

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ
ԿԵՆՍԱԲԱՆԱԿԱՆ
Հ Ա Ն Դ Ե Ս

БИОЛОГИЧЕСКИЙ
Ж У Р Н А Л
АРМЕНИИ

Журнал издается с 1946 г., выходит 12 раз в год
на армянском и русском языках
Айастанի Կենսաբանական Ինստիտուտի Երևանի Գիտությունների ակադեմիայի կողմից

Վերջիններիս կենսաբանական հանդիսը, հետազոտական և Հայաստանի Գիտությունների ակադեմիայի կողմից և սպառողական և երիտասարդական կենսաբանության, ֆիզիոլոգիայի, կենսաքիմիայի, կենսաֆիզիկայի, մաթեմատիկական կենսաբանության, գենետիկայի և բնաբանության և կրթական կենսաբանության այլ բնագավառների վերաբերյալ:

Բաժանորդագրվեն 1 Տ ա. 10 կ.: Բաժանորդագրությունը բնութագրում է Մոսկովիցյանի բարձր բաժանմաններում:

«Биологический журнал Армении» - научный журнал, издаваемый Академией наук Армянской ССР, публикует оригинальные статьи по ботанике, зоологии, физиологии, биохимии, биофизике, микробиологии, генетике и другим отраслям знаний в прикладной биологии.

Подписная цена за год 8 руб. 10 коп. Подписку на журнал можно производить во всех отделениях Союзпечати.

Խմբագրական կոլեգիա՝ Ջ. Գ. Աֆրիկյան (զգրագրական խմբագիր), Ս. Ս. Ազատյան, Գ. Կ. Ազատյան, Յու. Ս. Արևելյան, Հ. Գ. Բախալյան, Ս. Ա. Գաբրիելյան, Ի. Բ. Հակոբյան, Կ. Ս. Հարությունյան (պատասխանատու ծրարագրող), Ս. Ս. Հարությունյան, Գ. Հ. Հարությունյան, Գ. Ա. Հանդիսյան, Կ. Գ. Հարությունյան, Ս. Ս. Մոսկովիցյան (զգրագրական խմբագիր):

Խմբագրական խորհուրդ՝ Ջ. Գ. Աֆրիկյան (խմբագիր), Կ. Կ. Ազատյան, Գ. Ե. Ազատյան, Հ. Ս. Արևելյան, Կ. Ս. Գաբրիելյան, Ս. Ա. Գաբրիելյան, Ս. Լ. Բախալյան, Գ. Ա. Գաբրիելյան, Մ. Գ. Հակոբյան, Լ. Լ. Հակոբյան, Լ. Ս. Հարությունյան, Ա. Ա. Կարսյան, Ս. Կ. Մոսկովիցյան, Կ. Ս. Մոսկովիցյան:

Редакционная коллегия: Э. К. Африкян (главный редактор), С. С. Азатян, В. Е. Азатян, Ж. П. Аюбян, Ю. Т. Алексанян, Е. С. Арзумян (исполнительный секретарь), Р. М. Арутюнян, О. Г. Бахвалджян, П. А. Гандзян, М. А. Давтян, В. О. Казарян, К. Г. Карагезян, С. О. Моксесян (заместитель главного редактора).

Редакционный совет: Э. К. Африкян (председатель), А. С. Аветис, В. Ш. Аветисян, П. П. Акрамоновский, Э. Ц. Габриельян, А. А. Галюки, Л. С. Гамбарян, А. А. Матевосян, М. Г. Оганесян, Л. Л. Оселян, К. С. Погосян, А. Л. Тахтаджян, П. А. Хуршудян, М. Х. Чибалаян.

Ծանուցանում ենք ձեր ներդրումը: Խմբագրական խմբագիր՝ Է. Լ. Ազատյան

Տպագրվել է 25 09 90 թ. Ստամբուլում: Ստամբուլում թվով 29 11 90 թ.
Բույսերի թղթի Կենտրոնական Գործարան, Փորմատ 70 x 108 մմ, Կարգավիճակը
Ստամբուլում 3,63 Աճ թղթի թղթ
Ստամբուլում 6,75 Գործարան 675, Հաշիվ 419, 11 թ. 7830.

Адрес редакции: 375019, Ереван, пр. Маршала Баграмяна, 24 г, комн. 11, тел. 58-01-07.

Издательство Академии наук Армении, Ереван,
пр. Маршала Баграмяна, 24-г.
Типография Издательства АН Армении, Ереван-19,
пр. Маршала Баграмяна, 24.

Պատկերային Վ. Գ., Ալեյտեյան Գ. Ա., Յանարջան Վ. Վ. Հայգիլի (քաղերիմենտների կար- ժեր կարիզի մոզզի վրա	635
Ավիտիայան Մ. Վ., Սարգսյան Ա. Ի., Գորանյան Ա. Ս., Ստեղծված պոտենցիայի կոմ- պոնենտների տեսական նախադրելի հաճախականության մեթոդով	643
Ալբաշյան Ս. Ա., Անյուեյան Ա. Ա., Մոզիֆիկացված սինապտով սովորեցվող ենթաու- լիս ցանցերի մոզզիային մեխանիզմների նարքի շուրջ	649
Ասազյան Ա. Ի., Կարսկյան Վ. Գ. Ենյուեյի պարամետրերի հաշվարկումը անհատա- կան հՀՄ-ի վրա	652
Վանեցյան Վ. Գ. Հարիֆյան ենյուեյանցների տեղեկատարողության մեծացում	657
Ալեյտեյան Ն. Կ. Կատուների ենթորգանային միկրոգիրկուլյատոր հոսքի մորֆոֆունկցիո- նալ վիճակը լիֆիդրիկ ենթամաշկային ենթաբեման ազդեցության ժամանակ	660
Մայիլոյան Է. Ա., Տոնոյան Գ. Ա., Անտրոպոզեն և ոչ անտրոպոզեն ենթորգանային պայ- մաններում բազմազգի աֆ. <i>Tettis-mullum condici</i> (Bar.) (Diptera, Simuliidae)	665
պոպուլյացիայի թրթուրի մորֆոմետրիկ չափանիշների վերլուծություն	665
Ասազյան Ն. Ա., Արամյան Ա. Շ., Շահինյան Կ. Ա., Հակոբյան Տ. Ն., Հարություն- յան Ա. Ա. Քրոմատինի սպիտակուցների էրկկոորդինատային էքստրակցիան	672
Ասազյան Ն. Ա., Արամյան Ա. Շ., Շահինյան Կ. Ա., Հակոբյան Տ. Ն., Հարություն- յան Ա. Ա. Քրոմատինի սպիտակուցների էրկկոորդինատային էքստրակցիան, քի- միզանալի և քի—ՆաՇԱ սինտեմների էքստրակցիան, կոակոորդինատային դիս- պրամներ	672
Վաղարյան Է. Ա., Վաղանյան Կ. Գ., Ախենովսկայա Վ. Ն., Կարսկյան Ս. Պ. Միկրո- որգանիզմների տարածական ֆենոտիպային և ժամանակային բազմազգի տեսակների արեակոթ	696
Վաղարյան Է. Ա., Վաղանյան Կ. Գ., Ախենովսկայա Վ. Ն., Կարսկյան Ս. Պ. Լիֆային չափանիշների տարածական և ժամանակային բազմազգի տեսակների շափանիշները	694
Քաղարյան Պ. Ը., Անանյան Ս. Ա., Մարտիայան Ի. Ա., Հովհաննիսյան Լ. Գ. Հայաստանի որոշ ջրամուկի զգուշական բնակչության սինդրոմների միջին օրական լավա- չանալի թղիկների զեաճատականը	699
Պոֆիլոյան Կ. Վ. Ուոդդի ջրում մանր մետաղների եթՊ հաստատումը	704

ՀՐԱՄԱՐՈՒՄ ՀԱՎԱՐՄԱՆՈՒՄՆԵՐ

Չափային Է. Գ. Ռեկոնֆիկացված մեխանիզմի որակական զեաճատականը ուղեղային գայակում	706
ԱՆՆՈՒՄՆԵՐ ԵՎ ՔՆՆՈՒՄՆԵՐ	
Անյուեյան Վ. Վ. Ինչ է կյանքը կիրևրեմիտի տեսակետից	712

СОДЕРЖАНИЕ

Երսիլյան Վ. Ը., Մելոյան Ը. Ս., Փանրոջյան Վ. Վ. Вычислительные экспери- менты с моделью нейрона красного ядра	635
Լուսինյան Ա. Վ., Տարսիսյան Ա. Ք., Չոբանյան Ա. Ս. К теоретическому расчету ком- понент вызванного потенциала частотным методом	643
Մայիլոյան Օ. Ա., Մելոյան Ա. Ա. К моделированию механизмов модификации синапса в обучающихся нейронных сетях	649
Մարտիայան Ա. Ք., Բարսեղյան Վ. Ը. Расчет параметров нейрона на персональной ЭВМ	652
Մարտիայան Վ. Գ. Увеличение информационной емкости нейронных сетей Хопфилда Մելոյան Ը. Ս. Морфофункциональное состояние внутриорганного микроцирку- ляторного русла кошек под воздействием эфедрина при подкожном вве- дении	657
Լավորյան Զ. Ա., Կոմարյան Գ. Ա. Анализ морфометрических признаков личинок по- пуляции аф. <i>Tettis-mullum condici</i> (Bar.) (Diptera, Simuliidae), разни- жающихся в условиях антропогенного воздействия и без него	665
Տարսիսյան Ա. Ք., Աբրահամյան Ա. Մ., Մալոյան Կ. Ա., Առնոյան Կ. Ն., Արտյուրյան Ա. Ա. Двухкоординатная экстракция белков хроматина	673

<i>Сарвазян Н. А., Абрамян А. Ш., Шагинян К. А., Акопян Т. Н., Арутюнян А. А.</i> Двухкоординатная экстракция белков хроматина. Экстракция в системах pH—NaCl, pH—мочевина, трехкоординатные диаграммы	679
<i>Казарян Л. С., Варданян К. Г., Аксеновская В. Е., Карабекков Б. П.</i> Пространственная фенотаксономия микроорганизмов на примере штамма-производителя L-валина	685
<i>Казарян Л. С., Варданян К. Г., Аксеновская В. Е., Карабекков Б. П.</i> Критерии выявления активности штамма-производителя L-валина	694
<i>Бакалян П. А., Антонян О. А., Матевосян Р. А., Оганесян Л. Г.</i> Гигиеническая оценка среднесуточного набора пищевых продуктов сельского населения некоторых районов Армении	699
<i>Григорян К. В.</i> Установление ПДК тяжелых металлов в оросительной воде	704

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

<i>Касьян Э. Г.</i> Качественная оценка механизма формирования рельефа в рецептивных полях	705
--	-----

ОБЗОРЫ И ДИСКУССИИ

<i>Смолянинов В. В.</i> Что такое жизнь? С точки зрения кибернетика	712
---	-----

CONTENTS

<i>Barsegian V. D., Mlikontan D. S., Fanarjian V. V.</i> Computing Experiment with the Model of Red Nucleus Neuron	685
<i>Avetisyan M. V., Sarkisyan A. R., Chobanian A. S.</i> Theoretical Calculation of the Potential of Components by means of Frequency Method	643
<i>Mkrtchyan O. A., Melkonian A. A.</i> On the Modelling of Mechanisms of Modification of Synapses of Learning Neuronal Network	649
<i>Sarkissian A. R., Barsegian V. D.</i> Calculation of Parameters of Neuron on PC	652
<i>Vagradian V. G.</i> Increase of Informational Capacity of Neuron Models of Hopfield	657
<i>Melkonian N. N.</i> Study of Morphofunctional State of Intraorganic Microcirculatory Course Influenced by Ephedrin with Hypodermic Introduction for Cals	560
<i>Kajvorian E. A., Tonoyan G. A.</i> Morphological Indications Analysis of the Larvae of Population of <i>Tetstium Condici</i> (Bar.) (Diptera, Simuliidae) being Developed under Conditions of Anthropogenic Influence and without it	665
<i>Sarvazian N. A., Abramian A. Sh., Shahinian K. A., Hakobyan T. N., Harutunian A. A.</i> Double—Coordinate Extraction of Chromatin Proteins	678
<i>Sarvazian N. A., Abramian A. Sh., Shahinian K. A., Hakobyan T. N., Harutunian A. A.</i> Double—Coordinate Extraction of Chromatin Proteins. Extraction in the Systems pH—NaCl, pH—Urea, Three—Coordinate Diagrams	69
<i>Kazarian L. S., Vardanian K. G., Aksenovskaya V. E., Karabekov B. P.</i> Spatial Pheno—Taxonomy of Microorganisms with an L—Valine Producing Strain as an Example	66
<i>Kazarian L. S., Vardanian K. G., Aksenovskaya V. E., Karabekov B. P.</i> Criteria for Evaluation of the Activity of the Strain Producing L—Valine	64
<i>Bakallan P. A., Antonian O. A., Matevosian R. A., Oganestian L. G.</i> Hygienic Estimation of Average Set of Foodstuff of Village Population of a few Regions in Armenia	99
<i>Grigorian K. V.</i> The Fixing of MPC of Heavy Metals in Irrigating Water	74

SHORT COMMUNICATIONS

<i>Kasian E. G.</i> The Qualitative Estimation of the Mechanism of Relief Formation in Receptive Fields	705
---	-----

REVIEW AND DEBATE

<i>Smolyantnov V. V.</i> What is the Life? The Viewpoint of Cybernetic	712
--	-----

ВЫЧИСЛИТЕЛЬНЫЕ ЭКСПЕРИМЕНТЫ С МОДЕЛЬЮ НЕЙРОНА КРАСНОГО ЯДРА

В. Д. БАРСЕГЯН, Д. С. МЕЛКОНЯН, В. В. ФАНАРДЖЯН

Институт физиологии им. Л. А. Орбели АН АрмССР, Ереван

Описывается динамическая модель нейрона красного ядра, параметры которой—постоянная времени мембраны и субсинаптический ток—идентифицируются на основе использования метода частотных характеристик. По результатам вычислительных экспериментов проводится анализ функциональных особенностей афферентной организации и характера взаимодействия различных синаптических входов руброспинального нейрона.

Նկարագրված է կարմիր կորեզի նեյրոնի դինամիկական մոդելը, որի բնութագրիչ բազանքի մասնակի հաստատունը և սուբսինապտիկ հոսանքը, որոշվում են հաճախականային բնութագրերի մեթոդի կիրառման հիման վրա: Ըստ հաշվարկային օրոշումների արդյունքների կատարվում է սուբսինապտիկ նեյրոնի աֆֆերենտ կազմակերպման ֆունկցիոնալ առանձնահատկությունների և արդյուն սինապտիկ մուտքերի համագործակցության բնույթի անալիզ:

The dynamic model of a red nucleus neuron is described and its parameters of membrane time constant and subsynaptic current are identified on the basis of frequency characteristics method. Using the results of computational experiments, the analysis of functional peculiarities of afferent organization and interaction nature of different synaptic inputs of rubrospinal neurones are analysed.

Модель нейрона—красное ядро.

Процессы синаптической передачи и распространения потенциалов и токов по дендритным структурам нейронов ЦНС на современном этапе развития техники экспериментальных исследований в большинстве своем не доступны для прямых измерений. Они могут быть оценены только косвенными методами по данным экспериментов, а также с помощью модельных представлений. Если стимулировать синаптический вход на дендритной мембране, то о переходных процессах, имеющих место в цепочке синапс—дендритное древо—сома, на практике можно судить по изменению отводимого из тела нейрона постсинаптического потенциала. Анализ временного течения ПСП может предоставить определен-

Сокращения: ЦНС—центральная нервная система; ПСП—постсинаптический потенциал; ВПСП—возбуждающий постсинаптический потенциал; КЯ—красное ядро; ПЯ—промежуточное ядро; СМ—сенсомоторная кора; АС—ассоциативная кора; ППМ—пирамиды продолговатого мозга; АЧХ—амплитудно-частотная характеристика; МЧХ—мнимая частотная характеристика

ные сведения как о синаптическом токе, так и о параметрах мембраны и дендритного древа. В решении этой задачи неоценимую помощь оказывают вычислительные эксперименты на моделях нейрона и его структурных элементов.

Модель нейрона КЯ. Примечательной особенностью руброспинального нейрона КЯ является четкое пространственное разделение его афферентных связей и их различная синаптическая локализация на сомато-дендритной мембране. Красное ядро является важным релейным образованием ствола мозга, которое получает основную моносинаптическую афферентацию от промежуточного ядра мозжечка и сенсомоторной коры головного мозга [3, 8]. Имеются также входы в КЯ от коллатералей аксонов пирамидных нейронов и других областей мозга [10]. На рис. 1, А показана структурная организация афферентных связей КЯ.

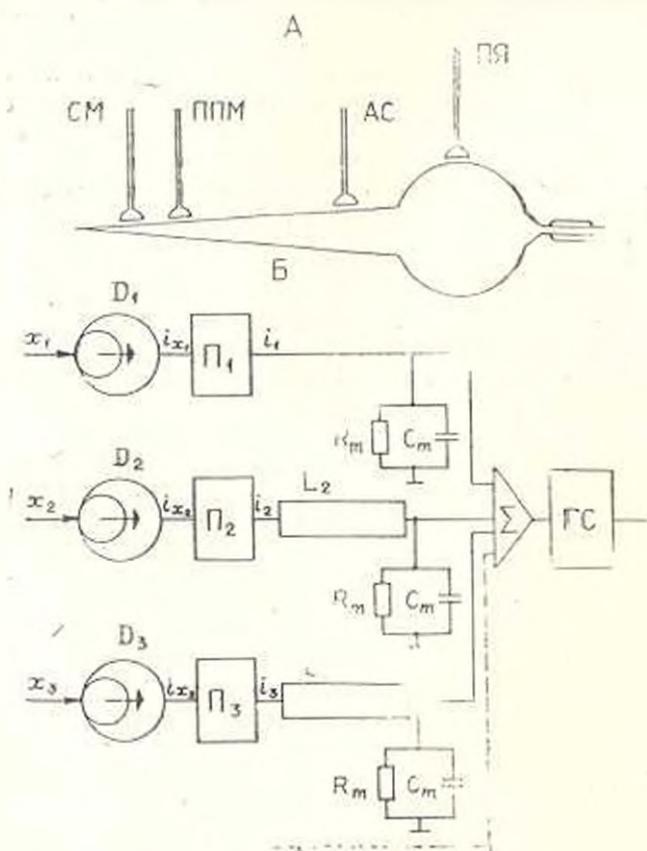


Рис. 1. Структурно-функциональная схема рубро-спинального нейрона красного ядра. А—структурная организация афферентных связей рубро-спинального нейрона. Б—динамическая модель рубро-спинального нейрона (функциональная схема).

Известно, что волокна от ПЯ мозжечка образуют синаптические контакты на мембране сомы руброспинального нейрона, а другие афференты—на различных участках дендритной структуры (волокна от АС оканчиваются на проксимальных участках дендритов, а терминалы аксонов от ППМ и СМ—на дистальных дендритах) [3, 8, 10].

Функциональная схема руброспинального нейрона (смотри рис. 1, Б) построена на основе модели нервной клетки, предложенной ранее [2]. Модель синаптического входа в общем случае состоит из пресинаптического элемента (динамический синаптический модулятор D), участка субсинаптической мембраны, где возникает синаптический ток (1), дендритной структуры, по которой ток и потенциал распространяются до тела клетки (эквивалентный кабель L) и участка соматической мембраны, примыкающей к основанию дендритного дерева (R—C цепочка).

Входной функцией для синаптического модулятора D является последовательность пресинаптических импульсов X_n типа δ -функции:

$$x(t) = \sum_{n=1}^N \bar{c}_n \delta(t - t_n), \quad (1)$$

где t_n — момент поступления n -го импульса.

Выходом модулятора D является ток:

$$i_x(t) = \sum_{n=1}^N r_n \delta(t - t_n), \quad (2)$$

который имитирует порции медиатора, выбрасываемые в синаптическую щель с приходом импульсов $X(t)$ (безразмерные коэффициенты r_n вычисляются согласно [2]).

Действие медиатора на субсинаптическую мембрану рассматривается как прохождение тока i_c через двухполюсник N , выход i которого имитирует синаптический ток. Если характер изменения субсинаптического тока известен, то двухполюсник N , как правило, представляется пассивной электрической цепью, в противном случае субсинаптический ток определяется выражением (2).

Используя упрощающие допущения, предложенные Роллом [9], сложную ветвящуюся дендритную структуру можно путем ряда последовательных преобразований привести к эквивалентному цилиндру (кабелю) с такой же электротонической длиной l , как и у дендритного дерева. Для описания распределения токов и потенциалов по эквивалентному цилиндру применяются уравнения теории кабеля или длинной линии [5].

В данной работе для расчета переходных процессов в кабеле применен частотный метод, основанный на использовании обобщенных частотных характеристик напряжений, токов и Z -параметров. При известных граничных условиях связь между входными и выходными функциями потенциалов и токов в частотной области задается простыми соотношениями, расчетные алгоритмы по которым легко реализуются на ЭВМ [2, 6]. Переходные процессы в кабеле принято характеризовать такими его вторичными параметрами, как коэффициент распространения γ и волновое сопротивление Z_0 . Последнее определяется через первичные параметры кабеля r , g , l и c по формуле:

$$Z_0 = \sqrt{\frac{r + j\omega l}{g + j\omega c}}. \quad (3)$$

Комплексная величина γ характеризует распространение волны напряжения и тока по кабелю и задается выражением:

$$\gamma = \sqrt{(r + j\omega l)(g + j\omega c)}. \quad (4)$$

Зона соматической мембраны, связанная с данным синаптическим входом, представлена схемой замещения в виде R-C цепочки и является нагрузкой для эквивалентного кабеля. Комплексное сопротивление нагрузки в этом случае определяется по формуле:

$$Z_H = \frac{R}{1 + j\omega RC}. \quad (5)$$

При построении модели мотонейрона Ролл ввел в уравнения параметр ρ , характеризующий участок соединения дендрита-кабеля с сомой и равный отношению дендритной проводимости к проводимости тела клетки. При описании переходных процессов в длинной линии (кабеле) методом частотных характеристик введение параметра ρ аналогично заданию граничных условий на конце кабеля (в месте соединения с сомой). Он определяется соотношением волнового сопротивления Z_w и комплексного сопротивления нагрузки Z_H .

На модели руброспинального нейрона один из синаптических входов (первый) представлен без эквивалентного кабеля (смотри рис. 1, Б). Эта схема относится к аксо-соматическому входу, который образуют волокна от ПЯ мозжечка.

Постсинаптические потенциалы от соответствующей каждому входу зоны мембраны тела клетки поступают на сумматор Σ , выходная функция которого может быть задана как:

$$U_M(t) = \sum_{k=1}^K \frac{1}{\tau_k} \sum_{n=1}^{N_k} \tau_{kn} h_k(t - t_{kn}) I(t - t_{kn}), \quad (6)$$

где $h_k(t)$ — импульсная переходная функция зоны тела клетки, связанной с K -ым синаптическим входом, а t_{kn} — порции передатчика, высвобождаемые из K -того пресинаптического окончания.

Суммарный ПСП поступает на вход блока генерации, где сравнивается с некоторой пороговой функцией $\theta(t)$. Как только выполняется условие

$$U_M(t) = \theta(t), \quad (7)$$

происходит генерация потенциала действия, который является выходной функцией нейрона, задаваемой выражением:

$$U_n(t) = \sum_{j=1}^J \delta(t - t_j^A), \quad (8)$$

где t_j^A — моменты времени, в которые выполняется условие (7).

Идентификация параметров модели. Для проведения вычислений по представленной модели необходимо идентифицировать его параметры, а именно постоянную времени и субсинаптический ток.

Постоянная времени характеризует скорость протекания переходных процессов на мембране. Известны несколько методик определения

постоянной времени как прямыми методами по электротоническому изменению потенциала в ответ на приложенный скачок тока [7, 11], так и косвенными методами, в том числе и по затухающей части кривой ВПСР [1].

Долгое время в математических моделях нервных клеток для представления синаптического тока использовались импульсные функции стандартных типов [5, 7, 9]. С развитием техники микроэлектродного исследования появилась возможность экспериментального измерения субсинаптического тока посредством использования метода фиксации напряжения [4]. Ниже приводится методика расчета постоянной времени и субсинаптического тока на основе использования частотных характеристик экспериментального ПСП.

Мембрана нервной клетки характеризуется электрическими свойствами, присущими типичному инерционному звену первого порядка. Вследствие линейности такого звена при подаче на вход возмущения x на выходе будем иметь сигнал $y = px$, где p — передаточная функция звена. Применительно к нейрону полагаем, что на его вход (постсинаптическую мембрану) подан возбуждающий сигнал, роль которого выполняет субсинаптический ток $i(t)$ с неизвестными параметрами. Выходом системы (нейрона) будем считать изменение постсинаптического потенциала $u(t)$, регистрируемого интруклеточно.

Пусть входная $i(t)$ и выходная $u(t)$ функции отвечают условиям представимости интегралом Фурье. Тогда их комплексные спектры вычисляются по формулам прямого преобразования Фурье и связаны друг с другом соотношением:

$$U(j\omega) = I(j\omega) \cdot Z(j\omega), \quad (9)$$

где $Z(j\omega)$ — комплексная частотная характеристика системы при угловой частоте ω или иначе, частотная передаточная функция, которая в нашем случае равна:

$$Z(j\omega) = \frac{R_m}{1 + j\omega T_m}, \quad (10)$$

где R_m — сопротивление мембраны, а $T_m = R_m C_m$ — постоянная времени мембраны.

По экспериментальной кривой ВПСР, представленной дискретными отсчетами U_i , рассчитываются вещественная $U_r(\omega)$ и мнимая $U_i(\omega)$ частотные характеристики.

Из теории автоматического регулирования известно, что для инерционного звена первого порядка мнимая составляющая АЧХ на частоте $\omega_m = 1/T_m$ имеет экстремальное значение (минимум), равное:

$$V(\omega) = \left. \frac{K\omega T}{1 + \omega^2 T^2} \right|_{\omega = \omega_m} = -\frac{K}{2}. \quad (11)$$

На экспериментальной кривой МЧХ находится частота ω_m , при которой функция имеет минимальное значение, и рассчитывается постоянная времени $T_m = 1/\omega_m$. Определив постоянную времени мембраны, можно на основе формулы (9), имея уже величину $Z(j\omega)$ (вместо R_m

можно взять любую константу), рассчитать действительную $I_R(\omega)$ и мнимую $I_I(\omega)$ составляющие частотной характеристики субсинаптического тока $I(j\omega)$ по формулам:

$$I_R(\omega) = \frac{1}{R_M} [U_R(\omega) + \omega T_M U_I(\omega)]$$

$$I_I(\omega) = \frac{1}{R_M} [U_I(\omega) + \omega T_M U_R(\omega)]. \quad (12)$$

Вследствие дискретного представления кривой ВПСН и ее кусочно-линейной аппроксимации, а также в результате приближенного расчета косинус- и синус-преобразований Фурье накапливаются погрешности, которые вызывают искажения формы спектров в области высоких частот. Для подавления паразитных составляющих высоких частот функции $I_R(\omega)$ и $I_I(\omega)$ умножаются на частотную характеристику фильтра Баттерворта [2]:

$$\tau(\omega) = \frac{1}{\sqrt{1 + \left(\frac{\omega}{\omega_c}\right)^{2n}}} \quad (13)$$

с параметрами $\omega_c = 4\pi T_M$ и $n=3$, выбранными на основании сравнения расчетных данных с теоретическими. Частотная характеристика фильтра перестраивается в зависимости от величины постоянной времени мембраны.

По скорректированным частотным характеристикам тока (действительной или мнимой) методом обратного преобразования Фурье рассчитывается субсинаптический ток во временной области.

Результаты реализации этого алгоритма приведены на рис. 2, А и Б. На верхнем рисунке А приведена кривая соматического ВПСН, зарегистрированного из руброспинального нейрона в ответ на стимуляцию ПЯ мозжечка и его частотные характеристики (АЧХ и МЧХ). На графике МЧХ указана частота f , по которой определялась постоянная времени T_M , равная в данном случае 6,6 мсек. На рисунке Б справа показаны частотные характеристики тока, а слева — сам субсинаптический ток во временной области.

Функциональные особенности нейронов КЯ. По описанной выше динамической модели нейрона проводились вычислительные эксперименты по изучению свойств различных афферентов и характера их взаимодействия. Особенности синаптической передачи в нейронах КЯ при стимуляции входов последовательностями импульсов определяются, главным образом, характеристиками пресинаптического окончания, т. е. по модели, параметрами динамического синаптического модулятора.

Последовательность событий между поступлением пресинаптических импульсов по аксо-дендритному входу и генерацией нейроном потенциала действия иллюстрируется на рис. 3, Б. С момента времени t_0 на дендритный вход подается последовательность стимулов с интервалом 5 мсек. Выброс медиатора под действием импульсов происходит не-

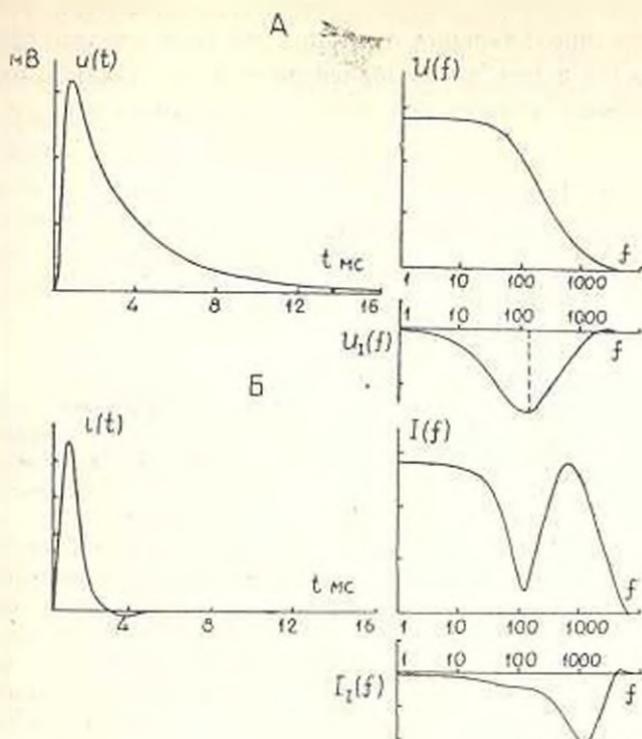


Рис. 2. Обработка экспериментального ВПСИ методом частотных характеристик. А—кривая ВПСИ в ответ на стимуляцию ПЯ мозжечка (слева) и его частотные характеристики ЛЧХ и МЧХ (справа). Б—субсинаптический ток (слева) и его ЛЧХ и МЧХ (справа).

