

ПРИНЦИПЫ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ В ИССЛЕДОВАНИИ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ НА ПРИМЕРЕ МОДЕЛИ УРОВНЯ ГИПЕРФЕРМЕНТЕМИИ СЫВОРОТКИ КРОВИ

Ж. И. ЛКОПЯН, И. М. ЗАРАФЯН, Г. П. КАЗАНЧЯН

Описан комплексный подход к исследованию биологических процессов с применением методов математического моделирования и машинного анализа. Для иллюстрации выбрана модель процесса изменения количества фермента в сыворотке крови на примере лактатдегидрогеназы.

Ключевые слова: математическое моделирование, ЭВМ, гиперферментемия, ЛДГ.

Математические методы исследования в последнее время находят все более широкое применение в биологии, научная специфика которой существенно отличается глубоким проникновением в нее физических и химических методов, дающих количественную информацию, и отставанием от них теоретических обобщений, использующих математический абстрактный аппарат. На это имеются свои причины и, в первую очередь, это наличие всевозможных связей между элементарными объектами, громадное разнообразие самих элементарных объектов и, наконец, принципиальная нелинейность поведения биологических объектов, объясняющаяся тем, что они функционируют в режимах, далеких от положения равновесия. Тем не менее в течение последних лет выявляема не только возможность использования математических методов в биологии, но и несомненная необходимость этого направления, которое охватывает самый широкий круг биологических проблем, и включает в себя изучение специфических для живых существ общих принципов и конкретных механизмов целесообразного саморегулирования и активного взаимодействия с окружающей средой.

Математическая модель, в отличие от простого описания явления либо процесса, должна отображать их структуру и связи на концептуальном уровне. Если при этом известны свойства основных элементов изучаемой биологической системы, то задача моделирования состоит в математической формализации, основанной на эмпирических данных и выражающей взаимосвязь элементов системы. Таким образом, математическая модель представляет собой систему математических соотношений, описывающих те или иные стороны изучаемого объекта или процесса. Следует отметить, что сама модель является абстрактной системой, состоящей из абстрактных элементов, причем вводится представление об абстрактном функционировании и абстрактном взаимодействии этих элементов [10].

Применяя те или иные классические методы к абстрактной или формализованной модели, можно получить новые результаты, имеющие свою биологическую интерпретацию. Кроме того, математические модели дают возможность имитации эксперимента в тех случаях, когда он по каким-либо причинам недоступен опытной реализации.

Анализируя решение уравнений теоретической модели в разных условиях (т. е. варьируя их параметры), можно планировать новые эксперименты как проверочного, так и поискового характера.

Перечисленные преимущества, наряду со значительно расширенными возможностями применения вычислительной техники, предопределили все увеличивающийся интерес к математическому моделированию широкого класса биологических исследований. В настоящее время применение математических методов в той или иной мере оказывает свое влияние на исследования практически во всех областях биологии. Разнообразие математических моделей, созданных для исследования биологических объектов или процессов, удобно рассматривать согласно их принадлежности к жизненным явлениям, соответствующим уровням организации живой природы.

Согласно Тимофееву-Ресовскому, принято выделять следующие основные уровни:

1. Клетки и субклеточные структуры.
2. Организм, система его органов и их строение.
3. Популяции как в генетическом, так и в поведенческом аспекте.
4. Биологические сообщества от элементарных биоценозов до биосферы в целом [10].

На уровне клеток и субклеточных структур существует большой набор моделей, затрагивающих различные стороны деятельности клетки и ее органоидов, которые описываются в биологии такими дисциплинами, как биохимия, биофизика, молекулярная биология, генетика, цитология и физиология клетки.

