

УДК 577.3

А. В. Колесников, асист., **Л. М. Карпов**, д-р біол. наук, проф., зав. кафедрою

Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова,
кафедра фізіології людини і тварин
вул. Дворянська, 2, Одеса, 65026, Україна

МЕТОДИ ДЕКОМПОЗИЦІЇ ДЛЯ АНАЛІЗУ ДИНАМІЧНИХ ЯВИЩ У МОДЕЛЯХ БІОСИСТЕМ

Розглядається характер динамічних процесів у моделях біосистем на підставі поділу (декомпозиції) їх на дві складові, одна з яких описує динамічну змінність властивостей біосистем, а друга — процес входження в сталий режим. Показано, що це можливо здійснити такими засобами: виділити потенційну й узагальнено консервативну складову для детермінованого й стохастичного варіанту при малих флуктуаціях, застосувати розбивку на циркуляційну й потенційну складову. Для двох варіантів вдалося вказати можливість послідовної декомпозиції. Обговорюється значення цього підходу для моделювання біосистем. Розглядається гіпотеза роздільного керування, відповідно до якої істотною виявляється структура процесів в цілій біосистемі відповідно до розглянутих правил декомпозиції. Обговорюється можливість застосування цієї гіпотези до моделювання систем вторинних посередників.

Ключові слова: моделювання, біосистеми, декомпозиція, флуктуації, керування.

Однією з характерних рис біологічних систем є поєднання дисипативних властивостей, яким при динамічному розгляді відповідає тенденція входження в сталий режим (стаціонарний, коливальний та ін.), тісно пов'язаний зі станом гомеостазу, і широка різноманітність станів і режимів для тих ступенів свободи, які із установами гомеостазу безпосередньо не зв'язані [1]. Поєднання стійкості та динамізму — одна із центральних властивостей біосистем, що завжди привертало увагу дослідників [2].

Математичний опис цього поєднання може бути заснований на методі декомпозиції, що дозволяє розглянути динамічний процес як суму, один доданок якої добре описує дисипативні й гомеостатичні властивості, а другий — мінливість властивостей біосистем у часі. Декомпозиції піддаються як детерміністичні, так і стохастичні моделі біосистем.

У зв'язку із сказаним, метою нашого дослідження є спроба проаналізувати можливості методу декомпозиції для аналізу процесів у біосистемах.

Результати і їх обговорення

Нехай відповідна модель задана n -мірною диференціальною системою виду (1)

$$\frac{dq_i}{dt} = Q_i(q_1, \dots, q_i, \dots, q_n) \quad (1)$$

Більша частина біологічних моделей побудовано так, що теорема існування й єдиності рішення задовольняється автоматично. Припустимо, що системі відповідає безперервне разом зі своїми похідними векторне поле. Для декомпозиції скористаємося фактом можливості розкладання такого поля на потенційну $K(q)$ і нелінійну узагальнено-консервативну $R(q)$ складову (2). Подібна схема декомпозиції реалізована в роботах [3,4]. Тут застосовані векторні позначення.

$$Q(q) = K(q) + R(q) \quad (2)$$

Відповідно до визначення, перша являє собою силу (тут аналогія з механікою), розглянуту як антиградієнт деякого потенціалу (3):

$$K = -\text{grad}\Pi(q) \quad (3)$$

Узагальнено-консервативні сили ортогональні потенційним (4)

$$\sum_i \frac{\partial \Pi(q)}{\partial q_i} R_i = 0 \quad (4)$$

З (2) і (3) маємо (5):

$$R_i = Q_i + \frac{\partial \Pi(q)}{\partial q_i} \quad (5)$$

Підставляючи (5) в (4) знаходимо рівняння для потенціалу $\Pi(q)$ (6):

$$\sum_i \frac{\partial \Pi(q)}{\partial q_i} \left(Q_i + \frac{\partial \Pi(q)}{\partial q_i} \right) = 0 \quad (6)$$