равными порциями, величины которых, рассчитанные согласно модели синаптического модулятора, показаны на рис. 3, А.

С увеличением порций высвобождаемого передатчика возрастает амплитуда вызываемых ими ВПСИ (рис. 3, Б), которые, накладываясь друг на друга, с некоторого момента t_1 достигают пороговой величины, и нейрон генерирует потенциал действия. Период времени λ , отсчитываемый от начала предъявления стимулирующего ряда импульсов t_0 до момента генерации первого потенциала действия t_1 , зависит от частоты стимуляции (или от межстимульного интервала Δt). Эта зависимость приведена на рис. 3, В, из которого явствует, что до определенного предела (25 мсек) параметр λ пропорционален межстимульному интервалу Δt .

Введение в модель динамических синаптических модуляторов не только повышает точность расчетов, но и расширяет класс нейронных феноменов, доступных для имитации в вычислительных экспериментах. Отдельная оценка поведения и параметров аксосоматического и аксодендритного входов, дала возможность проанализировать функциональное значение различий в характеристиках этих входов. С этой целью исследовалось совместное действие указанных входов при стимуляции их последовательностями импульсов.

При определенной настройке параметров модель нейрона КЯ благодаря различиям в характеристиках ВПСИ от соматического и ден-

дритного входов способна выполнять функции детектора, реагирующего на очередность предъявления стимулов по этим входам [2]. Это свойство проявляется в том, что в зависимости от того, какой из входов активируется раньше, нейрон либо выдает спайк, либо нет.

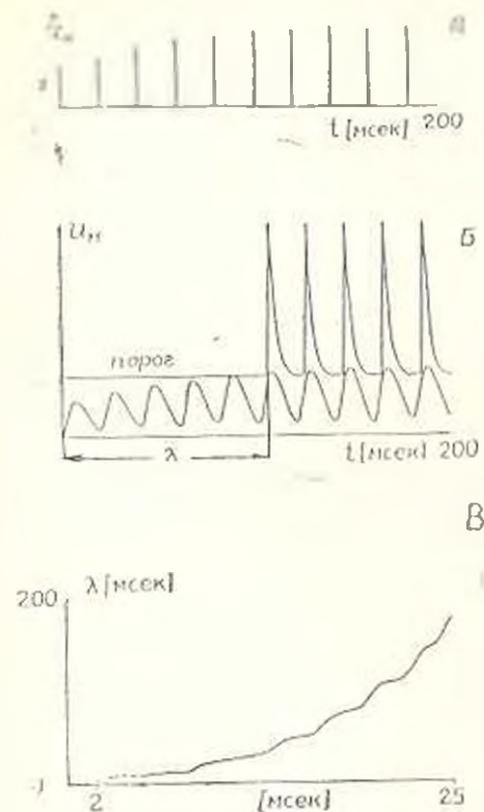


Рис. 3. Эффективность синаптической передачи при стимуляции аксо-дендритного входа последовательностью импульсов. А—порции передатчика, выбрасываемые в синаптическую щель с приходом каждого импульса. Б—увеличение амплитуды ВПСП на каждый следующий стимул и генерация спайка при достижении порога. В—зависимость латентного периода генерации спайка от межимпульсного интервала.

На рис. 4 показан эффект взаимодействия двух афферентов при стимуляции аксо-дендритного (от СМ) и аксо-соматического (от ПЯ)

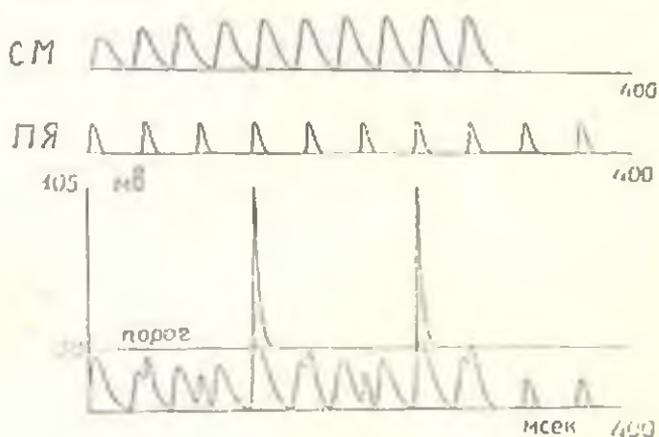


Рис. 4. Взаимодействие аксо-дендритного и аксо-соматического входов нейрона КЯ при стимуляции их с различной очередностью во времени

синаптических входов последовательностью импульсов близких частот. В те моменты времени, когда суммарный ВПСП превышает порог (а это происходит, когда корковый ВПСП предшествует мозжечковому), на выходе нейрона имеем спайк.

Смоделированный механизм детектирования информации, поступающей по корковому и мозжечковому входам, способен обеспечить нейрону КЯ возможность избирательного выделения паттернов сигналов, поступающих по разным входам и отличающихся определенными временными соотношениями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барсегян В. Д., Городнов В. Д. Биолог. ж. Армении, 11, 3, 1988.
2. Мелконян Д. С. Переходные процессы в нейронных системах 108, Ереван, 1987.
3. Фанарджян В. В. О нейронной организации эфферентных систем мозжечка 76, Л., 1975.
4. Finkel A. S., Reitman S. J. Physiol., 312, 615-632, 1983.
5. Jack J. J. F., Noble D., Tsien R. W. Electric current flow in excitable cells. 502 Oxford, Clarendon Press, 1975.
6. Koch C., Poggio T. J. Neurosci. Meth., 12, 4, 303-315, 1985.
7. Lux H. D., Pollen D. A. J. Neurophysiol., 29, 2, 207-220, 1966.
8. Massion J. Physiol. Rev., 47, 353-436, 1967.
9. Rall W. Biophysical J., 2, 1, 145-167, 1962.
10. Tsukahara N., Fuller D. R. G., Brooks V. B. J. Neurophysiol., 31, 467-481, 1968.
11. Tsukahara N., Murakami F., Hultborn H. Exp. Brain Res., 23, 49-64, 1975.

Поступило 25.VI 1990 г.

Биолог. журн. Армении, № 8.(43).1990

УДК 612.8.61.007

К ТЕОРЕТИЧЕСКОМУ РАСЧЕТУ КОМПОНЕНТ ВЫЗВАННОГО ПОТЕНЦИАЛА ЧАСТОТНЫМ МЕТОДОМ

М. В. АВЕТИСЯН, А. Р. САРКИСЯН, А. С. ЧОБАНИЯ

Институт физиологии им. Л. А. Орбели АН АрмССР, Ереван

Описывается модель многокомпонентного ВП, каждая из компонент которой моделируется внутриклеточным потенциалом, а также алгоритм, осуществляющий эту модель и позволяющий выделять компоненты ВП. Приведен пример, подтверждающий адекватность модели ВП.

Աշխատության մեջ նկարագրվում է բազմակոմպոնենտային չրահրված պոտենցիալի (ՀՊ) մոդել, որի ամեն մի կոմպոնենտ մոդելավորվում է ներքղջալին պոտենցիալով: Նկարագրվում է այդ մոդելն իրականացնող ՀՊ-ի կոմպոնենտների տարանջատող ալգորիթմը: Բերվում է ՀՊ-ի մոդելի նույնականությունը համապող օրինակ:

A model of multiple component EP, where each of its components is modulated by the intracellular potential, is described in the work. It is desc-

Сокращения: ВП—вызванный потенциал; МЧХ—минимая частотная характеристика; АЧХ—амплитудная частотная характеристика; ДЧХ—действительная частотная характеристика; ПДПФ—прямое дискретное преобразование Фурье; ОПФ—обратное преобразование Фурье; БФ—базисная функция; КПФ—косинус-преобразование Фурье; СПФ—синус-преобразование Фурье.

ribed an algorithm, realising this model, permitting to separate the component of EP. An example is brought proving the adequateness of the model.

Модель клетки—компонентный анализ.

Электрическая активность отдельных подкорковых структур возникает под действием афферентной импульсации, вызванной периферическим раздражением. Зависимость ВП мозга от множества факторов, таких как тип синапсов нейронов регистрируемой области коры, состояние нейронов этой области коры, характер синаптических связей афферентных волокон, внутрикорковые передачи и другие факторы, затрудняет выявление механизмов генеза ВП и его компонент.

Большинство исследователей [2, 3] связывают возникновение компонент ВП с электрической активностью синхронно активированных групп ее клеточных элементов. Именно представление о синхронной активности элементов лежит в основе теоретических методов моделирования экстраклеточных потенциалов [7]. В работе [2] приведен ряд теоретических соображений, которые дают возможность объяснить механизмы генеза отдельных волн ВП в связи с клеточной активностью. Установлено [2], что основной вклад в ВП вносит постсинаптический потенциал клетки. Теоретический подход к вычислению поля одиночной клетки, состоящий в аппроксимации ее последовательностью точечных источников, впервые был предложен Лоренте де Но [4]. На его основе был разработан метод [7] расчета экстраклеточного поля нейрона, сводивший задачу моделирования компонент ВП к моделированию внутриклеточного потенциала. Несмотря на относительную простоту модели выделения компонент ВП, расчет компонент на ее основе представляет значительные трудности из-за необходимости расчета уравнений кабеля.

В настоящей работе эти трудности преодолеваются благодаря применению частотных методов, в соответствии с ранее опубликованной работой [1].

Алгоритм выделения компонент осуществляется в три этапа: 1. нахождение частотных характеристик исходной кривой ВП с помощью ПДФ; 2. получение частотных характеристик компонент по АЧХ и МЧХ ВП, на основе динамической модели нервной клетки; 3. выделение компонент ВП по их частотным характеристикам путем ОПФ (метод подобия базисных функций [1]).

На первом этапе по исходной кривой ВП, используя ПДФ, находят ее частотные характеристики: МЧХ, ДЧХ, АЧХ.

На втором этапе производится подстройка АЧХ к каждому из пиков частотных характеристик кривой ВП с помощью модели нервной клетки. На этом этапе используется макромодель нервной клетки в виде сферы (тело клетки) с эквивалентным цилиндром (дендритные структуры) [6].

Первая клетка рассматривается как линейное дендритное дерево произвольной конфигурации, соединенное со сферической сомой. С учетом теоретических соображений, приведенных в работе [5], тело клетки в этой работе моделируется сферой, описываемой R—L—C цепочкой.

Электрическая схема замещения модели показана на рис. 1. Произвольное линейное дендритное дерево, согласно работе [6], можно свести к эквивалентному цилиндру определенной длины. Тогда модель клетки нейрона можно представить следующим образом: эквивалентный цилиндр длиной Y , описываемый линией с распределенными параметрами с нагрузкой в виде $R-L-C$ цепочки (тело клетки). Входом данной системы является начало нервного волокна, выходом—тело клетки. На входе модели рассматривается ток, на выходе—напряжение.

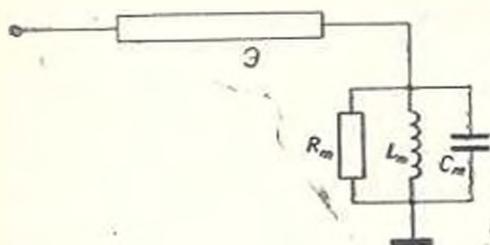


Рис. 1. Схема замещения модели: Э—эквивалентный кабель, R_m , L_m , C_m —биофизические параметры тела клетки.

Построен алгоритм, рассчитывающий частотные характеристики этой модели. Расчет частотных характеристик модели производится по формуле:

$$Z = (Z_H(1 - N))(\exp(\gamma y)) - N \exp(-\gamma y),$$

где γ , Z_H —вторичные параметры линии, соответственно коэффициент распространения и волновое сопротивление.

Коэффициент отражения N выражается соотношением:

$$N = \frac{Z_H - Z_B}{Z_H + Z_B}.$$

Сопротивление нагрузки (тела клетки) Z_H вычисляется по следующей формуле:

$$Z_H = (G + j(\omega L - \omega C)) / (G^2 + (\omega L - \omega C)^2).$$

Расчет частотных характеристик производится в логарифмической шкале частот.

На основе представленных расчетных формул была создана программа, вычисляющая частотные характеристики модели. Входными параметрами программы являются: 1. биофизические параметры нагрузки—емкость C , индуктивность L , проводимость G ; 2. биофизические параметры эквивалентного цилиндра R_m , C_m , G_m (параметры, заданные на единицу длины); 3. длина нервного волокна Y ; 4. количество декад и количество точек на декаду, определяющие логарифмическую шкалу частот, в которых вычисляются частотные характеристики.

Предполагается, что компонент ВП описывается вышеприведенной моделью и поэтому можно подобрать параметры модели таким образом, чтобы ее АЧХ совпала с компонентом АЧХ исходной кривой.

Подстройка модели под одну из компонент производится по МЧХ и

АЧХ модели и исходной кривой ВП. Критерием для выбора параметров модели является минимум среднеквадратичного отклонения характеристик модели от характеристик ВП в том интервале частот, который, как предполагается, соответствует данной компоненте.

По частотным характеристикам подстроенной модели с помощью ОПФ рассчитывается переходный процесс, который и является компонентом во временной области.

Для расчета компонент ВП во временной области можно применять различные алгоритмы ОПФ. Поскольку частотные характеристики обычно рассчитываются в логарифмической шкале частот, расчет ОПФ производится по ДЧХ или МЧХ с использованием эффективного алгоритма, описанного в [1] и основанного на использовании подобных базисных функций. Этот алгоритм применим в тех случаях, когда исходная функция (в нашем случае МЧХ или ДЧХ) задана в неравноотстоящих отсчетах, расположенных по закону геометрической прогрессии (в логарифмической шкале).

Исходная частотная характеристика, которую обозначим через $Q(\omega)$, рассчитывается в узловых точках

$$\omega_i = \omega_0 c^i, \quad i = 1, \dots, K,$$

где ω_0 и c — константы, удовлетворяющие условиям $\omega_0 > 0$, $c > 1$ (ω_0 — первая узловая точка на оси абсцисс — начальная частота, c — логарифмический шаг дискретизации).

Для вычисления ОПФ исходная функция заменяется интерполирующим выражением:

$$S(\omega) = \sum_{i=1}^K a_i \lambda_i(\omega/\omega_i),$$

где a_i — интерполяционные коэффициенты, $\lambda_i(y)$ — так называемая БФ. При кусочно-линейной аппроксимации эти функции имеют вид треугольника. Для расчета ОПФ вводятся два типа треугольных БФ:

$$\lambda_1(y) = \begin{cases} y & y \in (0; 1), \\ (c-y)(c-1) & y \in (1; c), \\ 0 & y \in (0; c); \end{cases}$$

$$\lambda_2(y) = \begin{cases} (c-y)/(c-1) & y \in (0; c), \\ 0 & y \in (0; c). \end{cases}$$

С помощью БФ первого типа удобно аппроксимировать МЧХ, а с помощью БФ второго типа — ДЧХ.

Интерполяционные коэффициенты для этих двух типов БФ рассчитываются по следующим рекуррентным формулам:

для БФ 1-го типа

$$a_i = Q_i - Q_{i+1}/c \quad (i = 0, \dots, K, Q_{K+1} = 0);$$

$$a_i + Q_i - Q_{i+1}/c \quad (i = 0, \dots, K, Q_{K+1} = 0);$$

для БФ 2-го типа

$$a_i = Q_i - (c+1)Q_{i+1}/c + Q_{i+2} \quad (i = 0, \dots, K, Q_{K+1} = 0, Q_{K+2} = 0),$$

где $Q_i = Q(\omega_i)$.

Для расчета ОПФ исходной функции используются значения преобразования Фурье БФ, рассчитанные в M точках $z_i = z_0 h^i$, где z_0 — начальное значение аргумента, h — логарифмический шаг дискретизации, определяемый по формуле

$$h = c^{1/r},$$

где r — задаваемое натуральное число.

Количество точек M определяется исходя из начального z_0 и конечного z_M значений аргумента по формуле:

$$M = \text{Int}(\log_h(z_M/z_0)) + 2.$$

Для расчета ОПФ исходной функции по МЧХ используется СПФ БФ 1-го типа, а для расчета по ДЧХ — КПФ БФ 2-го типа.

Расчет СПФ БФ 1-го типа и КПФ БФ 2-го типа в M точках осуществляется по следующим аналитическим выражениям:

1 тип, СПФ

$$U(z) = (c \sin z - \sin cz)/(z^2(c - 1));$$

2 тип, КПФ

$$U(z) = (1 - \cos cz)/(z^2(c - 1)).$$

Расчет значений ОПФ $F(x)$ производится по формуле

$$F(x) = \frac{2}{\pi} \omega_0 \sum_{i=0}^K a_i c^i U(\omega_i x).$$

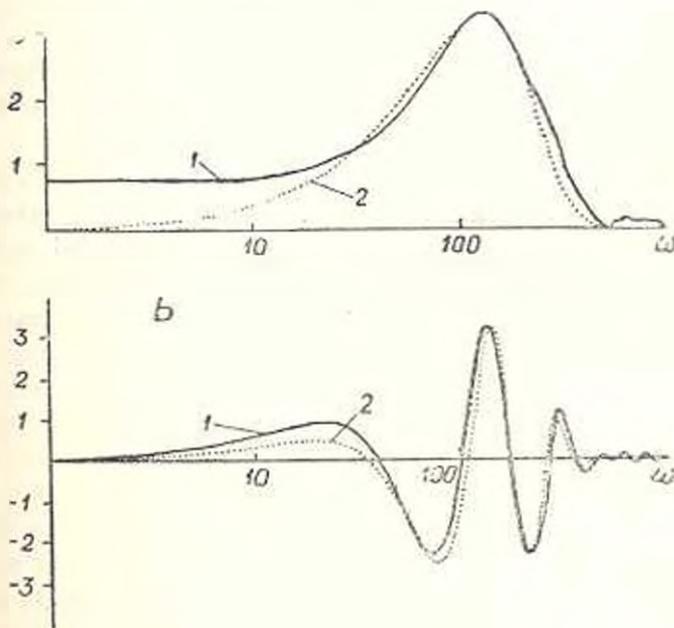


Рис 2. Частотные характеристики ВП и модели. А. Амплитудные частотные характеристики ВП (1) и модели (2). Б. МЧХ ВП (1) и модели (2).

Полное описание алгоритма приведено в работе [1].

В качестве примера выделения компонент ВП была использована экспериментальная кривая ВП, показанная на рис. 3, 1. Потенциал зарегистрирован при раздражении лучевого нерва прямоугольным импульсом тока из средней части супрасильвиевой извилины (ассоциатив-

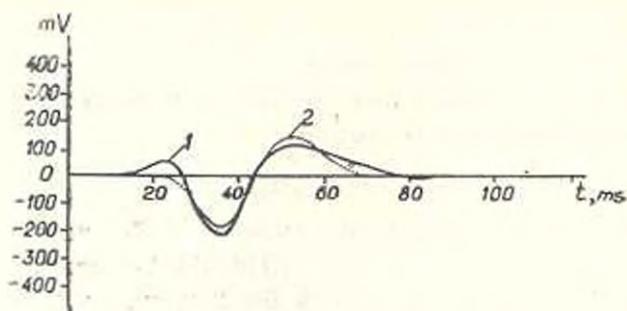


Рис. 3. Экспериментальная кривая ВП (1), кривая переходного процесса (2), рассчитанная по частотным характеристикам модели.

ная кора) и обработан на вычислительном комплексе NTA-1024-EMG-666. На рис. 2 приведены частотные характеристики ВП и пунктиром частотные характеристики модели (рис. 2 А—АЧХ, рис. 2. Б—МЧХ). Переходный процесс, рассчитанный по частотным характеристикам модели, показан на рис. 3, 2. Полученные результаты свидетельствуют об адекватности модели кривой ВП. Описанный алгоритм был также использован для выделения компонент многокомпонентных ВП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мелконян Д. С. Переходные процессы в нейронных системах. 407, Ереван, 1987.
2. Greutzfeldt O. D., Watanabe S., Lux H. J. *Electroencephal. and clin. neurophysiol.*, 20, 1, 1—18, 1966.
3. Klee M. R., Rall W. J. *Neurophysiol.*, 40, 3, 647—666, 1977.
4. Lorente de No R. J. *Cell Comp. Physiol.*, 207—289, 1947.
5. Mauro A., Conti F., Dodge F., Schor R. J. *gen. Physiol.*, 55, 4, 497—523, 1970.
6. Rall W. In: *Neural Theory and modelling.* 73—97, Stanford, 1964.
7. Rall W., Shepherd G. M. J. *Neurophysiol.*, 31, 6, 884—915, 1968.

Поступило 25.VI 1990 г.

К МОДЕЛИРОВАНИЮ МЕХАНИЗМОВ МОДИФИКАЦИИ СИНАПСА В ОБУЧАЮЩИХСЯ НЕЙРОННЫХ СЕТЯХ

О. А. МКРТЧЯН, А. А. МЕЛКОНЯН

Институт физиологии им. Л. А. Орбели АН АрмССР, Ереван

Предложена математическая модель обучающейся нейронной сети с модифицируемыми синапсами. В свете современных физиологических данных рассмотрены механизмы обратной связи от постсинаптического нейрона к пресинаптическому окончанию.

Առաջարկված է մոդիֆիկացված սինապսներով սովորելիչ ուղիղ և երկուսի էլ ցանցի մաթեմատիկական մոդել: Ժամանակակից ֆիզիոլոգիական տվյալների տեսանկյունից քննարկված է նետադարձ կապի մեխանիզմը, որն ուղղված է նետսինապսիկ և երկուսի էլ կապի նախասինապսիկ վերջավորությունը:

A mathematical model of learning neuronal network with modifiable synapses is proposed. On the base of existing physiological data the mechanism of feedback from postsynaptic neurone to presynaptic terminal is considered.

Модель синапса—нейронной сети.

Закономерности изменений синаптической эффективности при различных условиях функционирования нейрона определяют специфику процессов нейронной интеграции и основные характеристики нейронной активности. Принято считать, что синаптические явления лежат в основе пластических свойств нервной системы, процессов запоминания информации и обучения [1]. Поэтому при анализе переходных процессов в нейронных системах необходимы тщательный учет и адекватное математическое описание явлений, происходящих в синаптических окончаниях.

В настоящее время существуют математические модели обучающихся нейронных сетей с модифицируемыми синапсами [8, 10], воспроизводящие ряд характерных особенностей переработки информации в нервной системе. Изменение проводимости модифицируемого синапса в этих моделях осуществляется в зависимости от активности пре- и постсинаптических структур. При этом, однако, не учитываются временные соотношения между процессами в пре- и постсинаптических структурах и динамика их протекания.

Ранее на основании усовершенствованной модели динамического модифицируемого синапса [3, 4] была предложена математическая модель обучающейся нейронной сети [3, 7], позволяющая воспроизводить основные закономерности формирования и угашения временных связей как при регулярных, так и при случайных соотношениях между активацией пре- и постсинаптических структур.

Процессы обучения, т. е. повышения эффективности модифицируемого синапса, обусловленные заметными длительными изменениями общего запаса передатчика W в пресинаптическом окончании, закономер-

ным образом связанными с сочетаниями по времени условного (УС) и безусловного (БС) стимулов, описываются уравнением

$$W(t) = W_0 - W_y(t) + W_p(t),$$

где W_0 —начальный запас передатчика в момент $t=0$, $W_y(t)$, $W_p(t)$ —компоненты, вызванные действием условного стимула и, соответственно, безусловной реакции.

Учитывая, что

$$W = R + M,$$

где R и M —соответственно оперативная и мобилизационная фракции, процессы расхода—восполнения передатчика в модифицируемом синапсе, описываемые функцией $W_y(t)$, определяются уравнением

$$W_y(t) = \sum_{k=1}^N r_k \exp[-(t - t_k) / \tau_{yk}] I(t - t_k),$$

где

$$r_k = v_R R(t_k^-),$$

$$\tau_{yk} = k_y W(t_k^-),$$

$R(t_k^-)$ —запас оперативной фракции непосредственно до поступления k -го импульса, $W(t_k^-)$ —общий запас передатчика непосредственно после k -го импульса, v_R и k_y —коэффициенты.

При используемом подходе динамика изменения процессов расхода и мобилизации передатчика в пресинаптическом окончании рассматривается в сочетании с внешними, постсинаптическими воздействиями. Предполагается, что безусловный стимул, вызывая безусловную реакцию, обуславливает появление обратной связи от постсинаптического элемента к пресинаптическому окончанию [8, 10]. Эффект действия обратной связи зависит от «состояния» пресинаптического окончания, определяемого протеканием процессов мобилизации—демобилизации.

Изменение запаса передатчика, обусловленное действием обратной связи, описывается уравнением

$$W_p(t) = \sum_{k=1}^N \omega_k \exp[-(t - t_{pk}) / \tau_{pk}] I(t - t_k),$$

где

$$\omega_k = v_P \bar{M}(t_{pk}^-),$$

$$\tau_{pk} = k_P W(t_{pk}^-),$$

$$\bar{M}(t) = M_0 - M(t).$$

Определенных физиологических данных о механизмах обратной связи нет. Можно предполагать, что она обуславливается выделением каких-то специальных химических веществ в результате активации постсинаптического нейрона.

В предлагаемой модели обратная связь постулируется в свете современных физиологических данных, рассматривающих функционирование мозга, его подсистем и элементов в аспекте нейронно-глиального взаимодействия [5].

По классическим представлениям о природе потенциала действия, реполяризация мембраны первого волокна является результатом выхода ионов K^+ из первой клетки; ионы K^+ должны также выходить из нейрона во время постсинаптических возбуждающих потенциалов. Известно, что мембрана глиальной клетки исключительно чувствительна к изменениям наружной концентрации калия, ее мембранный потенциал находится в логарифмической зависимости от концентрации K^+ в наружной среде в соответствии с уравнением Нернста

$$E = \frac{RT}{F} \ln \frac{[K^+]_в}{[K^+]_н} = 59 \lg \frac{[K^+]_в}{[K^+]_н},$$

где E — мембранный потенциал, R — газовая постоянная, F — число Фарадея, T — абсолютная температура, $[K^+]_в$ — концентрация ионов K^+ внутри клетки, $[K^+]_н$ — концентрация ионов K^+ снаружи.

Таким образом, возбуждение нейронов обуславливает деполяризацию соседних с ними глиальных клеток.

Одной из характерных особенностей глиальных клеток является связанность их друг с другом посредством низкоомных контактов, которые проводят ток и небольшие молекулы. Сильная электрическая связь между астроцитами вместе с их K^+ -селективной мембранной проводимостью, обеспечивая электрический синцитиум, возможно, предназначена для транспорта калия от области с высокой внеклеточной концентрацией к области с более низкой или нормальной концентрацией ионов калия, т. е. для обеспечения механизма «пространственного буферирования» ионов калия [5, 9].

Механизм «пространственного буферирования» [6] предполагает процесс, вследствие которого локальные повышения концентрации калия уменьшаются посредством уравнивания их с резервуаром внеклеточной жидкости в другом месте нервной ткани. Такая форма облегчения диффузии K^+ является результатом повышенной проницаемости глиальной мембраны к ионам K^+ . Ток вносит ионы K^+ в глиальные клетки в областях с высокой $[K^+]_н$ и выносит из них или из электрически связанных с ними клеток где-нибудь в другом месте, играя тем самым важную роль в регулировании K^+ -гомеостаза мозга.

Исходя из приведенных выше физиологических данных и учитывая, что нейроны в центральной нервной системе плотно окружены клетками глии, можно предположить, что в результате действия безусловного стимула в области пресинаптического окончания должно произойти некоторое повышение внеклеточной концентрации калия.

Показано [2], что умеренное увеличение $[K^+]_н$ (до 8 мМ) существенно влияет на квантовый состав синаптической передачи (увеличивая его примерно в четыре раза). Увеличение квантового состава при умеренном росте $[K^+]_н$ определяется повышенным вероятности выброса кванта и имеет две возможные причины: усиление «рабочей» деполяризации терминали из-за ослабления реполяризирующего калиевого тока (в условиях снижения калиевого градиента на мембране) и специфическое влияние K^+ на кальциевый механизм электросекреторного

сопряжения. Предполагается также [2], что K^+ принимает участие в феномене гетеросинаптического облегчения при выработке временных связей, т. е. в облегчении слабого условного входа. Калпневый механизм гетеросинаптического облегчения хорошо объясняет избирательность облегчения именно того слабого сигнала, активность которого совпадает по времени с постсинаптическим потенциалом действия.

Таким образом, физиологическое обоснование наличия логической цепочки—безусловное раздражение—потенциал действия—локальное повышение $[K^+]_n$ —пространственное буферирование K^+ глиальными клетками—умеренное увеличение $[K^+]_n$ в области слабого (условного) сигнала—облегчение этого синапса—позволяет рассматривать специфические особенности функционирования глиальных клеток в качестве механизма, обуславливающего замыкание обратной связи от постсинаптического элемента к пресинаптическому окончанию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воронин Л. А. Анализ пластических свойств центральной нервной системы 302, Тбилиси, 1982.
2. Матюшкин Д. П. В сб.: Функции нейрологии. 193—199, Тбилиси, 1987.
3. Мелконян Д. С. Переходные процессы в нейронных системах. 407, Ереван, 1987.
4. Мелконян Д. С., Мкртчян О. А. Докл. АН АрмССР, 80, 4, 188—192, 1985.
5. Ройтбак А. И. В кн.: Общая физиология нервной системы 607—702, Л., 1979.
6. Gardner-Medwin A. R. In: Functions of neuroglia. 139—145, Tbilisi, 1987.
7. Melkonian D. S., Mkrtychian H. H., Funardjian V. V. Biol. Cybern., 45, 2, 79—88, 1982.
8. Miyake S., Fukushima K. Biol. Cybern., 50, 5, 377—384, 1984.
9. Ransom B. R., Kettermann H. In: Functions of neuroglia, 6, Tbilisi, 1989.
10. Tesanro G. Biol. Cybern., 33, 2—3, 187—200, 1986.

Поступило 25.VI 1990 г.