Мендель, исследуя наследственные признаки во втором поколении, не только использовал математический подход к этому явлению, но и заложил тем самым основы современной генетики в целом. С тех пор теория вероятности является одним из самых используемых математических аппаратов в биологии. На этом уровне рассматриваются математические модели молекулярной генетики, анализ которых дает представление об организации генетического материала в клетке, структуре и функционировании целых блоков наследственной программы клетки [14, 15]. Математические модели молекулярной биологии и биофизики описывают пространственную конфигурацию белков и могут дать представление о вторичной либо третичной структуре, используя данные о первичной аминокислотной последовательности [8, 20]. Модели, описывающие кинетику ферментативных реакций, также используются на практике с давних пор, начиная с теории Михаэлиса-Ментен. В сущности, ни одно исследование в области энзимологии не обходится без применения подобных моделей [25]. К широко используемым моделям в энзимологии можно отнести и модели регуляторных ферментов, рассматривающие ферментные системы, проявляющие аллостерический и кооперативный эффекты [9].

На уровне организма, системы его органов и их функционирования рассматриваются модели, относящиеся к таким биологическим дисциплинам, как физиология, нормальная и патологическая анатомия, иммунология, эмбриология, эндокринология, физиология высшей нервной деятельности, гистология и т. д. Исходя из внутреннего содержания самого уровня, процессы, моделируемые в его пределах, можно подразделить на:

а) относящиеся к определенному органу или ткани. К ним можно отнести модели мышц и мышечного движения, сердца, легких и др. [3, 17].

б) описывающие единый физиологический процесс, затрагивающий работу многих органов, например, систем дыхания, кровообращения, нервной и эндокринной систем [2], иммунологические модели [23].

в) связанные с регуляцией веществ и перераспределением их в органах и тканях на уровне целостного организма, которые исследуют динамику концентрации гормонов, витаминов, сахара, жиров и т. п. в организме в зависимости от внутренних и внешних воздействий [1, 18, 22, 24].

На уровне популяций разработан большой класс моделей, связанных с задачами популяционной генетики, микробиологии, эволюции, зоологии и т. д. и имеющих промышленное значение, в частности, модели роста клеточных популяций, которые имеют большое значение в изучении оптимальных режимов микробиологических культиваторов [7].

Уровень, на котором рассматриваются модели биологических сообществ, может включать в себя не только общие биологические задачи, но и рассматривать проблемы, связанные с факторами, влияющими на экосистему в целом. Этот класс задач приобретает все большее значение в связи с проблемами охраны окружающей среды, поэтому к нему привлекаются и такие науки, как экономика, социология и др. Начиная с известной модели хищник-жертва, описывающейся уравнением Вольтерра-Лотке, и до концепции Вернадского о биосфере как единой системе, модели этого уровня на настоящем этапе выделяются в отдельную науку — математическую экологию [12, 13, 16].

Приведенная выше классификация математических моделей хорошо отражает биологическую структуру уровней организации живой природы. Однако надо отметить, что подобная классификация носит достаточно условный характер и при моделировании какого-либо процесса или явления могут привлекаться самые различные уровни и соответствующие им биологические дисциплины. Поэтому выбор критериев для проведения классификации должен определяться объектом и целью исследования.

Выбранные критерии по-существу определяют иерархическую структуру в конкретной предметной области с присущими ей взаимосвязями.

Построение иерархической структуры в какой-либо области требует всестороннего изучения входящих в нее многочисленных элементов и установления всевозможных взаимосвязей между ними, что может являться предметом отдельного исследования. Однако при определении места моделируемого объекта или процесса в выбранной иерархической

структуре часто бывает достаточно определить только непосредственно связанные с ним уровни. Это дает возможность при исследовании выбранного объекта использовать общие закономерности, идущие с верхнего уровня иерархии, и частные результаты, полученные с нижних по отношению к выбранному объекту уровней.

Выбранный объект исследования, как и вообще все биологические объекты, состоит из многих взаимодействующих частей, т. е. обладает системной природой, и, естественно, моделирование его должно основываться на системном подходе. Согласно Месаровичу [11], принципиальные основы теории систем можно изложить следующим образом: «...изучение любых реальных явлений имеет два аспекта — содержательный, к которому относятся смысл, интерпретация, значимость цели, ценность и т. п., и формальный, связанный с формой, в которой проявляются соотношения между атрибутами». После установления объекта и цели исследования в содержательном аспекте следуют направленный сбор информации о нем, первичная обработка и систематизация экспериментальных результатов. На этой основе создается ряд гипотез, объясняющих функционирование изучаемой системы. Принятие какой-либо гипотезы влечет за собой выбор основных параметров, влияющих на данный процесс.