Рівняння (6) можна записати так:

$$\sum_i \frac{\partial \Pi(q)}{\partial q_i} Q_i + \left(\frac{\partial \Pi(q)}{\partial q_i} \right)^2 = 0 \quad (7)$$

Якщо (7) вдається вирішити, то вихідні доданки в (2) відновлюються з (3):

$$K(q) = -\text{grad}\Pi(q)$$

$$R(q) = Q(q) - K(q) \quad (8)$$

Розглянемо вивід аналогічного розкладення для стохастичного випадку, узагальнивши [4]. Стохастичний процес може виникнути при побудові математичних моделей біосистем в наступних випадках:

1. У математичній моделі розглядається тільки фіксований рівень організації біологічного об'єкта. Взаємодія з іншими рівнями організації (наприклад, молекулярним) може мати стохастичний характер, що часто розглядається як дифузійний процес.

2. "Горизонтальний" поділ. Вплив частини біосистеми з того самого рівня розглядається як випадковий. Цей спосіб розгляду особливо ефективний у складних системах.

3. Стохастичний процес може імітуватися складними детерміністичними режимами з перемішуванням (хаотичними).

Внаслідок дії однієї з перерахованих вище причин при біологічному моделюванні виникає необхідність розгляду систем виду (9):

$$\begin{aligned} \frac{\partial P(q, t)}{\partial t} = & - \frac{\partial}{\partial q_i} Q_i(q, \varepsilon) P(q, t) + \frac{1}{2} \varepsilon \frac{\partial}{\partial q_i \partial q_j} Q_{ij}(q, \varepsilon) P(q, t) - \\ & - \frac{1}{6} \varepsilon^2 \frac{\partial}{\partial q_i \partial q_j \partial q_k} Q_{ijk}(q, \varepsilon) P(q, t) + \dots \end{aligned} \quad (9)$$

Стационарне рішення (9) шукаємо у вигляді (10):

$$W(q) = \exp \left(- \frac{\Phi_0(q)}{\varepsilon} \right) \quad (10)$$

Підставляючи (10) в (9), з огляду на умови стаціонарності й переходячи до детерміністичної межі $\varepsilon \rightarrow 0$, одержуємо (11):

$$\begin{aligned} Q_i(q, 0) \frac{\partial \Phi_0(q)}{\partial q_i} + \frac{1}{2} Q_{ij}(q, 0) \frac{\partial \Phi_0(q)}{\partial q_i} \frac{\partial \Phi_0(q)}{\partial q_j} \\ + \frac{1}{6} Q_{ijk}(q, 0) \frac{\partial \Phi_0(q)}{\partial q_i} \frac{\partial \Phi_0(q)}{\partial q_j} \frac{\partial \Phi_0(q)}{\partial q_k} + K = 0 \end{aligned} \quad (11)$$

Скористаємося тим, що умова стаціонарності рішення (10) не накладає якихось вимог на рух по лініях рівня потенціалу $\Phi_0(q)$, тобто на вектор $R(q)$, що обумовлений співвідношенням (12) (порівн. (4)):

$$R_i(q) \cdot \frac{\partial \Phi_0(q)}{\partial q_i} = 0 \quad (12)$$

З (12) і (11) знаходимо, що $R(q)$ дорівнює (13):

$$R(q) = Q_i(q, 0) + \frac{1}{2} Q_{ij}(q, 0) \frac{\partial \Phi_0(q)}{\partial q_j} + \frac{1}{6} Q_{ijk}(q, 0) \frac{\partial \Phi_0(q)}{\partial q_j} \frac{\partial \Phi_0(q)}{\partial q_k} + K \quad (13)$$

Дрейф може бути визначений тут, як і в детерміністичному варіанті (2). Тоді згідно (2) і (13) одержуємо (14):

$$K(q) = -\frac{1}{2} Q_{ij}(q, 0) \frac{\partial \Phi_0(q)}{\partial q_j} - \frac{1}{6} Q_{ijk}(q, 0) \frac{\partial \Phi_0(q)}{\partial q_j} \frac{\partial \Phi_0(q)}{\partial q_k} - K \quad (14)$$

Истотна відмінність першого детерміністичного варіанту (7,8) від другого стохастичного (13, 14) полягає в наступному:

1. У першому варіанті відбувається поділ рухів на дисипативні й консервативні (точніше, що мають незалежний від часу інтеграл). У стохастичному варіанті в басейні притягання аттракторів можливий циркуляційний рух уздовж ліній рівня потенціалу $\Phi_0(q)$. "Падіння" на аттрактор не здійснюється завдяки впливу стохастичних сил.

