

## РАЗДЕЛ 5. СЛУЧАЙНЫЙ ПОИСК КАК АДЕКВАТНЫЙ АППАРАТ МОДЕЛИРОВАНИЯ КЛЕТОЧНЫХ СИСТЕМ (реализация фрагментов концепции)

Настоящий раздел иллюстрирует опыт применения оптимизационного подхода при моделировании отдельных объектов системы живого. В основном – при построении моделей нейрона и универсальной живой клетки. Вначале, в простейшем случае, при этом использовался *одноканальный экстремальный регулятор* [Самарин, Гринченко, Финкельштейн, Ефимов, 1974; Гринченко, Загускин, Загускина, 1975; Ефимов, Самарин, Финкельштейн, Гринченко, 1976], а затем – *многоканальный оптимизатор*, работающий по алгоритмам случайного поиска [Гринченко, 1975; 1976; Гринченко, Растрин, 1976, 1977, Гринченко, Загускин, 1978]. То есть моделировались *фрагменты* иерархической системы живой природы: иерархических оптимизационных контуров СЛОЖНАЯ КЛЕТКА–УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЕ ЭЛЕМЕНТЫ и УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЙ ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЙ ЭЛЕМЕНТ–АТОМЫ. А кроме того – и при построении моделей хемотаксиса микроорганизмов в реальном «геометрическом» окружающем нас пространстве [Лабас, Гринченко, 1982, 1983; Гринченко, Лабас, 1984]. Поскольку результаты этих разработок достаточно широко опубликованы (см. библиографию в [Гринченко, Загускин, 1989]), данные иллюстрации будут весьма краткими и выборочными.

### 5.1. Оптимизационная модель нейрона

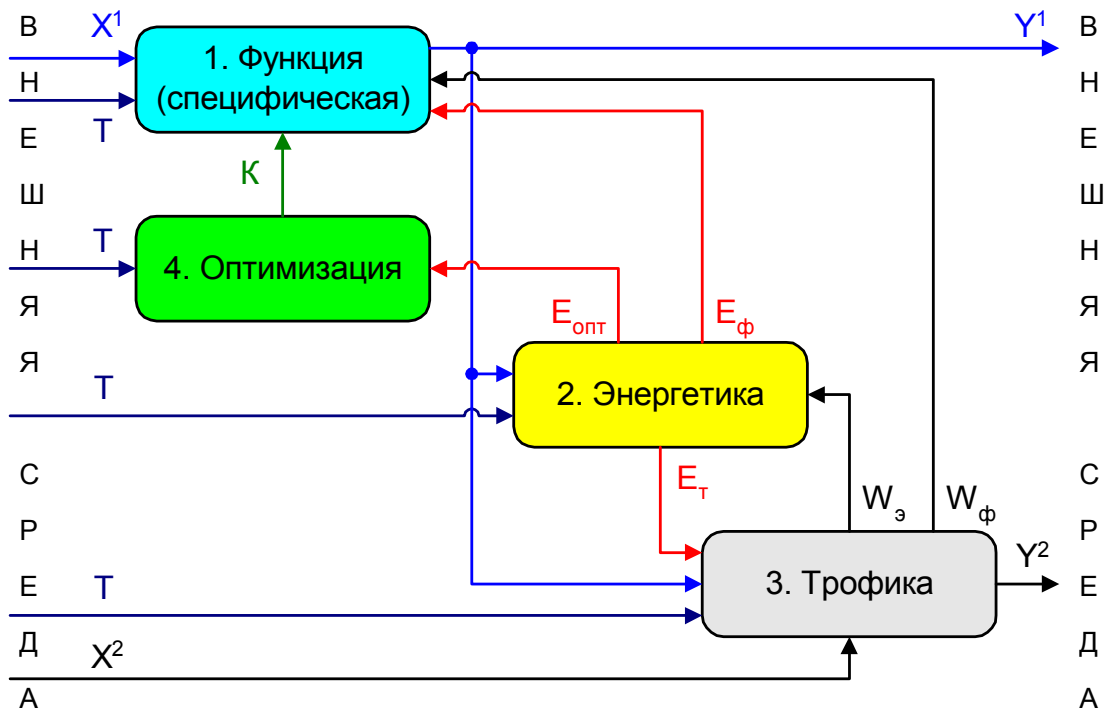
Рассмотрим первый из вышеперечисленных объект исследования, а именно, нервную клетку (нейрон) – один из *основных*, с позиций предлагаемой концепции, биообъектов. Изобразим его в виде обобщенной схемы (рис. 5.1), являющейся некоторым агрегированным вариантом модели универсальной живой клетки:

В общем случае как входной, так и выходной сигналы нейрона имеют сложную материально-временную структуру. Аксоны, кроме передачи электрохимических импульсов, представляют собой каналы перемещения сложных специфических белковых молекул (так называемого "аксоток" (см., напр., [Гринченко, Загускин, 1989]). Эти молекулы также (помимо электрохимических импульсов) представляют собой носители специфической информации.

Таким образом, восприятие (по каждому из  $n$  входов, где  $n$  достигает значений порядка  $10^4$ ) входного сигнала  $\mathbf{X} = \{x_1, \dots, x_n\}$ , и передача (по одному выходу  $\mathbf{Y}$ ) специфической функциональной активности нейрона осуществляется по двум (отличающимся временными характеристиками) "подканалам". Их можно условно назвать соответственно "оперативным" и "стратегическим", поскольку время  $\tau_1$  передачи сигналов в первом (электрохимических импульсов  $\mathbf{X}^1$ ) на несколько порядков меньше времени  $\tau_2$  передачи сигналов во втором (пространственного перемещения белковых молекул  $\mathbf{X}^2$ );  $\mathbf{X} = \langle \mathbf{X}^1, \mathbf{X}^2 \rangle$ . При этом объемы передаваемой специфической информации находятся в обратной пропорции: быстро передаваемые небольшие объемы кодируются электрической импульсацией по принципу "все или ничего" (наглядный образ – телеграфное сообщение); медленно передаваемые крупные порции кодируются сложной структурой белковых молекул (наглядный образ – почтовая посылка).

Сам нейрон в целом можно представить себе как многовходовую динамическую систему трехканального преобразования "специфической" информации (т.е. информации, поступающей от других нейронов)  $\mathbf{X}$ , содержащую функциональный (1 на рис. 5.1), энергетический (2) и трофический (3) каналы с оптимизацией (4) его коэффициента передачи по критерию энергетического характера. Помимо специфических, на нейрон поступает ряд иных воздействий со стороны внешней среды  $\mathbf{T} = \{\mathbf{T}_1, \dots, \mathbf{T}_m\}$ , которые в целом можно определить как "неспецифические", оказывающие влияние лишь на те или иные его внутренние параметры, но не несущие полезной для него информации. В этом смысле данное подразделение внешних воздействий позволяет ввести их различие как семантически значимых и семантически незначимых.