Существенным этапом содержательного аспекта является установление взаимосвязей, между выбранными параметрами и определение влияния изменения каждого из них на процесс в целом. На основе выявленных закономерностей строится формальная (абстрактная) математическая модель исследуемого объекта. Далее пролонгируется исследование свойств построенной модели математическими методами или путем машинного моделирования. Полученные на этом этапе результаты интерпретируются в контексте рассматриваемого биологического объекта. Установление адекватности поведения модели биологическому смыслу либо эмпирическим данным об исследуемом процессе позволяет целенаправленно планировать эксперимент или заменить натуральный эксперимент машинным в тех случаях, когда он по тем или иным причинам не может быть проведен. При этом надо отметить, что наряду с параметрами, значения которых можно определить экспериментальным путем, модель может содержать параметры, экспериментально не определяемые.

Изложенные принципы системного подхода к исследованию биологических процессов проиллюстрируем на примере построения математической модели процесса изменения количества фермента в сыворотке крови. Объектом исследования является процесс гиперферментемии в сыворотке крови. Определим его место в выбранной иерархической структуре. При выборе иерархической структуры исследуемый объект можно отнести к классу процессов, связанных с регуляцией веществ и перераспределением их в органах и тканях на уровне организма. В моделях этого класса исследуются динамические характеристики концентрации веществ в зависимости от внутренних и внешних воздействий конкретного физиологического процесса. В качестве примеров подобных исследований могут служить: модель катаболизма белка плазмы,

которая описывает кинетику распада некоторых белков в сыворотке крови и изучает ступенчатость этого процесса [24]; модель регуляционной системы жидкостей организма собаки, рассматривающая работу многих органов в балансе воды, мочи, белков и антидиуретического гормона [22]; модель системы сахара в крови, которая затрагивает пищеварительную, эндокринную и нервную системы во взаимодействии [1]; аналогично строится модель взаимосвязанной работы системы углеводного и жиролипидного обмена, имеющая много вариантов [18].

Верхним уровнем для таких моделей в иерархической структуре могут являться модели, исследующие общие характеристики подобных процессов вне зависимости от физиологии конкретного явления. Так, например, модель Экблад [21] описывает динамику биологических ответов на внешние и внутренние воздействия. Рассматриваемые уровни объединены более общим моментом гомеостаза организма, который заключается в стремлении организма при изменении факторов внешней и внутренней среды обеспечить оптимальные условия для своего существования, т. е. сохранить жизненно важные константы организма в определенных физиологических пределах.

При возмущениях факторов среды процессы, происходящие в организме, стремятся к своему стационарному состоянию. Если же возмущения приближаются к своим предельным значениям, то система теряет способность к гомеостазу.

Гомеостаз поддерживается разными механизмами. Общим для них является то, что процессы, имеющие момент гомеостаза, находятся в динамическом равновесии. Изменения во времени переменных процесса носят кратковременный, преходящий характер при условии, что система функционирует в своем нормальном режиме. Динамические процессы удобно описывать аппаратом дифференциальных уравнений. Таким образом, отношение исследуемого объекта как подчиненного в иерархической структуре к более общему явлению гомеостаза выявляет методологические принципы для построения модели выбранного нами объекта.

С другой стороны, выход фермента в плазму непосредственно связан с распределением его в органах и тканях. Поэтому математические модели, применяющиеся при изучении концентрации белков в органах и тканях в зависимости от скоростей их синтеза и деградации, являются подчиненными элементами в выбранной нами иерархической структуре [26]. Следовательно, результаты таких модельных исследований могут быть непосредственно использованы при построении модели процесса гиперферментемии.

С целью проведения не только качественного, но и количественного анализа модели удобно выбрать фермент, экспериментально хорошо изученный, в нашем случае — лактатдегидрогеназу (ЛДГ). Первый этап работы связан со сбором информации о различных характеристиках ЛДГ в аспекте поставленной задачи. Систематизация этих данных нашла свое отражение в разработке и программной реализации банка данных по ЛДГ.