Биолог. журн. Армении. № 8.(43).1990

УДК 612.8.52—50

РАСЧЕТ ПАРАМЕТРОВ НЕЙРОНА НА ПЕРСОНАЛЬНОЙ ЭВМ

А. Р. САРКИСЯН, В. Д. БАРСЕГЯН

Институт физиологии им. Л. А. Орбели АН АрмССР, Ереван

Описывается методика и программа расчета постоянной времени мембраны тела нервной клетки и субсинаптического тока по экспериментальной кривой постсинаптического потенциала на персональной ЭВМ.

Եկառնագրվում է անհատական կենտրոնային նաշվիչ մեքենայի օգնությամբ նյարդային բջջի մարմնի թաղանթի ժամանակի շատատևների և միջոինսպպտիկ լոսաների նաշվարկման մեթոդ և ծրագիր:

Сокращения: ПЭВМ—персональная ЭВМ. ПСП—постсинаптический потенциал. МЧХ—минимая частотная характеристика.

A method and program are described for calculation of somatic membrane time constant and subsynaptic current by experimental curve of a postsynaptic potential on a personal computer.

Нейрон—постоянная времени мембраны—постсинаптический потенциал—субсинаптический ток.

Применение математических методов и вычислительной техники в биологических исследованиях получило новое развитие в связи с массовым распространением ПЭВМ, которые стали широко внедряться в нейрофизиологический эксперимент. Благодаря этому стало возможным сочетание методов цифровой обработки и моделирования. В работах [1, 3] предложен метод расчета постоянной времени мембраны и субсинаптического тока по экспериментальной кривой ПСП. В настоящей работе рассматривается реализация метода для системы реального времени на базе ПЭВМ.

В качестве модели нервной клетки используется известная схема замещения, в которой мембрана тела клетки представлена R—C цепочкой, а дендритные структуры заменены эквивалентным кабелем [5, 6]

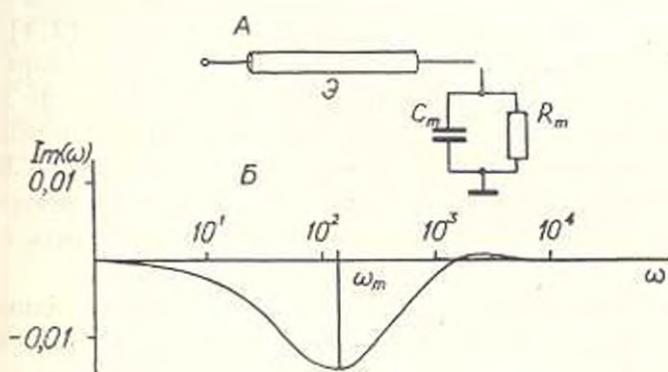


Рис. 1. А—схема замещения нейрона. Э—эквивалентный кабель, R_m , C_m —параметры тела нейрона. Б—определение постоянной времени тела нейрона по мнимой частотной характеристике $Im(\omega)$ ПСП; ω_m —частота, соответствующая минимуму МЧХ.

(рис 1, А). При такой схеме тело клетки представляет собой инерционное звено 1-го порядка с передаточной частотной характеристикой

$$Z(\omega) = R_m (1 + j\omega T_m), \quad (1)$$

где $T_m = R_m C_m$ —постоянная времени мембраны. Если на вход звена подается импульс тока $I(t)$ в виде δ -функции (субсинаптический ток), а на выходе регистрируется потенциал $U(t)$ (постсинаптический потенциал), то в частотной области вход—выходное соотношение определяется простым выражением

$$U(\omega) = I(\omega) Z(\omega), \quad (2)$$

где $U(\omega)$ и $I(\omega)$ есть частотные характеристики ПСП и субсинаптического тока соответственно.

Постоянную времени T_m можно определять различными способами. В [3] T_m рассчитывается по логарифмической амплитудной частотной характеристике. В данной работе используется другой прием [1], основанный на том, что МЧХ инерционного звена 1-го порядка на частоте $\omega_m = 1/T_m$ имеет экстремум (минимум).

По кривой ПСП рассчитывается МЧХ и соответственно T_m , после чего по формуле (2)—частотные характеристики тока. По ним с помощью обратного преобразования Фурье рассчитывается кривая субнапряжения тока во временной области.

Программа, реализующая описанную методику расчетов, имеет блочную структуру и обладает большой гибкостью. Это значит, что пользователь может компоновать ее по-разному и в зависимости от условий и способа задания входных данных (автоматически или вручную, с равномерной или неравномерной дискретизацией). Это в особенности касается расчета частотных характеристик, когда в зависимости от способа задания входных данных и желания исследователя выбирается та или иная программа расчета преобразований Фурье (быстрое, быстрое кусочно-линейное преобразования Фурье, а также эффективное преобразование Фурье методом подобных базисных функций [2, 4]).

Обработка ПСП с помощью ЭВМ начинается со сбора данных и записи их на магнитный диск. При автоматическом вводе данных запись на диск может не осуществляться—идет непосредственная обработка введенного сигнала. Вводимые данные (кривые ПСП) отображаются на экране дисплея, что дает возможность исследователю контролировать процесс ввода и при необходимости вносить в него коррективы.

Исследователь выбирает для обработки любую из записанных на диске кривых ПСП, задавая ее порядковый номер в ответ на соответствующий запрос программы, после чего выбранная кривая отображается на экране.

Затем программа осуществляет вызов подпрограммы преобразования Фурье для расчета частотных характеристик ПСП, которые также отображаются на экране. Находится минимум МЧХ (см. рис. 1, Б) и по соответствующей ему частоте ω_m рассчитывается постоянная времени T_m . Если исследователь обладает какими-то иными данными, то он может ввести другую, отличную от рассчитанной автоматически постоянную времени (для этого программа делает соответствующий запрос).

Расчет действительной $I_R(\omega)$ и мнимой $I_I(\omega)$ частотных характеристик тока, согласно принятой модели, осуществляется по формулам, полученным из (1) и (2) путем выделения действительной и мнимой части:

$$I_R(\omega) = (U_R(\omega) + \omega T_m U_I(\omega)) R_m,$$

$$I_I(\omega) = (U_I(\omega) + \omega T_m U_R(\omega)) R_m,$$

где $U_R(\omega)$ и $U_I(\omega)$ —соответственно действительная и мнимая частотные характеристики ПСП. Если значение параметра R_m известно пользователю, то оно вводится в машину и частотные характеристики то-

ка рассчитываются в физических единицах. В противном случае принимается $R_{in} = 1$ и расчет тока осуществляется в относительных единицах.

В частотных характеристиках тока могут присутствовать высокочастотные составляющие, обусловленные погрешностями дискретизации исходного ПСП и погрешностями машинных расчетов. Для их устранения в программе предусмотрена процедура фильтрации. Способ подавления паразитных составляющих исходит из физического представления о том, что $R_{in} - C_{in}$ цепочка в схеме рис. 1, А играет роль аналогового фильтра, через который не могут проходить составляющие высоких частот, значительно превышающих частоту ω_{pi} . Для подавления этих составляющих частотные характеристики тока умножаются на частотную характеристику фильтра Баттерворта

$$\eta(\omega) = \left(1 + \left(\frac{\omega}{\omega_c}\right)^{2n}\right)^{-1/2},$$

где ω_c и n — параметры фильтра. Частота среза ω_c может рассчитываться автоматически по формуле $\omega_c = K\omega_{pi}$, где K — некоторый эмпирический коэффициент. Однако для достижения универсальности и гибкости в программе предусмотрен автоматизированный способ подбора параметров исследователем с использованием средств машинной графики. Рис. 2 иллюстрирует процедуру фильтрации и ее результаты.

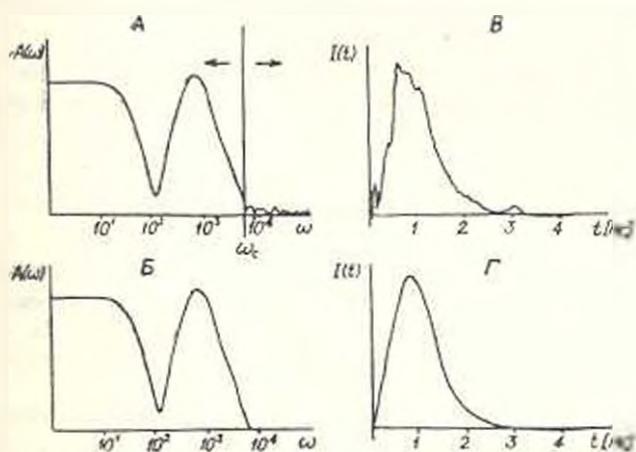


Рис. 2. Фильтрация. Передвижение вертикальной линии на дисплее влево или вправо по амплитудной частотной характеристике тока $A(\omega)$ дает возможность выбрать частоту среза фильтра ω_c (А). Б — амплитудно-частотная характеристика тока после подавления высоких частот. В, Г — субсинхронный ток: В — без фильтрации, Г — с фильтрацией

Расчет тока осуществляется с помощью одной из подпрограмм обратного преобразования Фурье по мнимой частотной характеристике. Наиболее удобной здесь может оказаться подпрограмма эффективного обратного преобразования Фурье методом подобных базисных функций [2], так как она подразумевает представление исходных данных в логарифмической шкале, что характерно для частотных характеристик.

Все получающиеся кривые в процессе обработки отображаются на экране. При этом имеется возможность менять размеры изображения с помощью клавиатуры, а также выводить его на печать. Кроме того, после расчета субсинаптического тока можно повторно просмотреть все хранящиеся в памяти кривые (ПСП, все частотные характеристики и

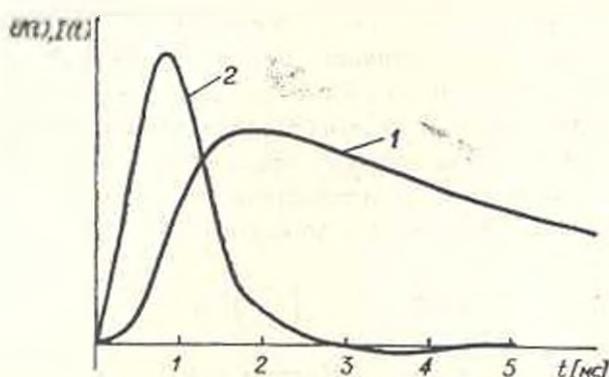


Рис. 3. Экспериментальная кривая ПСП (1) и рассчитанная по ней кривая субсинаптического тока (2).

ток), а также вывести их графики и численные значения на печать. Процесс фильтрации также можно повторить, что дает возможность точнее подбирать параметры фильтра, оценивая результаты фильтрации по рассчитанной кривой тока.

На рис. 3 приведена одна из обработанных с помощью данной программы кривых ПСП и полученная в результате кривая субсинаптического тока.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барсегян В. Д., Городной В. Л. Биолог. журн. Армении, 41, 3, 216—221, 1988.
2. Мелконян Д. С. Переходные процессы в нейронных системах. Ереван, 1987.
3. Мелконян Д. С., Мелконян А. А., Мкртчян О. А., Саркисян Дж. С., Хонджарян Н. С. В кн.: Нейронные механизмы интегративной деятельности мозжечка, 242—246. Ереван, 1979.
4. Рабинер Л., Гоулд Б. Теория и применение цифровой обработки сигналов. М., 1978.
5. Jack J. J. B., Noble D., Tsien R. W. Electric current flow in excitable cells. Oxford, 1975.
6. Rall W. Biophysical J., 9, 1483—1508, 1969.

Поступило 25.VI 1990 г.

УВЕЛИЧЕНИЕ ИНФОРМАЦИОННОЙ ЕМКОСТИ НЕЙРОННЫХ СЕТЕЙ ХОПФИЛДА

В. Г. ВАГРАДЯН

Институт физиологии им. Л. А. Орбели АН АрмССР

Рассматривается механизм обучения и распознавания в нейронно-сетевых моделях Хопфилда. Приводятся соображения, на основе которых предлагается метод увеличения информационной емкости рассматриваемых нейронных сетей.

Դիտարկվում է Հոպֆիլդի նեյրոնային մոդելներում ուսուցման և ճանաչման մեխանիզմը: Դիտարկվում են բերվում, որոնց հիման վրա է առաջարկվում է դիտարկվող նեյրոնային տեղեկատարողային մոդային մեթոդ:

A mechanism of learning and recognition in the neuronal models of Hopfield is considered. On the base of given arguments a method of increase of information capacity of the neuronal nets considered is offered.

Модель Хопфилда—нейронные сети—информационная емкость.

Всплеск интереса к моделям сетей из нейроподобных элементов произошел во многом благодаря работам Дж. Хопфилда в середине 80-х годов [1, 2]. В этих работах было показано, как в системах однородных связанных элементов, обладающих некоторыми свойствами биологических нейронов (таких, как линейная пространственная суммация входных сигналов, пороговая система возбуждения, градуальность синаптических весов) могут возникать неизвестные ранее системные свойства минимизации «функции энергии»—специальным образом определенного функционала. Внешнее проявление этого явления, а именно изменение вектора состояния системы, можно интерпретировать как свойства распознавания обученной информации, быстрое и приближительное решение задачи оптимизации, осуществление логических функций и т. д. [2]. Все эти свойства являются атрибутами искусственного интеллекта, как, впрочем, и естественного. Наиболее важным свойством нейронных сетей как подсистем искусственного интеллекта считается способность запоминать и распознавать полезную информацию.

Рассмотрим вкратце механизм обучения и распознавания в сетях Хопфилда. Пусть имеется N взаимосвязанных в сеть нейроподобных элементов (в дальнейшем мы будем называть их просто нейронами), каждый из которых может находиться в одном из двух состояний: «возбужден» (при этом ему приписывается значение $+1$) и «не возбужден» (приписывается значение -1). Состояние всей сети, определяемое значениями всех нейронов, представляется вектором из $+1$ и -1 единиц. В каждый «момент времени» $t > 0$ состояние каждого нейрона определяется состоянием его «соседей» в «момент времени» $t-1$, а также значениями «синаптических весов», приписываемых связям между нейронами. Синаптический вес имеет как качественную, так и количественную харак-

теристики (возбуждающие и тормозящие, что отражается знаком + или — соответственно, сила синаптической связи, что отражается числом). В возбужденном состоянии каждый нейрон посылает всем соседям одинаковый сигнал. Очевидно, что при подаче начального возбуждения сеть начинает эволюционировать. Достаточным условием прихода сети в стабильное состояние, т. е. в состояние, соответствующее минимуму функции энергии, согласно Хопфилду является симметричность матрицы связей [1]. Другими словами, функция Ляпунова для данной системы достигает минимума при условии симметричности матрицы связей.

Теперь конкретно о том, как происходит обучение сети новой информации. Пусть полезная информация закодирована в виде векторов состояния сети. Назовем их образами. Пусть имеем M образов, т. е.

$$V^m = (\xi_1^m, \xi_2^m, \dots, \xi_N^m), \quad m = 1, 2, \dots, M, \quad (1)$$

где $\xi_i^m = \begin{cases} +1, & \text{если } i\text{-й нейрон } m\text{-го образа возбужден} \\ -1, & \text{если } i\text{-й нейрон } m\text{-го образа не возбужден} \end{cases}$

Обучить нейронную сеть вышеуказанным образом означает соответствующим способом сформировать матрицу связей сети, т. е. определить качественную и количественную характеристики каждого «синапса».

В хопфилдовской модели используется известное правило Хэбба

$$T_{ij} = - \sum_{m=1}^M \xi_i^m \xi_j^m; \quad i, j = 1, \dots, N, \quad i \neq j, \quad T_{ii} = 0. \quad (2)$$

Если задать некоторое начальное состояние системе, то система будет эволюционировать по следующему закону

$$\xi_i(t) = \begin{cases} +1 & \text{если } \sum_{j=1}^N T_{ij} \xi_j(t-1) > Q \\ -1 & \text{иначе} \end{cases} \quad i = 1, \dots, N, \quad (3)$$

где Q — порог возбудимости нейрона.

При этом (и это можно доказать [3]) функция энергии

$$E = - \sum_{i=1}^N \xi_i(t) \sum_{j=1}^N T_{ij} \xi_j(t-1) \quad (4)$$

строго говоря не возрастает. То есть система эволюционирует к стабильному состоянию. Можно также показать, что из некоторого начального состояния сеть эволюционирует к наиболее «близкому» или «похожему» образу из числа (1) «обученных» по формуле (2). Этот процесс интерпретируется как распознавание.

Если рассмотреть работу этой системы, то не трудно увидеть, что должен существовать предел для числа образов, которые можно «запомнить» в сети и потом эффективно распознавать. На первый взгляд это число должно быть очень большим, ведь запоминание образа происходит благодаря модификации «синапсов» (связей между нейронами), а их число в модели Хопфилда равняется $N(N-1)$. Однако экспериментально найдено соотношение

$$M = 0.14 N, \quad (5)$$

где M — максимальное число образов, которые можно эффективно рас-

познавать, N —число нейронов в сети, дает довольно скромный коэффициент и зависит только от числа нейронов в сети. Это объясняется тем, что при записи образов в сети, наряду с программируемыми, возникают и другие стабильные состояния, которые соответствуют локальным минимумам функции энергии. Когда число этих «ложных» стабильных состояний становится достаточно большим, наступает насыщение (5). Число M принято называть информационной емкостью сети.

Зададимся вопросом: насколько описанная модель соответствует реальным нейронным системам? Отметим следующее. В модели Хопфилда используются некоторые свойства лишь отдельного нейрона и некоторые свойства отдельного синапса. Этого оказалось достаточно для повторения (правда, весьма условного) некоторых свойств живых систем. Модель имеет возможности для структурного обогащения, естественной целью которого должно быть увеличение функциональных возможностей. Например, увеличение информационной емкости, уменьшение количества ложных образов или возможность обхода локальных минимумов.

Привнесем в модель некое системное свойство или соображение. Идея заключается в том, что в модели Хопфилда количество нейронов, занятых в описании образа, равно числу всех нейронов в сети. В реальных же нейронных системах даже у самых простейших животных число нейронов огромно, а область мозга, возбуждающаяся при поступлении сенсорной информации, локальна. Например, у простейших кишечного-полостных нервная система весьма напоминает искусственную нейронную сеть с большим числом нейронов. А внешнее воздействие активирует ее лишь локально. Конечно, мы далеки от каких-либо прямых сравнений между ЦНС живых организмов и искусственными нейронными сетями, но нам кажется, что существует глубокая аналогия между принципами распознавания полезной информации этими двумя системами. В частности, нам кажется, что в основу механизмов узнавания, запоминания или распознавания реальными нейронными системами должен быть положен некий простой физический принцип, совершенно не связанный с глобальными целями живых систем. Этим физическим принципом может быть стремление замкнутых систем приходиться в равновесное состояние, что проявляется в минимизации функции Ляпунова. Лишь манипулируя этим свойством и условиями деятельности нейронных подсистем, мозгу удается столь быстро и эффективно обрабатывать огромный поток информации, поступающей из среды.

Итак, мы предлагаем с целью увеличения информационной емкости модели Хопфилда увеличить отношение числа N нейронов в сети к числу нейронов K , «занятых» в образе. Распишем это предложение.

Для наглядности вычислительного эксперимента в модели Хопфилда сделано следующее. Вектор состояния сети из $N = pr$ нейронов выведен на монитор в виде большого квадратного поля со стороной r . Каждый нейрон изображен квадратиком на этом поле. Квадратик высвечивается, если соответствующий нейрон возбужден и наоборот. Таким образом, создается возможность записывать в сеть зрительную

информацию. Большое квадратное поле назовем экраном, имея в виду, что на экран подается зрительная информация. В модели Хопфилда экран совпадает со всей сетью. В этих условиях мы получаем соотношение (5). Уменьшим теперь количество нейронов в экране, что соответствует зрительной информации, выведенной на часть нейронной сети. При этом берутся и расчет все нейроны K , входящие в экран (занятые в образе, как возбужденные, так и невозбужденные). На основе проведенных вычислительных экспериментов можно сказать, что информационная емкость сети увеличивается. Вопрос количественного описания увеличения еще не решен, но предварительно можно выдвинуть гипотезу о том, что информационная емкость сети Хопфилда пропорциональна отношению квадрата количества нейронов в сети к числу нейронов экрана:

$$M = 0.14 N K.$$

ЛИТЕРАТУРА

1. Костюк Н. П. Физиология центральной нервной системы, 320, Киев, 1977.
2. Hopfield J. I. Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 81, 30-0—3-92, 1984.
3. Hopfield J. I. & Tank D. W. Biol. Cyber., 52, 141—152, 1985.
4. Godes E. & Viechnjac G. Y. Neural Networks Comput., 165—181, 1986.

Поступило 25.VI 1990 г.

Биолог. журн. Армении, № 8.(43).1990

УДК 612.135:615.711.7.615.739.10

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ВНУТРИОРГАННОГО МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА КОШЕК ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ ЭФЕДРИНА ПРИ ПОДКОЖНОМ ВВЕДЕНИИ

Н. Н. МЕЛКОНЯН

Институт физиологии им. Орбели АН Армении, г. Ереван

С помощью кальций-аденозинтрифосфатного аммиачного гистоангиографического метода А. М. Чилингаряна установлена возможность улавливания функциональных сдвигов в микроциркуляторном русле сердца, мозга, перикарда и твердой мозговой оболочки кошек при подкожном введении эфедрина.

Սալցիոմի ԱՏՖ ալիւն հիստոլոգիական մեթոդի օգնութեամբ (Չիլինգարյան Ա. Մ., 1977) հետազոտվել է էֆեդրինի ազդեցությունը Լեվամաշկայիկ ներարկման ժամանակ կառուցների ուղեղի, սրտամկանի, կարծր թաղանթի և սրտասառչանի միկրոցիրկուլյատոր հունի վրա:

Հաստատված է ուսումնասիրված օրգանների միկրոցիրկուլյատոր հունում տեղի ունեցած տեղաշարժերի բազմաալաման հետազոտությունը:

By means of histological method of calcium ATP (Chilingarian H. M., 1977) the influence of epiedrin is studied on the heart, brain, pericardium, hard brain membrane microcirculatory course of cats with a hypodermic introduction. The possibility to snatch the functional displacements taking place in microcirculatory course of these organs is established.

Сокращения: СРС — спинец-реактивная субстанция.

Исследование различных состояний микроциркуляторного русла представляет большой интерес. Различные фармакологические агенты вызывают различные изменения в функциональном состоянии внутриорганный микроциркуляторного русла органов и тканей. Чувствительность, микрососудов, в частности капилляров, к действию вазоактивных веществ, таких как эфедрин, недостаточно изучена. В литературе имеются данные о влиянии эфедрина на мозговой кровоток с повышенным артериальным давлением. Ряд исследователей [5, 14, 15] наблюдали сужение мозговых сосудов и уменьшение мозгового кровотока при введении этого вещества. Гаевый [3] при внутривенном введении его отмечал повышение артериального давления. В литературе мы не встречали данных о влиянии эфедрина на капилляры, о реакции капилляров на этот мощный вазоактивный фармакологический агент. Только в работе Сисакяна [10], посвященной изучению СРС в нервных и сосудистых структурах мозга, приводятся данные, согласно которым через 40—50 мин после введения эфедрина количество полностью закрытых и резко суженных капилляров уменьшается более чем на 50%, т. е. увеличивается количество функционирующих капилляров.

В настоящей работе представлены результаты изучения функциональных изменений, происходящих в микроциркуляторном русле мозга, миокарда, твердой мозговой оболочке и перикарда, и количественного определения реакции капилляров на воздействие эфедрина.

Материал и методика. Объектом исследования служили половозрелые кошки (4—5 кошек на каждую серию эксперимента). Животных усыпляли нембуталовым наркотиком (61 мг/кг). В глубоком наркотическом сне им подкожно вводили эфедрин в дозе 0,5 мг/кг. Материал для исследований брали через 30, 60, 90 и 120 мин. Мозг, сердце и оболочки фиксировали в 5%-ном формалине. Через 24 ч после продолжительной промывки из кусочков мозга и сердца готовили замороженные срезы (мозг—150, сердце—60 мкм). Оболочки фиксировали и инкубировали тотально. Срезы и оболочки переносили в кальций-АТФную среду, приготовленную по методу Чилингаряна [12]. Срезы мозга инкубировали 30 мин, срезы сердца и оболочки—2 ч. После приготовления препаратов приступали к морфометрии капилляров и визуальному описанию состояния крупных сосудов микроциркуляторного русла органов. Измерения производили с помощью шифтового окулярного микрометра (Ок×15, О6×40). Подсчет диаметров капилляров производили в 30 полях зрения (n=300). Статистическую обработку данных проводили по Ермолаеву (P>0,001).

Результаты и обсуждение. На препаратах мозга, сердца и их оболочек, как контрольных, так и экспериментальных, четко и избирательно выявляются все звенья микроциркуляторного русла за счет отложения мелкозернистого черного осадка в эндотелии стенок сосудов и капилляров. Окрашиваются также элементы гладкомышечных клеток артериальных сосудов, благодаря чему легко дифференцируются артериальное, венозное и капиллярное русла. Поперечная исчерченность артериального звена прослеживается вплоть до прекапиллярных артериол. Поскольку строение сосудисто-капиллярной сети довольно подробно описано многочисленными авторами [4, 6—9], во избежание повторения на этом вопросе мы останавливаться не будем, описывая контроль.

На исследуемых препаратах весьма избирательно и четко выявляются все звенья сосудисто-капиллярной сети. Однако окраска их неравномерная. Артериальное звено сосудистого русла окрашено темнее, поперечная исчерченность отчетливо прослеживается вплоть до прекапиллярных артериол. Венозное звено окрашено светлее, осадок крупнозернистый. В перикарде (наружная стенка) артериолы имеют извилистый ход, в отдельных сегментах контуры их неровные. Капиллярная сеть образует ячейки полигональной формы. Вены имеют неровные контуры, венулы по ходу местами сужены, встречаются посткапиллярные венулы грушевидной или колбовидной формы. В твердой мозговой оболочке артерии и артериолы темноокрашенные с отчетливой исчерченностью. Входящие артерии имеют извилистый ход, местами очень сужены, имеют вид «сифона». Вены окрашены светлее, осадок крупнозернистый, контуры неровные, по ходу сосуда просвет их варьирует. Лакуны визуальне сужены. Капилляры образуют сеть крупной прямоугольной формы. Посткапиллярные венулы сужены, местами образуют вздутия, особенно в местах ветвления. В миокарде окраска неравномерная. Крупные сосуды окрашены темнее. Видны синусовиды и просветы крупных сосудов, срезы в поперечнике. На препаратах мозга также неравномерная окраска. Фрагменты артерий и артериол окрашены темнее, отчетливо выявляется поперечная исчерченность. Радиальные артерии бедны боковыми ветвлениями. Некоторые артериолы имеют «древовидное» ветвление. Ход ветвей извилистый. После морфометрии, согласно нашим подсчетам, средний диаметр капилляров у контрольных животных составлял в полушариях мозга 5,6 мкм, в миокарде — 6, в твердой мозговой оболочке — 14, в перикарде — 12. После воздействия эфедрином средний диаметр капилляров исследуемых органов отличается от такового этих же органов в контроле, а также после различных сроков воздействия препарата. Мы считаем, что средний диаметр не отражает полной картины функционального состояния в различных частях сосудисто-капиллярной сети органа в каждый данный момент, однако среднее значение его облегчает сравнение и сопоставление этих величин у разных органов. Изменение величины диаметра капилляров на 2 единицы от среднего значения его в контроле в сторону уменьшения или увеличения мы принимали за выраженную констрикцию или дилатацию. В таблицах [1, 2] приведены данные о состоянии капилляров в 30 полях зрения, в которых наглядно представлено в количественном соотношении, в какую сторону произошел сдвиг. Наиболее выраженные изменения имели место после одного часа воздействия эфедрина. Среднее значение диаметров капилляров после воздействия эфедрином в течение одного часа составило в полушариях мозга 7,2; в миокарде — 7,5; в твердой мозговой оболочке — 8,3; в перикарде — 10 мкм. Как видно из этих данных, капилляры полушарий мозга расширились в среднем на 25%, миокарда — также на 25%, в оболочках же, наоборот, произошло сужение: в твердой мозговой оболочке — на 40%, в перикарде — на 16%. Как видно из таблиц, изменения в капиллярном русле происходят уже после 30-минутного воздействия, хотя в мозге и миокарде они еще не сильно выражены. В оболочках капилляры реагируют на воздействие

Таблица 1. Средний диаметр (мкм) и состояние капилляров (%) после воздействия эфедрином

Наименование органов	Диаметр капилляров и юстиция, мкм	Время воздействия препарата, мин			
		30	60	90	120
Полушария мозга	5.6	6.3 (13% расш)	7.2 (25% расш)	5.8 (3% расш)	6.3 (13% расш)
Миокард	6	6.2 (3% расш)	7.5 (25% расш)	6.3 (5% расш)	5.6 (5% суж)
Перикард	12	8.9 (26% суж)	10.0 (16% суж)	10.2 (18% суж)	9.0 (25% суж)
Твердая мозговая оболочка	14	10.4 (25.7% суж)	8.3 (40% суж)	10.4 (25.7% суж)	10.5 (25% суж)

Таблица 2. Процентное и количественное соотношение отреагировавших капилляров от общего числа измеренных (n=300)

Наименование органов	Реакция капилляров	Время воздействия эфедрина, мин			
		30	60	90	120
Полушария мозга	Суженные до 4 мкм	22 7.6%	25 8.3%	51 17%	13 4.3%
	Расширенные до 8 мкм	34 11.3%	137 45.6%	46 15.6%	61 20.3%
Миокард	Суженные до 4 мкм	25 8.3%	34 11.3%	35 11.6%	36 12%
	Расширенные до 8 мкм	56 18.6%	77 25.6%	51 17%	24 8%
Перикард	Суженные до 10 мкм	199 66.6%	155 51.6%	162 55%	122 40.6%
	Суженные до 6 мкм, или на 50%	29 9.6%	33 11%	38 12.6%	27 9%
Твердая мозговая оболочка	Суженные до 10 мкм	152 50.6%	216 72%	154 51.3%	98 32.6%
	Суженные до 7 мкм, или на 50%	53 17.6%	120 40%	51 16.6%	32 10.6%

препарата активнее и быстрее. В перикарде уже наблюдается резкое сужение их диаметров (на 26%). Сопоставление средних значений диаметров капилляров в разные сроки воздействия препарата с контролем показало заметные сдвиги в функциональном состоянии капиллярного русла. Судя по морфометрическим данным, реакция капилляров в одном и том же органе также различна в зависимости от срока воздействия эфедрина. Так при 30-минутном воздействии препарата в перикарде количество суженных капилляров составляло 66,6%, а суженных вдвое—9,6%, т. е. диаметр этих капилляров с 12 сузился до 6 мкм. А после воздействия в течение 1 ч 30 мин количество суженных капилляров составляло 55%, но количество суженных вдвое увеличилось до 12,6%. После воздействия в течение 2 ч уже наблюдался спад констрикции. В твердой мозговой оболочке сильная реакция капилляров наблюдалась после 1-часового воздействия: 72% капилляров из общего числа сужены, а 40% сужены вдвое, или на 50%. В полушариях мозга и в миокарде капилляры на воздействие эфедрина реагируют дилатацией. Наиболее резко выраженные изменения в диаметре капилляров полу-

шарий мозга и миокарда наблюдаются после 1-часового воздействия эфедрина. В полушариях мозга расширены 45,6% капилляров, а в миокарде—25,6%. Реакция капилляров на воздействие препарата различна не только в разных органах, но и в одном органе, в разных его отделах также неоднозначная реакция капилляров. Это наглядно представлено на диаграммах, отражающих исследование состояний капилляров по отдельным полям. Количество полей с выраженной дилатацией преобладает. Сужение или расширение идет по полям или регионам. Хотя в оболочках капилляры при сужении даже на 50% остаются проходными для форменных элементов крови, однако, согласно нашим исследованиям, и капилляры и другие звенья микроциркуляторного русла активно реагируют на воздействие эфедрина. Капилляры и другие звенья микроциркуляторного русла миокарда и полушарий мозга реагируют на препарат слабее, чем в оболочках.