Какие же процессы вызывает в нейроне появление на любом (или нескольких) из множества описанных выше "двухподканальных" входов специфического сообщения? Для ответа на этот вопрос рассмотрим подробнее схему, представленную на рис. 5.1, сразу же оговорившись, что хотя данный рисунок и отражает более общую картину процессов в сложных системах определенного типа (что будет рассмотрено ниже), сейчас мы будем его трактовать как отражение процессов, происходящих именно в нервной клетке.



Обозначения:

$X^1, Y^1$  - специфические воздействия внешней среды и функциональные сигналы;

$T$  - неспецифические воздействия внешней среды;

$E_{\text{опт}}, E_{\text{ф}}, E_{\text{т}}$  - потоки энергии (обеспечение функциональной активности и основного обмена);

$X^2, Y^2, W_{\text{э}}, W_{\text{ф}}$  - потоки веществ (в том числе специфических сигнализаторов);

$K$  - коэффициенты чувствительности зон рецепции входных сигналов (выходные переменные подсистемы оптимизации).

Рис. 5.1. Обобщенная схема модели живой клетки.

Итак, поступление на вход нейрона семантически значимых специфических функциональных воздействий  $X = \langle X^1, X^2 \rangle$  инициирует в нем целый ряд процессов.

Во-первых, через минимальное время  $\tau_1$  на выходе функционального канала **1** возникает выходной сигнал  $Y^1$ , представляющий собой наиболее быструю реакцию нейрона на приход входного воздействия  $X^1$  (отметим, что функциональный канал **1** осуществляет пространственно-временную интеграцию сигналов, поступающих на всю совокупность рецепторных зон нейрона).

Во-вторых, входной сигнал  $X^1$  инициирует начало процесса *генерации «оперативной» энергии  $E$*  в нейроне, которая необходима как для обеспечения генерации соответствующего выходного сигнала  $Y = \langle Y^1, Y^2 \rangle$  ( $E'$ ), так и для перестройки (модификации) внутренней структуры нейрона в состояние, адекватное изменившимся внешним условиям ( $E''$ ). Этот процесс имеет свои характерные времена активации  $\tau_2 > \tau_1$  и нормализации  $\tau_3 > \tau_2$ . Нормализация энергетики нейрона, т.е. установление величины её синтеза на новом уровне, соответствующим текущим функциональным потребностям, происходит в результате как регулярных адаптивных процессов, определяющихся конкретикой взаимодействия его внутренних структур, так и стохастических поисковых оптимизационных процессов, варьирующих коэффициенты его чувствительности к входным воздействиям  $\alpha = \{\alpha_1, \dots, \alpha_n\}$  таким образом, чтобы перманентно достигался экстремум (максимум) его к.п.д. (понимая при этом в качестве "полезных" затраты энергии на обеспечение специфической функциональной активности  $Y = \langle Y^1, Y^2 \rangle$ , а "бесполезных" – затраты энергии на обеспечение регуляторных действий: перестроек внутренней структуры и т.п.). Параметром процесса генерации энергии выступает усредненная по времени величина  $Y^1$ .

В-третьих, входной сигнал  $X^1$  инициирует начало ещё более медленной *пластической* перестройки структуры нейрона (характерные времена активации  $\tau_4 > \tau_3$  и нормализации  $\tau_5 > \tau_4$ ), т.е. начала синтеза белковых молекул, фиксирующих новую информацию (память о новом специфическом воздействии на нейрон и соответствующей этому воздействию его оптимальной внутренней структуре).

В-четвертых, поступление на один или несколько входов нейрона аксотока (сигнала  $X^2$ ) дает свой вклад в темп и специфику процессов пластической перестройки его структуры.

Таким образом, переходная (передаточная) информационная функция нейрона отнюдь не может рассматриваться как фиксированная и постоянная. Напротив, эта функция постоянно изменяется, "нор-

миру" преобразование поступающей на него внешней специфической информации внутренней характеристикой оптимальности его структуры с позиций текущих энергетических затрат. Энергетика влияет на функцию опосредованно и усредненно, через поисковый оптимизационный механизм (в нейроне - флуктуации концентраций кальция в цитозоле, в компартментах рецепторных зон). Ещё более медленные изменения информационной функции нейрона происходят вследствие происходящих в нем – в общем случае из-за изменений специфической внешней среды – пластических процессов.

В результате даже элементарный акт информационного преобразования единичного сообщения оказывается протяженным во времени, «раздвоенным» по материальному носителю и зависящим от оптимальности (в некотором, не относящемся к *семантике* текущего сообщения смысле!) состояния обрабатывающего «прибора». Далее оказывается, что данный «прибор» одновременно может обрабатывать порядка  $10^4$  единичных сообщений, поступающих на различные участки «прибора», осуществляя, помимо временной, и их пространственную интеграцию [Гринченко, 1995в]. В итоге подход к анализу информационного процесса в нейроне принимает совершенно иной вид по сравнению с классическими представлениями (кстати говоря, в каком-то смысле отражая меткое замечание Л.Б.Емельянова-Ярославского: «Разряд в нейроне нужен самому нейрону» [Емельянов-Ярославский, 1990], стр. 6).

Так выглядит (в весьма упрощенном виде) схема *элементарного* информационного преобразования, происходящего в типичной «достаточно сложной» системе *живая (нервная) клетка*, относящейся к одному из основных уровней биологической интеграции. Надо ли удивляться кажущейся неоднозначности и эмпирически наблюдаемой чрезвычайной сложности биологических информационных механизмов? Но необходима их адекватная формализация.

## 5.2. Оптимизационная модель живой клетки

Отдав в свое время дань построению моделей нейрона, мы обратились затем к проблеме построения модели *универсальной* живой клетки, которая только за счет настройки своих параметров могла бы выступать в роли любой специализированной сложной клетки. Здесь следует напомнить, что в системе природы наблюдать блоки «Критерии» и «Адаптация» в том виде, как они реализуются в технических системах (и в классической постановке задачи адаптации сложного объекта) не удастся. Эти блоки как бы «погружены» в структуры соответствующих сложных объектов, в частности – биологических. И, как следствие, в таких объектах отделить их специфическое функционирование от одновременно протекающих адаптивных процессов удастся лишь в некоторых особых случаях.