2. У другому варіанті стохастичні сили входять як у дрейфову складову (14), так і в консервативну (13). Детермінована складова входить тільки в (13).

Обидва розкладання корисні для побудови біологічних моделей, перше — для опису детермінованого процесу, а друге — для флуктуаційного. Прийняття першої або другої позиції визначаються точкою зору, вибраною при моделюванні. Однією з об'єднуючих рис обох підходів є можливість розгляду (7) і (11) як рівнянь Гамільтона-Якобі для систем, функція Гамільтона яких не залежить від часу. Скористаємося цим і складемо канонічні рівняння. Відповідна функція Гамільтона для системи (7) дорівнює (15):

$$H_{\text{det}}(p, q) = \sum_i p_i Q_i(q) + p_i^2 \quad (15)$$

Для стохастичного варіанту функція Гамільтона буде виглядати складніше (16):

$$H(q, p) = Q_i(q, 0)p_i + \frac{1}{2} Q_{ij}(q, 0)p_i p_j + \frac{1}{6} Q_{ijk}(q, 0)p_i p_j p_k + K \quad (16)$$

Тут p_i — величини, що грають роль імпульсів, які виникають завдяки застосуванню канонічного формалізму за аналогією з механікою. Користуючись цією аналогією, можна виписати й принцип найменшої дії за Гамільтоном. Наприклад, з (15) одержуємо (17):

$$\delta \int_{t_1}^{t_2} (p_i \dot{q}_i - H(p, q)) dt = 0 \quad (17)$$

Стохастичний варіант варіаційного принципу, окремий випадок якого розглянутий в [4], виписується аналогічно.

Ще один тип декомпозиції, надзвичайно важливий з термодинамічної точки зору, розглядається в роботі [5]. Тут для декомпозиції використовується можливість розкладання векторного поля на потенційну $\tilde{K}(q)$ й циркуляційну $\tilde{R}(q)$ складову (18).

$$Q(q) = \tilde{K}(q) + \tilde{R}(q) \quad (18)$$

Перший доданок тут також антиградієнт деякого потенціалу (19):

$$\tilde{K}(q) = -\text{grad}\tilde{\Pi}(q) \quad (19)$$

Циркуляційні сили по визначенню ортогональні радіусу-вектору у фазовому просторі (20)

$$\sum_i \tilde{R}_i q_i \equiv 0 \quad (20)$$

Складемо функцію виду (21):

$$\tilde{H}(q_1, \dots, q_n) = \sum_i q_i Q_i \quad (21)$$

Для потенційної функції $\tilde{\Pi}(q)$ з (4) справедливо лінійне неоднорідне диференціальне рівняння в частних похідних (22) [5]:

$$\sum_i q_i \frac{\partial \tilde{\Pi}(q)}{\partial q_i} = -\tilde{H} \quad (22)$$

Рішення (22) зводиться до рішення системи звичайних диференціальних рівнянь (23).

$$\frac{dq_i}{q_i} = \frac{d\tilde{\Pi}}{-\tilde{H}}, i = 1 \dots n \quad (23)$$

Перші $n-1$ рівнянь системи (23) дають (24)

$$q_j = C_j q_n, j = 1 \dots n-1 \quad (24)$$

З останнього рівняння з (23) з огляду на те, що при $\tilde{H} = 0$ виконується $\tilde{\Pi} = 0$, маємо:

$$\tilde{\Pi} = - \int \frac{\tilde{H}(C_1 q_1, \dots, C_{n-1} q_{n-1}, q_n)}{q_n} dq_n \quad (25)$$