Методология создания банков данных в настоящее время широко

используется во многих областях науки и техники, в том числе и биологии. Так, например, имеются банки данных аминокислотных последовательностей, а также для систематизации и хранения белков различного происхождения и др. [19, 20]. В наших исследованиях используются экспериментальные данные, касающиеся уровня ферментативной активности ЛДГ в норме и при патологических процессах, а также информация, связанная с факторами, влияющими на эти процессы. Однако, учитывая все возрастающую роль системного анализа в биологии и, в частности, в физиологии, мы сочли необходимым предусмотреть в разрабатываемом банке данных возможность хранения разнообразной информации по ЛДГ, отражающей наиболее существенные каталитические, иммунологические и другие характеристики этого фермента. Помимо сбора информации, предусмотрены прикладные программы, направленные на решение тех или иных задач, связанных с конкретной целью исследования и использующих хранимую в банке данных информацию. Примерами таких программ могут служить: программа, реализующая алгоритм построения филогенетического дерева ЛДГ по известным аминокислотным последовательностям М- и II-субъединиц ЛДГ у различных видов животных [6], программа перерасчета изоферментных спектров, выделяющая ту часть активности ЛДГ, которая привнесена патологией [5], программа, реализующая построение теоретических кривых для различных видов функций, влияющих на уровень гиперферментемии. Банк данных работает в режиме диалога пользователя с ЭВМ на языке, близком к естественному [4].

На следующем этапе построения модели осуществляется и обновляется выбор параметров модели на основе принятых представлений о факторах, влияющих на уровень ферментативной активности в сыворотке крови, и гипотез о механизме гиперферментемии.

Такими параметрами являются:

- X — количество фермента в сыворотке крови;
- K_i — скорость синтеза фермента в i -м органе либо ткани;
- M_i — масса нормально функционирующей части i -го органа;
- m_i — скорость лизиса клеток органа;
- p_i — скорость изменения проницаемости клеточных мембран;
- E_i — концентрация фермента в органе.

Перейдем к построению уравнений модели. Первое уравнение будет описывать изменение концентрации фермента в органе или ткани. Изменение концентрации E за время t будет пропорционально скорости синтеза фермента K , а уменьшение концентрации происходит за счет распада имеющегося количества фермента. Следовательно,

$$\frac{dE_i}{dt} = K_i - \beta_i E_i, \quad (1)$$

где β_i — коэффициент деградации фермента в i -м органе.

Второе уравнение будет описывать влияние лизиса клеток органа на рассматриваемый процесс. Будем считать, что выброс фермента из органа в сыворотку крови в нормальном состоянии происходит за счет клеток, лизирующих в процессе естественного обновления. При пораже-

нии органа масса лизирующих клеток может резко возрасти вследствие некроза. При этом уменьшается функционирующая часть пораженного органа (M_i). Следовательно,

$$\frac{dM_i}{dt} = -m_i + \mu_i, \quad (2)$$

где μ_i — скорость восстановления органа (масса вновь образовавшихся клеток за единицу времени). Это уравнение описывает ослабление деятельности органа, связанное с его поражением, т. е. масса функционирующей части органа уменьшается за счет лизиса клеток, а увеличение происходит за счет размножения клеток органа.

Перейдем к составлению третьего уравнения модели, описывающего изменения количества фермента X в сыворотке крови. Будем считать, что уровень данного фермента в сыворотке крови определяется суммарным вкладом всех органов, содержащих данный фермент. Вклад i -го органа с массой M_i состоит из величины $m_i E_i$, соответствующей количеству фермента, выброшенного в кровь лизирующими клетками, и величины $p_i M_i E_i$, отражающей то количество фермента, которое проникло в кровь через мембраны. p_i — переменная, указывающая, какую часть от содержимого количества фермента функционирующая масса органа пропускает через мембраны за единицу времени. Суммируя по всем органам, получим

$$\frac{dX}{dt} = \sum_{i=1}^n m_i E_i + \sum_{i=1}^n p_i M_i E_i - \beta X, \quad (3)$$

где третий член правой части уравнения, как и в первом уравнении, определяет распад фермента, но уже в сыворотке крови.

