Изв.вузов «ПНД», т.4, № 1, 1996 УДК 612.822/577

ДИНАМИЧЕСКИЙ ГОМЕОСТАЗ: РАВНОВЕСИЕ, СТАЦИОНАРНОЕ СОСТОЯНИЕ, ХАОС?

Т.Н. Воробьева

Для различных биологических систем возможность достичь некоторой стабильности (толерантности) реализуется либо при переходе в равновесие, либо путем поддержания стационарного состояния, когда ключевые характеристики системы остаются неизменными. Существование нескольких стационарных состояний, которые могут быть как устойчивыми, так и неустойчивыми, предполагает возможность возникновения в системе триггерных эффектов - переключения из одного режима в другой, колебаний функциональных характеристик, а также могут быть основой для так называемого хаотического поведения системы. Специфические гомеостатические реакции, составляющие механизм общей адаптации, проявляются как варианты реализации в организме устойчивых и неустойчивых стационарных состояний и переходов между ними. Анализируется ряд существующих математических моделей, которые включают представления об устойчивости нелинейных уравнений динамики систем: электронного и трансмембранного биологического переноса, а также ритмики сердечно-сосудистой системы.

Название статьи умышленно перекликается с работой А.Гольдбергера «Нормальное сердцебиение - хаотично или гомеостатично?»[1]. Это следствие того, что применение идеи хаоса к описанию поведения биологических систем, особенно по отношению к экологическим и медико-биологическим проблемам не только «витает в воздухе», но также воплощается в результатах конкретных исследований [2]. Название оканчивается вопросительным знаком, так как утвердительные формулировки здесь, пожалуй, преждевременны. Хотя есть уже некоторые позиции, которые сегодня могут быть обозначены общими усилиями специалистов указанных смежных областей.

Биологические системы являются очень сложными, как говорится, «по определению». Сложный динамический характер живых систем состоит в одновременном протекании сопряженных процессов, а проявляется через характерные отклики отдельных подсистем и в реакции системы в целом на изменение условий окружающей среды. Две особенности - динамический неравновесный характер протекающих в них процессов и закодированная в ДНК информационная природа управления ими - задают степень сложности математического моделирования. По-видимому, следует согласиться с А.М. Молчановым, утверждающим, что в современной науке хотя и дошло дело до создания математической биологии, однако математика еще «не доросла» до решения задач клеточной биологии (устное сообщение). Такие фундаментальные задачи, входящие в представление о живых системах, как процессы

самоорганизации, роста, развития, приспособления (адаптации), воспроизведения, регенерации, старения и смерти, в настоящее время могут решаться с привлечением математики лишь фрагментарно.

Как показывают кинетические исследования на математических моделях, существенной особенностью биологических процессов являются их нелинейность и необратимость отдельных стадий [3-5]. Задача исследования регуляции биологических процессов и систем различного уровня организации усложнена наличием множества связей между элементами, изменчивостью их во времени. Эти обстоятельства оказываются предпосылкой возникновения сложных динамических эффектов, проявляющихся как через свойственные биосистемам структурную и функциональную организации, возникновение различных режимов поведения во времени, среди которых важное место занимают колебательные процессы, так и через возникновение беспорядка, хаоса [6-8]. Последние из перечисленных явлений как бы делают бесспорной всеобщность применения динамических систем и провоцируют постановку целого комплекса философских вопросов [9].

При исследовании механизмов различных биологических процессов особо важным оказывается проводить анализ и давать описание стационарных состояний - стационарных режимов функционирования системы. Фактически, отличие живой системы от неживой находится на грани между возможностью «уйти» в так называемое равновесное состояние и, с другой стороны, способностью системы поддерживать стационарное состояние, когда ее ключевые характеристики остаются неизменными. Часто при анализе конкретных биологических и физиологических систем эти два понятия смешивают, так как они оба означают достижение системой некоторой стабильности. Однако, в состоянии термодинамического равновесия «покой» системы состоит в том, что характеристики системы не изменяются вследствие того, что в ней ничего не происходит. Стационарное же состояние реализуется за счет того, что в системе единовременно протекают процессы (термодинамические потоки), стационарный режим которых означает неизменность не только параметров (характеристик), но и скоростей изменения переменных характеристик.