Обобщая полученные данные, приходим к заключению, что гистологическое исследование морфофункционального состояния микроциркуляторного русла органов позволяет получить количественные данные, характеризующие состояние сосудистого русла под воздействием тех или иных агентов. На примере данных наших исследований с применением эфедрина видно, что при одновременном воздействии препарата (например, 1 час) в разных органах кошки произошли различные, и в количественном и в качественном отношении, изменения. Так, в полушариях мозга и в миокарде отмечено значительное расширение капилляров (25%). В то же время в оболочках при воздействии препарата происходит сужение, но не в равной степени. В твердой мозговой оболочке сужение значительно выраженнее (40%), чем в перикарде (16%). Эти данные, на наш взгляд, могут представлять определенный интерес при оценке влияния использованных нами фармакологических агентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Авгандилов Г. Г.* Введение в количественную патологическую технику. Нальчик, 1960.
2. *Авгандилов Г. Г.* Новые методы и техника патологических исследований. Нальчик, 1961.
3. *Гасвэй М. Д.* Фармакология мозгового кровообращения. М., 1980.
4. *Ганнушкина И. В.* Функциональная ангиоархитектоника головного мозга. М., 1977.
5. *Кедров А. А., Науменко А. И.* Вопросы физиологии внутричерепного кровообращения с клиническим их освещением. Л., 1954.
6. *Клатовский Б. И.* Циркуляция крови в мозгу. М., 1951.
7. *Куприянов В. В.* Архив анат. гист. эмбр., 6, 3, 14—24, 1972.
8. *Мотилкин П. А., Ломакин А. В., Мерток В. М.* Капилляры головного мозга. Владивосток, 1983.
9. *Медведевич Г. И.* Функция сосудистых механизмов головного мозга. Л., 1968.
10. *Сисакян С. А.* Канд. дисс., Ереван, 1969.
11. *Чернух А. М., Александров П. И., Алексеев О. В.* Микроциркуляция. М., 1984.
12. *Чернигарян А. М.* Ж. «Клинич. и клинич. медицина», 5, 1, 19—24, 1965.
13. *Чернигарян А. М.* Ж. «Клинич. и эксперим. медицины», 17, 5, 1977.
14. *Schmidt G. F., Henfels J. P.* Proc. Assoc. Research Nerv. a. Ment., 13, 229—276, 1938.
15. *Norcross N. C.* Arch. Neurol. Psychiat., 40, 291, 1918.

Поступило 12 X 1989 г.

АНАЛИЗ МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ ЛИЧИНОК ПСПУЛЯЦИЙ *aff. TETISIMULIUM CONDICI* (BAR.) (DIPTERA, SIMULIIDAE), РАЗВИВАЮЩИХСЯ В УСЛОВИЯХ АНТРОПОГЕННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ И БЕЗ НЕГО

Ձ. Ա. ԿԿՎՈՐՅԱՆ, Դ. Ա. ԵՈՆՅԱՆ*

Институт зоологии АН АрмССР, *Ереванский государственный университет,
кафедра высшей математики математического факультета

На основании измерений 11 количественных признаков у личинок трех популяций мошки *aff. Tetisimulium condici* (Bar.) вычислены значения 4 специальных признаков-индексов, которые были использованы для анализа популяционных различий статистическими методами. Используемые статистические показатели выявили достоверные различия между популяциями. Однако популяция III, развивающаяся в условиях антропогенного воздействия, наиболее четко выделяется среди изученных. Ей присущи наличие в генофонде «добавочных» В-хромосом и фенотипическое единообразие. В отличие от нее, лативное состояние популяций I и II характеризуется большей гетерогенностью.

Այս աշխատանքում *Tetisimulium condici* (Bar.) երեք պոպուլյացիաների թրթուրների 11 քանակական նշանակիչների չափումների հիման վրա հաշվվում են 4 հատուկ նշանակիչների ինդեքսները, որոնք օգտագործվում են վիճակագրական մեթոդներով պոպուլյացիոն տարբերությունների վերլուծության նամար: Օգտագործված վիճակագրական ցուցանիշները բացահայտել են պոպուլյացիաների միջև եղած նախադասի տարբերությունները: Սակայն 3-րդ պոպուլյացիան, որը զարգացել է անտրոպոգենային ենթադրության պայմաններում, ամենից ցայտուն է բացահայտվում ուսումնասիրվածներին: Նրան հատուկ է գեոֆոնդում «լրացուցիչ» B թրոմոսոմը և ֆենոտիպական միակերպությունը: Ի տարբերություն նրան, I-ին և 2-րդ պոպուլյացիաների բնական վիճակը բնութագրվում է մեծ տարահասակությամբ:

On the basis of 11 quantitative indications measurements in larvae of three populations of blood-sucking black-fly *aff. Tetisimulium condici* (Bar.) the figurative meaning of 4 special indicators-indices were calculated which had been used for populational difference analysis by statistic methods. The used statistic indicators revealed certain differences between the populations. However, population III being developed in conditions of anthropogenic influence is most clearly distinguished among the studied ones. The presence is inherent in the genofund of "additive" B-chromosomes and phenotypical monotomy. In contrast to it, native state of the populations I and II are characterized by greater heterogeneity.

Мошки *aff. Tetisimulium condici* (Bar.) — карбиологическая изменчивость — фенотипическая изменчивость — морфометрический признак.

Каждая популяция генетически уникальна, если она действительно является исторически сложившейся панмиктической совокупностью [2]. Следовательно, между популяциями существует генетическая дифференциация, степень которой может быть разной. Дифференциация возникает в процессе приспособления популяции к местным условиям существования и сопровождается изменениями в генетической, фенотипиче-

ской и экологической структурах. Именно по этим различиям возможно оценивать уровень дифференциации. Далеко зашедшая дифференциация приводит к необратимым изменениям в генотипической и фенотипической структуре, которые обуславливают возникновение подвидов [11]. Эта стадия отражает начальные этапы внутривидовой дивергенции. Для понимания начальных этапов микроэволюционного процесса необходимо выявлять дифференциацию популяционных группировок самого нижнего таксономического уровня. Перспективно в этом отношении изучение фенетики популяций с использованием математических методов.

В данной работе, предметом исследования которой является кровососущая мошка *aff. Tetisimulium condici* (Var.), в оценке степени дифференциации популяций использовали математический анализ морфометрических признаков личинки. Его применение особенно оправдано при изучении личиночной стадии у мошек, которая отличается слабей дифференцированностью морфологических признаков между видами. Вышеназванный вид является полиморфным и в нем систематиками-симулинидологами выделено несколько форм с четкими экологическими и морфологическими различиями [8, 10].

Этот вид описывается в монографии Тертерьяна [10] под названием *T. condici* (Var.) и там отмечено его широкое распространение в Армении. Однако в последней сводке по родам мошек Палеарктики [9] для Кавказа этот вид не указан. Типичная форма *T. condici* описана из Европы [9]. В связи с этим видовая принадлежность формы из Армении находится под вопросом (Тертерьян, устное сообщение), несмотря на ее явную близость к *T. condici*. В предыдущих наших работах эта форма названа *T. condici* [6, 7]. Однако в связи с неясностью ее видовой принадлежности эту форму в дальнейшем будем называть *aff. T. condici*. Ранее были изучены кариотипические особенности четырех географически изолированных популяций этого вида и выявлена определенная дивергенция между ними [6, 7]. В связи с этим представляло интерес изучить генетическую структуру популяций путем анализа фенотипической изменчивости и сопоставить цитогенетические и фенотипические данные. Изучены три популяции, одна из которых развивалась в условиях неоднократно активного антропогенного воздействия.

Материал и методика. Материалом служили личинки мошки *Tetis. condici* (Var.). Две выборки (I и II) собраны в Иджеванском районе у села Гетаовит из разных водоемов, расположенных в 7 км друг от друга. Эти водоемы различаются по своим гидрологическим показателям.

Популяция I развивается в ручье шириной от 1 до 4 м с течением воды 0,4—0,6 м/сек. Субстратом для прикрепления личинок и куколок являлись камни диаметром до 20—30 см. Популяция II развивалась в узком ручье, ширина которого 80—100 см, течение воды 0,2—0,4 м/сек. Дно—мелкие камни и галька, к которым прикрепляются личинки. Популяции I и II собраны соответственно 14.07 и 09.08. 1986 г.

Популяция III собрана в Шамшадинском районе 11.07.1986 г. Ручей, где развивается популяция этого вида, спускается со склона горы в ущелье р. Ахум. Материал собран в отрезке водотока, который тянулся вдоль участка, занятого под фруктовый сад. Сад к моменту сбора был опрыскан ядохимикатами. Ручей был крайне загрязнен и заполнен мусором. Грунт ручья—галька, песок и мелкие камни. Ширина ручья—90—150 см. Материал определен А. Е. Тертерьяном.

Исследованы 11 морфологических количественных признаков личинки VI (предкукольной) стадии у 21 особи из каждой популяции, проведены их линейные измерения. Изучены в основном дифференциальные отношения (или индексы) коррелирующих признаков. Индексы определяли для каждой изученной особи. Индексы, на наш взгляд, более четко характеризуют морфологические особенности вида и популяции, поскольку соотношение признаков у каждой особи в пределах популяции является категорией более стабильной, нежели их абсолютные величины. Эти индексы впервые предложены нами. При выборе признаков, наряду с диагностическими, мы использовали и другие, руководствуясь тем, что именно комплекс признаков характеризует популяцию более четко и определено и по нему возможно определить степень дифференцировки между популяциями.

Измерения морфометрических признаков проведено с помощью микроскопа МБИ-11 при увеличении об. 10X ок. 7. В работе используются четыре дифференциальных отношения (индекса). Ниже в таблицах они обозначены как индексы № 1, 2, 3, 4.

Индекс № 1—отношение наибольшей ширины лобного склерита к наибольшей ширине заднего края субментума и полученного частного к расстоянию между склеротизованными утолщениями заднего края вентрального выреза.

Индекс № 2—отношение расстояния от переднего конца срединного зуба до заднего края субментума к расстоянию от заднего края субментума до переднего края вентрального выреза и полученного частного к глубине вентрального выреза.

Индекс № 3—отношение наибольшей длины ствола большого веера к наибольшей длине щупика максиллы и к ширине основания щупика максиллы.

Индекс № 4—отношение диаметра окружности грудной присоски к диаметру окружности заднего прикрепительного органа.

В табл. 1 приведены названия признаков и их максимальные и минимальные значения.

Таблица 1. Максимальные и минимальные значения количественных признаков личинки из трех популяций *aff. Tetistimulium condict* (Bar.), мкм

Признаки	Популяция I		Популяция II		Популяция III	
	max	min	max	min	max	min
1. Наибольшая ширина лобного склерита	425.00	350.00	425.00	362.00	475.00	670.00
2. Диаметр окружности грудной присоски	100.00	150.00	112.50	175.00	100.00	192.50
3. Наибольшая длина ствола большого веера	212.50	325.00	250.00	312.50	250.00	337.50
4. Наибольшая ширина заднего края субментума	137.50	325.00	218.75	325.00	262.50	325.00
5. Расстояние от переднего конца срединного зуба до заднего края субментума	137.50	175.00	150.00	187.50	162.50	200.00
6. Расстояние от заднего края субментума до переднего края вентрального выреза	62.50	137.50	41.75	118.75	75.00	112.50
7. Глубина вентрального выреза	187.50	237.50	187.50	237.50	212.50	312.50
8. Расстояние между склеротизованными утолщениями заднего края вентрального выреза	125.00	267.50	175.00	275.00	200.00	300.00
9. Наибольшая длина щупика максиллы	112.50	175.00	112.50	150.00	150.00	175.00
10. Ширина основания щупика максиллы	62.50	125.00	62.50	112.50	87.50	125.00
11. Диаметр окружности заднего прикрепительного органа	202.50	512.50	437.50	552.50	362.50	562.50

Результаты и обсуждение. В предыдущих работах [6, 7] было показано, что популяции I, II и III различаются по генетической структуре. Популяции I и II различаются по морфофункциональному состоянию ядрышка и эухроматических участков хромосом. Популяция I характеризуется морфологической выраженностью ядрышка у подавляющего большинства особей. В карнофонде популяции II обнаружены 4 морфологические формы ядрышкового организатора, отражающие разную степень его функциональной активности. Наиболее резко выделяется по составу генофонда популяция III, развивающаяся в саду, находящемся под антропогенным воздействием. В ее карнофонде у 43,75% особей обнаружена сверхчисленная В-хромосома в дополнение к основному набору А-хромосом. Число В-хромосом в геноме колеблется от 1 до 4, хотя наиболее часто встречаются особи с 2 В-хромосомами. Было выявлено, что присутствие В-хромосом в геноме сопряжено с изменением морфофункционального состояния А-хромосом, а именно ядрышка и эухроматических участков ядрышкообразующей хромосомы III.

В данной работе для выявления структуры популяций был использован метод, основанный на частоте «морф» [3, 5]. Путем измерений морфометрических признаков были вычислены показатели сходства этих популяций, критерий идентичности и показатели внутривидового разнообразия. Подразделение на частоты морф осуществляли в порядке возрастания исходных значений индекса. Для градации числовых значений количественных признаков было использовано правило Старджеса, согласно которому изученные популяции по частотам морф были разделены на 6 классов. Полученные частоты фенотипов по четырем признакам-индексам в анализируемых популяциях представлены в табл. 2, из данных которой видно, что распределение частот морф в популяциях неравномерно. Выборки различаются по характеру распределения сходных фенотипов, из них наиболее четко — популяция III. В

Т а б л и ц а 2. Частота фенотипов в выборках из трех популяций

Признаки, № индекса	Популяция I					
	P_{11}^*	P_{12}	P_{13}	P_{14}	P_{15}	P_{16}
1	0.05	0.48	0.14	0.14	0.09	0.10
2	0.42	0.05	0.24	0.24	0.05	—
3	0.14	0.38	0.14	0.19	0.10	0.05
4	—	0.19	0.33	0.28	0.15	0.05

* Подстрочный индекс в табл. 2 под частотами P_{11} , P_{12} и т. д. означает первую

табл. 3 дан показатель внутривидового разнообразия, характеризующий среднее число фенотипов (μ). Как показано в табл. 2 и 3, морфы, редкие для одних популяций, являются частыми для других.

Популяции I и II более близки друг к другу по показателю μ , т. е. по степени и характеру разнообразия изученных признаков в отдельности и в совокупности. По критерию Стьюдента эти показатели различаются недостоверно. Популяция III резко выделяется среди других по характеру и степени разнообразия. Собственно, степень разнообразия в популяции III значительно меньше, чем в популяциях I и II, о чем свидетельствует и критерий Стьюдента.

Доля редких морф (h) по совокупности признаков во всех трех популяциях почти одинакова (табл. 4). Однако популяции различаются между собой по отдельно взятым признакам. Наибольшая доля редких фенотипов отмечена в популяции II по признакам 1 и 2. За ней следует популяция I по этим же признакам. В популяции III этот показатель наиболее высок у признака 3.

Для того, чтобы представить степень дифференцировки между популяциями, вычислены показатели сходства γ при попарном сравнении популяций I—II, I—III, II—III. Кроме того, вычислен единый показатель сходства γ при сравнении всех трех популяций I—II—III. Также дается среднее сходство по совокупности признаков R , охватывающее все изученные признаки. Попарное сравнение популяций определяет уровень дифференциации между ними (табл. 5). Кстати, величина γ в определенной степени совпадает с расстоянием Махалабиса и даже имеет ряд преимуществ по сравнению с ним [5].

Показатель γ обычно располагается между 0 и 1, или равен 0 и 1. Как показано в табл. 5, значения γ при сравнении популяций I—II, I—III, II—III расположены приблизительно посередине между 0 и 1. Значения же единого показателя популяций I—II—III имеют тенденцию к уменьшению в сторону 0.

При сравнении трех популяций в совокупности выявилось больше сходства, чем при попарном сравнении. Если принять значения γ при сравнении популяций I—II—III как «точку отсчета», то можно проследить наибольшую близость к ним показателей сходства популяций I—II и I—III. От них довольно четко дифференцирован показатель γ

aff. Tetisimulium condici (Var.)

Популяция II						Популяция III					
P_{21}	P_{22}	P_{23}	P_{31}	P_{32}	P_{33}	P_{31}	P_{32}	P_{33}	P_{34}	P_{35}	P_{36}
0.19	0.62	0.09	0.05	—	0.05	0.53	0.38	0.09	—	—	—
0.15	0.42	0.14	0.14	0.05	0.10	0.43	0.33	0.14	0.10	—	—
—	0.69	0.33	0.29	0.24	0.05	0.09	0.24	0.57	0.10	—	—
0.05	0.29	0.38	0.19	0.06	0.08	0.09	0.33	0.29	0.24	0.05	—

цифра—номер популяции, вторая—номер класса.

популяций II—III. Это указывает на несомненную принадлежность этих популяций одному виду *aff. Tetis. condici* (Var.), внутри которого идут активные процессы дифференциации.

Таблица 3. Характер внутрипопуляционного разнообразия в трех популяциях *Tetisimulium condicti* (Var.)

Признаки, № индекса	Популяция I среднее число фенотипов, \bar{x}	Популяция II среднее число фенотипов, \bar{x}	Популяция III среднее число фенотипов, \bar{x}
1.	5.2020 \pm 0.4446	3.8825 \pm 0.4545	2.7040 \pm 0.1952
2.	4.3058 \pm 0.5775	5.3983 \pm 0.3935	3.6880 \pm 0.2340
3.	5.4775 \pm 0.3694	4.5211 \pm 0.3210	3.4639 \pm 0.2976
4.	4.6229 \pm 0.5581	5.4951 \pm 0.3667	4.5211 \pm 0.3210
5. Совокупность признаков	4.9020 \pm 0.1860	4.8220 \pm 0.1934	3.5942 \pm 0.1333

Таблица 4. Доля редких фенотипов (h) в популяциях *Tetisimulium condicti* (Var.)

Признаки, № индекса	Популяция I	Популяция II	Популяция III
1.	0.1330 \pm 0.0741	0.3535 \pm 0.0909	0.5487 \pm 0.0650
2.	0.2691 \pm 0.0755	0.1005 \pm 0.0656	0.3885 \pm 0.0585
3.	0.0873 \pm 0.0615	0.2458 \pm 0.0612	0.4243 \pm 0.0744
4.	0.2255 \pm 0.0576	0.0859 \pm 0.0511	0.2458 \pm 0.0642
5. Совокупность признаков	0.1839 \pm 0.0679	0.1934 \pm 0.0717	0.4015 \pm 0.0658

В таблице 5 дан критерий идентичности I, вычисленный на основе г. Величина I примерно распределена как χ^2 с m-1 степенями свободы. Сравнение с табличными значениями χ^2 показало, что нулевая гипотеза в данном случае отвергается, поскольку все полученные I с соответствующими степенями свободы больше χ^2 для 1%-ного уровня значимости. Однако I популяций II—III ближе к значению χ^2 при 1%-ном уровне значимости. По-видимому, изменчивость по фенотипу в пределах обеих популяций имеет сходную направленность. Различие популяции I со II и III гораздо больше, чем II с III.

Таблица 5. Показатели сходства (r, R) и критерий идентичности (I) для популяций I, II и III мошки *Tetisimulium condicti* (Var.)

Сравниваемые выборки	I—II	II—III	I—III	I—II—III
$r_1 \pm S_1$	0.9059 \pm 0.1218	0.8965 \pm 0.1200	0.7026 \pm 0.1207	0.7520 \pm 0.1096
$r_2 \pm S_2$	0.8120 \pm 0.1376	0.8865 \pm 0.1230	0.8946 \pm 0.1308	0.8673 \pm 0.1181
$r_3 \pm S_3$	0.8424 \pm 0.1352	0.7585 \pm 0.1165	0.8301 \pm 0.1310	0.6719 \pm 0.1183
$r_4 \pm S_4$	0.9767 \pm 0.1316	0.9789 \pm 0.0900	0.9028 \pm 0.1328	0.9369 \pm 0.1150
$R \pm S_R$	0.8867 \pm 0.0657	0.8876 \pm 0.0571	0.8370 \pm 0.0562	0.8270 \pm 0.0576
I_1	39.7314 (m-1=10)	32.6038 (m-1=7)	37.5396 (m-1=5)	31.6276 (m-1=8)
I_2	48.9720 (m-1=10)	39.949 (m-1=10)	40.5635 (m-1=7)	34.1732 (m-1=9)
I_3	47.2381 (m-1=10)	36.0912 (m-1=3)	45.1416 (m-1=7)	43.0301 (m-1=9)
I_4	40.3872 (m-1=10)	24.4524 (m-1=10)	42.8820 (m-1=9)	35.9072 (m-1=10)
I	42.9030 (m-1=10)	33.1347 (m-1=9)	41.5317 (m-1=7)	39.2895 (m-1=9)

Показатели r и r (табл. 3 и 5) дают возможность проследить распределение признаков в пространстве. Популяция III резко отличается от популяций I и II по поведению признаков № 1, 2 и 3. Таким обра-

ом, в разных популяциях одни и те же признаки ведут себя по-разному. Об этом свидетельствует и тот факт, что доля редких морф в популяциях I и II больше по признаку 1 и 2, а в популяции III—по признаку №3. Собственно редкие морфы—это атипические формы, по количеству которых можно оценить состояние генофонда популяций. Увеличение числа редких фенотипов в популяциях I и II говорит о нарушении генетической стабильности в них. В то же время популяция III менее дестабилизирована по этому параметру.

Наряду с описанными выше показателями, в работе использован также коэффициент ассоциации S, описанный Бейли [1]. Обнаружено, что наиболее схожи по фенотипу при попарном сравнении популяции I—II, затем следуют II—III. Наибольшие различия обнаружены у популяций I—III (табл. 6). Таким образом, этот показатель приводит к тем же выводам, что и показатель сходства г.

Таблица 6. Коэффициенты ассоциаций сравниваемых популяций

<i>aff. Tetisimulium condict</i> (Var.)		
Популяции		
I—II	I—III	II—III
0,797	0,607	0,682

Анализируя состояние генофонда популяции III, надо констатировать следующие факты. С одной стороны, популяции присуща геномная изменчивость, выраженная в наличии у 43,75% особей дополнительных В-хромосом. С другой стороны, фенотипическое разнообразие в популяции небольшое, т. е. имеет место стабильность в проявлении фенотипических признаков. Однако популяция III четко отличается от остальных изученных значениями фенотипических показателей и характером их распределения. По-видимому, в этой популяции имел место направленный отбор, который привел к определенному уровню численности В-хромосом в популяции и параллельно к меньшему разнообразию фенотипических признаков. Данный уровень изменчивости числа В-хромосом не дестабилизирует популяцию. Кроме того, исходя из однообразия фенотипических признаков в популяции III, можно считать, что внутри этой популяции В-хромосома не обладает фенотипическим эффектом.

В отличие от нее, популяции I и II разбалансированы. Особенно это относится к популяции II, которая, с одной стороны, характеризуется большой кариотипической изменчивостью, выраженной в разной морфологической выраженности ядрышка и эухроматических участков, а с другой—большой изменчивостью фенотипа и довольно высоким числом атипических форм. Популяцию I характеризует кариотипическое однообразие, хотя фенотипическая изменчивость здесь выше, чем в популяции III.

Таким образом, можно провести следующую параллель. Степень кариотипической изменчивости в популяции I значительно меньше фенотипической. В популяции II кариотипическая изменчивость совпадает по степени проявления с фенотипической. В популяции III кариотипическая изменчивость опережает фенотипическую.

Сравнение популяции III с I и II дает возможность считать, что изменения, которым она подверглась и которые привели к ее четкой дифференциации от I и II, связаны с антропогенным воздействием. Популяция II развивается в ручье, протекающем в лесном массиве, где антропогенное воздействие минимально. Популяция I собрана в ручье, где антропогенное воздействие все-таки есть, поскольку эта речка используется для бытовых нужд. Популяция III развивается в саду, который из года в год опрыскивают химикатами.

Интересно, что популяция II, которая фактически не подвергается антропогенному воздействию, по фенотипическим и кариологическим показателям является самой гетерогенной среди изученных. Популяция же III, находящаяся под воздействием, является гомогенной по фенотипическим показателям и гетерогенной—по кариологическим.

Таким образом, пативное состояние популяции *Tetis. condici* (Var.) характеризуется широким спектром разнообразия фенотипических и кариотипических признаков. По-видимому, для этого вида является нормальным. А состояние популяции III с присущим ей фенотипическим единообразием и наличием В-хромосом свидетельствует о нарушении генофонда под возможным влиянием химических реагентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Б-ль И. Математика в биологии и медицине. М., 1970.
2. Гитан Н. В. В кн.: Генетика и эволюция природных популяций растений. Махачкала, 1, 17—25. 1975.
3. Животовский Л. А. Ж. общ. биол., 40, 4, 587—602. 1979.
4. Животовский Л. А. Ж. общ. биол., 41, 2, 177—191. 1980.
5. Животовский Л. А. Ж. общ. биол., 41, 6, 828—836. 1980.
6. Качарян Э. А. Биолог. журн. Армении 11, 9, 752—755. 1988.
7. Качарян Э. А. Паразитология, 23, 2, 134—139. 1989.
8. Рыбцов И. А. Фауна СССР. Насекомые двукрылые. Мошки (сем. Simuliidae). 6. 6. М.—Л., 1956.
9. Рыбцов И. А., Янковский А. Г. Определитель родов мошек Палеарктики. Л., 1984.
10. Тетеряня А. Е. Фауна Армянской ССР. Насекомые двукрылые. Мошки (Simuliidae). Ереван, 1968.
11. Шварц С. С. Тр. ИЭРиЖ УФ АН СССР, 65, 199. 1969.

Поступило 15.V 1990 г.

ДВУХКООРДИНАТНАЯ ЭКСТРАКЦИЯ БЕЛКОВ ХРОМАТИНА

Н. А. САРВАЗЯН, А. Ш. АБРАМЯН, К. А. ШАГНИЯН*,
Т. Н. АКОПЯН, А. А. АРУТЮНЯН

Институт экспериментальной биологии АН АрмССР, Ереван
*Институт ботаники АН АрмССР, Ереван

Предложен новый методический подход, суть которого заключается в анализе спектров белков хроматина, экстрагируемых при одновременном изменении двух компонент раствора, влияние которых на нативную структуру хроматина неоднотипно. Показано, что в рамках этого подхода можно выявить ряд характерных групп среди изучаемых белков и оценить типы взаимодействий, ответственных за положение данного белка в структуре хроматина

Մշակված է նոր մեթոդական մոտեցում, որը հիմնված է բրանստիկ կառուցմանը վրա տարատիպ ազդեցության երկու բաղադրիչ ունեցող լուծույթով անջատված սպիտակուցների սպեկտրի անալիզի վրա: Յուրյ է արված, որ ուղի մոտեցման ազդեցությամբ ուսումնասիրվող սպիտակուցների մեջ նախապես է ի հայտ բերվել մի շարք բնորոշ խմբեր և զննարանի այն փոխազդեցությունների տիպերը, որոնցով պայմանավորված է տվյալ սպիտակուցի դիրքը բրանստիկ կառուցման մեջ:

We propose a new methodological approach, which is based on extraction of proteins from a biological structure by means of different combinations of concentrations of the extraction mixture components. Analysis of the results of this method permits to subdivide proteins to the characteristic groups and estimate the type of interactions which determined protein status in structure of chromatin.

Белки хроматина — двухкоординатная экстракция — новый подход.

Изучение межмолекулярных взаимодействий, определяющих взаиморасположение ДНК, гистонов, негистоновых белков, представляет большой интерес. Многочисленные исследования показали, что взаимодействие гистонов и ДНК носит преимущественно ионный характер и благодаря этим взаимодействиям осуществляется и поддерживается нуклеосомная структура нуклеопротендных комплексов в хроматине [4, 6, 7]. Работ, посвященных изучению взаимодействий, определяющих положение негистоновых белков в структуре хроматина, немного [1, 3, 8], и это обусловлено существенными методическими проблемами при исследовании отдельных белков этого высокогетерогенного класса, каждый из которых присутствует в клетке в малой концентрации. В связи с этим нами предлагается новый методический подход, позволяющий оценить вклад различных сил в стабилизацию отдельного белка и общей структуры на примере хроматина эритроцитов кур.