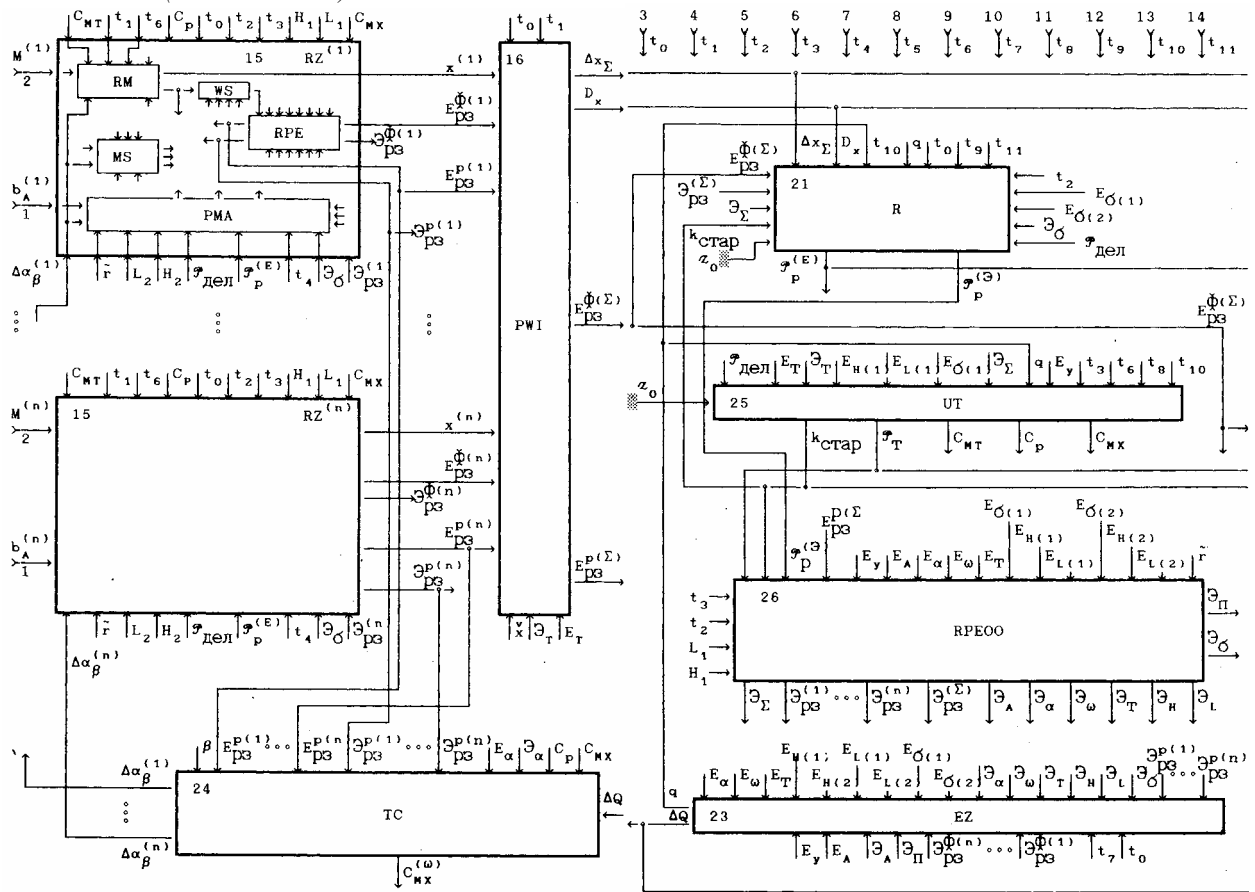
То есть при моделировании в таких конкретных случаях условно вводятся соответствующие модельные блоки, но тогда необходимо представлять доказательства адекватности подобных действий. В частности, при моделировании живой клетки как сложной системы, имманентно включающей оптимизационный механизм адаптивного случайного поиска экстремума некоторого энергетического критерия, нами было уделено весьма большое внимание именно обоснованию введения такого представления.

В результате получилась довольно объемистая модель, которая полностью опубликована [Гринченко, 1989; Гринченко, Загускин, 1989], и приводить её детально в данной работе нет ни возможности, ни, главное, необходимости. В контексте настоящего изложения достаточно указать, что центральными блоками такой модели являются оптимизатор (функциональная роль блока регуляции топохимии кальция – № 24 на схеме рис. 5.2) и блок задания целевой функции оптимизации (функциональная роль блока изменения энергетического заряда аденилатов – № 23 на схеме рис. 5.2).

Для того чтобы дать общее представление об этой модели, приведем перечень её основных блоков:

1. Модель j-й рецепторной зоны живой клетки (ЖК);
  - 1.1. Модель j-го локального участка рецепторной мембраны ЖК;
  - 1.2. Модель регуляции микроструктуры j-й рецепторной зоны ЖК;
  - 1.3. Модель механизма временной селекции внешних сигналов j-й рецепторной зоны ЖК;
  - 1.4. Модель механизма распределения энергии j-й рецепторной зоны ЖК;
  - 1.5. Модель пластического механизма адаптации j-й рецепторной зоны ЖК;
2. Модель пространственно-временной интеграции входных сигналов ЖК;
3. Модель информационного преобразования ЖК;
4. Модель эффекторной функции ЖК;
5. Модель изменения геометрии ЖК;
6. Модель генерации энергии в ЖК;
7. Модель индукции роста, деления и малигнизации ЖК;
8. Модель энергетического механизма координации и сопряжения рабочих процессов ЖК;
9. Модель изменения энергетического заряда аденилатов в ЖК;
10. Модель механизма регуляции топохимии кальция ЖК;
11. Модель управления трофикой ЖК;
12. Модель энергетического механизма координации и сопряжения процессов основного обмена ЖК;

начало схемы (ее левая часть):



продолжение схемы (ее правая часть):