Таким образом, приходим к следующей системе дифференциальных уравнений

$$\begin{cases} \frac{dE_i}{dt} = K_i - \beta_i E_i \\ \frac{dM_i}{dt} = -m_i + \mu_i \\ \frac{dX}{dt} = \sum_{i=1}^n m_i E_i + \sum_{i=1}^n p_i M_i E_i - \beta X. \end{cases} \quad (4)$$

Начальные условия системы соответствуют стационарному решению модели, отражающему уровень ферментов в сыворотке крови при нормальном функционировании организма.

Поведение приведенной модели с достаточной степенью точности согласуется с экспериментальными данными как в стационарном состоянии, так и при исследовании динамических характеристик, соответствующих патологическим процессам [5]. Построенная модель позволяет определять количественные характеристики тех параметров, экспериментальные значения которых трудноопределимы, например, степени влияния некроза ткани и проницаемости клеточных мембран на исследуемый процесс. В частности, на основе модельных исследований

и машинных экспериментов в настоящее время проводятся клинические исследования по выявлению степени поражения органа при инфарктах миокарда.

Следует отметить, что подобный стык нескольких дисциплин, таких как биохимия, клиническая энзимология, гистология, математика, а также использование ЭВМ при манипулировании большим количеством информации, не поддающейся обычной обработке, позволяет осуществлять комплексный подход к исследованию биологических процессов, в нашем случае—процесса гиперферментемии сыворотки крови, отдельные звенья которого экспериментально подробно изучены, а вопрос о влиянии их на процесс в целом находит свои ответы при решении поставленной задачи.

Институт экспериментальной биологии АН Армянской ССР.

ВЦ АН Армянской ССР

Поступило 10.XII 1985 г.

**ՄԱԹԵՄԱՏԻԿԱԿԱՆ ՄԵԹՈԴՆԵՐԻ ՕԳՏԱԳՈՐԾՈՒՄԸ ԿԵՆՍԱՐԱՆԱԿԱՆ
ԳՐՈՅԻՆՆԵՐԻ ՀՆՏԱԳՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐՈՒՄ ԱՐՅԱՆ ՀԵՃՈՒԿ
ԷՆԴԵՐՅԵՐԿՆԵՏԻՄԻԱՅԻ ՄԱԿԱՐԳԱԿԻ ԽՈԴԵՐԻ ՕՐԻՆԱԿԻ ՎՐԱ**

Ժ. Ի. ՀԱԿՈԲՅԱՆ, Ի. Մ. ՋԱՐԱԶՅԱՆ, Գ. Պ. ԿԱԶԱՆՉՅԱՆ

Եկարագրված է կենսաբանական պրոցեսների հետազոտությունների նկատմամբ կոմպլեքսային մոտեցումը՝ մաթեմատիկական մոդելավորման և մերենայական անալիզի մեթոդների օգտագործմամբ:

Ճուշդորման համար ընտրված է արյան պլազմայում ֆերմենտի քանակության փոփոխության պրոցեսի մոդելը լակտատդեհնազաչի օրինակի վրա:

**PRINCIPLES OF MATHEMATICAL MODELLING IN THE STUDY OF
BIOLOGICAL PROCESSES ON THE EXAMPLE OF THE MODEL
OF BLOOD SERUM HYPERFERMENTEMIA LEVEL.**