Материал и методика. Выделение хроматина. Хроматин эритроцитов кур получали в соответствии с методикой Панева [9] с небольшими модификациями. Выделяли при 4° все растворы содержали PMSF в конечной концентрации 0,3 мМ. Забор крови производили в 0,1 М цитрате с 0,2%-ной глюкозой из расчета 1 мл антикоагулянта на каждые 5 мл крови. Эритроциты осаждали 10 мин при 1000 г и трижды промывали изотоническим раствором с 0,2%-ной глюкозой. Далее осадок инкубировали в

двухкратном по отношению к объему крови объеме раствора А (0,025 М ЭДТА, 0,075 М NaCl, pH 8) с 0,2% NP-40 в течение 15 мин при 4°, гомогенизировали и осаждали 10 мин при 600 g. Эту процедуру повторяли трижды. Затем осадок промывали два раза раствором А без детергента и раствором, содержащим 0,14 М NaCl, 10 мМ трис-HCl (pH 7,5). После гомогенизации в растворе В (10 мМ трис-HCl pH 8, 2 мМ MgCl₂) хроматин осаждали 20 мин при 1500 g и оставляли на ночь в растворе В при 4°. Перед экстракцией хроматин осаждали и осадок гомогенизировали в малом количестве раствора В.

Экстракция хроматина. К пробам хроматина в 16 эпендорфах добавляли растворы с определенными концентрациями NaCl и мочевины, так, чтобы их конечная концентрация в каждом эпендорфе соответствовала распределению точек на фиг. 1а (все растворы содержали 2 мМ MgCl₂, 10 мМ трис-HCl pH 8). В эпендорфе № 11, например, хроматин экстрагировали раствором 0,35 М NaCl, 2 М мочевины, 2 мМ MgCl₂, 10 мМ трис-HCl (pH 8). Экстракцию проводили в течение 1 ч при 4° с синхронным перемешиванием всех 16 проб и затем центрифугировали 60 мин при 20000 g. Надосадки отбирали для проведения электрофореза и определения суммарного белка по Брэдфорду [2].

Электрофорез образцов. ДДС-электрофорез проводили согласно Лаземли [5] в двухступенчатом ПААГ 3 и 10%, с использованием silan-A174 (Pharmacia), прикрепляющего гель к стеклу. Общее количество белка, наносимого на один трек, не превышало 70 γ. Денситометрию гелей производили на приборе «Ultrascan XI» (LKB).

Результаты и обсуждение. Для солиubilизации белков хроматина использовали растворы с возрастающими концентрациями NaCl (0, 0,15 М; 0,35 М; 0,5 М) и мочевины (0; 1 М; 2 М; 4 М). После экстракции 16 проб хроматина соответствующими растворами, центрифугирования и электрофореза надосадков в ПААГ получали набор из 16 белковых спектров, представленных на электрофореграмме 16 треками (рис. 1б). Номер каждого трека соответствует номеру экстрагирующего раствора со значениями концентраций мочевины и соли, указанными на рис. 1а в качестве координат.

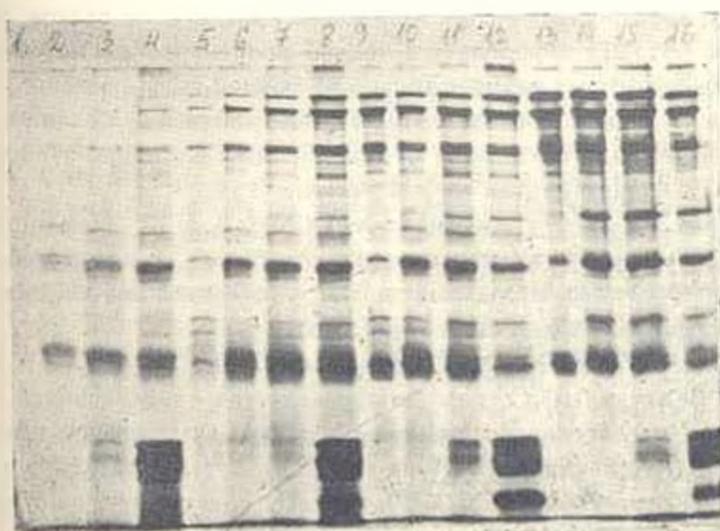
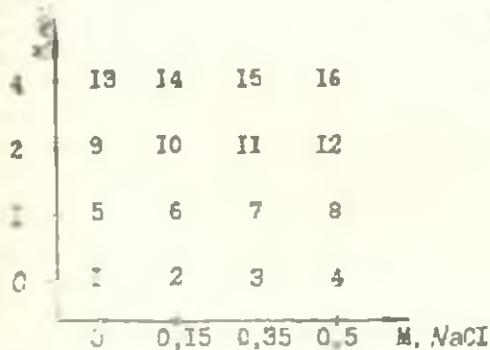
Общее количество идентифицированных белковых полос в наших опытах порядка сорока пяти. Наиболее интенсивные из них пронумерованы на рис. 1 в, где представлены результаты измерений трека № 8. Для хроматина эритроцитов кур характерно практическое отсутствие протеазной активности [3] и, следовательно, расщепление белковых полос как результат протеолитической деградации исключается. Чтобы убедиться в том, что полосы являются определенными фракциями нативных белков, нами был проведен контрольный электрофорез в условиях отсутствия β-меркаптоэтанола, который в основном повторил белковую картину для рассматриваемых полос.

После сканирования электрофореграммы данные о содержании каждого белка во всех 16 треках вписывались в соответствующие точки двухкоординатной таблицы-диаграммы (см. рис. 2а, на которой представлены данные по белку № 12). В качестве величины, характеризующей концентрацию белка в экстракте, мы рассматривали лишь высоту пика А на электрофореграмме. При этом мы исходили из того, что полуширина гауссовых пиков благодаря одинаковой дистанции миграции белка на разных треках практически одинакова, и эта постоянная составляющая при сравнительных исследованиях теряет смысл (кроме того, в случае даже частично перекрывающихся пиков ошибки вычисления площадей достаточно велики).

Совокупность значений A в 16 треках можно рассматривать в качестве математической функции $A(x, y)$ двух переменных — концентрации соли и мочевины. При этом форма поверхности $A(x, y)$ будет определяться одномерными кривыми, являющимися зависимостями $A(x, y = \text{const})$ и $A(x = \text{const}, y)$ (см. рис. 2 в. г). Построенная указанным образом поверхность, которую мы в дальнейшем будем называть поверхностью экстракции, для белка № 12 представлена на рис. 2 б. Пунктиром обозначена линия, проведенная по точкам с 50%-ным значением от максимального значения выхода белка.

Анализ таблиц-диаграмм и поверхностей экстракции всех рассматриваемых белков позволяет распределить их по шести основным группам. Эта классификация достаточно условна, так как существуют белки, которые находятся по рассматриваемым параметрам между соседними группами.

В первом приближении принято считать, что возрастание доли соли раствора при увеличении концентрации NaCl приводит к ослаблению межмолекулярных электростатических взаимодействий, а пол-



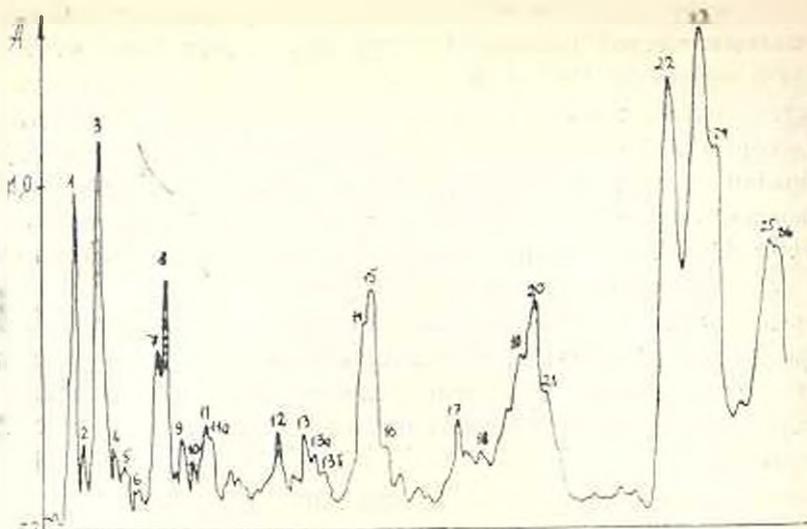


Рис. 1 а) Двухкоординатная таблица—цифры 1—16 представляют собой номер трека или экстрагирующего раствора, координаты—концентрации NaCl и мочевины в экстрагирующем растворе. б) ДДС-электрофорез белков хроматина эритроцитов кур в 10% ПААГ. Каждый трек электрофореграммы представляет собой супернатант после экстракции хроматина раствором с концентрациями NaCl и мочевины, указанными на рис. 1 а в качестве координат. Номер трека соответствует номеру точки экстракции на рис. 1 а. в) Профиль трека № 8, измеренный на сканере «Ultrascan XI», ЛКВ, при 633 нм. Пронумерованные от руки пики белковых полос идентифицированы из остальных треках.

растание концентрации мочевины—к уменьшению вклада водородных связей в стабилизацию белковой структуры. В рамках этого подхода анализ таблиц-диаграмм и поверхностей экстракции позволяет оценить тип сил, определяющих положение белка в структуре, и расположить группы I—VI в порядке убывания роли водородных связей и возрастания вклада электростатических взаимодействий, т. е. от белка, степень экстракции которых определяется только концентрацией мочевины, до белков, выход которых зависит только от ионной силы раствора.

Группа I. Представителем этой группы являются белки № 4 и 6. Величина их выхода не зависит от ионной силы раствора, а полностью определяется концентрацией мочевины (рис. 3 а).

Группа II. В эту группу входят белки № 1, 2, 3, 10. При отсутствии мочевины соль не может экстрагировать эти белки, но когда концентрация мочевины превышает одномолярную, увеличение ионной силы раствора способствует выходу белка (рис. 3 б).

Группа III. К этой группе принадлежат белки № 5, 7, 8, 9, 11, 17, 18, 20, 21. Величина А в основном определяется концентрацией мочевины, однако увеличение ионной силы раствора существенно влияет на экстракцию. В условиях отсутствия мочевины повышение концентрации соли экстрагирует белок на 20—50% от максимальной величины выхода (рис. 3 в).

Группа IV. Представители этой группы—белки № 13, 13б, 14, 16. Для них характерно плавное увеличение величины выхода белка при

повышении как ионной силы раствора, так и концентрации мочевины (рис. 31). Отмеченный выше белок № 12 также может быть отнесен к этой группе, однако форма поверхности экстракции для этого белка (рис. 2 б) отличается от формы типичной поверхности экстракции других белков этой группы.

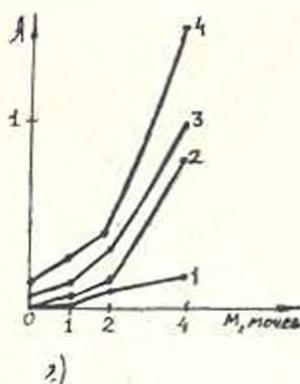
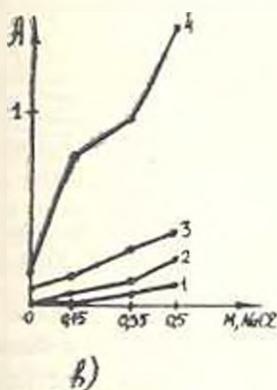
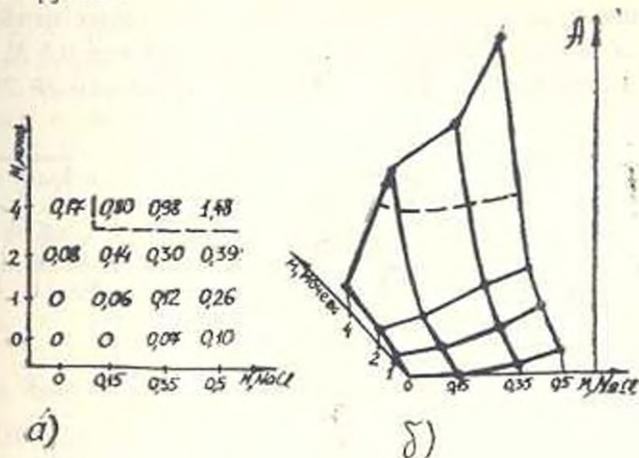


Рис. 2. а) Двухкоординатная таблица-диаграмма полосы № 12. Численные значения представляют собой высоты пиков А. Пунктиром обозначена линия полувыхода (см. текст). б) Поверхность экстракции для белка полосы № 12. На осях абсцисс и ординат отложены значения концентрации мочевины и соли, в качестве третьей координаты выступает величина выхода белка А. Пунктирной линией обозначена линия полувыхода. в) Кривые зависимости величины выхода белка А для полосы № 12 от концентрации NaCl при фиксированных значениях концентрации мочевины: кривая 1—при отсутствии мочевины, кривая 2—при 1 М мочевины, кривая 3—при 2 М мочевины, кривая 4—при 4 М мочевины. г) Кривые зависимости величины выхода белка А для полосы № 12 от концентрации мочевины при фиксированных значениях NaCl. Кривая 1—при отсутствии соли, кривая 2—при 0,15 М NaCl, кривая 3—при 0,35 М NaCl, кривая 4—при 0,5 М NaCl.

Группа V. В эту группу входят белки № 11 а, 13 а, 15. Их выход зависит от ионной силы раствора. В среде без соли мочевины не экстрагируют эти белки. Для полос № 11 а и 15 увеличение концентрации мочевины способствует выходу белка, для полосы № 13 а оно не влияет на величину А (рис. 3д).

Группа VI. К этой группе принадлежат гистоновые белки № 22, 23, 24, 25, 26. Их экстракция зависит только от ионной силы раствора и имеет дискретный характер для данной системы концентрации NaCl-мочевины, т. е. либо белок практически отсутствует, либо он экстрагируется на 80—100% от максимальной величины выхода. Гистоны H1 и H5 представлены несколькими полосами, из которых наиболее интенсивные—№ 22, 23, 24. Эти белки экстрагируются при 0,5 М NaCl (рис. 3е). Димер гистонов H2A—H2B соответствует полосам № 25, 26.

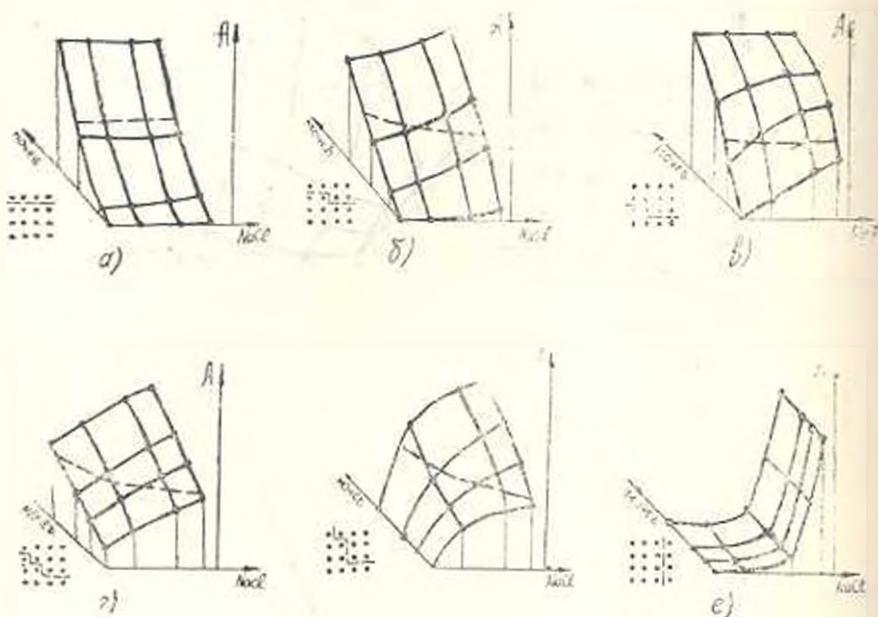


Рис. 3. а—е). Поверхности экстракции и положения линий полувыхода на таблицах-диаграммах (пунктир), характерные для белков групп I—VI.

В заключение следует отметить роль введенных в данной работе понятий для выработки новых критериев идентификации белков хроматина или структурных белков в других субклеточных частицах. В рамках предложенного подхода функция $A(x, y)$ имеет реальный физический смысл: совокупность точек A , или, иными словами, поверхность экстракции описывает поведение того или иного белка в конкретных условиях среды. Если на этой поверхности провести линию по точкам с 50%-ным значением выхода белка из структуры, то она будет характеризовать граничные условия устойчивости комплекса белок—материнская структура. Эта линия, которую можно назвать линией полувыхода, обозначена пунктиром на таблицах-диаграммах и поверхностях экстракции (рис. 2а, б; рис. 3а—е). В принципе можно построить чисто математически и изогradientную линию данной поверхности. Тогда она приобретает реальный физический смысл и будет представлять собой как бы двухмерную константу диссоциации белка в интервале заданных концентраций двух ингредиентов экстрагирующей среды. Рассмотрение таких линий в качестве характеристических может быть особенно полезным и информативным, если ставится задача изучения

динамического равновесия белков в составе структуры или изменения их сродства к структуре при энзиматических модификациях белков и их ближайшего молекулярного окружения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Киравинов А. А., Афанасьев Б. Н. Мол. биол., 17, 213—283, 1983.
2. Bradford M. E. Anal. Biochem., 72, 248—254, 1976.
3. Carter D. J. Chi—Bom Chae Biochemistry, 15, 1, 180—185, 1976.
4. Igo—Kemines T., Herz W., Zachau H. G. Ann. Rev. Biochem., 51, 89—121, 1982.
5. Laemmli U. K. Nature, 227, 680—685, 1970.
6. Oohara I., Wada A. J. Mol. Biol., 196, 399—411, 1987.
7. Vatter K. B., Alberts H. M. J. Biol. Chem., 254, 21, 11160—11169, 1979.
8. Samul B., Berkhor I. Arch. Biochem. Biophys., 179, 527—544, 1977.
9. Tsanev K., Russev G. Eur. J. Biochem., 43, 257—263, 1974.

Поступило 29.VI 1989 г.

Биолог. журн. Армении, № 8 (43), 1990

УДК 547.963.3

ДВУХКООРДИНАТНАЯ ЭКСТРАКЦИЯ БЕЛКОВ ХРОМАТИНА. ЭКСТРАКЦИЯ В СИСТЕМАХ pH—NaCl, pH—МОЧЕВИНА, ТРЕХКООРДИНАТНЫЕ ДИАГРАММЫ

И. А. САРВАЗЯН, А. Ш. АБРАМЯН, К. А. ШАГИНИЯН,
Т. Н. АКОПЯН, А. А. АРУТЮНЯН

Институт экспериментальной биологии АН АрмССР, г. Ереван
*Институт ботаники АН АрмССР, Ереван

Рассматривается новый методический подход к изучению структурных белков. Показано, что одновременное воздействие физико-химически различных экстрагирующих агентов на нативную макромолекулярную структуру позволяет получить количественную и графически описываемую информацию, характеризующую статус отдельных белков в составе хроматина.

Այս հոդվածում շարունակվում է կառուցվածքային սպիտակուցների նեոազոտան նոր մեթոդական մոտեցման բննարկումը: Ցույց է տրվում, որ նախիվ մակրոմոլեկուլար ստրուկտուրայի վրա ֆիզիկոքիմիոսին տարբերությամբ լուծառոտող գործակները միաժամանակյա ուղղեցումներ թույլ է տալիս բրոմատների կազմում առանձին սպիտակուցների ստատուսը բնորոշող բանակության և գրաֆիկերեն նկարագրող ինֆորմացիա ստանալ:

In this report the discussion of a new methodological approach of structural protein investigation is continued. It is shown that the common action of physico-chemically different extractive agents on the native macromolecular structure permits to obtain a quantitative and graphically demonstrative information which is characteristic for the given protein status quantitation in the chromatin structure.

Белки хроматина—двухкоординатная экстракция—линия колувыхода.

В предыдущем сообщении [6] были описаны идея и пример практической реализации нового методического подхода к изучению структурных белков. На примере белков хроматина эритроцитов кур было продемонстрировано, что динамически равновесное состояние белка в составе материнской структуры может быть охарактеризовано с помощью поддающихся количественной оценке параметров.

С целью облегчения изложения мы воспользовались некоторыми математическими и физико-химическими терминами, такими, как *таблица-диаграмма*, *поверхность* экстракции, *изоградиентная линия* поверхности экстракции, *двумерная константа диссоциации*. Следует отметить, что в данной работе эти понятия используются вне их традиционного контекста. При выборе термина мы ориентировались в основном на описательное, графическое сходство изучаемого нами процесса с таковым в традиционной терминологии, хотя в некоторых случаях прослеживается и более глубокая аналогия. Так, например, *таблица-диаграмма* напоминает известные в физхимии диаграммы состояния вещества, физический смысл термина *двумерная константа диссоциации* аналогичен таковому для одномерной константы, поскольку в нашем случае описывается двухфакторный процесс диссоциации и т. п.

Материал и методика. Выделение хроматина подробно описано в предыдущем сообщении [6]. **Экстракция хроматина.** К пробам хроматина в растворе с 10 мМ трис (pH 8,0) 2 мМ $MgCl_2$ в 16 эпендорфах добавляли растворы, приготовленные таким образом, чтобы конечные концентрации мочевины и значения pH в эпендорфах соответствовали координатам точек сетки экстракции (см. текст и рис. 1 б). Все растворы содержали 2 мМ $MgCl_2$. Значения pH в точках pH 5,0 и 6,3 обеспечивали 50 мМ итратным буфером, значения pH в точках pH 7,6 и 9,0 — 50 мМ трис-HCl буфером. В эпендорфе № 9, например, хроматин экстрагировали следующим раствором: 2 М мочевины, 50 мМ итратный буфер (pH 5,0), 2 мМ $MgCl_2$.

Аналогично экстракцию проводили в сетке экстракции pH--NaCl (значения концентрации соли и значения pH указаны на рис. 1 в).

Последующие операции по экстракции и электрофорезу образцов (рис. 2) подробно описаны в предыдущем сообщении.

Результаты и обсуждение. Идея нового методического подхода, использованного в данной серии работ [1, 5, 6], основана на так называемой двухкоординатной экстракции белка из структуры (рис. 1 а). В

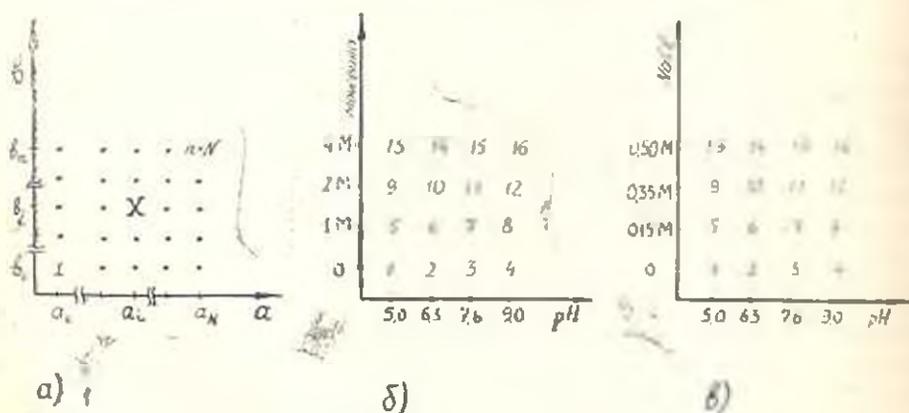


Рис. 1. Двухкоординатные таблицы а) для сетки экстракции в общем виде, б) для сетки экстракция pH—мочевина. Координаты представляют собой концентрации мочевины и значения pH в экстрагирующем растворе, в) для сетки экстракции pH—NaCl. Координаты представляют собой концентрации соли и значения pH в экстрагирующем растворе.

качестве координат a и b выступают различные экстрагирующие агенты—NaCl, мочевины, pH, тритон и т. п. Значения $a_i, i=1, N$ и $b_j, j=$

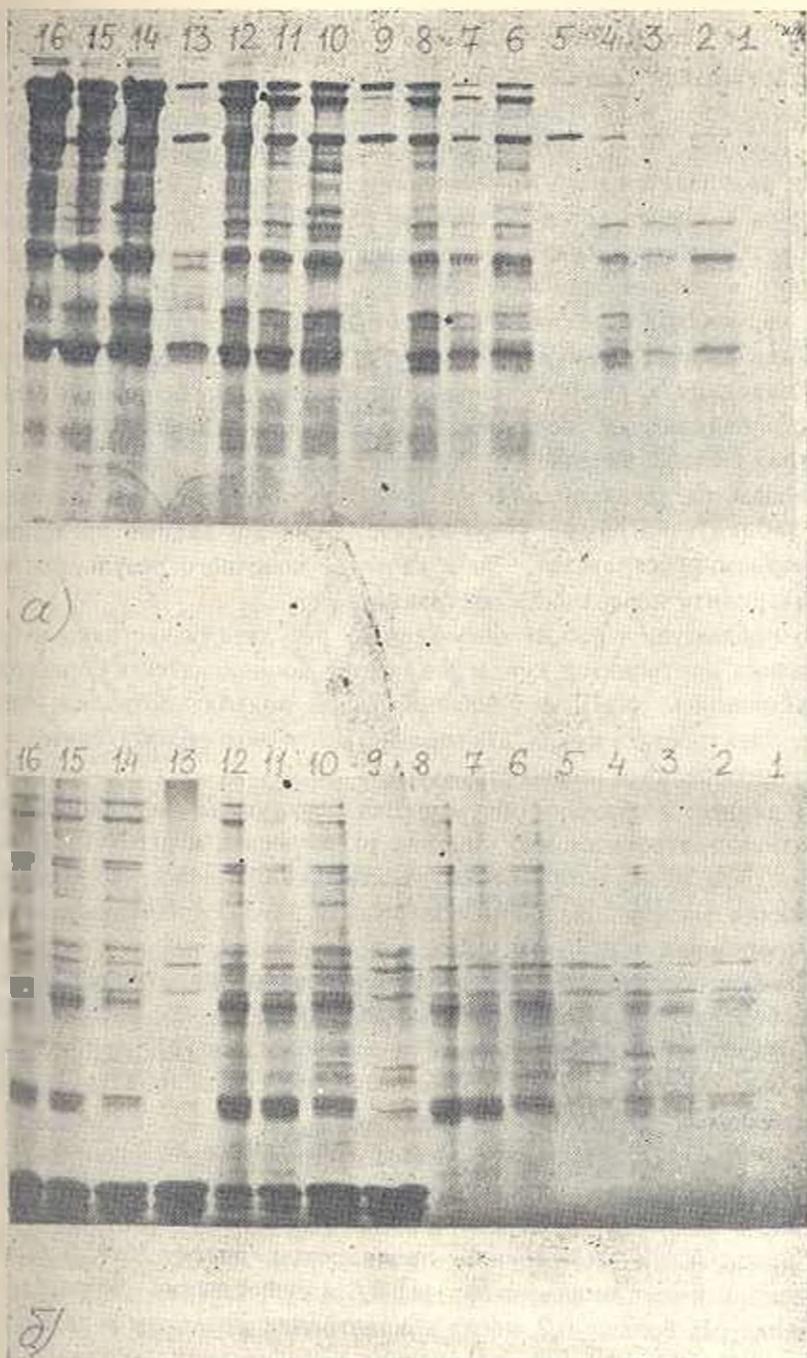


Рис. 2. ДДС-электрофорез белков хроматина эритроцитов кур при 10%-ном ПААГ. Каждый трек представляет собой супернатант после инкубирования хроматина в соответствующем растворе из сетки экстракции. Номер трека соответствует номеру точки экстракции. а) Электрофореграмма для сетки экстракции pH-мочевина. б) Электрофореграмма для сетки экстракции pH NaCl.

i, n —конкретные значения концентраций a и b соответственно. Точка с номером $X=i+N(j-1)$, имеющая координаты a_i и b_j , в эксперименте реализуется как раствор X со значениями концентраций экстрагирующих агентов a_i и b_j . Совокупность таких растворов удобно объединить под термином «сетки экстракции». Объект исследования после выделения разбивается на $N \times n$ идентичных образцов и каждый образец с номером X подвергается экстракции раствором X , а затем центрифугируется. Существенно, что все эти операции производятся одновременно и строго идентично для всех образцов. В результате мы имеем набор $N \times n$ надосадков и осадков, полученный как бы наложением сетки экстракции на исследуемую структуру. После электрофоретического анализа надосадков, сканирования, идентификации основных белковых полос определяются величины выхода Λ для каждого белка во всех спектрах. Если значение выхода белка и раствор X расположить в месте точки X на двухкоординатной таблице, то мы получаем так называемую таблицу-диаграмму этого белка. Если же данные представить в трехмерном пространстве, то в качестве конечного результата можно рассматривать поверхности экстракции.

В предыдущей работе обсуждались результаты экстракции белков хроматина эритроцитов кур, и в качестве координат сетки экстракции использовались NaCl и мочевины. Такой подход позволял оценить вклад электростатических взаимодействий и водородных связей в стабилизацию белка в общей структуре.

В данном сообщении обсуждаются результаты экстракции белков хроматина эритроцитов кур в сетках рН-мочевина и рН- NaCl (рис. 1 а, б). Вопросы нумерации белков, идентификации полос, построения поверхностей экстракции, линий полувыхода рассматривались в предыдущем сообщении.

Анализ поверхностей экстракции и двухкоординатных таблиц-диаграмм белков №№ 1—21 (белковые полосы № 22—26, представляющие собой гистоны в данных условиях не наблюдаются [9]) при экстракции хроматина в системе рН-мочевина позволяет сгруппировать их следующим образом:

Группа I. Представители этой группы—белки № 7 и № 8. Их экстракция не зависит от рН среды и определяется концентрацией мочевины (рис. 3 а).

Группа II. К этой группе принадлежат белки № 4, 5, 6, 10, 11. Экстракция имеет минимум при рН 5,0 и существенно возрастает при значениях рН больше 6,3, когда концентрация мочевины в растворе достигает 4 М. При меньших значениях концентрации мочевины выход белка незначителен и практически не зависит от рН (рис. 3 б).

Группа III. В эту группу входят белки № 1, 2, 3, 9. При 1 М мочевины существует сильная зависимость выхода белков от рН, но при увеличении концентрации мочевины рН среды перестает влиять на этот процесс (рис. 3 в).

Группа IV. Выход белков этой группы (№ 11 а, 12, 15, 16, 18, 19) плавно возрастает при увеличении концентрации мочевины в растворе и имеет выраженный максимум при рН 6,3 (рис. 3 г).

Группа V. К этой группе принадлежат белки № 13, 13б, 17, 20, 21. Для них характерна сильная рН-зависимость: в точке рН 5,0 экстракция полностью отсутствует, в точках с рН 6,3 и рН 9,0 наблюдается резкое возрастание выхода белка (рис. 3д).

