
**Молчанов А.М.**

# Критические точки биохимических систем (математические модели)

# КРИТИЧЕСКИЕ ТОЧКИ БИОХИМИЧЕСКИХ СИСТЕМ
# (МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ)


**Молчанов А. М.**

Институт прикладной математики. Москва

Институт биологической физики. Пущино-на-Оке



Препринт № 5

Москва, 1969 г.

**Молчанов, А. М.** Критические точки биохимических систем (математические модели) : препр. № 5 / Молчанов А. М. ; [ИПМ АН СССР]. – М. : [б. и.], 1969. – 25 с. : 12 рис. – Библиогр.: с. 25 (9 назв.).

**Реферат**

Показано, что возбуждение колебаний в биохимических системах описываются теми же закономерностями, что и в радиотехнических устройствах. Предложен способ планирования эксперимента на основе представления о мягких и жёстких режимах возбуждения колебаний.

## Введение. Значение колебательных биохимических процессов

Последние несколько лет характеризуются бурным развитием [1] исследований, посвященных колебательным явлениям в биохимии. Однако, интерес к нестандартной (в частности, колебательной) кинетике нередко носит несколько скандальный характер. Колебания воспринимаются, скорее, как свидетельство изощренности автора очередной статьи (безразлично – экспериментатора или теоретика), а не как проявление глубинных свойств изучаемых объектов. Такое отношение не есть специальное свойство биохимиков. Аналогичное отношение математиков фиксировано даже терминологически – исключительные ситуации называют случаями «вырождения». Терминологии 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, по-видимому, следующий эвристический принцип.

<u>Если постепенное усиление воздействия на биохимическую (нормально, *in vivo*, работающую в стационарном колебательном режиме) вызывает затягивание в колебательный режим, то колебательными становятся прежде всего параметры, характеризующие эволюционно наиболее позднюю связь системы</u>.

Грубо говоря, эволюционно юная система распадается на эволюционно более древние подсистемы.

Этот «принцип слабого звена» вытекает из более общей идеи [2] о роли кинетического резонанса в процессах усложнения биоструктур. 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 интереснее, 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 мышечных системах.

Часто цитируется весьма древняя мысль – «природа не изобрела колеса». Разделяющие эту точку зрения недооценивают, по-видимому, находчивость природы, а точнее, поистине громадное время эволюции – миллиарды лет.

Колесо – это механический преобразователь механического вращательного движения в механическое поступательное (или обратно). Природа поступила, по-видимому, куда более остроумно. Она изобрела «химическое колесо» – преобразователь химической энергии в механическую, действующий, вероятно, в циклическом режиме [3]. Конечно, сказанное есть не более как постановка вопроса.

### п. 1. Соотношение строения и кинетики

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

$$\frac{dz}{dt} = pz + qz^2 + az^3, \tag{1}$$

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, то на каждом уровне организации снова и снова возникает проблема стабилизации системы. Исходный материал меняется на каждом шаге эволюции, и, соответственно его новым свойствам возникает новая комбинаторика (морфология) элементов, обеспечивающая данную кинетику. Разнообразие строения системы является фактором, компенсирующим[1] разнообразие структурных элементов.

Изложенные соображения уточняют роль и место математических моделей в биохимических исследованиях.

В каждой проблеме выделяются два вопроса, дополняющих 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.

### п. 2. Структурный портрет системы

В теории колебаний [6] весьма полезно понятие фазового портрета системы. Так называют картину 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 биохимических, 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:

$$\begin{aligned} p &= p(\alpha,\beta) \\ q &= q(\alpha,\beta) \; . \\ a &= a(\alpha,\beta) \end{aligned} \tag{2}$$

[1] Хорошо известные механико-электрические, электро-акустические (и т.д.) аналогии [5] можно рассматривать с этой точки зрения как различные реализации одной и той же простейшей кинетики, задаваемой линейными уравнениями.

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 – структурного портрета системы. При этом систему следует понимать в расширенном смысле слова, 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 линия нейтральности

$$p = 0 \tag{3}$$

и линия кратных корней

$$4ap - q^2 = 0\,. \tag{4}$$

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

$$\left.\begin{aligned} p(\alpha,\beta) = 0 \\ q(\alpha,\beta) = 0 \end{aligned}\right\}, \tag{5}$$

лежащая на пересечении этих двух критических линий. Вполне естественна мысль перейти от сравнительных случайных «экспериментальных» параметров α и β к структурным «каноническим» параметрам $p$ и $q$.