Заміняючи C_i їхніми значеннями з (24), знаходимо вираз для потенційної функції. Тоді потенційна частина (19) визначається як (26)

$$\tilde{K}_i = - \frac{\partial \tilde{\Pi}}{\partial q_i} \quad (26)$$

Циркуляційна складова відповідно дорівнює (27)

$$\tilde{R}_i = Q_i + \frac{\partial \tilde{\Pi}}{\partial q_i} \quad (27)$$

Поєднання обох детермінованих методів дозволяє класифікувати динамічні явища й відповідні їм режими, які спостерігаються в експерименті, у такий спосіб. Нехай динамічну модель вдається піддати декомпозиції (2) на потенційну й узагальнено-консервативну складову. Узагальнено-консервативна складова може бути, у свою чергу, розкладена на потенційну другого типу й циркуляційну (18) за допомогою рішення (23). Для векторного поля, що задається системою (1), можливим виявляється наступне подання (28)

$$Q(q) = K(q) + \tilde{R}(q) \quad (28)$$

Тут $R(q) = \tilde{K}(q) + \tilde{R}(q)$ — розкладання (18) для узагальнено-консервативних сил, побудоване шляхом рішення для них рівняння (23).

Для з'ясування фізичного змісту розкладу (28) розглянемо приклад фазового портрету нелінійної динамічної системи. На рис. 1 міченою лінією показані фазові траєкторії динамічної системи. Динамічний процес можна розглянути як суму двох рухів, один з яких має консервативний характер й описується векторним полем $R(q)$ (1, рис. 1), інший (2, рис. 1) здійснюється контраградиентно потенціалу $\Pi(q)$ по траєкторіях найшвидшого спуску. Йому відповідає векторне поле $K(q)$.

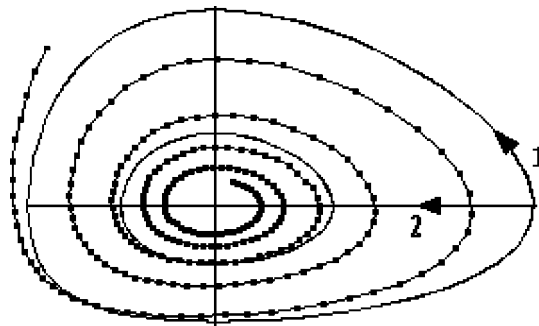


Рис. 1. Схема декомпозиції динамічної системи на градиентну й узагальнено-консервативну. 1 — рух уздовж ліній рівня інтеграла динамічної системи, що відповідає векторному полю $R(q)$, 2 — градиентне векторне поле $K(q)$. Крапками позначена фазова траєкторія вихідної динамічної системи(1)

Отримане в результаті декомпозиції векторне поле $R(q)$, що має узагальнено-консервативний характер, тобто маюче однозначний інтеграл (для консервативних систем це інтеграл енергії), можна також піддати декомпозиції. За допомогою розкладання (18) воно також розбивається на дві складові (див. (23)), геометричний зміст яких ясний з рис. 2.

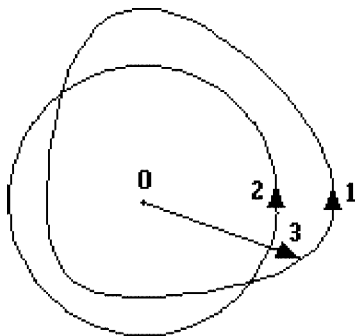


Рис. 2. Схема декомпозиції узагальнено-консервативного векторного поля на градієнтну та циркуляційну складові:

- 1 — фазова траєкторія узагальнено консервативної динамічної системи,
- 2 — циркуляційна складова $\tilde{R}(q)$ векторного поля $R(q)$, 3 — градієнтна складова $\tilde{K}(q)$ векторного поля $R(q)$, O — початок координат

Рух у фазовому просторі, заданий у розглянутому випадку узагальнено-консервативним векторним полем, розбивається на циркуляційне, ортогональне радіусу-вектору (2 рис. 2, $\tilde{R}(q)$) і дисипативне, що задається градієнтним векторним полем (1 рис. 2, $\tilde{K}(q)$). Останнім доданком задаються ряд нелінійних властивостей, що часто зустрічаються в біологічних моделях, наприклад періодичне наближення й віддалення фазової траєкторії від стану рівноваги.