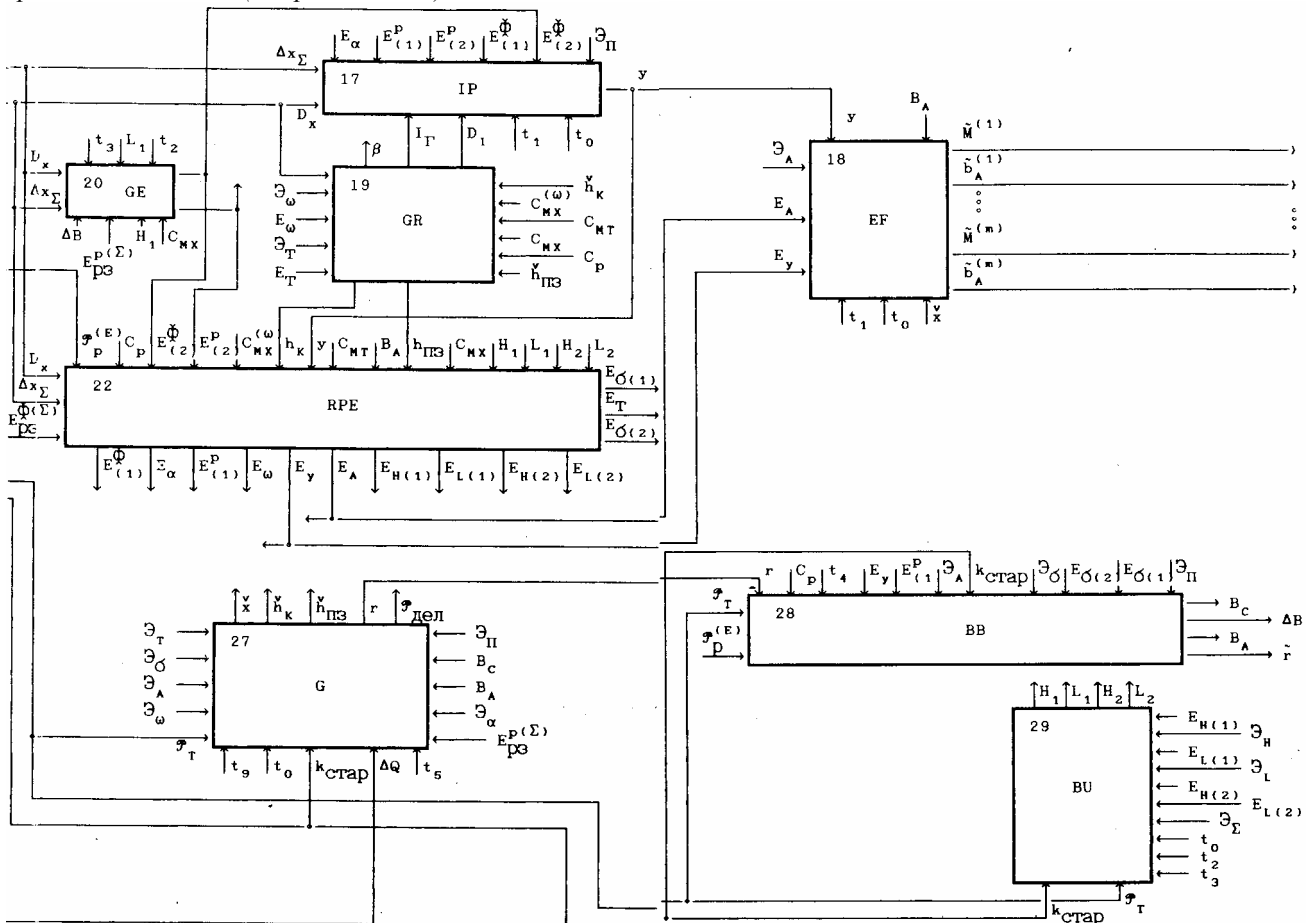


Рис. 5.2. Агрегированная схема модели живой клетки.

13. Модель генома ЖК;
14. Модель биосинтеза белков ЖК;
15. Модель биосинтеза углеводов и липидов ЖК.

Кроме того, для лучшего понимания уровня абстрагирования, использованного при построении данной модели живой клетки, приведу перечень её основных переменных. Для включения в модель ЖК были отобраны 82 «глобальные» переменные: к ним относятся 14 входных, 2 выходных и 66 внутренних переменных, связывающих между собой все 15 основных подсистем модели ЖК. Кроме того, внутри важнейшей и наиболее крупной из этих подсистем – компартмента «рецепторная зона» – выделены ещё 5 субблоков, объединенных между собой, помимо «глобальных», ещё восемь «зональными» переменными. Наконец, в каждом из упомянутых субблоков и в каждой из 14-ти остальных подсистем модели ЖК введен ряд «блочных» переменных, определение которым дается непосредственно при описании соответствующих связей между конкретными элементами модели (блока).

Таким образом, к «глобальным» переменным относятся:

1.  $B_A$  - интенсивность синтеза экскреторных белков в клетке;
2.  $\Delta B$  - отклонение (от нормального значения) интенсивности синтеза белков в клетке;
3.  $b_A^{(j)}$  - локальная концентрация белка, поступающего в  $j$ -ю рецепторную зону ( $j$ -РЗ) из соседней клетки;
4.  $\tilde{b}_A^{(i)}$  - локальная концентрация белка, транспортируемого из клетки наружу через  $i$ -й эффиктор;
5.  $B_C$  - интенсивность синтеза внутриклеточных белков;
6.  $C_{MT}$  - кальциевая емкость микротрубочек клетки;
7.  $C_{MX}$  - кальциевая емкость митохондрий клетки;
8.  $C_{MX}^{(\omega)}$  - доля кальциевой емкости митохондрий клетки, характеризующая сопряжение между изменениями структуры ретикулума и геометрии клетки;
9.  $C_P$  - кальциевая емкость ретикулума клетки;
10.  $D_I$  - скорость изменения геометрического индекса клетки;
11.  $D_X$  - скорость изменения индуцированного (внешним функциональным воздействием) отклонения мембранного потенциала клетки;
12.  $E_A$  - индуцированная (внешним функциональным воздействием) энергия, обеспечивающая экскреторные процессы в клетке;
13.  $E_{H(1)}$  - индуцированная (внешним функциональным воздействием) энергия, обеспечивающая синтез углеводов первичного обмена в клетке;
14.  $E_{H(2)}$  - индуцированная (внешним функциональным воздействием) энергия, обеспечивающая синтез углеводов вторичного обмена в клетке;
15.  $E_{L(1)}$  - индуцированная (внешним функциональным воздействием) энергия, обеспечивающая синтез липидов первичного обмена в клетке;
16.  $E_{L(2)}$  - индуцированная (внешним функциональным воздействием) энергия, обеспечивающая синтез липидов вторичного обмена в клетке;
17.  $E_y$  - энергия, обеспечивающая выходную специфическую активность клетки;
18.  $E_\alpha$  - индуцированная (внешним функциональным воздействием) энергия, обеспечивающая аккумуляцию кальция в ретикулуме клетки;
19.  $E_\omega$  - индуцированная (внешним функциональным воздействием) энергия, обеспечивающая изменение геометрической формы презэффикторной зоны клетки;
20.  $E_{\sigma(1)}$  - индуцированная (внешним функциональным воздействием) энергия, обеспечивающая синтез белков первичного обмена в клетке;
21.  $E_{\sigma(2)}$  - индуцированная (внешним функциональным воздействием) энергия, обеспечивающая синтез белков вторичного обмена в клетке;
22.  $E_{(1)}^P$  - первая составляющая энергии, обеспечивающей регуляцию в клетке;
23.  $E_{(2)}^P$  - вторая составляющая энергии, обеспечивающей регуляцию в клетке;