Возникшая ситуация весьма характерна для математического моделирования. Исходные параметры α и β обычно весьма наглядны. Экспериментатор знает, что нужно делать, чтобы изменить α или β, 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

$$\left.\begin{aligned} p = p(\alpha,\beta) \\ q = q(\alpha,\beta) \end{aligned}\right\} \tag{6}$$

можно решить относительно экспериментальных параметров α и β

$$\left.\begin{aligned} \alpha = \alpha(p,q) \\ \beta = \beta(p,q) \end{aligned}\right\}. \tag{7}$$

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,

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

именно в самой критической точке. Обращение якобиана в нуль приходится рассматривать как «вырожденный» случай, и тогда все негодование введения 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 бóльшую адаптивную свободу) становятся условиями, определяющими новую точку максимальной критичности.

Структурный портрет нашей системы в канонических переменных определяется функцией,

$$a = a(p,q), \tag{9}$$

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

$$a = a(p,q)\big|_{p=0,q=0}\,, \tag{10}$$

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

$$a \neq 0\,. \tag{11}$$

Поэтому структурный портрет состоит из прямой $p = 0$ и касающейся ее параболы $4ap - q^2 = 0$. Эти линии являются, конечно, кривыми линиями в экспериментальных параметрах α и β, но факт касания сохраняется.

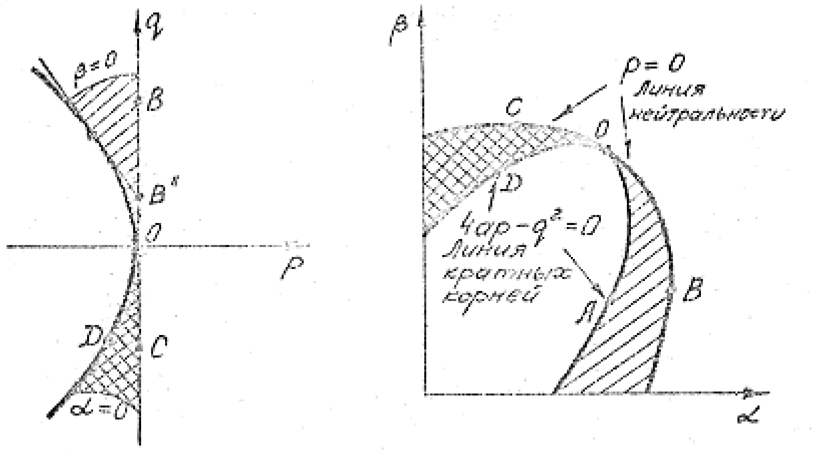


Рис. 1. Структурный портрет системы в канонических и экспериментальных параметрах. Изображены границы экспериментальной реализуемости. (Линия $\alpha = 0$ и $\beta = 0$). Случай $a < 0$.

### п. 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[2] $p = 0,\ q = 0$. Амплитудное уравнение в этой точке становится особенно простым,

$$\frac{dz}{dt} = az^3, \tag{12}$$

и сразу выделяются два противоположных случая, соответственно знаку числа *a*.

В случае положительного *a*,

$$a > 0 \tag{13}$$

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

$$z = \frac{z_0}{\sqrt{1 - 2az_0^2 t}} \tag{14}$$

нарастание размаха колебаний до бесконечных размеров происходит за конечное время

$$T = \frac{1}{2az_0^2}, \tag{15}$$

определяемое величиной начального возмущения $z_0$.

Когда формула дает ответ «бесконечность», это всегда означает, что мы

[2] Стрелки двух приборов («пэ-метра» и «ку-метра») дрожат на красной черте, а мы смотрим – взорвется или не взорвется.

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 – свойств 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). Финальное же состояние оно описывает не верно. Это как раз то, что 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 $(\varepsilon \to 0)$ увеличением», эти точки находятся на бесконечности, о чем уравнение и сообщает единственно доступным ему способом.

Случай отрицательного коэффициента $a$,

$$a < 0 \tag{16}$$

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 $T$,

$$T = \frac{1}{2|a|z_0^2} \tag{17}$$

уменьшается в $\sqrt{2}$ раз. Поэтому решение при всех $t > 0$ остается в области применимости амплитудного уравнения, которое описывает, следовательно, асимптотически точно поведение системы.