В физиологии равным по значимости понятию стационарного состояния (СС) является представление о гомеостазе [10,11]. Не случайно при применении представлений о СС и о гомеостазе первоначально ссылались на принцип Ле Шателье - Брауна, который устанавливает, что внешнее воздействие, выводящее систему из состояния термодинамического равновесия, вызывает в системе процессы, стремящиеся ослабить эффект воздействия. Принцип смещения равновесия в зависимости от температуры высказан голландским физико-химиком Я. Вант-Гоффом (1884), в общем виде установлен французским химиком А. Ле Шателье (1884) и термодинамически обоснован немецким физиком К. Брауном (1887). Принцип задает (позволяет определять) направление смещения равновесия термодинамических систем без детального знания условий равновесия [12]. В 1935 году Э.С. Бауэром был сформулирован принцип устойчивого неравновесия: «Все и только живые системы никогда не бывают в равновесии и исполняют за счет своей свободной энергии постоянно работу против равновесия, требуемого законами физики и химии при существующих внешних условиях» [13]. Понятие устойчивого неравновесия Э.С. Бауэра фактически соответствует современному понятию стационарного состояния открытых систем [14]. Стационарное состояние неравновесно; оно может быть устойчивым или неустойчивым и безусловно относится не только к живым, но и к множеству физико-химических систем. И хотя Э.С. Бауэр считал, что принцип Ле Шателье неприменим к живым системам и утверждал, что устойчивое неравновесие (стационарное состояние) характерно и специфично только для живых систем, с точки зрения современной термодинамики необратимых процессов эти два принципа объясняют поведение открытых биологических систем в окрестности равновесного и стационарного состояний, а уравнения Бауэра [14] аналогичны уравнениям термодинамики необратимых процессов [15].

При использовании метода математического моделирования в исследовании

биологических систем задают некоторую конструкцию системы - схему сопряжения в ней различных процессов. Механизм взаимодействия ее элементов математически выражают через особую форму зависимости скорости каждого потока от параметров. Уже при качественном анализе соответствующей математической модели удается составить представление о возможных режимах ее функционирования. Известно, что в динамической системе могут быть «запрограммированы» ее структурой и одно, и несколько стационарных состояний, которые могут быть как устойчивыми, так и неустойчивыми. Тип особой точки и характер устойчивости определяют динамику системы, например, возможность реализации в ней колебательных режимов функционирования. Информация о характере колебаний - затухающие или незатухающие, периодах, фазах, амплитудах - отражена в фазовом портрете модели.

Важно также различать так называемые локальную устойчивость стационарных состояний и циклов, с одной стороны, и структурную устойчивость, с другой. Локальная устойчивость системы может изменяться при варьировании ее параметров, характеристик окружающей среды и взаимодействия между ними. При изменении параметров локальная устойчивость стационарных состояний и циклов может изменяться, проходя при этом через бифуркационную точку. Инициирование, равно как и прекращение колебаний в физиологической или другой системе с математической точки зрения могут быть описаны бифуркациями. Структурная устойчивость стационарного состояния системы предполагает, что при возмущении (сколь угодно малом) самой структуры уравнений, то есть и той биологической системы, которую они описывают, и связей в ней, ее основные качества остаются неизменными.

Стационарное сопряжение процессов на клеточном, тканевом, органном и организменном уровне является основой поддержания гомеостаза каждого живого организма. При некотором изменении внешних условий возможно отклонение некоторых из подсистем организма от своего стационарного состояния. Насколько дальнейшее функционирование организма изменится в результате приложения конкретного воздействия, зависит прежде всего от числа и характера устойчивости стационарных состояний у каждой из его подсистем. По-видимому, в связи с утверждением такого представления о гомеостазе, в настоящее время применяют термин «динамический гомеостаз организма» [1,11].