24.  $E_{P3}^{P(j)}$  - регуляторная энергия в j-РЗ;
25.  $E_{P3}^{P(\Sigma)}$  - суммарная регуляторная энергия рецепторных зон клетки;
26.  $E_{(1)}^{\phi}$  - первая составляющая энергии, обеспечивающей ионный ток в клетке;
27.  $E_{(2)}^{\phi}$  - вторая составляющая энергии, обеспечивающей ионный ток в клетке;
28.  $E_{P3}^{\phi(j)}$  - функциональная энергия в j-РЗ;
29.  $E_{P3}^{\phi(\Sigma)}$  - суммарная функциональная энергия рецепторных зон клетки;
30.  $E_T$  - индуцированная (внешним функциональным воздействием) энергия, обеспечивающая транспорт ионов, воды и других веществ в клетку и из клетки наружу;
31.  $H_1$  - интенсивность синтеза углеводов первичного обмена в клетке;
32.  $H_2$  - интенсивность синтеза углеводов вторичного обмена в клетке;
33.  $h_k$  - размер клетки;
34.  $\hat{h}_k$  - генетически заданное значение размера клетки;
35.  $h_{P3}$  - размер преэффекторной зоны клетки;
36.  $\hat{h}_{P3}$  - генетически заданное значение размера преэффекторной зоны клетки;
37.  $I_G$  - геометрический индекс клетки (разность поперечных размеров клетки и её преэффекторной зоны);
38.  $k_{стп}$  - коэффициент старения клетки;
39.  $L_1$  - интенсивность синтеза липидов первичного обмена в клетке;
40.  $L_2$  - интенсивность синтеза липидов вторичного обмена в клетке;
41.  $M^{(j)}$  - концентрация медиатора, поступающего на j-й участок рецепторной мембраны клетки;
42.  $\tilde{M}^{(j)}$  - концентрация медиатора, транспортируемого из клетки наружу через i-й эффектор;
43.  $\mathcal{P}_{дел}$  - параметр процесса деления клетки;
44.  $\mathcal{P}_p^{(E)}$  - параметр реверсии потоков индуцированной (внешним функциональным воздействием) энергии в клетке;
45.  $\mathcal{P}_p^{(O)}$  - параметр реверсии потоков энергии основного обмена в клетке;
46.  $\mathcal{P}_T$  - параметр управления трофикой клетки, связанный с уровнем дерепрессии генов;
47.  $\Delta Q$  - приращение уровня энергетического заряда аденилатов клетки за период колебания активности АТФ-азы;
48.  $q$  - сглаженное значение отклонения уровня энергетического заряда аденилатов клетки от нормального значения;
49.  $r$  - интенсивность стабильной трансляции в клетке;
50.  $\tilde{r}$  - интенсивность оперативной трансляции в клетке;
51.  $t_0$  - отклонение от нормального значения неспецифического воздействия физической природы на клетку;
52.  $t_1$  - отклонение от нормального значения воздействия на клетку со стороны внешней ионной среды;
53.  $t_2$  - отклонение от нормального значения парциального давления кислорода внутри клетки;
54.  $t_3$  - отклонение от нормального значения концентрации субстратов энергетического метаболизма (сахаров и жирных кислот) внутри клетки;
55.  $t_4$  - отклонение от нормального значения концентрации аминокислот внутри клетки;
56.  $t_5$  - отклонение от нормального значения концентрации нуклеотидов внутри клетки;
57.  $t_6$  - отклонение от нормального значения величины креаторного воздействия на клетку (веществ типа белков и пептидов);
58.  $t_7$  - отклонение от нормального значения величины осмотического давления в клетке;
59.  $t_8$  - отклонение от нормального значения величины рН внутри клетки;

60.  $t_9$  - мутагенное воздействие на клетку;
61.  $t_{10}$  - воздействие на клетку, стимулирующее пластические процессы и ростовые факторы;
62.  $t_{11}$  - митогенное воздействие на клетку;
63.  $x^{(j)}$  - трансмембранный потенциал на  $j$ -м участке рецепторной мембраны клетки;
64.  $\tilde{x}^{(j)}$  - мембранный потенциал покоя клетки;
65.  $\Delta x_\Sigma$  - индуцированное (специфическим внешним воздействием) отклонение мембранного потенциала клетки;
66.  $y$  - специфическая функциональная активность клетки;
67.  $\Delta\alpha_\beta^{(j)}$  - приращение локальной концентрации свободного кальция, высвобождающегося из органелл  $j$ -РЗ;
68.  $\beta$  - интенсивность высвобождения кальция, связанного с общей направленностью изменений ретикулума при изменении геометрии клетки;
69.  $\alpha_0$  - конститутивный уровень энергетического заряда аденилатов в клетке;
70.  $\mathcal{E}_A$  - энергия основного обмена, обеспечивающая экскреторные процессы в клетке;
71.  $\mathcal{E}_H$  - энергия основного обмена, обеспечивающая синтез углеводов в клетке;
72.  $\mathcal{E}_L$  - энергия основного обмена, обеспечивающая синтез липидов в клетке;
73.  $\mathcal{E}_\alpha$  - энергия основного обмена, обеспечивающая аккумуляцию кальция в ретикулуме клетки;
74.  $\mathcal{E}_\Sigma$  - суммарная энергия основного обмена в клетке;
75.  $\mathcal{E}_\omega$  - энергия основного обмена, обеспечивающая поддержание геометрической формы преэфекторной зоны клетки;
76.  $\mathcal{E}_\sigma$  - энергия основного обмена, обеспечивающая синтез белков в клетке;
77.  $\mathcal{E}_\Pi$  - энергия основного обмена, обеспечивающая эндогенную активность клетки;
78.  $\mathcal{E}_{PЗ}^{(j)}$  - энергия основного обмена, потребляемая в  $j$ -РЗ;
79.  $\mathcal{E}_{PЗ}^{p(j)}$  - регуляторная энергия основного обмена, потребляемая в  $j$ -РЗ;
80.  $\mathcal{E}_{PЗ}^{\phi(j)}$  - функциональная энергия основного обмена, потребляемая в  $j$ -РЗ;
81.  $\mathcal{E}_{PЗ}^{(\Sigma)}$  - суммарная энергия основного обмена, потребляемая в рецепторных зонах клетки;
82.  $\mathcal{E}_T$  - энергия основного обмена, обеспечивающая транспорт ионов, воды и других веществ в клетку и из клетки наружу.

Входные переменные: №№ 3, 41 и 51-62; выходные переменные: №№ 4 и 42; остальные переменные – внутренние.

ПРИМЕЧАНИЕ: нормальные значения величин внешних воздействий на клетку – №№ переменных 51-62 – принимаются равными единице.