Для полосы № 14 при увеличении значения рН среды выход белка в раствор плавно увеличивается и достигает максимума при рН 9,0 (рис. 3е).

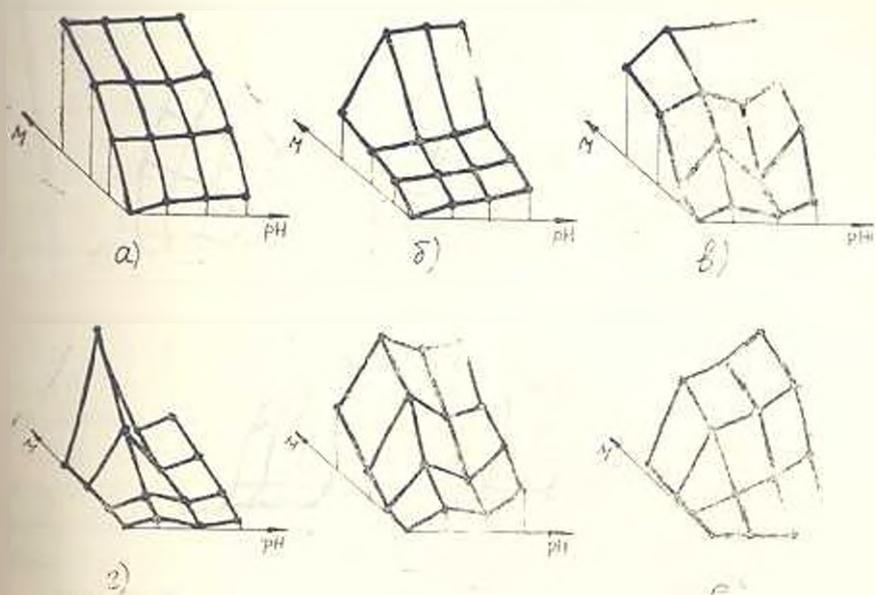


Рис. 3. а—е. Поверхности экстракции, характерные для белков групп I—V в сетке экстракции рН-мочевина (см. текст).

Несколько иная картина получается при рассмотрении поверхностей экстракции и таблиц-диаграмм белков хроматина эритроцитов кур, когда в качестве координат сетки экстракции используются рН и NaCl (рис. 1 в). В этом случае разбиение белков на группы имеет следующий вид:

Группа I. В эту группу входят белки № 12, 13, 14, 18. рН-зависимость экстракции этих белков, имеющая максимум при рН 6,3, сглаживается при увеличении концентрации соли. При значениях ионной силы среды более 0,35 M выход белка не зависит от рН (рис. 4 а).

Группа II. Экстракция белков этой группы (№ 1, 2, 3, 7, 8, 11 а, 15, 17) имеет выраженную рН-зависимость. Форма поверхности экстракции, типичная для белков этой группы, очень похожа на форму поверхности экстракции белков группы V в сетке экстракции рН-мочевина (сравни. рис. 4 б и 3 д).

Группа III. Представители этой группы—белки № 5, 16, 20, 21. Их выход сильно зависит от концентрации NaCl, рН-зависимость плавная: минимум при рН 5,0, максимум при рН 9,0. Форма поверхности экстракции белков этой группы сходна с формой поверхности белка № 14 в сетке экстракции рН-мочевина (сравни. рис. 4 в и 3 е).

Группа IV. К этой группе принадлежат белки № 9, 11. Форма поверхности экстракции этих белков имеет необычный вид: в растворе с значением концентрации соли 0,35 М и рН 6,3 наблюдается максимум выхода белка (рис. 4 г).

Группа V. Сюда входят гистоновые белки; полосы № 22 и 23—гистоны H1 и H5. Их выход максимален при кислых рН, причем рН-зависимость круче при значении NaCl 0,35 М. Когда концентрация соли в растворе достигает 0,5 М, разница между выходом белка при рН 5,0 и рН 9,0 уменьшается в два раза (рис. 4 д).

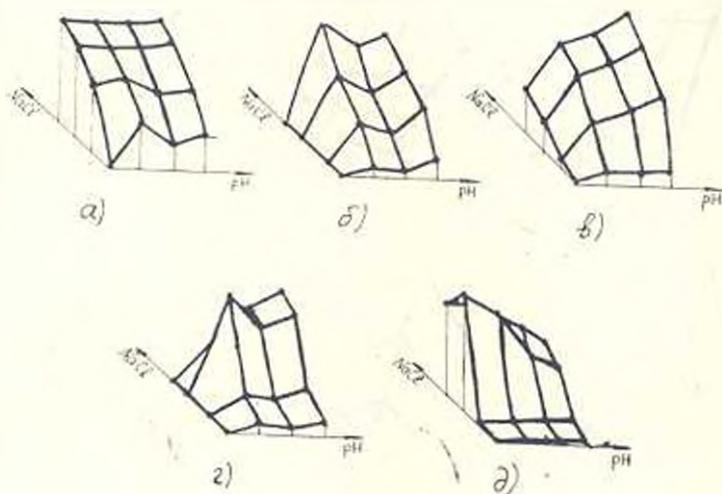


Рис. 4 а—д. Поверхности экстракции, характерные для белков групп I—V и сетке экстракции рН-NaCl.

Следует отметить, что используемые в данной работе в качестве осей экстракции реагенты неоднотипны по своему физико-химическому воздействию на структуру белка. В первом приближении можно считать, что увеличение количества мочевины в растворе однонаправленно действует на структуры белка высшего порядка, и по мере возрастания концентрации мочевины проводимый процесс, а именно разворачивание всех структур белка и ослабление водородных связей, все более и более усугубляется. В случае изменения рН среды процесс не однонаправлен, благодаря перераспределению поверхностного заряда происходят переходы из некоего состояния I в состояние II, с возможными промежуточными стадиями. При воздействии соли процесс как бы двухступенчатый: первоначальная однонаправленность, достигаемая за счет экранирования ионогенных групп, при высоких концентрациях соли может быть приостановлена и даже повернута в обратную сторону благодаря высаливающему эффекту.

Конкретный выбор осей, а именно мочевины, рН, NaCl, не единственный, в качестве осей экстракции могут быть рассмотрены другие агенты (например, ионы Mg^{2+} , избирательно влияющие на целостную структуру хроматина [2, 8]). Замена осей может усилить, сделать более выраженной специфичность таблицы-диаграммы того или иного белка, что будет иметь важное значение при специальных исследованиях, касающихся конкретного белка.

В принципе, предложенный подход открывает возможности для

дальнейшего углубления и схематизации. Так, например, можно рассматривать n -компонентную экстракцию, включающую в качестве координат все агенты, как-либо влияющие на экстракцию белка из данной макромолекулярной структуры. В таком случае рассматриваемыми параметрами будут $n+1$ -мерные поверхности, n -мерные константы диссоциации и т. д. Принципиальные трудности для реализации «многокоординатной экстракции» отсутствуют, однако в связи с методическими, а также графическими ограничениями рассмотрение трех- и более компонентных экстракций затруднено.

В данной работе мы прибегли к несколько иному способу углубленного описания поведения белка при его экстракции, а именно экстракция проводится в трех разных двухкомпонентных системах — $\text{pH}-\text{NaCl}$, $\text{pH}-\text{мочевина}$, $\text{NaCl}-\text{мочевина}$. Чтобы представить совокупность результатов экстракции белка в трех разных сетках экстракции приходится поставлять частью полезной информации, которую можно выявить при анализе поверхностей экстракции и ограничиться рассмотрением линий полувыхода [6]. В этом случае в первом приближении можно считать, что линии полувыхода на плоскостях $\text{pH}-\text{NaCl}$, $\text{pH}-\text{мочевина}$, $\text{NaCl}-\text{мочевина}$ являются как бы сечениями трехмерной константы диссоциации, представляющей собой некую поверхность.

Как видно из приведенных выше данных (рис. 3 и 4), двухкоординатные таблицы-диаграммы позволили сгруппировать белки по типу экстракции. Однако при анализе объединенных «трехкоординатных» диаграмм (рис. 5) типовые разграничения белков уже практически не-

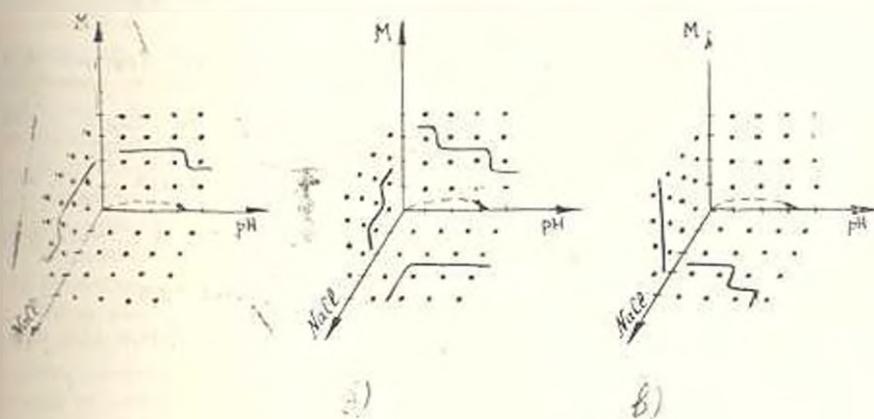


Рис. 5 а, б, в). Объединенные «трехкоординатные» диаграммы на примере белков № 1, № 20, № 22 соответственно. Каждая плоскость—таблица-диаграмма с обозначенной линией полувыхода. Пунктирной стрелкой показано, что плоскость $\text{NaCl}-\text{мочевина}$ должна быть смещена по оси pH , так как экстракция в системе $\text{NaCl}-\text{мочевина}$ осуществлялась при значении pH 8,0.

возможны, и экстракция каждого белка отражается в индивидуальной специфической «трехмерной» диаграмме с характерными линиями полувыхода. Этот результат подтверждает имеющиеся в литературе данные о разнородности и специфичности негистоновых белков [4, 7, 10] и условности принятой в настоящее время классификации [3, 4]. По-

этому в отношении белков хроматина помимо поиска путей классификации может быть информативным подход так называемой паспортизации белков на основе совокупности диаграмм с обозначенными линиями полувыхода. Изменения формы этих кривых могут быть обнаружены с помощью описанного нами подхода при сравнительных исследованиях или в эксперименте с ожиданием молекулярных сдвигов в хроматине. Нам представляется, что описываемая с помощью таблиц-диаграмм, поверхностей экстракции и линий полувыхода некая суммарная физико-химическая характеристика является ценной и поддающейся математизации информацией и может быть использована наряду с такими важными и широко используемыми параметрами белков, как их аминокислотный состав, первичная структура, рI и другие. И хотя описанный метод уступает другим физико-химическим подходам к изучению хроматина как целостной структуры, он весьма информативен в выявлении локальных сдвигов статуса белка в составе макромолекулярной структуры.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арутюнян А. А., Абрамян А. Ш., Калачян А. С., Мнацаканян Г. А., Сарвазян Н. А., Акопян Т. Н. Тез. докл. XXIV Междунар. биохим. конгр., Прага, 1988.
2. Бавыкин С. Г. Мол. биол. (Итоги науки и техники ВИНТИ АН СССР), 26, 3—121, М., 1988.
3. Кадура С. Н. Сб.: Структура и генет. значение белков хроматина эукариот. 11—51, Киев, 1985.
4. Каранинов А. А., Афанасьев Б. Н. Мол. биол., 17, 213—233, 1983.
5. Мнацаканян Г. А., Калачян А. С., Шагинян К. А., Акопян Т. Н., Арутюнян А. А. Биолог. ж. Армении, 42, 6, 1989.
6. Сарвазян Н. А., Абрамян А. Ш., Шагинян К. А., Акопян Т. Н., Арутюнян А. А. Биолог. ж. Армении, 43, 8, 1990.
7. Cartwright I. J., Abmayr S. M., Fleischmann G., Lowenhaupt K., Elgin S. C. R., Keene M. A., Howard G. C. CRC Crit. Rev. Biochem., 13, 1—86, 1982.
8. Koch M. H. J., Vega M. C., Sayers Z., Michon A. M. Eur. Biophys. J., 14, 307—319, 1987.
9. Olins P. E., Bryan P. N., Karrington R. E., Hill W. E., Olins A. L. Nucl. Acids Res., 4, 1911—1931.
10. Peterson J. L., McConkey E. H. J. Biol. Chem., 251, 548—551, 1976.

Поступило 11.X 1989 г.

Биолог. журн. Армении, № 8 (43) 1990

УДК 663:1.577.112.388.2

ПРОСТРАНСТВЕННАЯ ФЕНОТАКСОНОМИЯ МИКРООРГАНИЗМОВ НА ПРИМЕРЕ ШТАММА-ПРОДУЦЕНТА L-ВАЛИНА

Л. С. КАЗАРЯН, К. Г. ВАРДАНИЯН, В. Е. АКСЕНОВСКАЯ, Б. П. КАРАБЕКОВ

Научно-исследовательский технологический институт аминокислот, Ереван

Предлагается математическая модель описания параметров культивирования штамма-продуцента L-валина—изолейцинзависимого мутанта культуры *Brevibacterium flavum*. Данная модель может быть базовой для таксономических исследований штаммов-продуцентов L-валина, являющихся мутантами *B. flavum*, так и других культур

Առաջարկվում է 1-վալինի շտամ-պրոդուցենտի կուլտիվացման պարամետրերի նկարագրման մաթեմատիկական մոդելը նշված ամինաթթվի շտամ-պրոդուցենտը իրենից ներկայացնում է իզոլեյցինի կուլտիված *Brevibacterium flavum*-ի մուտանտը: Նշված մոդելը մուտանտը Լանդիսացոյ 1-վալինի, ինչպես նաև ուրիշ կուլտուրաների շտամ-պրոդուցենտի տարանմխական ճեղագրման ճամար կարող էն ճիճը վանդիստայ:

A mathematical model describing the cultivation parameters of the isoleucine-dependent 1-valine producing strain of *Brevibacterium flavum* is proposed. This model is considered to provide a basis for the taxonomic studies of 1-valine producing strains, as well as for other cultures.

Таксономия—штаммы-продуцент 1-валина—идентификация штаммов-продуцентов.

Ранее [1] была предложена простая методика идентификации штаммов-продуцентов 1-пролина (АР-111, АР-112 и АР-113), являющихся изолейцинзависимыми мутантами культуры *B. flavum*.

В настоящей работе предлагается трехфакторная математическая модель описания параметров культивирования штамма-продуцента 1-валина, которая может служить в качестве базовой модели для дальнейших таксономических исследований штаммов-продуцентов 1-валина. С целью упрощения таксономических исследований микроорганизмов предлагается способ графического изображения параметров культивирования микроорганизмов в четырех- и пятимерном пространстве.

Материал и методика. В качестве штамма-продуцента 1-валина использовали изолейцинзависимый мутант культуры *B. flavum*. Для биосинтеза применяли среду, содержащую сахарозу, источник неорганического азота, минеральные соли, витамины и аминокислоты (изолейцин). Ферментацию осуществляли в колбах Эрленмейера емкостью 500 мл на качалке со скоростью вращения 200 об/мин, при температуре 30°, продолжительность культивирования—72 ч. Посевной материал—суспензия клеток, полученная смывом суточной культуры с поверхности мясо-пептонного агара стерильной водой. Количество посевного материала, инокулируя и ферментационную среду, составляло 5% от объема среды в колбе.

В зависимости от цели эксперимента в питательной среде варьировали концентрацию сахаров (S_0), розового фактора—изолейцина (I), а также меняли условия аэрации—свечка по сульфитному числу (Q).

Исследовали три уровня аэрации—2,7, 2,2 и 1,6 г O_2 /лч, что соответствовало объему питательной среды в колбах (М) 15, 20 и 30 мл.

После окончания ферментации в культуральной жидкости определяли количество остаточного сахара (S) методом Бертраана [7], валина (V) и сопутствующей аминокислоты—аланина (A) методом бумажной хроматографии [6], урожай биомассы оценивали по оптической плотности культуральной жидкости (D)—измерения проводили на приборе ФЭК-56М при длине волны 520—540 нм, кювета шириной 5 мм (при необходимости производили пересчет на сухой вес биомассы с использованным калибровочной кривой).

Результаты и обсуждение. Исследовано влияние изолейцина на биосинтез валина культурой *B. flavum*. Эксперименты проводились на трех уровнях аэрации, указанных выше. Показано, что с возрастанием содержания изолейцина в среде увеличивается урожай биомассы, а зависимость выхода валина от указанного параметра имеет выраженный оптимум. Такой характер зависимости выхода биомассы и валина от концентрации изолейцина в среде наблюдался при всех исследованных уровнях аэрации.

Установлено, что выход сопутствующей аминокислоты зависит от концентрации изолейцина в питательной среде.

Исследовалось также влияние сахара на биосинтез валина при оптимальной концентрации изолейцина в среде. Как выяснилось, с увеличением его концентрации до определенного предела возрастает как выход биомассы, так и выход валина.

На основании полученных данных была разработана математическая модель процесса биосинтеза валина, представляющая собой ряд кинетических трехфакторных уравнений, описывающих основные физиологические параметры культивирования штамма-продуцента L-валина. Математическая модель позволяет подробно и в широком диапазоне исследовать физиологические процессы, происходящие при культивировании штамма-продуцента L-валина, т. е. она в состоянии заполнить все пространство значений параметров, что проведением реальных экспериментов невозможно, так как для этого требуется много средств и времени.

Для проведения численных экспериментов реальные переменные модели—D, J, S₀, S_k, Q, M, V, A—аналогичные таковым в работе [5], были преобразованы в безразмерные:

$$\frac{D}{D^*}, \frac{J}{J^*}, \frac{S_0}{S_0^*}, \frac{S_k}{S_k^*}, \frac{Q}{Q^*}, \frac{M}{M^*}, \frac{V}{V^*}, \frac{A}{A^*},$$

где D*, J*, S₀*, S_k*, Q*, M*, V*, A* — размерность физиологических характеристик клеточной популяции. Область параметров, в пределах которой осуществляется подбор коэффициентов модели, записанной в безразмерной форме для имитации результатов, определена по литературным данным [2] и результатам собственных экспериментов.

В модели использованы расчетные значения сульфитных чисел в зависимости от объема питательной среды и колбы, определяемые по соотношению (1):

$$Q(M) = \exp(a_1 - M) a_0. \quad (1)$$

Зависимости оптической плотности (D), содержания в культуральной жидкости валина (V), остаточного сахара (S_k) и аланина (A) от сульфитного числа и концентрации изолейцина в исходной питательной среде описываются соотношениями (2), (4) (5) и (8), а зависимости указанных параметров (кроме оптической плотности) от исходной концентрации сахарозы в среде при оптимальных значениях концентрации изолейцина в среде и сульфитного числа—соотношениями (3), (6) и (7)

$$D(J, S_0, Q) = a_3(a_1 + Q) \cdot J^{a_{12} + a_{13} - S_0}, \quad (2)$$

$$V(J_{\text{опт}}, S_0, Q_{\text{опт}}) = [a_4 S_0 - a_5(a_4 \cdot S_k)^{a_{10}}] a_{10}, \quad (3)$$

$$V(J, S_0, Q) = \frac{V(J_{\text{опт}}, S_0, Q_{\text{опт}})}{a_{11}} (a_{12} \cdot J - a_{13} \cdot J^2) \frac{Q}{a_{11}} \cdot a_{10} \quad (4)$$

где $1 \leq S_0 \leq 20$

$$S_k(J, S_0, Q) = \left[\frac{a_{11}}{1 + a_{17} + (a_{18} \cdot J)^2} + a_{19} J - (a_{20} - J) \cdot \left(\frac{a_{11} - Q}{a_{14}} \right) - a_{21} \cdot J (a_{22} - S_0) \right] a_{18}. \quad (5)$$

где при $S_k \leq 0$ считается $S_k = 0$, а значение $|-S_k|$ соответствует величине концентрации недостающей сахарозы для утилизации ее культурой в 72 часа культивирования.

$$S_k(S_0) = a_1 \cdot [(\exp S_0 \cdot a_{10}) - 1], \quad (6)$$

$$A(J_{opt}, S_0, Q_{opt}) = \frac{a_{23} \left(\frac{S_0 - a_8}{a_{23}} \right)^4}{a_{23} + \left(\frac{S_0 - a_8}{a_{23}} \right)^4}, \quad (7)$$

$$A(J, S_0, Q) = \frac{a_{23} \cdot A(J_{opt}, S_0, Q_{opt}) \cdot \left(\frac{J}{a_3} \right)^2 \cdot Q}{a_{23} \cdot A(J_{opt}, S_0, Q_{opt}) + \left(\frac{J}{a_3} \right)^2 \cdot a_{21}}, \quad (8)$$

где $S_0 \in S_{min}$.

Значения коэффициентов модели, записанные в безразмерной форме, приведены ниже:

$a_1 = 45$	$a_8 = 0,0263$	$a_{10} = 0,0743$	$a_{23} = 15$
$a_2 = 0,03332$	$a_9 = 3$	$a_{11} = 0,24$	$a_{24} = 7,5$
$a_3 = 0,1$	$a_{10} = 100$	$a_{12} = 5$	$a_{24} = 4$
$a_4 = 5,5$	$a_{11} = 32,1837$	$a_{13} = 10$	$a_{25} = 1,25$
$a_5 = 0,325$	$a_{12} = 2,6$	$a_{14} = 0,4$	
$a_6 = 0,025$	$a_{13} = -1,25$	$a_{20} = 0,25$	
$a_7 = 13$	$a_{14} = 2,7182$	$a_{21} = 0,32$	

При сравнении параметров, снимаемых с реальных экспериментов, с соответствующими параметрами модели видно, что модель удовлетворительно отражает кинетику процесса биосинтеза.

Данная математическая модель позволяет получить информацию о закономерностях кинетики биосинтеза валлина культурой *B. flavus* и реакцию ее на изменения условий культивирования, что необходимо для решения многих задач оптимизации и управления микробиологическими процессами [3].

Разработанные трехфакторные кинетические модели можно представить графически в трехмерном пространстве (X, Y, Z); примеры приведены на рис. 1 и 2, где по осям отложены параметры S_k, J, A и D, J, S_0 соответственно.

При графическом изображении в трехмерном пространстве функции $f(x, y, z)$ один из трех параметров x, y, z принимается за постоянную величину, а два остальных и сама функция $f(x, y, z)$ являются переменными. На рис. 3 представлена в трехмерном пространстве функция $f(x, y, z)$, где $z = \text{const}$.

Помряду с данным подходом, для упрощения таксономических исследований микроорганизмов предлагается использовать способ графического изображения параметров культивирования и трехфакторных моделей в четырехмерном пространстве, а иногда и в пятимерном про-

пространстве. Сущность этого подхода заключается в следующем: по осям X, Y, Z откладываются значения всех трех факторов модели или эксперимента $x=A, y=B, z=C$, а само значение функции $\bar{I}(x, y, z)$ отраже-

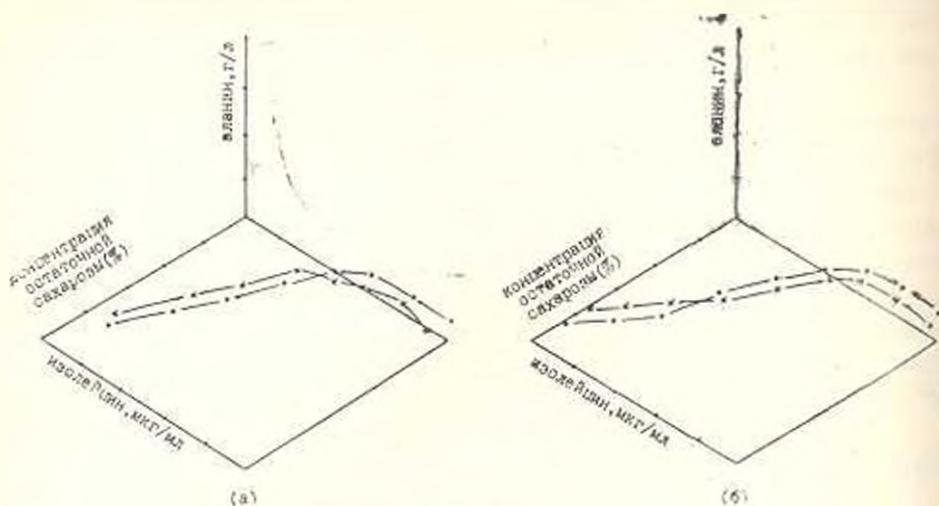


Рис. 1. Зависимость выхода сопутствующей аминокислоты (аланина) от концентрации остаточной сахарозы и концентрации изолейцина в питательной среде в трехмерном пространстве —●— уровень азотации 2,7 г O_2 /л.ч., —×— то же 1,6 г O_2 /л.ч.; а—экспериментальные данные, б—рассчитанные по модели.

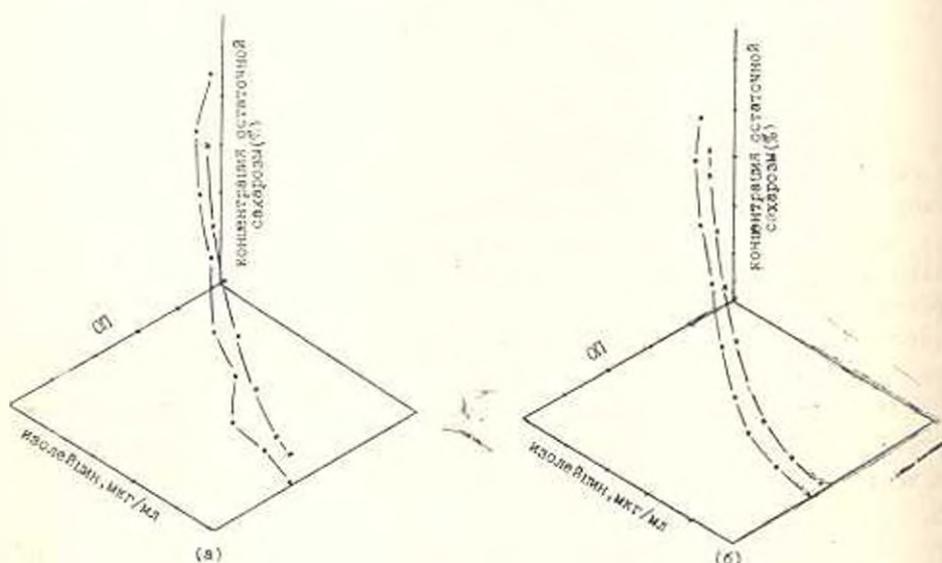


Рис. 2. Зависимость концентрации остаточного сахара от концентрации изолейцина в питательной среде и оптической плотности в трехмерном пространстве, —●— уровень азотации 2,7 г O_2 /л.ч., —×— то же, 1,6 г O_2 /л.ч.; а—экспериментальные данные, б—рассчитанные по модели.

но в виде окружности или сферы с центром в точке A, B, C , где радиус равен $r = bf(A, B, C)$, b —коэффициент (рис. 4). Если будет иметь место наложение изображений, отражающих значение $\bar{I}(x, y, z)$ в четырехмерном пространстве, то можно во избежание этой ситуации дать нес-

только графических изображений соответственно для различных интервалов значений $i(x, y, z)$ или сделать аналогичное для различных интервалов значений x, y, z , т. е. послойное расчленение графического изображения.