Zh. I. AKOBIAN, I. M. ZARAFIAN, G. P. KAZANCHIAN

The complex approach to the study of biological processes with the use of mathematical modelling and machine analysis has been described. The model of the process of enzymes quantity change in the blood serum on the model of lactatdehydrogenase has been selected for the illustration.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Антомонов Ю. Г. Математическая теория сахара в крови. Киев, 1971.
2. Балахтер Б. И., Ханин М. А., Чернавский Д. С. Введение в математическое моделирование патологических процессов. М., 1980.
3. Децеревский В. И. Математические модели мышечного сокращения. М., 1977.
4. Зарафян И. М., Казанчян Г. П., Акопян Ж. И. ДАН АН АрмССР, 72, 47, 1981.
5. Зарафян И. М. Сб.: Вопросы молек.-клет. биологии, Ереван, 48, 1983.
6. Зарафян И. М., Казанчян Г. П., Даниелян К. С., Акопян Ж. И. Биолог ж. Армении, 33, 9, 995, 1980.
7. Нерцалицкий Н. Д., Неронова И. М. ДАН СССР, 161, 1437, 1965.
8. Колчанов Н. А. Моделирование биологических систем, ч. II, Новосибирск, 1976.

9. Корниш-Бонден Э. Основы ферментативной кинетики. М., 1979.
10. Ляпунов А. А., Багриновская Г. П. Математическое моделирование в биологии. М., 1975.
11. Месарович М. Теория систем и биология. М., 1971.
12. Моисеев П. Н. Число и мысль. 5, М., 1982.
13. Молчанов А. М. Всесторонний анализ окружающей среды. М., 1976.
14. Ратнер В. А. Молекулярно-генетические системы управления. Новосибирск, 1975.
15. Родин С. Н., Миркин Б. Г. Моделирование биологических систем. ч. II, Новосибирск, 1976.
16. Свирежев Ю. М. Математические модели в экологии. М., 1982.
17. Ханин М. А., Бухаров И. Б., Носов А. С. ДАН СССР 201, 728, 1971.
18. Atkins G. L. J. Theor. Biol., 32, 421, 1971.
19. Bernstein F. C., Koetzie T. F. Arch. Biochem. Biophys., 85, 584, 1978.
20. Dayhoff M. O. Atlas of Protein Sequence and Structure. 5, Washington, 1972.
21. Ekblad B. M., Licka V. Amer. J. Physiology, 15, R114, 1984.
22. Koushanpour E., Stipp C. K. J. Theor. Biol., 99, 203, 1982.
23. Murchuk G. J. Proc of 8 conf. on opt. tech. 41, Heidelberg, 1978.
24. Mărgineanu I., Ghetie V. J. Theor. Biol., 90, 101, 1981.
25. Michaelis L., Menten M. J. Biochem. Z., 9, 333, 1913.
26. Nossli B. Metabolism of Human Gammaglobulin., 115, Oxford, 1964.

«Биолог. ж. Армении», т. XXXIX, № 2, 1986

УДК 612.846+617.758.1

ГИДРОМЕХАНИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ УСТАНОВКИ И ДВИЖЕНИЙ ГЛАЗА (СТАТИКА И ДИНАМИКА ПЛАВАЮЩЕГО ГЛАЗА)*

В. Р. ГАЛОЯН

Впервые рассмотрено глазное яблоко как плавающее тело, создана логическая и физическая модель плавающего глаза. Исследована физическая модель при различных пространственных ориентациях. На основании результатов анализа и сравнения анатомического строения глаза-глазницы с техническими и биологическими аналогами показана состоятельность модели. Проведена экспериментальная проверка модели на интактном и энуклированном глазе. Разработана теория плавающего глаза по аналогии с привлечением теории свободного плавания тел. Показано, что при нормальной фиксации глаза в орбите, помимо основных сил плавания—силы тяжести и подъемной силы,—на яблоко глаза действует выталкивающая сила и противоположно ей направленная сила отрицательного давления. Впервые определены центр тяжести глаза и центр величины и показано, что посадка глаза в орбите в норме неустойчива. Проанализированы статистическое и динамическое равновесие состояния глаза в зависимости от ориентации головы и туловища в пространстве. Обсуждаются правомерность, новизна и состоятельность модели.

Ключевые слова: модель гидромеханическая, глазное яблоко, центр тяжести глазного яблока.

Глаз в процессе зрительного акта совершает ряд функционально необходимых движений, сочетающихся с теми или иными движениями головы, туловища—при установке позы, движения, связанные с ходь-

* Начальные этапы работы выполнены в лаборатории передачи информации в органах чувств Института проблем передачи информации АН СССР