К «зональным» переменным, определенным внутри  $j$ -й рецепторной зоны ( $j$ -РЗ) ЖК, относятся:

1.  $\alpha_m^{(j)}$  - локальная концентрация кальция, входящего в клетку через  $j$ -й участок рецепторной мембраны;
2.  $\Delta\alpha_{MX}^{(j)}$  - приращение концентрации кальция, высвобождающегося из митохондрий в  $j$ -РЗ;
3.  $\gamma^{(j)}$  - специфическая чувствительность  $j$ -го участка мембраны, обусловленная рецепторными белками в  $j$ -РЗ;
4.  $\gamma_0^{(j)}$  - генетически заданная специфическая чувствительность  $j$ -го участка рецепторной мембраны;
5.  $\delta^{(j)}$  - степень агрегации ретикулума в  $j$ -РЗ;
6.  $\delta_0^{(j)}$  - генетически заданный уровень агрегации ретикулума в  $j$ -РЗ;
7.  $\Delta\delta^{(j)}$  - отклонение степени агрегации ретикулума в  $j$ -РЗ от её генетически заданного значения;
8.  $\eta^{(j)}$  - коэффициент адаптации  $j$ -РЗ.

По мнению авторов модели, указанных выше переменных вполне достаточно для того, чтобы описать функционирование клетки на субклеточном уровне, не детализируя и не рассматривая биохимические процессы или процессы межклеточных отношений на тканевом и органном уровнях интеграции живого. Как легко видно из схемы рис 5.2, помимо оптимизационного «каркаса» модели, большинство

её блоков реализуют те или иные функциональные, энергетические и трофические клеточные процессы. Компьютерная реализация модели продемонстрировала её работоспособность и адекватность [Гринченко, Загускин, 1989].

### 5.3. Предлагаемый энергетический критерий оптимизации

Центральной проблемой организации поведения любой системы «достаточно высокой» сложности, к которым, прежде всего, относятся и живые системы, является необходимость **сопряжения** двух противоположных (и даже антагонистических) требований. Одно из них можно определить как обеспечение достижения своих *собственных внутренних* целей (например, наиболее комфортного состояния при любых изменениях внешних воздействий, как специфических, так и неспецифических). Другое, соответственно, можно определить как обеспечение удовлетворения требований, выдвигаемых системе её *внешним специфическим* окружением (например, требований к поведению, проявляемому организмом, со стороны *включающих его* популяции, парцеллы и биогеоценоза).

Учитывать это можно по-разному, но в рамках предлагаемой концепции это удобно делать в терминах соответствующих энергетических затрат на обеспечение этих требований. В частности, высказанные нами совместно с С.Л.Загускиным (см. [Загускин, Гринченко, 1977]) соображения о необходимости разделения всех энергетических потоков в биосистеме на две основные группы, определяемые спецификой *потребления* энергии, затем были конкретизированы в виде энергетического критерия оптимизации. Сначала он выглядел как линейная комбинация (сумма) этих двух типов энергозатрат (см. [Гринченко, Загускин, 1978], стр. 129), но затем его вид был пересмотрен, и он стал выглядеть как *соотношение* этих групп энергозатрат (см. [Гринченко, 1979а], [Гринченко, Растригин, 1981]):

$$Q = \frac{E^{(p)}}{E^{(\phi)}} \rightarrow \min$$

где:  $E^{(\phi)}$  – поток энергии, затрачиваемой на обеспечение специфической функциональной активности биообъекта (для клетки – рецепции входных сигналов и выходной реакции);  $E^{(p)}$  – поток дополнительной энергии, вырабатываемой по время переходных процессов в биообъекте и затрачиваемой на перестройку (оптимизацию) его внутренней структуры.

Позднее, в модели живой клетки, это выражение было развернуто более детально (для единичного шага поискового процесса в системе) следующим образом (см. [Загускин, Гринченко, 1982] и [Гринченко, Загускин, 1989], стр. 136):

$$Q = \frac{F_1 (E_\alpha + E_\omega + E_T + E_{H(1)} + E_{H(2)} + E_{L(1)} + E_{L(2)} + E_{\sigma(1)} + E_{\sigma(2)}) + \mathcal{E}_\alpha + \mathcal{E}_\omega + \mathcal{E}_T + \mathcal{E}_H + \mathcal{E}_L + \mathcal{E}_\sigma + \mathcal{E}_{p3}^{(1)} + \dots + \mathcal{E}_{p3}^{(n)}}{F_2 (E_y + E_A) + \mathcal{E}_A + \mathcal{E}_\Pi + \mathcal{E}_{p3}^{\phi(1)} + \dots + \mathcal{E}_{p3}^{\phi(n)}}$$

где обозначения потоков энергии расшифрованы выше, в подразделе 5.2, а оператор  $F_\bullet$  обозначает инерционность.

В общем случае величины  $E^{(p)}$  и  $E^{(\phi)}$  можно представить в виде функционалов:

$$E_t^{(p)} = \int_{t_0-\tau}^{t_0} e^{(p)}(S, P) dt ; \quad E_t^{(\phi)} = \int_{t_0-\tau}^{t_0} e^{(\phi)}(S, P) dt$$

где:  $e_t^{(p)}$  и  $e_t^{(\phi)}$  – темпы производства энергии в биосистеме соответственно на регуляцию и специфическое функционирование (зависящее в каждый момент времени  $t_0$  от её  $S$  и  $P$ , т.е. структуры и параметров биосистемы, определенных на некотором множестве  $\Omega$ );  $\tau$  – «элементарный временной квант биосистемы», т.е. характерное время, в течение которого при «существенных изменениях»  $S$ ,  $P$  или внешних специфических воздействий на биосистему её  $e_t^{(p)}$  и  $e_t^{(\phi)}$  не успевают «существенно» измениться (параметр  $\tau$  определяет величину «энергетической инерционности» биосистемы, и, таким образом, является параметром  $E_t^{(p)}$  и  $E_t^{(\phi)}$ ).

Таким образом, предлагаемый критерий можно рассматривать как синтез идеи, заложенной в принцип Лотки-Одума: «в "соперничающих" экологических системах "выживают" те, которые наилучшим образом усваивают энергию и используют максимальное её количество наиболее эффективным способом» (цитир. по. [Краснощеков, Розенберг, 2001]), которую можно трактовать как  $E_t^{(\phi)} \rightarrow \max$ , и идеи, заложенной в принцип Н.П.Рашевского: «организм имеет оптимально возможную конструкцию по отношению к экономии используемого материала и расходуемой энергии, необходимых для выполнения заданных функций [Rashevsky N. *Mathematical Biophysics*. NY. 1960]» (цитир. по [Голицын, Петров, 1990]),



которую можно трактовать как  $E_t^{(p)} \rightarrow \min$ . Такие трактовки хотя и не совсем совпадают с их содержанием по авторским представлениям, но и не противоречат им.