Характерной особенностью организации сложной живой системы является существование двух или нескольких различных стационарных режимов функционирования входящих в нее подсистем, переходы между которыми и составляют основу регуляции системы в целом. В системе фотосинтетических реакций, как это видно из исследованных нами ранее на математических моделях особенностей электронно-транспортных процессов различных фотосинтезирующих организмов [16-23], разнообразное по кинетическим проявлениям поведение системы переноса электрона начальных стадий фотосинтеза реализуется в рамках ее кинетической устойчивости. Кинетический анализ редокс превращений компонентов фотосинтетических реакционных центров бактерий и двух фотосистем высших растений показал, что такие механизмы регуляции на уровне пигмент-белковых комплексов фотосинтетических реакционных центров существуют как регуляторные переходы между различными функциональными состояниями типа «темнота» - «свет» - «темнота» (см., например, [19,20]). Идентификация констант скоростей переноса электрона на отдельных участках электрон-транспортной цепи в разных условиях эксперимента показала универсальный характер световой регуляции фотосинтетических реакционных центров (ФРЦ). Фиксируемое при идентификации параметров математических моделей различие эффективных значений констант скоростей переноса электрона между отдельными компонентами ФРЦ на свету и в темноте свидетельствует о наличии различных конформационных состояний ФРЦ. Эти состояния отличаются взаимным расположением активных групп донорных и акцепторных компонентов и, как следствие, отличающимися реакционной способностью и кинетическими характеристиками.

Устойчивость регуляторных систем ФРЦ выявляется и при анализе кинетических характеристик мультиферментных комплексов - фрагментов, выделенных из нативных фотосинтезирующих организмов. Они свидетельствуют о сохранении в этих фрагментах способности эффективно осуществлять первичные реакции разделения зарядов и главного регуляторного свойства таких систем - конформационной подвижности. Переходные процессы, исследованные нами на фотосинтезирующих ор-ганизмах, имеют сходную природу с циркадными ритмами на разных уровнях организации живых систем (см. [6, с. 263-306]). Именно выработанная всем ходом эволюции временная иерархия многочисленных физиологических и биохимических реакций, протекающих в функциональных системах различных организмов, является предпосылкой согласования различных ритмических процессов и обеспечивает устойчивую адаптацию к условиям окружающей среды.

В других моделях, описывающих ионный транспорт в бислойных липидных мембранах [24], мы имеем пример возникновения на основе локальной неустойчивости колебаний концентрации ионов, а также способность резонансного отклика на внешнее переменное воздействие (например, электрическое поле). Разнообразие кинетического поведения продемонстрировано на многочисленных моделях систем биологического мембранного транспорта, при качественном анализе которых наблюдаются фазовые портреты различного типа и, соответственно, возможна реализация многообразия колебательных режимов. В наших математических моделях системы трансмембранного переноса ионов (K^+ и H^+) посредством переносчика (Т), с образованием комплексов (КТ и НТ), появление множественных стационарных состояний сопряжено с усложнением системы, при котором учитывается неравновесность реакций на границе мембрана - водный раствор в присутствии буфера. *S*-образная кривая зависимости протонного потока от концентрации буфера возникает в модели, учитывающей гипотетическую возможность диффузии буфера через неперемешиваемый слой к мембране. Нелинейность стационарного потока проявляется в кинетике реакций переноса ионов: фазовый портрет системы в координатах НТ - H^+ представляет собой устойчивый фокус, кинетические кривые - затухающие колебания концентрации ионов и комплексов соответственно. Рассмотрение отклика нелинейной модельной системы трансмембранного переноса на периодическое электрическое поле малой интенсивности (предполагалось, что полем модулируется параметр скорости притока ионов) продемонстрировало возможность резонансного отклика исследуемой системы. Воздействие электрического поля низкой интенсивности может усиливаться за счет нелинейности системы и внешний слабый сигнал приводит к значительным изменениям концентрации ионов в примембранном слое: вынужденные колебания, в отличие от собственных, носят незатухающий характер и значительно превосходят их по амплитуде.