Слід зазначити неоднозначність поділів виду (2), (28). Вона пов'язана з нелінійним характером рівняння (7) і характером крайових умов в (2), зв'язаних з природою задачі. Однак для аналізу процесів у біосистем істотна сама структура поділів (2), (13), (14), (18) і (28). У зв'язку з цим можна висловити гіпотезу, що має безпосереднє відношення до динамічної природи біосистеми, гіпотезу роздільного керування. Для багатьох біосистем характерна дуже висока складність динамічних ефектів відгуку на керуючий вплив і беручих у цьому участь підсистем. При математичному моделюванні відповідних процесів виникають труднощі, пов'язані з можливістю розгляду лише декількох динамічних змінних. Побудова моделей при цьому часто ведеться за допомогою теорем редукції — теореми Тихонова й методу стаціонарних концентрацій [6], теорем усереднення [7], дуже ефективних теорем зведення на центральний многовид [8]. Застосування

всього цього арсеналу засобів не завжди приводить до достатнього спрощення форми математичних моделей. Часто виникає ситуація еквівалентної важливості процесів у різних підсистемах для побудови моделі. Ці й інші труднощі можуть бути обумовлені тим, що істотною є не локалізація різних за природою динамічних процесів у просторово розділених підсистемах або фазах, а їх загальний динамічний характер (нелокальність). Розглянута гіпотеза полягає в наступному твердженні: у ряді випадків дисипативна й консервативна складова знаходиться під впливом різних керуючих факторів і різних по природі керуючих підсистем. Це відповідає рівності (29)

$$Q(u_1, u_2, q) = K(u_1, q) + R(u_2, q) \quad (29)$$

Керуючі параметри системи (1) тут розбиті на дві групи. Перша група u_1 управляє потенційною складовою, що відповідає дисипативним процесам, а друга u_2 — узагальненою консервативною, що визначає форму потенційної поверхні. Можливо також існування трьох груп параметрів керування, що відповідають розбивці (28). Якщо говорити спрощено, то u_1 визначає ступінь залучення підсистеми в динамічний процес, а u_2 — форму й характер нелінійного динамічного поведіння. Розглянемо це на прикладі системи внутрішньоклітинного керування. Відомо, що взаємний вплив нейронів можна приблизно розбити на дві групи. Перша відповідає відносно простим взаємним ефектам, що впливають переважно на іонні провідності. Класичним прикладом цього варіанту взаємодії є вплив через Н-холінергічний синапс, що є керованим іонним каналом. До цієї ж групи варто віднести багато типів глутамат- і ГАМК-ергічних (ГАМКа) синаптичних взаємодій. Впливи подібного роду на клітку часто протікають і закінчуються досить швидко. До іншої категорії належать ефекти, що здійснюються через дві системи вторинних посередників, зв'язаних із цАМФ і інозитолтрифосфатом. На відповідні їм синапси конвергують впливи від багатьох нейромедіаторів, нейропептидів і інших фізіологічно активних сполук. Перша категорія взаємних ефектів добре піддається моделюванню (наприклад, за допомогою формалізму Хочкіна-Хакслі [9]). При модельному описі другої категорії виникають розглянуті вище утруднення, пов'язані з нелокальністю. Як робочу гіпотезу пропонується розглянути можливість поділу керування (29) для розглянутих біохімічних систем другого типу. Для розглянутого варіанту ця гіпотеза означає, що одна із двох систем керує переважно формою нелінійного поведіння, а друга — збіжністю до фіксованого динамічного процесу змін, що відбуваються в цілому ряді підсистем (наприклад, у підсистемі, що включає ендоплазматичний ретикулум, тісно пов'язаний з динамічними змінами концентрації кальцію в клітині). Ступінь вірогідності даної гіпотези буде ясна при узагальненні експериментальних результатів і сучасних моделей розглянутих біосистем.