С другой стороны, путем формального преобразования можно легко показать, что минимизация  $Q$  эквивалентна максимизации «к.п.д.» биосистемы (если рассматривать в качестве «полезных» энергозатраты на обеспечение взаимодействия с внешней специфической средой  $E_t^{(\phi)}$ , а в качестве «бесполезных» – энергозатраты на обеспечение внутренней саморегуляции  $E_t^{(p)}$ ):  $Q+1 = \frac{1}{\eta}$ . Отсюда следует,

что минимизация  $Q$  эквивалентна максимизации «к.п.д.»  $\eta$ .

Некоторые интерпретации предлагаемого энергетического критерия выглядят следующим образом. Поскольку фундаментальные свойства биологических систем таковы, что уровень энергии  $E_t^{(\phi)}$  задается уровнем «специфического функционирования биосистемы», для изменения которого необходимы затраты энергии  $E_t^{(p)}$ , – указанный уровень  $E_t^{(\phi)}$  не может быть изменен *непосредственно, независимым от  $E_t^{(p)}$  образом*.

Энергия же  $E_t^{(p)}$  вырабатывается *только* в период переходного процесса и зависит от степени «привычности» биосистемы к воздействию, т.е., иначе говоря, от степени её «обученности» или адаптированности (другое дело, что находиться в состоянии переходного процесса для живой системы не исключение, а, наоборот, естественный «образ жизни»). Энергия  $E_t^{(p)}$  минимизируется в процессе адаптации биосистемы; вместе с тем, её средний (за время  $T \gg \tau$ ) уровень – характеристика адаптационных возможностей биосистемы (которые иногда называют не вполне определенным термином «буферная емкость саморегуляции») – в ходе *прогрессивной эволюции* биосистемы возрастает. Это возможно из-за *опережающего* возрастания при этом  $E_t^{(\phi)}$ . При рассмотрении же энергозатрат биосистемы в целом как суммы  $E_t^{(p)}$  и  $E_t^{(\phi)}$  – либо каждой из этих энергий в отдельности – обнаружить энергетическую оптимальность в эволюции не удается.

Таким образом, развитие в процессе прогрессивной эволюции рецепторных структур и увеличение уровня активного взаимодействия биосистем достигается за счет роста  $E_t^{(p)}$  и  $E_t^{(\phi)}$ . Увеличение же  $E_t^{(p)}$  ведет к росту так называемого «биотического потенциала», завоеванию новых «экологических ниш». А тогда выглядит естественным предположение, что введенный А.И.Зотиным с термодинамических позиций критерий «упорядоченности» [Зотин, Коноплев, 1976] («величина, обратно пропорциональная относительной вероятности состояния организма» [Зотин, Зотин, 1999]) можно рассматривать как следствие (проявление действия) предлагаемого энергетического критерия.

Биологические факты дают основание трактовать эволюционный прогресс (например, «**ароморфоз**... – одно из главных направлений биологического прогресса живых существ, при котором в ходе эволюционного развития усложняется их организация. Термин введен А.Н.Северцовым, который назвал А. наиболее общие приспособительные изменения организации и функций; при этом обычно возрастает интенсивность жизнедеятельности животных и разнообразие её проявлений {дифференцировка}» [Матвеев, БСЭ, 1970]) как уменьшение  $Q$  в результате более значительного роста знаменателя этой функции ( $E_t^{(\phi)}$ ) относительно числителя ( $E_t^{(p)}$ ), а специализацию и регресс (например, переход к паразитизму) – как снижение обоих, но  $E_t^{(p)}$  всё же в большей степени, чем  $E_t^{(\phi)}$ .

Может возникнуть вопрос: если постулируется минимизация отношения некоторых величин, что в пределе может означать точное равенство числителя нулю, а знаменателя бесконечности, как это интерпретировать? Последнее, конечно, недостижимо, поскольку величина  $E_t^{(\phi)}(S, P)$  лимитирована величиной суммарной вырабатываемой в системе энергии. А равенство  $E_t^{(p)}(S, P)$  нулю представляется вполне реальной, но соответствует мертвому биообъекту... Более того, достаточно близкое приближение  $E_t^{(p)}(S, P)$  к нулю можно трактовать как выход системы за пределы комфортной зоны её существования.

Таким образом, следует констатировать, что использование предлагаемого синтетического критерия  $Q \rightarrow \min$  позволяет существенно расширить область адекватности «энергетического» целевого подхода к моделированию биологических объектов.

## 5.4. Модель хемотаксиса микроорганизмов как процесс случайного поиска оптимального местоположения в реальном пространстве

Данный пример применения механизма случайной поисковой оптимизации для моделирования тех или иных фрагментов системы живого *коренным образом* отличается от всех ранее рассмотренных случаев. И связано это с тем, что, в отличие от последних, в которых поиск осуществлялся в пространстве возможных проявлений приспособительного поведения (специфической активности соответствующих биообъектов), при моделировании хемотаксиса поиск интерпретируется как «случайное поисковое» перемещение микроорганизмов непосредственно в окружающем нас «геометрическом» пространстве [Гринченко, Лабас, 1984]. Подобная интерпретация базируется на соответствующем анализе хемотаксиса микроорганизмов, которая показывает, что этот процесс:

- а) содержит, наряду с регулярной, и случайную компоненту;
- б) носит целенаправленный характер.

Это позволяет предложить интерпретацию хемотаксиса микроорганизмов как процесса поисковой оптимизации, организованного по алгоритму случайного поиска и направленного на достижение экстремума некоторой целевой функции, заданной в пространстве поиска (т.е. в трехмерном геометрическом пространстве, в котором перемещается микроорганизм), положение которого соответствует наиболее устойчивому положению микроорганизма в данных внешних условиях [Лабас, Гринченко, 1982, 1983; Лабас, Крылов, 1983; Гринченко, Лабас, 1984].

Микроорганизмы проявляют тенденцию скапливаться в химически оптимальной среде, двигаясь по ломаным стохастическим траекториям (прямолинейный трек  $\Rightarrow$  самопроизвольное отклонение на случайный угол от исходного направления  $\Rightarrow$  новый трек, и т.д.) и регулируя частоту смен направления и длину треков сигналами с хеморецепторов. Последние реагируют при этом не на абсолютные концентрации аттрактантов (КА) или репеллентов (КР), а на возникающие по мере движения изменения этих концентраций во времени [Koshland, 1974; Adler, 1974]. Далее микроорганизм интегрирует эти сигналы, индуцируя целевые функции СП – поля КА  $Q_A(X) = K_A(X)$  для поиска её максимума, и/или КР  $Q_P(X) = K_P(X)$  для поиска её минимума соответственно.