Возможно, что подобные регуляции и отклики осуществляются и на внеклеточном уровне в живых системах. Установлено, что важнейшей чертой физиологической организации является система связей, главная функция которой не возбуждение и поддержание колебаний, а их согласование по частоте и фазе (см. [6, с. 263-306]). При этом надо учитывать, что в сложноорганизованных системах имеет место целая иерархия циклических колебаний и биологический ритм каждой функциональной системы обычно является результатом согласования и интеграции ряда более элементарных колебаний (так называемой хроноструктурной упорядоченности и организованности [25]).

Система мембранного транспорта ионов, подобная исследованной нами, в некоторых условиях может представлять собой резонансную систему и на выделенных частотах осуществлять периодическое выделение ионов (например, протонов) во внутримембранную среду. Амплитуды таких колебаний могут быть весьма значительными. В свою очередь локальные примембранные концентрации протонов служат граничными условиями для процессов реакции-диффузии во внутримембранном пространстве. Неоднородность граничных условий может

приводить к образованию автоволновых режимов и диссипативных структур, создающих предпочтительные условия для протекания отдельных биологически значимых реакций. Целесообразным представляется развитие модели для решения вопроса об эндогенной и экзогенной природе отдельных биологических ритмов. Подобные системы с резонансным откликом, по-видимому, способны осуществлять синхронизацию биоритмов - основу пространственно-временной самоорганизации живых систем. За счет механизмов синхронизации циркадианная динамика, являясь основой гомеостаза, способна обеспечить не только управление срочными адаптационными изменениями, но и достижение состояния устойчивой сопротивляемости организма.

Адаптация - сохранение энергетики организма и поддержание вегетативного или функционального гомеостаза, обеспечивается, в частности, и специфическими сдвигами в тканях и органах, повышающими устойчивость к изменяющимся условиям среды [26]. В адаптационном процессе выделяют ряд стадий, каждая из которых - состояние системы с некоторым набором параметров. В процессах гомеостатической регуляции выделяют помимо гомеостаза покоя различные варианты деятельности. Так называемые «гомеостатические кривые» - изменение отклика физиологической системы организма на некоторое воздействие - содержат «нерасшифрованную» информацию о возможностях реализации в системе различных стационарных состояний и режимов поведения.

Два направления экологической физиологии (environmental physiology) - физиология ответов (response physiology) и физиология устойчивости (tolerance physiology) изучают неспецифическую устойчивость - резистентность организма к внешним воздействиям и исследуют физиологические реакции - ответы на различные изменения среды, включающие неспецифические стресс-реакции и вызываемые ими состояния «общего напряжения организма» [27]. По сути перечисленные явления - варианты реализации в организме устойчивых и неустойчивых стационарных состояний и переходов между ними, идентификация которых составляет перспективную задачу для математического моделирования физиологических процессов.

В упомянутой вначале статье А. Гольдбергера [1] проведена трактовка изменений показателей сердечной ритмики именно в терминах нелинейной динамики. Фазовый портрет в системе переменных - характеристик: частота сердечных сокращений (ЧСС)/показатель спада ЧСС, позволил автору утверждать, что фазовое пространство, характерное для нормального синусового ритма (у здорового пациента) соответствует типу фазового портрета - так называемому странному (хаотическому) аттрактору. Сердечная ритмика больного человека носит колебательный характер и фазовый портрет - периодический аттрактор (так называемый предельный цикл). Тип особой точки (СС) на фазовом пространстве - так называемый устойчивый узел - характерен для глубокой патологии (связанной со старением и смертью). Таким образом на основе анализа динамических особенностей сложной нелинейной системы геометрически прослеживается переход в фазовом пространстве от «фрактальной природы здорового хаоса нормального сердцебиения» (нормального синусового ритма) через убывание хаотичности по мере возникновения патологий к устойчивому режиму (при состоянии ритмики, близкой к летальной).