Висновки

Таким чином, методи декомпозиції дозволяють розглянути моделі біологічних систем з точки зору динамічної структури внутрішньої

взаємодії її складових частин. Поділ процесів на складові дозволяє розглянути процеси в біосистемі і, зокрема, у клітині як суперпозицію двох істотно різних видів руху (динамічних змін стану). Підсистеми керування цими рухами можуть функціонувати окремо одна від одної (гіпотеза роздільного керування). Ця можливість повинна розглядатись при аналізі динаміки біосистем. Окрім того, виділення рухів консервативного характеру дуже важливо для аналітичного дослідження моделей біосистем за допомогою асимптотичних методів [10].

Література

1. Колесников А. В. Описание динамики функционирования нервной клетки с использованием аксиоматического подхода // *Нейрофизиология*. — 1998. — Т. 30, № 4/5. — С. 402–404.
2. Гласс Л., Мэки М. От часов к хаосу — ритмы жизни. — М.: Мир, 1991. — 246 с.
3. Батай Ж., Эделен Д. Г., Кестин Дж. Структура термодинамических потоков: прямое использование диссипативного неравенства // *Термодинамика и кинетика биологических процессов*, М.: Наука, 1980. — С. 187–197.
4. Грэхем Р. Статистические методы в неравновесной термодинамике // *Синергетика*. — М.: Мир, 1984. — С. 95–108.
5. Меркин Д. Р. Введение в теорию устойчивости движения. — М.: Наука, 1987. — 304 с.
6. Жаботинский А. М. Концентрационные автоколебания. — М.: Наука, 1974. — 204 с.
7. Боголюбов Н. Н., Митропольский Ю. А. Асимптотические методы в теории нелинейных колебаний. Изд. 3-е — Физматгиз, 1963. — 353 с.
8. Pismen L. M., Rubinstein V. Y. Computer tools for bifurcation analysis: general approach with application to dynamical and distributed systems // *International Journal of Bifurcation and Chaos*. — 1999. — V. 9, № 6. — P. 983–1008.
9. Плонси Р., Барр Р. Биоэлектричество. Количественный подход. — М.: Мир, 1992. — 366 с.
10. Моисеев Н. Н. Асимптотические методы нелинейной механики. — М.: Наука. — 1969. — 379 с.

А. В. Колесников, Л. М. Карпов

Одесский национальный университет им. И. И. Мечникова,
кафедра физиологии человека и животных,
ул. Дворянская, 2, Одесса, 65026, Украина

МЕТОДЫ ДЕКОМПОЗИЦИИ ДЛЯ АНАЛИЗА ДИНАМИЧЕСКИХ ЯВЛЕНИЙ В МОДЕЛЯХ БИОСИСТЕМ

Резюме

Рассматривается возможность представления динамических процессов в моделях биосистем на основании разбиения (декомпозиции) их на две составляющие, одна из которых описывает динамическую изменчивость свойств биосистем, а вторая — процесс вхождения в установившийся режим.

Ключевые слова: моделирование, биосистемы, декомпозиция, флуктуации, управление.

A. V. Kolesnikov, L. M. Karpov

Odessa National I. I. Mechnikov University,
Department of Human and Animal physiology
Dvoryanskaya, Str., 2, 65026, Ukraine

**DECOMPOSITIONAL APPROACH TO DYNAMICAL PROCESSES
IN THE MODELS OF BIOLOGICAL SYSTEMS**

Summary

The possibility of representation of dynamical processes in the models of biological systems is regarded as an amount of two components. The first component describes the dynamical variability of the properties of biosystems, the second — the approach to the stationary regime.

Keywords: modelling, biosystems, decomposition, fluctuation, control.