Сами величины КА и КР оказывают влияние и на параметры алгоритма случайного поиска: при увеличении КА либо уменьшении КР уменьшается частота поисковых скачков и увеличивается длина треков, в противоположном случае – обратный эффект. При этом «прямой» эффект (удлинение трека) при увеличении КА превышает «обратный» в 6÷10 раз, а при уменьшении КР – в 2÷4 раза, т.е. при движении к максимуму КА либо минимуму КР, время  $\tau$  продолжения шага поиска уменьшается, а величина  $\alpha$  шага поиска увеличивается – поиск проявляет свойство глобальности [MacNab, Koshland, 1972; Berg, Brown, 1972]. Таким образом, изменение КА (КР) реализует независимое воздействие на алгоритм СП, «выталкивающее» микроорганизм из зоны экстремума КА (КР).

Патологическое поведение, демонстрируемое некоторыми мутантами, также интерпретируется в терминах адаптивного случайного поиска. Так, мутанты бактерий с хеморецепторами, реагирующими не на градиенты КА и КР, а не сами КА и КР, но у которых механизмы интегрирования и изменения  $\tau$  и  $\alpha$  не претерпели изменений, скапливаются в зоне повышения КР вследствие «залипания» их (из-за увеличения  $\tau$  и уменьшения  $\alpha$ ) при случайном заходе туда. Известны также мутанты с аномально продленной реакцией избирательно либо на аттрактанты, либо на репелленты, что эквивалентно соответственно  $Q_A(X) \equiv 0$  либо  $Q_P(X) \equiv 0$  при увеличении  $\tau$  поискового шага по «дополнительной» целевой функции.

Тот факт, что характеристики рандомизации треков неодинаковы у разных групп микроорганизмов и подвергаются наследственным и иным изменениям, нарушающим хемотаксис, позволяет сделать вывод, что «генераторы случайности» (в терминах теории случайного поиска – механизмы, реализующие выработку случайного поискового вектора и модификацию его функции распределения) имеют существенно эндогенный характер и совершенствовались в процессе приспособительной эволюции.

Так, многие бактерии передвигаются посредством использования нескольких жгутиков, попеременно вращающихся то влево, сплетаясь воедино и заставляя клетку плыть прямолинейно, то вправо, расплетаясь и работая порознь, отчего она «кувыркается» (tumbling) на месте, неизбежно рандомизируя направление своего последующего трека по отношению к предыдущему. При повышении КА или при падении КР затягиваются периоды левого вращения жгутиков, а тем самым – длина одного или более треков (эффект оперативной памяти); при падении КА или при повышении КР треки, наоборот, укорачиваются, а направление их чаще сменяется из-за учащения периодов правого вращения жгутиков.

На саму скорость поступательного движения величины КА и КР у бактерий (в отличие от инфузорий и т.п.), однако, не влияют [Khan, MacNab, 1980]. Известны мутанты с только левым или только пра-

вым вращением жгутиков, со жгутиками, расплетающимися при вращении вправо: в этих случаях хемотаксис не наблюдается.

У других, более крупных микроорганизмов – инфузорий, сперматозоидов многоклеточных, различных амёбоидных клеток, и т.п. – также наблюдается хемотаксис, легко интерпретируемый в терминах случайного поиска. При этом поиск точки в пространстве (например, положения яйцеклетки) – т.е. поиск в сферическом поле – осуществляется преимущественно циклическими сканирующими движениями, радиус которых возрастает по мере повышения КА, а поиск в плоском (линейном) поле КА – преимущественно треками. Существенно, что поиск треками осуществляется в поле многих аттрактантов и репеллентов: например, у *E.coli* – более 30 разнотипных хеморецепторов.

Описанные механизмы хемотаксиса микроорганизмов исследовались нами с помощью имитационного компьютерного моделирования. Одной из важных особенностей таких исследований является необходимость введения рандомизации в модели сразу в нескольких блоках и для различных целей. Так, независимые генераторы случайности используются только на этапе определения направления следующего поискового шага дважды: для выбора одной из альтернатив – продолжать ли предыдущий трек либо начинать новый, и для выбора направления нового трека в последнем случае.

Имитация различных вариантов указанного механизма хемотаксиса, отличающихся вероятностью выбора соответствующей альтернативы, показала, что процесс хемотаксиса очень существенно зависит от этой величины: при большой вероятности смены направления трека траектория движения микроорганизма достаточно лабильна и сравнительно быстро выходит в область экстремума  $Q(X)$ , при малой – «инерционность» треков резко возрастает, что приводит к значительному уменьшению тенденции выхода микроорганизма в экстремум  $Q(X)$  (траектория «блуждает» во всем пространстве допустимого перемещения микроорганизма).

Что же дает биологу описание процессов перемещения микроорганизма в среде в терминах оптимизационной концепции?

Во-первых, нами предложено рассматривать в качестве механизмов реализации двигательной активности и поведения микроорганизмов «эндогенные рандомизаторы», специально предназначенные для генерации случайных сигналов и выработанные в процессе приспособительной эволюции микроорганизмов (причем, насколько нам известно, это сделано впервые). Они обеспечивают непредсказуемые, спонтанно возникающие изменения двигательной активности: «свободу воли», наблюдаемую в поведении всех подвижных организмов. У высших животных эндорандомизаторы локализируются, по-видимому, в высших отделах ЦНС на специфической структурной основе, связанной с функциями конвергентных комплексов нейронов, у низших – связаны с простыми нервными образованиями, где также имеются подобные комплексы и рандомизирована активность отдельных нейронов, у одноклеточных – с выше рассмотренными, преимущественно мембранными процессами.

Во-вторых, необходимость «укладывания» биологических фактов «по полочкам» формальной схемы оптимизатора, работающего по алгоритму адаптивного случайного поиска, позволяет избежать пробелов в их перечне, привлекаемом для анализа, поскольку логика информатико-кибернетического описания четко определяет всю совокупность элементов рассматриваемого процесса самоорганизации биосистемы в их взаимосвязи.

В-третьих, спектр методов исследования формализованной таким образом системы биологических фактов может быть расширен за счет использования определенных положений, характеризующих поведение оптимизатора общего вида (независимо от элементной базы, его реализующей), которые получены в теории случайного поиска. В частности, вне математического моделирования (опираясь лишь на эмпирический материал), по-видимому, невозможно предсказать, какая стратегия поиска окажется наиболее выигрышной в той или иной конкретной ситуации хемотаксиса, а также, какие именно параметры процесса поиска нуждаются в принудительной рандомизации или, напротив, должны быть детерминированными.