Более того, в [2] определен количественный и качественный диагностический признак, характеризующий реакцию сердечно-сосудистой системы человека или животного на внешнее воздействие. Энтропия сигнала, нормированная на его энергию, позволила авторам количественно оценивать степень хаотизации динамики сердечно-сосудистой системы при малых внешних возмущениях медико-биологической системы (стрессах).

В заключение ничего не остается, как вопрос, вынесенный в заголовок, дополнить вопросами, поставленными в [9]. Главную проблему, имеющую непосредственное отношение к живым системам, К. Глой определяет так: «Что такое детерминистический хаос - тотальная бесформенность или тотальность

форм?». Чем не задача о структурно-функциональной организации биологических процессов? А другой вопрос, поставленный этим автором: «Хаос и хаотическое поведение с точки зрения теории познания предстает как непроницаемость будущего поведения, хотя это поведение и протекает детерминистически?» - перекликается с проблемой адекватности моделей биологических систем [28].

Библиографический список

1. *Goldberger A.L.* Is the normal heartbeat Chaotic or Homeostatic?//News in Physiol. Sciences. 1991. Vol.6. P. 87.
2. *Анищенко В.С., Сапарин П.И.* Нормированная энтропия как диагностический признак реакции сердечно-сосудистой системы человека на внешнее воздействие // Изв. вузов. Прикладная нелинейная динамика. 1993. Т. 1, № 3,4. С. 54.
3. *Рашевски Н.* Некоторые медицинские аспекты математической биологии. М.: Медицина, 1966.
4. *Романовский Ю.М., Степанова Н.В., Чернавский Д.С.* Математическое моделирование в биофизике. Физика жизненных процессов. М.: Наука, 1975.
5. *Рубин А.Б., Пытьева Н.Ф., Ризниченко Г.Ю.* Кинетика биологических процессов.М.: Изд-во Московского ун-та, 1987.
6. Биологические часы / Перевод с англ. и ред. С.Э. Шноль. М.: Мир, 1964.
7. Биологические ритмы / Под ред. Ю.Ашоффа. В 2-х т. М.: Мир, 1984.
8. *Гласс Л., Мэки М.* От часов к хаосу. Ритмы жизни. М.: Мир, 1991.
9. *Глой К.* Проблема последнего обоснования динамических систем // Вопросы философии. 1994. №3. С.94.
10. *Селье Г.* Очерки об адаптационном синдроме. М.: Медгиз, 1960.
11. *Харди Р.* Гомеостаз. М.: Мир, 1986.
12. Физический энциклопедический словарь. М.: Советская энциклопедия, 1984.
13. *Бауэр Э.С.* Теоретическая биология. М.-Л.: Изд. ВИЭМ, 1935.
14. *Воробьева Т.Н., Зотин А.И.* Теоретические взгляды Э.С. Бауэра и современная биология // Журн. общей биологии. 1973. Т. 34, №1. С. 90.
15. *Николис Г., Пригожин И.* Самоорганизация в неравновесных системах. От диссипативных структур к упорядоченности через флуктуации. М.: Мир, 1979.
16. *Воробьева Т.Н., Кренделева Т.Е., Ризниченко Г.Ю, Рубин А.Б.* Эндогенный электронный транспорт в субхлоропластных частицах, обогащенных фотосистемой 1. Математическая модель // Studia biophysica. 1981.Т.86, №3. С. 14.
17. *Воробьева Т.Н., Лукашев Е.П., Ризниченко Г.Ю.* Исследование функциональной организации акцепторного участка электрон-транспортной цепи в реакционных центрах фотосинтезирующих бактерий Rh.sphaeroides // Научные доклады высшей школы. Биологические науки. 1982. № 7. С. 44.
18. *Воробьева Т.Н., Кренделева Т.Е., Шайтан К.В., Рубин А.Б.* Функциональная роль пластоцианина в электронном транспорте фрагментов фотосистемы 1 высших растений. Математическая модель и физические представления // Молекулярная биология. 1983. Т. 17, № 10. С. 82.
19. *Воробьева Т.Н., Ризниченко Г.Ю., Шайтан К.В., Рубин А.Б.* Особенности функциональной организации акцепторного участка электрон-транспортной цепи фотосистемы 1 высших растений // Studia Biophysica. 1984. Т.100, №1. С.65.
20. *Воробьева Т.Н., Ризниченко Г.Ю., Рубин А.Б., Шайтан К.В.* О физических механизмах регуляции переноса электрона между первичным хиноном и пигментом в реакционных центрах фотосинтезирующих бактерий Rh. sphaeroides при переходе от освещения к темновым условиям // Молекулярная биология. 1986. Т. 20, №5. С.1203.
21. *Храброва Е.Н., Воробьева Т.Н., Ризниченко Г.Ю., Рубин А.Б.* Идентификация параметров электростатических взаимодействий платоцианина с пигмент-белковыми комплексами фотосистемы 1 высших растений // Биофизика. 1989. Т. 34, № 3. С.429.