### п. 4. Мягкий и жёсткий 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 всех системах, независимо от их строения и происхождения. Можно, поэтому, ожидать, что понятия мягкого и жёсткого режимов возбуждения колебания, возникшие при исследовании [7] ламповых генераторов в радиотехнике, применимы 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 жёсткого режимов.

Известный [8] графический метод изучения одного уравнения 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).

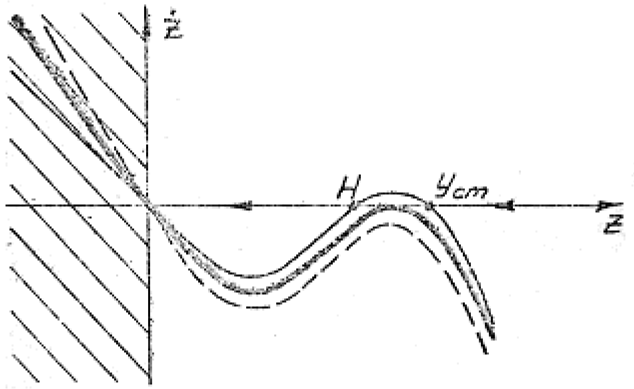


Рис. 2. Точка $A$. Жёсткий срыв колебаний.

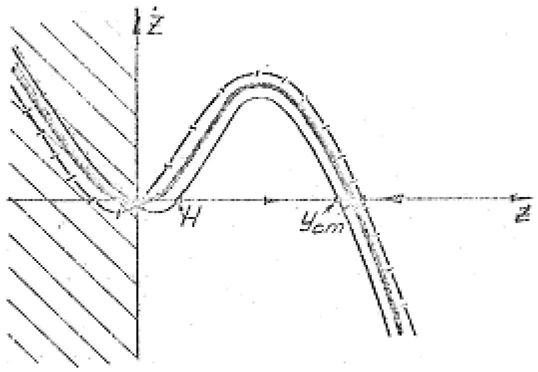


Рис. 3. Точка $B$. Жёсткое возбуждение колебаний.

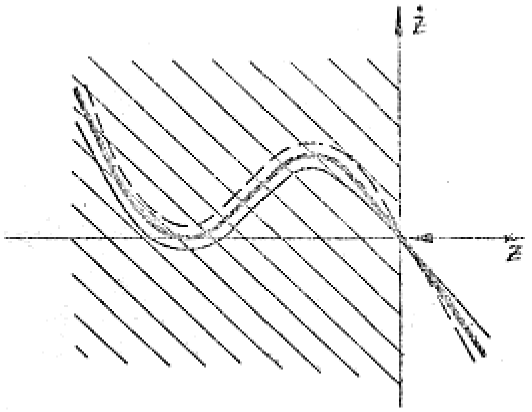


Рис. 4. Точка $D$. Сохранение стационарного режима.

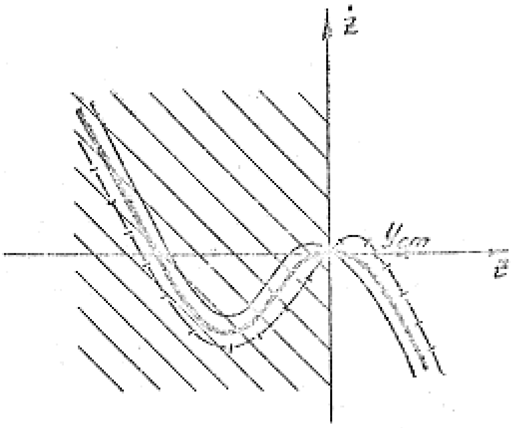


Рис. 5. Точка $C$. Мягкое возбуждение колебаний.

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. Устойчивые циклы обозначены Уст.

Двойные стрелки показывают направление движения, в силу амплитудного уравнения, изображающей точки $z$.

## п. 5. Неизбежность гистерезиса в жёстком режиме

Наиболее ярким (и экспериментально легче всего обнаруживаемым) оказывается явление гистерезиса в жёстком режиме колебаний.