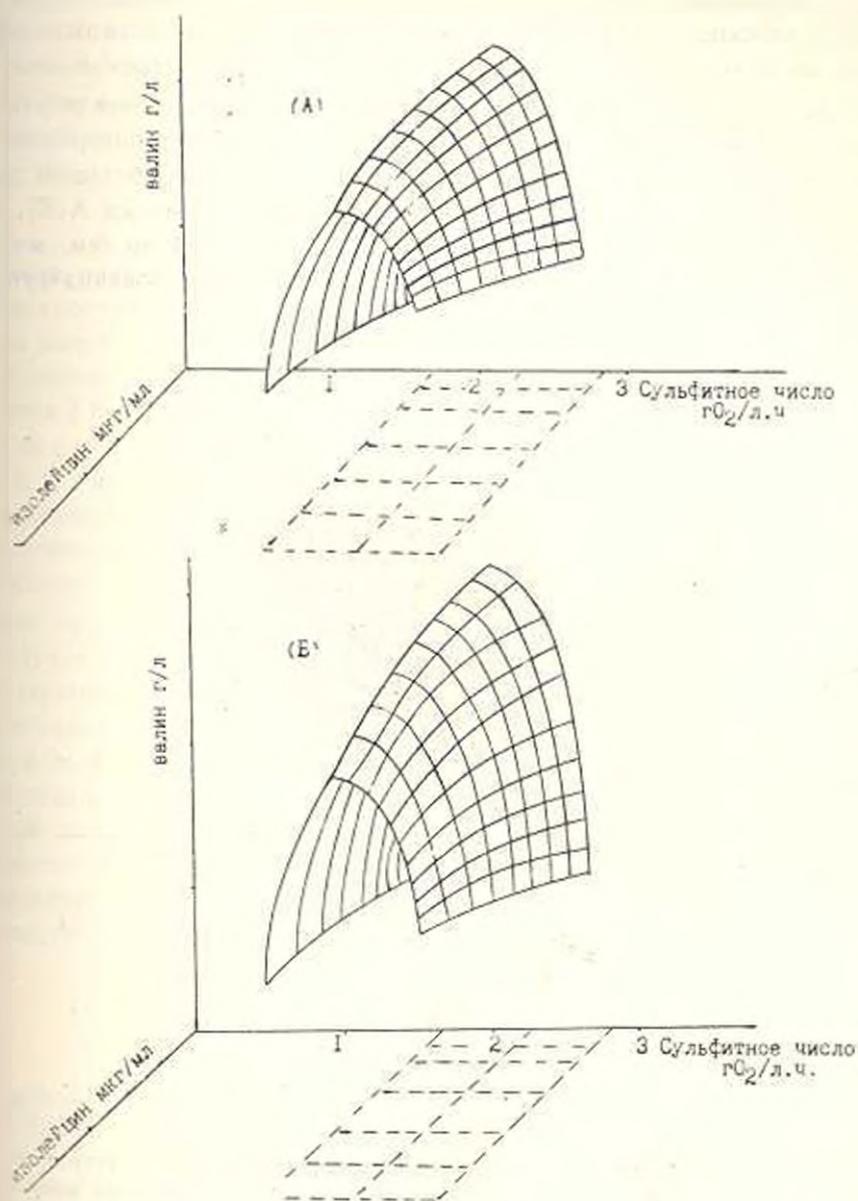


Рис. 3. Поверхность зависимости выхода i -валлина от сульфитного числа и от концентрации изолейцина в среде в трехмерном пространстве. А — концентрация сахара в среде S_{01} , Б — то же S_{02} . ($S_{01} < S_{02}$)

При необходимости отразить процесс периодического культивирования в зависимости от времени следует производить нумерацию $i(x, y, z)$, где $x = A_i$, $y = B_i$, $i = ik$, отражает время, пройденное от начала процесса культивирования. Если же необходимо отразить процесс культивирования в непрерывном виде, то нужно осуществить ин-

терполяцию по точкам (A_i, B_i, C_i) , $i = \bar{1}, k$, определяемая при этом траектория отражает значения параметров x, y, z . Для этой цели можно использовать интерполяционную формулу Лагранжа, при этом необходимо по значениям $A_i B_i, A_i C_i$ и $B_i C_i$ соответственно произвести интерполяцию в плоскостях XOY, XOZ и YOZ . Ввиду того, что возможна ситуация, когда одному x на плоскости XOY соответствует несколько значений $y_i = \varphi_i(x)$, целесообразно, чтобы кривая y_i , а точнее ее участки, ограниченные точками $A_i B_i$, удовлетворяли требованиям интерполяционной формулы Лагранжа. Для определения с возможно большей точностью кривых $y_i = \varphi_i(x), z_i = \varphi_i(x), z_i = \varphi_i(y)$ по точкам $A_i B_i, A_i C_i$ и $B_i C_i$ или кривых $x_i = \psi_i(y), x_i = \psi_i(z), y_i = \psi_i(z)$ по тем же точкам целесообразно использовать алгоритм интерполирования функции

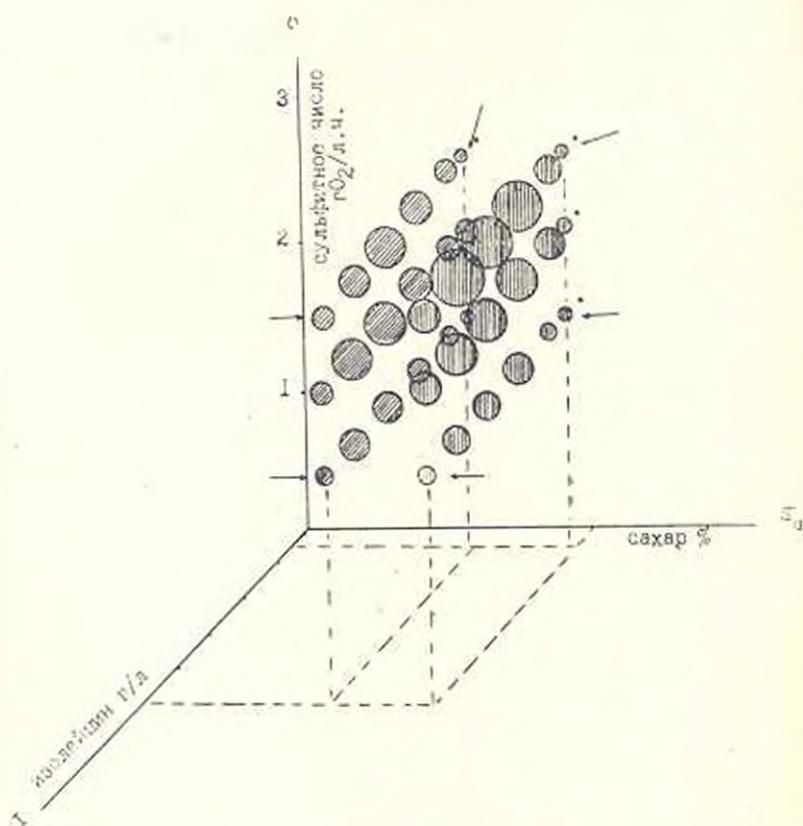


Рис. 1. Зависимость выхода I-валлина от сульфитного числа, концентрации сахара и изолейцина в питательной среде. Q соответствует величине выхода валлина при биосинтезе. Для построения пространственного изображения значений $V(I, S_0, Q)$ использовалось соотношение (4).

с последовательным исключением ее значений в узлах [4]. Затем для плоскостей XOY, XOZ, YOZ определяются значения $x_2, y_2, x_3, y_3, z_3, z_1$ по соотношениям:

$$x_2 = \frac{\psi_2(y) + \bar{x}}{2}, y_2 = \frac{\varphi_2(x) + \bar{y}}{2}, x_3 = \frac{\psi_3(z) + \bar{x}}{2},$$

$$z_3 = \frac{\varphi_3(x) + \bar{z}}{2}, y_3 = \frac{\psi_3(z) + \bar{y}}{2}, z_1 = \frac{\varphi_1(y) + \bar{z}}{2}.$$

где x, y, z —предварительно заданные значения, отложенные соответственно по осям X, Y, Z . Очевидно, что чем меньше шаг дискретизации $\Delta x, \Delta y, \Delta z$, предварительно заданных значений x, y, z , тем с большей точностью будет осуществляться описание кривой в трехмерном пространстве X, Y, Z , но при этом, конечно, должны учитывать и реальные возможности ЭВМ.

Значения кривой для трехмерного пространства определяются по соотношениям:

$$x = \frac{x_0 + x_1}{2}, \quad y = \frac{y_0 + y_1}{2}, \quad z = \frac{z_0 + z_1}{2}.$$

После определения значений x, y, z , описывающих кривую в трехмерном пространстве, можно по отрезкам различной длины, восстановленным вверх параллельно оси Z , отражать значение $f(x, y, z)$, а время t , пройденное от начала процесса t_0 к моменту достижения культурой состояния $f(x, y, z)$, можно отражать также отрезками, соответствующими по своей длине времени t —эти отрезки также восстановлены из точки x, y, z и параллельны оси Z , но направлены вниз. Таким образом, предложенный подход графического описания процесса культивирования приобретает свойства пятимерного пространства с широкими возможностями. При необходимости для перехода от дискретного случая описания процесса по значениям $f(A_i, B_i, C_i)$ и t_i ($i = 1, k$) к непрерывному случаю необходимо также использовать рассмотренный выше подход интерполирования функции последовательным исключением ее значений в узлах для трехмерного случая.

Д. б. и. В. Н. Иванов предложил назвать разработанный нами метод пространственного распознавания штаммов-продуцентов—фенотаксономией, так как используемые параметры распознавания штаммов-продуцентов и вообще других культур «лежат на поверхности», т. е. в данном случае нет необходимости исследования тонких процессов физиологии, биохимии и генетики микроорганизмов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алолян Э. М., Карабасов Б. П., Аксеновская В. Е., Казарян Л. С., Карапетян Ж. В. Биол. журн. Армении. 10, 8, 799—807, 1987.
2. Башнакьян И. А., Бирюков В. В., Крылов Ю. М. Итоги науки и техники. Сер. микробиология, 5, 5—75, 1976.
3. Бирюков В. В., Кангерс В. М. Оптимизация периодических процессов микробиологического синтеза, М., 1985.
4. Казарян Л. С. Автореф. канд. дисс., 22, Пушкино, 1984.
5. Марчук Г. И. Математические модели иммунологии. М., 1985.
6. Паскина Т. С. Современные методы в биохимии. 1, М., 1964.
7. Филипович Ю. Б., Егорова Т. А., Севастьянова Г. А. Практикум по общей биохимии 231—233, М., 1982.

Поступило 28.IV 1990 г.

КРИТЕРИИ ВЫЯВЛЕНИЯ АКТИВНОСТИ ШТАММА-ПРОДУЦЕНТА L-ВАЛИНА

Л. С. КАЗАРЯН, К. Г. ВАРДАНЯН, В. Е. АКСЕНОВСКАЯ, Б. П. КАРАБЕКОВ

Научно-исследовательский технологический институт аминокислот, Ереван

Предложены критерии выявления активности штамма-продуцента L-валина, основанные на математической модели процесса биосинтеза данной аминокислоты.

Վալինի փոխարկերից որպեսզ արտադրողի ակտիվության համար կրիտերի-
ում էն Օլլայու — միկրոբիոլոգիկ շտամ-պրոդուցենտի ակտիվության բնագիտական
ստիպիլիզիկը:

Criteria for the evaluation of the L-valine producer activity is proposed based on the mathematical model of the biosynthesis process of this amino acid.

Штамм-продуцент L-валина — математическая модель процесса биосинтеза.

В связи с тем, что и в лабораторных экспериментах и в промышленности значения параметров процесса биосинтеза трудно поддерживать на фиксированных уровнях (они обычно изменяются в некоторых интервалах), то и предлагаемые критерии основаны соответственно не на фиксированных значениях параметров процесса биосинтеза, а на значениях, изменяющихся в пределах определяемых интервалов.

В предыдущем сообщении^{*} были описаны условия проведения эксперимента. В частности, указывалось, что в зависимости от целей эксперимента в питательной среде варьировали концентрацию сахарозы (S_0), ростового фактора — изолейцина (J), а также изменяли условия аэрации (оценка по сульфитному числу — Q_1).

Ввиду того, что поддержание с высокой точностью уровня параметров процесса культивирования невозможно, то и определение активности штаммов-продуцентов по максимальному значению активности теряет смысл из-за изменения активности штамма-продуцента в пределах интервалов параметров культивирования. Следовательно, наиболее полно активность штамма-продуцента в пределах интервала изменения параметра культивирования $[x_1, x_2]$ будет отражать общая или интегральная активность штамма:

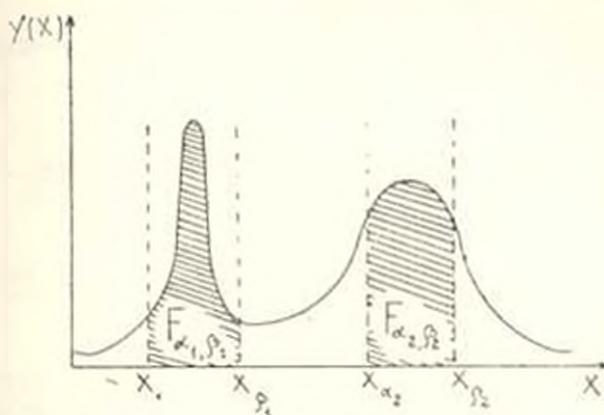
$$F_{\text{инт}} = \int_{x_1}^{x_2} y(x) dx, \quad (1)$$

где $y(x)$ — функция активности штамма-продуцента от параметра культивирования x , изменяющегося в пределах x_1 и x_2 . Таким образом, в реальных условиях при выявлении оптимальных режимов культивирования с целью получения максимального урожая может возникнуть про-

^{*} См. стр. 696.

противоречивая ситуация (рис.) между $y_1(x_1), [x_{a_1}, x_{b_1}] > y_2(x), [x_{a_2}, x_{b_2}]$
и $F_{a_1, b_1} > F_{a_2, b_2}$.

Если предположить, что вероятность принятия любого значения параметром x в интервалах $[x_{a_1}, x_{b_1}]$ и $[x_{a_2}, x_{b_2}]$ одинакова, то очевидно, что режим культивирования в интервале $[x_{a_1}, x_{b_1}]$ предпочтительнее (рис.). Если же учесть, что при фиксированных значениях $x = \text{const}$.



Зависимость активности штамма-продуцента— $y(x)$ от параметра культивирования x . F_{a_1, b_1} , F_{a_2, b_2} — интегральная активность штамма-продуцента, соответственно в пределах интервалов $[x_{a_1}, x_{b_1}]$, $[x_{a_2}, x_{b_2}]$.

в реальных условиях достовернее $y(x)$ отражать как вероятность распределения значений активности штамма-продуцента при определенном $x = \text{const}$, то в этом случае задача выявления активности штамма-продуцента усложняется.

В предыдущем сообщении была предложена математическая модель процесса биосинтеза l-валина изолейцинозависимым мутантом *B. flavum*. Математическая модель представляла собой ряд кинетических трехфакторных уравнений, описывающих основные физиологические параметры культивирования штамма-продуцента l-валина. Для определения интегральной активности параметров штамма-продуцента l-валина непрерывный случай (из-за высокой точности) предпочтительнее по сравнению с дискретным [1]. Ниже приводится процесс интегрирования функций, приведенных в модели процесса биосинтеза l-валина, который позволит вычислить в заданных интервалах интегралы функций, описывающих характеристики параметров *B. flavum*.

Интеграл функции зависимости сульфитного числа— Q от объема культуральной жидкости в колбе (M) равен:

$$Q(M_1, M_2) = \int_{M_1}^{M_2} Q(M) dM = \left. \frac{e^{-(a_1 - M) a_2}}{a_2} \right|_{M_1}^{M_2} \quad (2)$$

где $Q(M) = \exp \{-(a_1 - M) a_2\}$, a_1 и a_2 — коэффициенты.

Для вычисления интеграла зависимости оптической плотности (D) от концентрации изолейцина (J), сахара (S_0) и исходной питательной среде и сульфитного числа (Q) в пределах соответствующих интерва-

лов $[J_1, J_2]$, $[S_{01}, S_{02}]$ и $[Q_1, Q_2]$ необходимо проинтегрировать тройной интеграл:

$$\begin{aligned}
 D_{(J_1, J_2, Q_1, Q_2)} &= \int_{S_{01}, S_{02}} \int_{S_1, Q_1}^{S-Q_1, J_1} a_3(a_4+Q) J_1^{(a_1+a_2-S_1)} J_2^{(a_3+a_4-S_2)} dS_{01} dQ dJ = \\
 &= \int_{S_{01}, Q_1}^{S_{01}, Q_2} a_3(a_4+Q) \frac{J_2^{(a_3+a_4-S_2)+1} - J_1^{(a_3+a_4-S_2)+1}}{a_3 \cdot a_4 (a_3 - S_{02}) + 1} dS_{01} dQ = \\
 &= \int_{S_{01}, Q_1}^{S_{01}, Q_2} a_3(a_4+Q) AdS_{01}dQ = \int_{S_{01}}^{S_{02}} A \frac{a_3}{2} [Q_2(2a_4+Q_1) - Q_1(2a_4+Q_1)] dS_{01} = \\
 &= \int_{S_{01}}^{S_{02}} ABdS_{01}. \tag{3}
 \end{aligned}$$

Далее обозначим черз $u = (a_3 + a_4[a_3 - S_{01}])^{-1}$, получим $du = -a_3 dS_{01}$ при $S_{01} < a_3$; и $du = a_3 dS_{01}$ при $S_{01} > a_3$, продолжая интегрирование:

$$\begin{aligned}
 \int_{S_{01}}^{S_{02}} ABdS_{01} &= \int_{S_{01}}^{a_3} ABdS_{01} + \int_{a_3}^{S_{02}} ABdS_{01} = - \int_{a_3+a_4(a_3-S_{01})+1}^{a_3+1} \frac{AB}{a_3} du + \\
 + \int_{a_3+1}^{a_3+a_4(S_{02}-a_3)+1} \frac{AB}{a_3} du &= - \int_{a_3+a_4(a_3-S_{01})+1}^{a_3+1} \frac{B}{a_3} \cdot \frac{J_2^u - J_1^u}{u} du + \int_{a_3+1}^{a_3+a_4(S_{02}-a_3)+1} \frac{B}{a_3} \cdot \frac{J_2^u - J_1^u}{u} du = \\
 &= \int_{a_3+a_4(a_3-S_{01})+1}^{a_3+1} \frac{B}{a_3} \left| \frac{J_1^u}{u} - \frac{J_2^u}{u} \right| du + \int_{a_3+1}^{a_3+a_4(S_{02}-a_3)+1} \frac{B}{a_3} \left| \frac{J_2^u}{u} - \frac{J_1^u}{u} \right| du = \\
 &= \frac{B}{a_3} \left[\int_{a_3+a_4(a_3-S_{01})+1}^{a_3+1} \frac{J_1^u}{u} du - \int_{a_3+1}^{a_3+a_4(S_{02}-a_3)+1} \frac{J_1^u}{u} du + \int_{a_3+1}^{a_3+a_4(S_{02}-a_3)+1} \frac{J_2^u}{u} du - \right. \\
 &\quad \left. + \int_{a_3+1}^{a_3+a_4(S_{02}-a_3)+1} \frac{J_2^u}{u} du - \int_{a_3+1}^{a_3+1} \frac{J_1^u}{u} du \right].
 \end{aligned}$$

Для дальнейшего решения интеграла покажем, как осуществляется вычисление интегралов типа:

$$\int \frac{J^u}{u} du = \ln(u) + \sum_{z=1}^n \frac{(J \cdot u)^z}{z \cdot z!} \tag{4}$$

где значение n берется в зависимости от необходимой величины точности вычислений интеграла, т. е. $\sum_{z=0}^n \frac{(J \cdot u)^z}{z \cdot z!}$ не должно превышать

величину заданной точности. Интегрирование в данном случае (и ниже) осуществлялось с помощью таблицы интегралов¹¹.

Для вычисления интеграла зависимости выхода палина от концентрации изолейцина (J), сахара (S₀) в исходной питательной среде и сульфитного числа (Q) в пределах соответствующих интервалов [J₁, J₂], [S₀₁, S₀₂] и [Q₁, Q₂] необходимо проинтегрировать тройной интеграл:

$$\begin{aligned}
 V_{\left(\begin{smallmatrix} S_0, S_k \\ J_1, J_2 \\ Q_1, Q_2 \end{smallmatrix}\right)} &= \int_{S_{01}}^{S_{02}} \int_{J_1}^{J_2} \int_{Q_1}^{Q_2} \frac{a_{10}^2}{a_{14}} [a_8 S_0 - a_7 (a_8 - S_0)^4] (a_{12} J - a_{13} J^2) dS_0 dJ dQ = \\
 &= \frac{(Q_2^2 - Q_1^2) \cdot a_{10}^2}{2 a_{14}} \int_{S_{01}}^{S_{02}} \int_{J_1}^{J_2} [a_8 \cdot S_0 - a_7 (a_8 - S_0)^4] (a_{12} J - a_{13} J^2) dS_0 dJ = \\
 &= \frac{(Q_2^2 - Q_1^2) \cdot a_{10}^2}{2 a_{14}} \left[a_{12} \left(\frac{J_2^2 - J_1^2}{2} \right) - a_{13} \left(\frac{J_2^3 - J_1^3}{3} \right) \right] \int_{S_{01}}^{S_{02}} [a_8 \cdot S_0 - a_7 (a_8 - S_0)^4] dS_0 = \\
 &= \frac{(Q_2^2 - Q_1^2) \cdot a_{10}^2}{2 a_{14}} \left[a_{12} \left(\frac{J_2^2 - J_1^2}{2} \right) - a_{13} \left(\frac{J_2^3 - J_1^3}{3} \right) \right] \times \\
 &\times \int_{S_{01}}^{S_{02}} [a_8 \cdot S_0 - a_7 (a_8 - S_0)^4] dS_0 = \frac{(Q_2^2 - Q_1^2) \cdot a_{10}^2}{2 a_{14}} \left[\frac{a_{12} (J_2^2 - J_1^2)}{2} \right. \\
 &\quad \left. - \frac{a_{13} (J_2^3 - J_1^3)}{3} \right] \left[\frac{S_{02}^2 - S_{01}^2}{2} - \frac{a_7^2 \cdot a_9}{5} (S_{02}^5 - S_{01}^5) \right]. \quad (5)
 \end{aligned}$$

Интегральное значение концентрации остаточной сахарозы S_k в зависимости от концентрации сахара в исходной питательной среде в пределах интервала [S₀₁, S₀₂] определяется вычислением интеграла:

$$\begin{aligned}
 S_k(S_{01}, S_{02}) &= \int_{S_{01}}^{S_{02}} a_{1c} [(\exp a_{1c} S_0) - 1] dS_0 = a_{1c} \left[\frac{1}{a_{1c}} (\exp a_{1c} S_{02} - \right. \\
 &\quad \left. - \exp a_{1c} S_{01}) - S_{02} + S_{01} \right]. \quad (6)
 \end{aligned}$$

Для вычисления интегрального значения концентрации остаточной сахарозы в зависимости от концентрации изолейцина (J), сахара (S₀) и сульфитного числа необходимо проинтегрировать тройной интеграл:

$$\begin{aligned}
 S_k \left(\begin{smallmatrix} J_1, J_2 \\ S_{01}, S_{02} \\ Q_1, Q_2 \end{smallmatrix} \right) &= \int_{S_{01}}^{S_{02}} \int_{J_1}^{J_2} \int_{Q_1}^{Q_2} a_{1k} \left[\frac{a_{11}}{a_{12} + (a_{13} \cdot J)^2} - a_{10} J - (a_{10} - J) \left(\frac{a_{11} - Q}{a_{11}} \right) - \right. \\
 &\quad \left. - a_{11} J (a_{11} - S_0) \right] dJ dQ dS_0 = \int_{S_{01}}^{S_{02}} a_{1k} \left[\frac{a_{11}}{a_{12} + (a_{13} \cdot J)^2} (S_{02} - S_{01}) + a_{10} J (S_{02} - S_{01}) - \right.
 \end{aligned}$$

¹¹ Давид Г. Б. Таблицы интегрирования и другие математические формулы М. 1973.

$$\begin{aligned}
& - (a_{20} - J) \left(\frac{a_{14} - Q}{a_{14}} \right) (S_{02} - S_{01}) - a_{21} a_{22} J (S_{02} - S_{01}) + \\
& + a_{21} J \left(\frac{S_{02}^2 - S_{01}^2}{2} \right) \left| dJ dQ = \int_{J_1}^{J_2} a_{18} \left[\frac{a_{13}}{a_{17} + (a_{18} \cdot J)^2} (S_{02} - S_{01}) (Q_2 - Q_1) + \right. \right. \\
& \quad \left. \left. - a_{19} J (S_{02} - S_{01}) (Q_2 - Q_1) - a_{21} a_{22} J (S_{02} - S_{01}) (Q_2 - Q_1) + \right. \right. \\
& \quad \left. \left. + a_{21} J \left(\frac{S_{02}^2 - S_{01}^2}{2} \right) (Q_2 - Q_1) - \frac{(a_{20} - J) (S_{02} - S_{01})}{a_{14}} \int_{Q_1}^{Q_2} a_{11} - Q dQ \right] dJ = \\
& = a_{18} \left[a_{13} (S_{02} - S_{01}) (Q_2 - Q_1) \cdot \frac{1}{\sqrt{a_{17}}} \left(\operatorname{arctg} \frac{a_{18} J_2}{\sqrt{a_{17}}} - \operatorname{arctg} \frac{a_{18} J_1}{\sqrt{a_{17}}} \right) + \right. \\
& + a_{19} (S_{02} - S_{01}) (Q_2 - Q_1) \frac{(J_2^2 - J_1^2)}{2} - a_{21} a_{22} (S_{02} - S_{01}) (Q_2 - Q_1) \frac{(J_2^2 - J_1^2)}{2} + \\
& + a_{21} \frac{(S_{02}^2 - S_{01}^2)}{2} (Q_2 - Q_1) \frac{(J_2^2 - J_1^2)}{2} - a_{20} (S_{02} - S_{01}) (Q_2 - Q_1) (J_2 - J_1) + \\
& \quad \left. \left. + (S_{02} - S_{01}) (Q_2 - Q_1) \left(\frac{J_2 - J_1}{2} \right) - \frac{Q_2^2 - Q_1^2}{2 a_{11}} (J_2 - J_1) \right]. \quad (7)
\end{aligned}$$

А для вычисления интеграла зависимости выхода сопутствующей аминокислоты—аланина (А) от концентрации сахарозы в исходной питательной среде следует проинтегрировать интеграл:

$$\begin{aligned}
A(S_{01}, S_{02}) &= \int_{S_{01}}^{S_{02}} \frac{a_{23} \left(\frac{S_0 - a_9}{a_{24}} \right)^4}{a_{23} + \left(\frac{S_0 - a_9}{a_{24}} \right)^4} dS_0 = \\
&= - a_{23} \int_{S_{01}}^{S_{02}} \left(1 - \frac{a_{23} a_{24}^4}{a_{23} a_{24}^4 - (S_0 - a_9)^4} \right) dS_0 = - a_{23} (S_{02} - S_{01}) + \\
&+ a_{23} a_{24} \left\{ \frac{1}{4} \ln \left| \frac{a_{23}^3 a_{24} + (S_{02} - a_9)}{a_{23}^3 a_{24} - (S_{02} - a_9)} \right| + \frac{1}{2} \operatorname{arctg} \frac{S_{02} - a_9}{a_{23}^3 a_{24}} - \right. \\
&\quad \left. - \frac{1}{4} \ln \left| \frac{a_{23}^3 a_{24} + (S_{01} - a_9)}{a_{23}^3 a_{24} - (S_{01} - a_9)} \right| - \frac{1}{2} \operatorname{arctg} \frac{S_{01} - a_9}{a_{23}^3 a_{24}} \right\}.
\end{aligned}$$

Значения коэффициентов модели, записанные в безразмерной форме, приведены ниже:

$a_1 = 45$	$a_{10} = 100$	$a_{19} = 0,4$
$a_2 = 0,03332$	$a_{11} = 32,1837$	$a_{20} = 0,25$
$a_3 = 0,1$	$a_{12} = 2,6$	$a_{21} = 0,32$
$a_4 = 5,5$	$a_{13} = 4,25$	$a_{22} = 15$
$a_5 = 0,325$	$a_{14} = 2,7182$	$a_{23} = 7,5$
$a_6 = 0,025$	$a_{15} = 0,0743$	$a_{24} = 4$
$a_7 = 13$	$a_{16} = 0,24$	
$a_8 = 0,0263$	$a_{17} = 5$	
$a_9 = 3$	$a_{18} = 10$	

Используя вышеприведенные интегралы и зная интервалы

$$[Q_1, Q_2], [J_1, J_2] \text{ и } [S_{01}, S_{02}],$$

(где $Q_1 = \bar{Q} - \sqrt{Q}$, $Q_2 = \bar{Q} + \sqrt{Q}$; $J_1 = \bar{J} - \sqrt{J}$, $J_2 = \bar{J} + \sqrt{J}$; $S_{01} = S_0 - \omega S_0$, $S_{02} = S_0 + \omega S_0$; $\nu, \varphi, \omega < 1$), можно предварительно по соотношениям (3), (5) и (7) определить значения выходных параметров культивирования D, V, S_k , как в лабораторных, так и в производственных условиях.

Если $f(x_1, x_2, \dots, x_n)$, где n —мерная непрерывная функция активности штамма-продуцента, интегральное значение активности для непрерывного случая можно выразить следующим образом:

$$AK \begin{pmatrix} x_{1,1} & x_{1,2} \\ x_{2,1} & x_{2,2} \\ \dots & \dots \\ x_{n,1} & x_{n,2} \end{pmatrix} = \int_{x_{n,1}}^{x_{n,2}} \dots \int_{x_{2,1}}^{x_{2,2}} \int_{x_{1,1}}^{x_{1,2}} f(x_1, x_2, \dots, x_n) dx_1 dx_2, \dots, dx_n. \quad (9)$$

Определение интегрального значения активности штамма-продуцента целесообразно особенно в тех случаях, когда $f(x_1, x_2, \dots, x_n)$ не монотонна (скачкообразна или с резкими перепадами), а параметры культивирования x_1, x_2, \dots, x_n не удается поддерживать в узких интервалах.

Поступило 28 IV 1990 г.

Биолог. журн. Армении, № 8 (43), 1990

УДК 613.2 (479.25)

ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СРЕДНЕСУТОЧНОГО НАБОРА ПИЩЕПРОДУКТОВ СЕЛЬСКОГО НАСЕЛЕНИЯ НЕКОТОРЫХ РАЙОНОВ АРМЕНИИ

П. А. БАКАЛЯН, О. А. АНТОНЯН, Р. А. МАТЕВОСЯН, Л. Г. ОГАНЕСЯН

Ереванский медицинский институт, кафедра гигиены
санитарно-гигиенического факультета

Анкетно-опросным методом изучено фактическое питание сельского населения девяти районов Армении. Установлена несбалансированность питания и необходимость рационализации его структуры.

Անկետա-օրոշումային եղանակով ուսումնասիրված է 22 ինքն շրջանների գյուղական բնակչության փաստական սնունդը:

Հաստատված է գյուղական բնակչության սննդի կառուցվածքի անհարմարակցող վիճակը և նրա ռացիոնալիզացիայի անհրաժեշտությունը:

By means of questionnaire the factual nutrition of the village population of nine regions of Armenia is studied.

A disbalance of the structure of nutrition and the necessity of its rationalization is established.

В комплексе мероприятий по охране и укреплению здоровья населения, повышению его работоспособности и профилактике целого ряда так называемых заболеваний цивилизации ведущая роль принадлежит алиментарному фактору как наиболее физиологичному, эффективному и доступному. Однако эффективность питания может быть достигнута при рациональной сбалансированности структуры пищевого рациона с учетом вкусовых привычек населения, обусловленных как климато-географическими и экономическими условиями, так и традиционными национальными особенностями питания.

В связи с этим важное значение приобретает изучение питания отдельных групп населения, проживающих в различных климато-географических регионах, и разработка на этой основе рекомендаций по рационализации структуры их питания.

По мнению ряда авторов [5, 7], длительное проживание в одной местности и определенных условиях труда и быта вырабатывает у населения в течение ряда лет определенный стереотип и привычки питания, могущие подчас играть определяющую роль в формировании пищевого статуса данной группы населения. Поэтому для общей характеристики питания конкретной группы населения важное значение приобретает гигиеническая оценка среднесуточного набора пищевых продуктов.

В настоящей работе представлены результаты изучения питания сельского населения некоторых районов Армении, основанного на данных о среднесуточном наборе пищевых продуктов, полученных нами.

Материал и методика. Анкетно-опросным методом [3, 4] были проанализированы 987 специально разработанных анкет, отражающих питание 5007 сельских жителей однородного национального состава девяти районов республики (Апаранский, Ахурянский, Горисский, Гугарский, Калпинский, Наиривский, Степанаванский, Тумаянский, Эчмиадзинский), расположенных в пяти различных климатических зонах.

