1983
3. *Романовский Ю.М., Степанова Н.В., Чернавский Д.С.* Математическая биофизика.
4. Б. Н. Белинцев. "Физические основы биологического формообразования". М., 1991