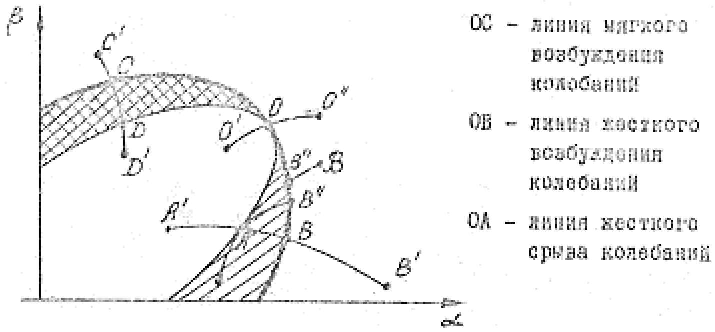


Рис. 6. Различные воздействия на систему, описываемые изменением экспериментальных параметров, $a < 0$.

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 $z$, жёсткому режиму соответствуют два положительных корня. Движение меньшего из них (он дает амплитуду неустойчивого предельного цикла) перераспределяет области притяжения положения равновесия и колебательного режима.

Рис. 7. Фазовый портрет системы с жёстким возбуждением.

## п. 6. Экспериментальное построение структурного портрета системы

Проведенный анализ позволяет указать план проведения серии экспериментов по построению структурного портрета системы.

Основная цель – экспериментальное отыскание точки $O$ максимальной критичности и построение критических линий $OA$, $OB$ и $OC$.

Предполагается, конечно, что техника эксперимента отработана настолько, чтобы достаточно уверенно фиксировать экспериментальные параметры α и β.

Элементарный анализ, на котором нет смысла останавливаться подробнее, позволяет построить серию графиков, показывающих изменение амплитуды колебаний вдоль кривых на плоскости параметров. Ниже приведены типичные «экспериментальные» кривые.

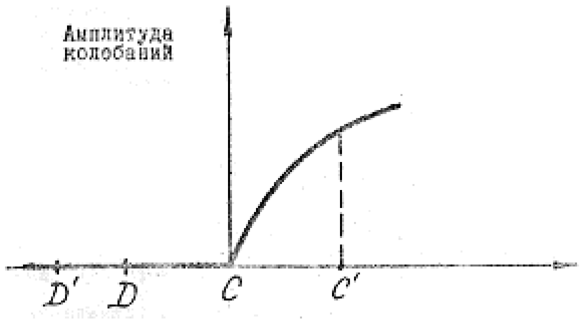


Рис. 8. Мягкий режим.
Движение вдоль кривой $O'OCC'$ на рис. 6.

Принадлежность точки $C$ к критической линии $OC$ проявляется изломом в экспериментальной кривой. По мере приближения точки $C$ к точке $O$ излом увеличивается. Мягкий режим становится все более жёстким.

Максимального значения излом достигает при движении вдоль линии $O'\ OO''$, проходящей через критическую точку $O$.

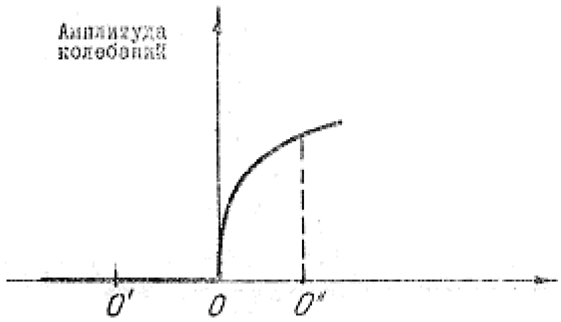


Рис. 9. Граница мягкого и жёсткого режимов.
В точке максимальной критичности касательная вертикальна.

Гистерезис в жёстком 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.

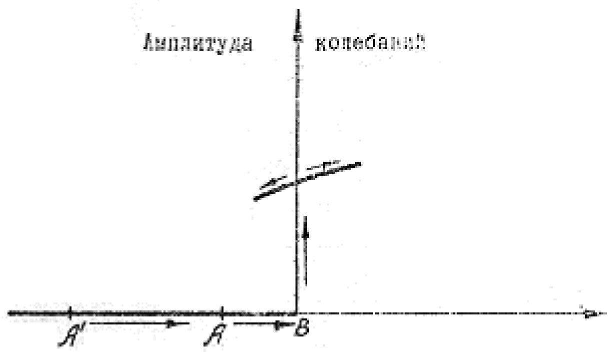

Рис. 10. Возбуждение колебаний в точке $B$ и «невозможность вернуться к равновесию».

Лишь возвращение достаточно далеко назад, за точку *A*, восстанавливает состояние равновесия, тоже скачком.