22. *Riznitchenko G.Yu., Vorobjeva T.N., Krabrova E.N.* Identification of kinetic parameters of plastocianin and P700 interactions in chloroplasts and pigment-protein complexes of photosystem 1 // Photosynthetica. 1990. Vol.24, №3. P. 495.

23. *Ризниченко Г.Ю., Воробьева Т.Н., Храброва Е.Н., Рубин А.Б.* Сравнительный анализ кинетических и конформационных характеристик солюбилизированных и встроенных в липосомы пигмент-белковых комплексов фотосистемы 1 высших растений // Биофизика. 1986. Т. 31, №1. С. 793.

24. *Ризниченко Г.Ю., Плюснина Т.Ю., Воробьева Т.Н., Аксенов С.И., Черняков Г.М.* Модель отклика мембранной транспортной системы на переменное электрическое поле // Биофизика. 1993. Т. 38, вып. 4. С. 667.

25. *Агаджанян Н.А., Власова И.Г., Алпатов А.М.* Адаптация и биоритмы. Адаптация животных и человека к экстремальным условиям внешней среды. М.: УДН, 1985. С. 138.

26. *Виру А.А.* Механизм общей адаптации // Успехи физиологических наук. 1980. Т.11, №4. С.27.

27. *Слоним А.Д.* Физиологическая адаптация и поддержание вегетативного гомеостаза // Физиология человека. 1982. Т.8, № 3. С. 355.

28. *Воробьева Т.Н.* Иерархичность биологических систем и адекватность их моделей // Тр. Междунар. конгресса ассоциации «Женщины-математики». Волгоград: Перемена, 1994. 133 с.

Медицинский факультет Российского университета дружбы народов

Поступила в редакцию 1.12.94
после переработки 22.11.95

DYNAMIC HOMOEOSTASIS: EQUILIBRIUM, STEADY STATE, CHAOS?

T.N. Vorobjeva

The steady state (s.s.) is a very important notion for understanding of nature and functional mechanisms on various biological systems. Physiological homoeostasis is one of the notions connected with mathematic notion of the s.s. The character of organisms functional changes under variation of environmental conditions depends on the number of s.s. and types of stability, which are programmed by the system's structure. At complex nonlinear dynamic system as a result of the system's nonstability the regimes known as «trigger», «oscillator» and «chaos» may arise. A set of mathematical models is analysed, which demonstrate different regimes: the biological electron and membrane transport systems, the heart rate dynamics.

Воробьева Татьяна Николаевна - родилась в 1942 году в Москве, окончила кафедру биофизики физического факультета МГУ(1968). После окончания МГУ работала в Институте физических проблем, а с 1968 по 1992 год - на кафедре биофизики биологического факультета МГУ. Диссертацию на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук защитила в 1983 году. С 1992 года - старший научный сотрудник Проблемной лаборатории «Физиологические механизмы адаптации» медицинского факультета Российского университета дружбы народов. Область научных интересов - теоретическая биофизика (кинетика и термодинамика биологических процессов, математическое моделирование). Планирует организовать постоянно действующий семинар по применению математических методов в медицине: с предложениями обращаться по телефону: (095) 434-52-66, 434-53-00 (секретарь).