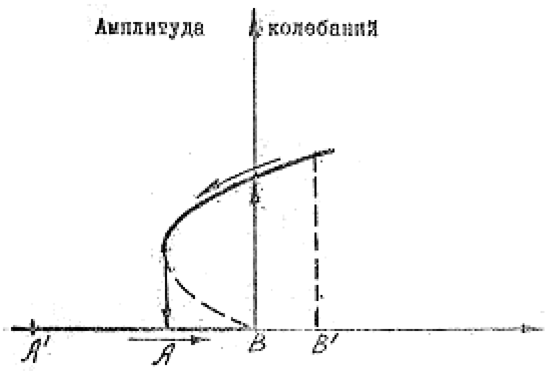

Рис. 11. Полная петля гистерезиса в жёстком режиме.

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 $A^{'} \to B$.

Общий качественный рецепт экспериментального обнаружения точки $O$ состоит в том, чтобы мягкий режим стараться сделать более жёстким, а жёсткий – более мягким.

В заключение полезно указать на возможность инверсных ситуаций. Нормально срыв колебаний в точке $A$ происходит при падающей амплитуде. Можно, однако, добиться срыва колебаний при постоянной или даже растущей амплитуде.

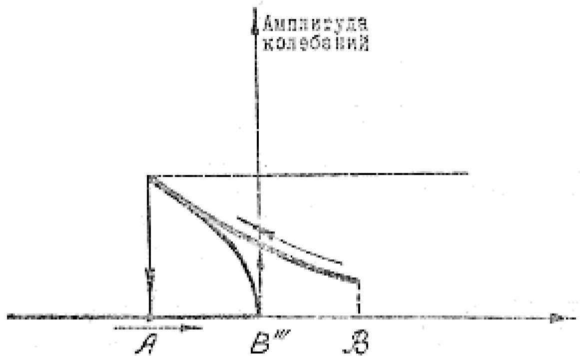


Рис. 12. Срыв колебаний при растущей амплитуде.
Предельная линия соответствует критической линии $OA$.

Для этого надо – 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 $A$. Движению точно по касательной соответствуют сохранение амплитуды и внезапный срыв колебаний в точке $A$. Однако экспериментальное обнаружение этих инверсных явлений требует поистине ювелирной техники, так как работать приходится в очень малой области $AB''O$.

## п. 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 и 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 приводит на память важнейшее эволюционное понятие ароморфоза [9]. Тогда медленные количественные изменения между двумя кризисами естественно сопоставляются идиоадаптации.

Разумеется, прямое отождествление этих понятий было бы вульгаризацией. Однако противоположная крайность – отрицание какого бы то ни было сходства в этих двух рядах понятий – это непростительное легкомыслие. Самое разумное, поэтому, классифицируя разнообразнейшие типы переходов через критические точки, искать черты сходства и различия с теорией ароморфоза, имея 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 брезгливо морщиться, глядя на такие задачи. Не исключено, однако, что классификация типов кинетики в критических точках необходимо приведет и к таким «вырожденным» системам. Возможно, что термин «вырожденность» полезно в этих видах заменить термином «сложность».

**Литература**


1. «Колебательные процессы в биологических и химических системах». Труды симпозиума в Пущино-на-Оке. «Наука», Москва, 1967 г.
2. Молчанов А. М. Цитированный сборник, стр. 285.
3. Дещеревский В. И. «Кинетическая модель мышечного сокращения и ее экспериментальная проверка». Автореф. канд. дисс. Москва, 1970.
4. Молчанов А. М. «Нормальная форма нелинейной системы вблизи критической точки». Препринт № 6, ИПМ, 1969.
5. Ольсон Г. Ф. «Динамические аналогии». ИЛ, Москва, 1947.
6. Боголюбов Н. Н., Митропольский Ю. А. «Асимптотические методы в теории нелинейных колебаний», ГИТТИ, Москва, 1955.
7. Андронов А. А., Хайкин С. Э. «Новые исследования нелинейных колебаний», Москва, 1936.
8. Боголюбов Н. Н., Митропольский Ю. А. Цитированная книга, стр. 109.
9. Северцев А. Н. «Главные направления эволюционного процесса», Москва, 1934.

Электронную версию препринта подготовили:
Г. Р. Смирнова, Н. В. Михайлова, И. В. Флоринский
(Институт математических проблем биологии РАН)

Редактирование не проводилось (за исключением опечаток)

Проект «Электронные ИПМ-препринты А. М. Молчанова»
Координатор проекта: И. В. Флоринский
iflorinsky@yahoo.ca

Пущино
2012