Результаты и обсуждение. Изучение среднесуточного набора потребляемых сельскими жителями пищевых продуктов выявило следующую характерную картину, построенную на усредненных данных (табл.). Ассортимент систематически потребляемых пищевых продуктов в среднем характеризуется определенной узостью. Достаточно сказать, что из перечисленных в опросной анкете 11 основных групп пищевых продуктов (хлеб, молочные продукты, пищевые жиры, мясо и мясопродукты, крупы, макаронные изделия, бобовые, овощи, столовая зелень, фрукты, сахаристые продукты) наиболее часто упоминались хлеб, молочные продукты, мясо и мясопродукты, пищевые жиры, овощи и фрукты, в сущности определяющие степень сбалансированности питания.

Из потребляемых пищевых продуктов белый хлеб, сахар и пищевые жиры являются рафинированными и составляют 59,5% рассчитанной по соответствующим таблицам [6] общей энергоценности суточного рациона, а примерно 67% составляют продукты промышленной переработки (молочные продукты, мясопродукты, хлеб, пищевые жиры), как известно, отличающиеся меньшим содержанием витаминов, минеральных и

Средний удельный вес пищевых продуктов в суточной энергоценности питания сельского населения некоторых районов Армении

Набор пищевых продуктов	Средне-потребляемое по районам количество пищевых продуктов, г	Калорийность потребляемого количества пищевых продуктов, ккал	Удельная калорийность пищевых продуктов, %	Удельная калорийность группы пищевых продуктов, %
1. Хлеб	404.5	914.2	29	29
2. Молоко	129.3	74.9	2.4	
3. Мацун	159.4	92.4	2.9	
4. Сметана	30.6	75.8	2.4	13.7
5. Творог	13.8	31.2	0.9	
6. Сыр	51.0	132.6	4.2	
7. Масло сливочное	26.3	196.7	6.2	
8. Масло топленое	34.3	304.2	9.6	20
9. Масло растительное	14.9	133.9	4.2	
10. Мясо и мясные продукты	137.2	329.2	10.4	10.4
11. Крупы	50.6	143.7	4.5	4.5
12. Макароны изделия	46.1	153.5	4.8	4.8
3 Бобовые	26.7	82.5	2.6	2.6
14. Картофель	213.3	177.0	5.6	
15. Капуста	77.6	21.7	0.7	
16. Морковь	23.1	7.6	0.2	6.7
17. Шпинат	37.6	7.9	0.25	
18. Столовая зелень	36.2	16.3	0.5	0.5
19. Фрукты	97.7	44.9	1.4	1.4
20. Сахар	46.5	174.4	5.5	
21. Сахаристые продукты	11.0	33.9	1.1	6.6

балластных веществ, что и может явиться одной из возможных причин несбалансированности пищевого рациона.

Удельный вес хлеба в суточной энергоценности питания сельского населения изученных районов, при среднесуточном потреблении, равном 404,5 г, составляет около 29%, что примерно соответствует литературным данным [1, 2]. Однако для жителей Армении, особенно сосредоточенных в сельских местностях, характерной особенностью питания, обусловленной как национальными вкусовыми привычками, так и социально-экономическими и климато-географическими условиями, является не столько потребление значительных количеств хлеба, сколько традиционно устоявшееся сочетанное потребление хлеба с сыром, поэтому не случайно из молочных продуктов наиболее часто отмечается именно сыр. В этой же группе пищевых продуктов по количеству и частоте употребления второе место после сыра принадлежит кисломолочному национальному продукту — мацуну, удельная калорийность которого в суточном рационе в среднем по районам составляет 2,9%. Поскольку именно эти представители группы молочных продуктов являются наибо-

лее богатым источником высокоценных белков, легкоусвояемого жира, целого комплекса биологически активных веществ и микроэлементов, при сравнительной оценке питания данной значительной группы населения этой положительной вкусовой привычкой нельзя пренебречь.

Другой особенностью фактического питания сельского населения является сравнительно недостаточное потребление крупяных продуктов, среди которых наибольшее предпочтение отдается рису и макаронным изделиям, удельная калорийность которых соответственно составляет 4,5 и 4,8% общей энергоценности. Особого внимания заслуживает тот отрицательный факт, что из рациона сельских жителей практически исключены в прошлом повсеместно употребляемые в Армении различные крупы из цельной пшеницы, полба, из бобовых—горох и чечевица, являющиеся богатыми источниками ряда незаменимых аминокислот, широкого спектра важнейших макро- и микроэлементов и некоторых витаминов. Естественно, что резкое снижение, а порой и совершенное исключение из рациона традиционных пищевых продуктов, значительно деформируя сложившийся стереотип питания и снижая биологическую полноценность его, не может не отразиться на пищевом статусе данной группы населения и заслуживает более подробного изучения в плане выявления возможных негативных последствий.

В условиях нашей республики, в силу климато-географических условий относительно хорошо обеспеченной овощами, фруктами, столовой зеленью и дикорастущими съедобными растениями, традиционно имевшими широкое применение в повседневном питании сельского жителя, недостатком является недостаточное по сравнению с рекомендуемыми нормами потребление этих пищевых продуктов, богатых источников минеральных и комплекса биологически активных незаменимых веществ. В частности, количество потребляемых фруктов в среднем в сутки составляет 97,7 г, и то время как взрослому человеку рекомендуется потребление 150—300 граммов. Что касается овощей, то в наибольшем количестве и часто употребляемым является картофель, среднее количество которого в рационе (213,3 г) превышает таковое капусты, моркови, спаржа (174,5 г) и столовой зелени.

Сравнительно низкий уровень потребления этих групп натуральных пищевых продуктов в повседневном питании, по-видимому, связан с заменой их более доступными консервированными и рафинированными сахаристыми продуктами (конфетами, кондитерскими изделиями, компотами, джемами и т. д.), удельный вес которых в рационе за последние десятилетия сильно возрос.

Согласно полученным данным (табл.), количество потребляемого сахара и сахаристых продуктов в среднем составляет 57,5 г, или 6,6% суточной энергоценности. Однако радует то обстоятельство, что в питании жителей изученных районов потребление сахара чередуется с потреблением такого ценного пищевого продукта, как мед, имеющего уникальный микроэлементный состав и комплекс биологически активных веществ. В среднем в указанных выше районах потребляемое количество меда составляет 11 г, а в шести из них этот продукт является неотъем-

лемой частью рациона, среднесуточное потребление которого достигает 13—15,6 г.

Таким образом, давая гигиеническую оценку фактическому питанию сельского населения изученных районов Армении, необходимо отметить те негативные проявления сложившегося стереотипа питания, которые могут лечь в основу несбалансированности питания со всеми вытекающими из этого последствиями.

С этой точки зрения настораживающим является не столько определенная узость ассортимента потребляемого среднесуточного набора пищевых продуктов, сколько его преимущественно односторонняя направленность, проявляющаяся в значительном удельном весе рафинированных продуктов промышленной переработки при относительно недостаточном потреблении натуральных пищевых продуктов. Нетрудно представить, что ограничение в питании натуральных пищевых продуктов и их замена современными консервированными и рафинированными пищевыми продуктами может явиться серьезной предпосылкой для возникновения дефицита в организме важнейших эссенциальных компонентов пищи и, как следствие, развития ряда патологических состояний.

Не исключено, однако, что традиционно сложившееся и ставшее национальной привычкой систематическое потребление значительного количества таких высокоценных пищевых продуктов, какими являются хлеб с сыром, мацун, мед, оказывает компенсаторно-протекторное действие, на определенное время оттягивая развитие патологических сдвигов в организме. Этот вопрос требует подробного изучения как в плане выявления всего комплекса причин несбалансированности питания сельских жителей, так и изыскания научно обоснованного дифференцированного подхода к рационализации структуры питания этой значительной части населения и разработке на этой основе конкретных рекомендаций с учетом климато-географических и национальных особенностей питания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ванжаков В. Д., Артемов А. А. Оценка питания населения промышленного региона. Отчет Донецкого гос. мед. ин-та, Донецк, 1986.
2. Геллер Г. М. Вестн. АМН СССР, 5, 12—20, 1964.
3. Методические рекомендации по вопросам изучения фактического питания и состояния здоровья населения в связи с характером питания. М., 1984.
4. Руководство по изучению питания и здоровья населения (под ред. А. А. Покровского). М., 1964.
5. Хенел, У., Мэр М. Вопросы питания, 2, 10—16, 1977.
6. Химический состав пищевых продуктов (под ред. А. А. Покровского). М., 1977.
7. Худий-органов А. С., Зияева Л. М. Вопросы питания, 5, 71—72, 1983.

Поступило 20.11.1990 г.

УСТАНОВЛЕНИЕ ПДК ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ В ОРОСИТЕЛЬНОЙ ВОДЕ

К. В. ГРИГОРЯН

Ереванский государственный университет, кафедра экологии
и охраны природы

На основе изучения активности ферментов как основного диагностического показателя разработаны ПДК меди, свинца, никеля, марганца и молибдена в оросительной воде.

Յերմանակների ակտիվությունը որոշակարգակով որպես հիմնական ախտաբանական ցուցանիշ՝ ստացել էրևանյան մշակվել են պղնձի, կոպրի, նիկելի, մանգանի և մոլիբդենի եՊԱ-ն:

Making a close study of enzymes activity, as the basic diagnostical index, the MPC of copper, lead, nickel, manganese and molybdenum in irrigating water are worked out.

Вода оросительная—металлы тяжелые—ферменты

Для контроля за уровнем загрязнения оросительных вод и разработки природоохраняющих мероприятий необходимо разработать предельно допустимые концентрации тяжелых металлов и других техногенных агентов в них. Настоящая работа посвящена изучению этого вопроса.

Материал и методика. Исследовали воды бассейнов рек Дебед и Вохчи. В качестве основного критерия для установления ПДК тяжелых металлов в оросительной воде использовали активность ферментов почв. С этой целью использовали также градации степени загрязненности почв по активности ферментов и содержанию тяжелых металлов [3, 6]. Чувствительность растений к тяжелым металлам (металлоустойчивость) определяли фенологическими наблюдениями за ростом и развитием сельскохозяйственных культур и методом корневого теста, предложенным Уилкинсом [6]. Содержание тяжелых металлов определяли атомно-абсорбционным, активность ферментов—унифицированным методом [2].

Результаты и обсуждение. Установлено, что при определении поливных качеств и ирригационных свойств вод, загрязненных промышленными отходами и выбросами, уже принятыми методами получают в высшей степени удовлетворительные результаты и без специальных мер можно использовать эти воды для орошения почв. А практика орошения показывает, что воды, загрязненные отходами и выбросами промышленных предприятий, отрицательно действуют на состав и свойства почвы, на рост и развитие сельскохозяйственных культур [3]. В настоящее время уже известны многие категории промышленных сточных вод, использование которых недопустимо в орошаемом земледелии. С помощью существующих методов полностью оценить ирригационные свойства загрязненных вод не представляется возможным, так как при этом не учитывается содержание техногенных агентов в них.

Сокращения: ПДК_{тм}— предельно допустимые концентрации тяжелых металлов

При рассмотрении результатов орошения водами, загрязненными промышленными отходами, трудно выделить влияние какого-нибудь одного элемента на активность ферментов почв, так как их аккумуляция, количественное перераспределение и действие зависят от многих факторов: химического состава и ирригационных свойств оросительных вод, физических и физико-химических свойств почв, специфичных особенностей тяжелых металлов и их взаимодействия. Учитывая пыше-сказанное, величину В устанавливали с помощью модельных опытов.

Исследования проводили на почве с неодинаковым содержанием гумуса, химическим составом, различной буферностью и кислотностью. В чашках Петри к 100 г почвы добавляют от 1 до 10 мг тяжелых металлов, 2 мл толуола в качестве антисептика, увлажняют до 80% от полной влагоемкости. После высушивания в них определяют активности ферментов [2, 4]. Концентрации растворов соединений тяжелых металлов рассчитывают с учетом их содержания, выражаемого в кларках и эталонных (незагрязненных) почвах, и увеличивают в 5—30 раз в соответствии с уровнем загрязнения почв и нормами использования загрязненных оросительных вод. Результаты опыта подвергают математической обработке методом вариационной статистики. Каждый вариант опыта проводят в 2-кратной повторности.

Для определения величины К в листьях возделываемых сельскохозяйственных культур устанавливают те пределы содержания тяжелых металлов, при которых наблюдается их токсическое действие, проявляющееся в физиологических и морфологических изменениях—хлорозе, некрозах, морщинистости и искривленности листовых пластинок, снижении биологической продуктивности. Сотая часть установленного содержания нормируемого элемента в листьях, при котором наблюдается токсическое действие, соответствует коэффициенту чувствительности растений к тяжелым металлам.

Ориентиром служат также результаты модельных опытов по установлению ингибирующего действия тяжелых металлов на биохимическую активность почв и рост проростков различных культур [4, 6].

В водах, используемых для орошения коричневых лесных остепненных, пойменно-луговых почв и выщелоченных черноземов АрмССР, нами установлены ПДК тяжелых металлов (табл.).

Пример. В коричневых лесных остепненных почвах активность нитратазы снижается на 20% под влиянием 19 мг меди ($B = 19 \text{ мг/кг}$). Вес гектарной площади почвы составляет 2740000 кг ($D \cdot A = 0,00137 \text{ кг/см}^2 \cdot 2000000000 \text{ см}^2 = 2740000 \text{ кг}$). При содержании меди в листьях груши, равном 100 мг на кг сухого вещества, наблюдается отрицательное действие ее. Следовательно, коэффициент чувствительности К равен 100/100. Средняя оросительная норма в СССР составляет 5000 м³ ($M = 5000000 \text{ л}$). Однако с этой целью необходимо использовать оросительные нормы, установленные для конкретных почв и отдельных культур. Подставляя полученные величины в формулу определяют ПДК меди в оросительной воде:

$$\text{ПДК}_{\text{Cu}} = \frac{19 \text{ мг/кг} \cdot 0,00137 \text{ кг/см}^2 \cdot 2000000000 \text{ см}^2 \cdot 1}{5000000 \text{ л} \cdot 5} = 2,1 \text{ мг/л}$$

В качестве основного критерия для установления ПДК тяжелых металлов в оросительной воде мы использовали показатели активности ферментов почв, при этом досконально изучив связь и взаимодействие между компонентами биогеоценоза (оросительная вода—почва—растение).

Установлено, что активность ферментов почв зависит от их биогенности, содержания органического вещества, физических и физико-химических свойств. Обнаружена положительная корреляция между активностью инвертазы, фосфатазы и содержанием гумуса, питательными элементами и урожаем сельскохозяйственных культур [1]. Причем активность инвертазы и фосфатазы закономерно меняется в зависимости от рельефа, угодий, применяемых агротехнических мероприятий. Активность указанных ферментов является характерным показателем генетических типов почв, степени их плодородия, эродированности, засоленности, солонцеватости и загрязненности.

На основании сравнительного изучения биологической активности орошаемых почв выявлено, что активность ферментов в значительной степени зависит от химического состава и ирригационных свойств оросительных вод. Все это дает основание рассматривать активность ферментов орошаемых почв в качестве диагностического показателя степени загрязненности вод и соответственно основания для установления ПДК тяжелых металлов в них.

Результаты многочисленных полевых и лабораторных исследований и статистическая обработка полученных данных позволили разработать градацию степени загрязненности орошаемых почв тяжелыми металлами по активности инвертазы и фосфатазы [3, 5]. Согласно этой градации, к слабозагрязненным отнесены почвы, в которых активность фосфатазы по сравнению с незагрязненным уменьшается на 25%, инвертазы — на 20%, к среднезагрязненным соответственно — на 25—45% и 20—50%, к сильнозагрязненным — более чем на 45 и 50%.

Учитывая, что в загрязненных почвах под влиянием тяжелых металлов, содержащихся в оросительной воде, активность ферментов снижается, концентрацию нормируемого вещества, приводящую к снижению активности фосфатазы на 25% и инвертазы на 20%, следует считать подпороговой, т. е. предельно допустимой концентрацией. Следовательно, при определении ПДК тяжелых металлов в оросительной воде в первую очередь необходимо учитывать в ней их содержание, приводящее к снижению активности инвертазы почв на 20%, или фосфатазы на 25% в течение 5 лет.

ПДК_н в мг/л вычисляют по формуле:
$$ПДК_{н} = \frac{В \cdot Д \cdot А \cdot К}{М \cdot 5}$$
 , где

В — содержание тяжелого металла, приводящее к снижению активности инвертазы на 25% или фосфатазы на 20% и поступающее в почву в течение 5 лет (мг/кг), Д — объемный вес почвы (кг/см³), А — объем гектарной площади почвы на глубине 20 см (см³), К — коэффициент чувствительности растений по отношению к тяжелым металлам, М — оросительная норма (л). Д·А — вес гектарной площади почвы (кг).

ПДК тяжелых металлов в оросительной воде

Почва	Культура	Cu	Pb	Ni	Mn	Mo
Коричневая лесная остепененная	Груша	2.1	1.6	1.8	3.1	1.2
	Яблоня	4.2	0.6	2.4	5.6	0.9
	Персик	3.2	1.3	2.2	3.6	1.4
	Виноград	4.2	1.0	2.6	3.9	1.7
	Перец	1.3	0.8	1.0	2.0	0.8
	Томаты	2.5	1.2	2.4	7.0	1.2
	Баклажан	2.1	1.9	1.5	6.2	0.0
Помещно-луговая	Груша	1.5	0.9	1.4	2.4	0.8
	Яблоня	3.0	0.9	1.8	4.4	0.9
	Персик	2.3	0.8	1.6	2.9	0.6
	Виноград	3.0	0.6	2.0	3.1	0.8
	Перец	0.9	0.5	0.7	1.5	0.5
	Томаты	1.8	0.7	1.7	5.5	0.6
	Баклажан	1.5	1.2	1.1	4.8	0.7
Чернозем выщелоченный	Груша	2.7	2.2	2.1	4.0	1.9
	Яблоня	5.4	0.0	2.8	7.2	1.5
	Персик	3.1	2.0	2.5	4.7	1.5
	Виноград	5.4	1.5	3.1	5.1	1.2
	Перец	1.0	1.3	1.1	2.5	1.2
	Томаты	3.2	1.8	2.7	9.4	1.9
	Баклажан	2.7	2.0	1.7	7.9	1.4

Аналогично определяют ПДК других тяжелых металлов в оросительной воде.

Разработанные ПДК тяжелых металлов можно широко применять в практике орошения для контроля за состоянием загрязненных промышленными отходами оросительных вод и разработки природоохранных мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Галстян А. Ш. Ферментативная активность почвы Армении. Ереван, 1974.
2. Галстян А. Ш. Почвоведение, 2, 1978.
3. Григорян К. В., Галстян А. Ш. Почвоведение, 3, 1979.
4. Григорян К. В. Биолог. ж. Армении, 35, 8, 1982.
5. Григорян К. В., Галстян А. Ш. Почвоведение, 8, 1986.
6. Григорян К. В., Каракещян Г. М. Биолог. ж. Армении, 41, 1, 1988.

Поступило 20.1 1989 г.

КАЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА МЕХАНИЗМА ФОРМИРОВАНИЯ РЕЛЬЕФА В РЕЦЕПТИВНЫХ ПОЛЯХ

Э. Г. КАСЬЯН

Межвузовский центр технических средств обучения ЕГУ

ЛСО—разрядный центр—случайные выборы—рельеф активности.

Одной из проблем технической кибернетки, от решения которой зависит разработка не только современной техники, но и будущего, является проблема опознавания зрительных сигналов.

Сложная организация зрительной системы биологических объектов, в том числе и ее периферического органа (глаза), обеспечивающего предварительную обработку зрительной информации, очевидно, и обуславливает феномен зрительного ощущения (восприятия).

Анализ фактического материала показывает, что в зрительном анализаторе, так же как и в других структурах мозга, обработка информации осуществляется группами взаимосвязанных нейронов, причем в данном случае принцип организации этих групп одинаков для всех изученных уровней системы (сетчатка, ЛКТ, зрительная кора), и выражается в форме образования нейронных ансамблей типа РП.

Изучение принципов и механизмов формирования рельефа активности нейронов, их устойчивость к генерации, является важнейшей задачей нейрофизиологии зрения. С этой точки зрения особая роль принадлежит корковым структурам, непосредственно участвующим в организации целенаправленного поведения животного, в том числе и в процессах его обучения. Важное значение в этом сложном процессе наряду с проекционными областями (поле 17, 18, 19) принимает ассоциативная зрительная кора—ЛСО.

Несмотря на возросший в последние годы интерес ученых к изучению функционального значения ЛСО, она остается недостаточно исследованной. Актуальность изучения механизма восприятия имеет большое практическое значение.

Нейронная структура ЛСО рассматривается как система однородных сетей, функционально связанных друг с другом для осуществления зрительных функций.

Такая модель соответствует морфофункциональным данным, согласно которым ЛС область составлена из цилиндрических структур

Сокращения: ЛСО—латерально-супраспльневая область, РП—рецептивное поле, ЛКТ—латеральное коленичатое тело.

(колонок), каждая из которых включает однородную популяцию нейронов, принадлежащих нескольким РП с одинаковыми функциональными свойствами, но различающимися величиной своих параметров (порогов возбуждения, проводимости и т. д.).

Уровень активности каждой из сетей определяется как суммарная частота импульсной активности. Из набора этих частот формируется рельеф возбудимости колонок и ЛСО в целом.

Система таких сетей, связанных определенным образом друг с другом, способна воспроизводить высшие зрительные функции. В качестве выходного сигнала принимается частота импульсных разрядов.

Ввиду того что одной из функций РП ЛСО является операция накопления с целью обнаружения (запоминания) сигнала, представляется целесообразным выработать алгоритм для количественного анализа протекающих нейродинамических процессов при формировании рельефов возбудимости нейронов. Учитывая случайный характер распределения взаимодействующих элементов (нейронов) по РП, для оценки эффективности взаимодействия используется аппарат математической статистики.

Пусть РП ЛСО состоит из множества возбуждающих n_B в тормозящих n_T элементов. Не углубляясь в механизм образования рельефа возбудимости, введем понятие эффективности взаимодействия в зоне формирования рельефа как отношение случайных величин:

$$Q = \frac{n_B}{n_T} \quad (1)$$

где Q — эффективность взаимодействия.

Полагая, что величины n_B и n_T — случайные с известными математическими ожиданиями и дисперсиями — $m(n_B)$, $m(n_T)$, $D(n_B)$, $D(n_T)$, определим математическую ожидания параметра Q

$$m(Q) = \frac{m(n_B)}{m(n_T)} \quad (2)$$

С учетом (1), дисперсия $D(Q)$ определяется как

$$D(n_B) = D(Q) D(n_T) + m^2(Q) D(n_T) + m^2(n_T) D(Q) = \\ = D(Q) [D(n_T) + m^2(n_T)] + m^2(Q) (n_T),$$

так как

$$m^2(Q) = \frac{m^2(n_B)}{m^2(n_T)}, \text{ то } D(Q) = \frac{D(n_B) m^2(n_T) - m^2(n_B) D(n_T)}{m^2(n_T) [D(n_T) + m^2(n_T)]}.$$

Обозначим через $K = \frac{q}{Q}$ так называемый коэффициент запаса «прочности» рельефов возбудимости к «разрушению».

Здесь q — предельное значение соотношения между взаимодействующими элементами, которое обеспечивает механизм образования рельефа возбудимости.

Очевидно, что параметр K также является случайной величиной. Для удобства в расчете используем среднее значение K .

Устойчивость к разрушимости сформированного рельефа осуществляется при условии, когда $q > Q$, и оценивается как разность.

Среднее значение этой функции равно $\bar{q}_0 = \bar{q} - \bar{Q}$.

Соответственно дисперсия

$$D(q_0) = D(q) + D(Q) + 2R(q, Q),$$

где $R(\dots)$ — коэффициент корреляции.

При независимых параметрах q и Q закон распределения q_0 является композицией двух нормальных законов:

$$f_{q_0} = \frac{1}{2\pi \sqrt{D(q_0)}} \exp\left(-\frac{q_0 - \bar{q}_0}{2D(q_0)}\right), \quad (3)$$

Вероятность формирования устойчивого неэродинамического процесса количественно определяется

$$\text{Вер}(q > Q) = \frac{1}{\sqrt{2\pi} \sqrt{D(q_0)}} \int_{\bar{Q}}^{\bar{q}_0} \exp\left(-\frac{(q_0 - \bar{q}_0)^2}{2D(q_0)}\right) dq_0 = W. \quad (4)$$

Если обозначить через $z = \frac{q_0 - \bar{q}_0}{\sigma(q_0)}$, то с учетом (4) получим

$$\begin{aligned} W &= \frac{1}{2\pi} \int_{\frac{\bar{Q} - \bar{q}_0}{\sigma(q_0)}}^{\frac{\bar{q}_0 - \bar{q}_0}{\sigma(q_0)}} \exp\left(-\frac{z^2}{2}\right) dz = \frac{1}{2\pi} \int_{\frac{\bar{Q} - \bar{q}_0}{\sigma(q_0)}}^{\frac{\bar{q}_0 - \bar{q}_0}{\sigma(q_0)}} \exp\left(-\frac{z^2}{2}\right) dz = \\ &= \Phi\left(\frac{\bar{q}_0 - \bar{Q}}{\sqrt{D(q) + D(Q)}}\right) = 0,5 + \Phi_0\left(\frac{\bar{q}_0 - \bar{Q}}{\sqrt{D(q_0)}}\right). \end{aligned} \quad (5)$$

Далее задавая величиной вероятности W , определяется аргумент функции.

Введем также меру изменчивости случайных величин

$$V_q = \frac{\sigma(q)}{\bar{q}}, \quad V_Q = \frac{\sigma(Q)}{\bar{Q}} \quad (6)$$

тогда с учетом (6)

$$\frac{\bar{q}_0 - \bar{Q}}{\sqrt{D(q) + D(Q)}} = \frac{\sigma(Q) \left(\frac{\bar{q}_0}{\bar{Q}} - 1\right)}{\sqrt{V_q^2 \bar{q}_0^2 + V_Q^2 \bar{Q}^2}} = \frac{\bar{K} - 1}{\sqrt{V_q^2 \bar{K} + V_Q^2}}. \quad (7)$$

Таким образом, из полученного выражения (7) определяется минимальное значение коэффициента запаса прочности, который обеспечивает заданный уровень воспроизведения высших зрительных функций в нервной системе, в частности ЛС области.

Предложенный метод может найти применение не только при оценке процессов суммаций, но и при определении надежности функ-

инонирования технических устройств в условиях наличия взаимодействующих случайных факторов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аритюнян-Козак Б. А., Экимян А. А., Григорян Г. К., Дец К. *Нейрофизиология*, 2, 1, 3—10, 1979.
2. Петухин Ю. П. *Приложение теории случайных процессов в биологии и медицину*. Киев, 1981.
3. Хачванкян Д. К., Кисьян Э. Г. *Докл. АН АрмССР*, 27, 2, 89—92, 1983.

Поступило 26. III 1990.

ЧТО ТАКОЕ ЖИЗНЬ? с точки зрения кибернетики

В. В. СМОЛЯНИНОВ

Институт машиноведения им. А. А. Благонравова АН СССР, Москва

Обсуждается принципиальная недостаточность физико-химического подхода для адекватного ответа на вопрос: что такое жизнь? Формулируются I, II и III законы биологии и дается их биоклибернетическая трактовка. Вводится кибернетическое определение жизни и следствия из него.

«Ինչ է կյանքը այն հարցի պարզարանման ֆիզիկա-քիմիական մոտեցման «կարևորագույն սերտագրությունն է բնագրիչում: Կենտրոնաբյան I, II, և III օրենքներն են ձևակերպվում և տրվում է նրանց կենսակլիբերետիկական մեկնաբանումը: Տրվում է կյանքի կլիբերետիկական բնորոշումը որակից բնույթի նկատմամբ»:

The principal shortage of physical and chemical approaches for the answer to question "What is the life" is being discussed. The I, II and III laws of biology are formulated and their biocybernetic interpretations are put forward. The cybernetic definition of life is given.

Сущность жизни—механизм—управление биосистем.

Живые системы традиционно изучаются с разных небологических точек зрения—механической, физической или химической, при этом собственно биологическая точка зрения специально не выделяется [7 и др.], как будто ее и не существует. Так ли это? К сожалению, ситуация именно такова и свидетельствует о том, что до понимания сущностей Жизни биологи еще не дошли, а доминирующий в биологии описательный подход предопределяет «поверхностность» взгляда, не проникающего в глубины жизнедеятельности без посторонней физико-химической помощи.

Выход на проблемы генной инженерии—несомненно, крупнейшее достижение современной биологии, но основы этого методологического прорыва были подготовлены, по-существу, не биологами, а биомеханиками, биофизиками и биохимиками, которые способствовали более глубокому проникновению в специфику структурно-функциональной организации биосистем от молекулярного уровня до организменного. Практически получается, что биология постепенно подходит к своим насущным проблемам благодаря, по существу, небологической, а именно физико-химической методологии. Не исчерпывает ли эта методология все биологические сущности?

Сокращения: ЧСС—число степеней свободы.

Процесс познания подчиняется принципу *итеративности*: понимается в первую очередь то новое, что граничит с уже понятым старым. Разобравшись сначала с механикой, стали и к организмам примерять механистические подходы, возникла концепция «организм—это механическая машина»; продвинулись в изучении химических реакций, появилась концепция «организм—химическая машина»; осознали важность процессов управления, теперь «организм—кибернетическая машина», и т. д. Поскольку организмы—это сложные системы, постольку все эти частные концепции, не исключая друг друга, находят благоприятную почву для своего нового развития. Можно ли говорить, что сама биология, благодаря последовательным сменам парадигм, концептуально и методологически обогащается? Разнообразие точек зрения и методов отражает комплексность всех биосвойств, поэтому каждый переход, открывая новые измерения понимания или новые степени свободы познания, выявляет новые связи в «семантической сети» биологии, и в итоге происходит увеличение размерности познавательного пространства. С другой же стороны, на наш взгляд, все освоенные небιологические подходы способствуют исчерпанию «небиологической породы из биологического материала», все более приближая нас к истинным биологическим проблемам и, следовательно, к сути Жизни.

Не менее важным обстоятельством является и то, что познание осуществляется по принципу *реконструктивности*, т. е. фактически всегда познается только то, что удастся воспроизвести или реконструировать. Наука начиналась с механики потому, что механика начиналась с проблем *машинной инженерии* (с создания рычагов и других простейших механизмов), математика—с проблем *инструментальной инженерии* (линейки, циркули и др.), а современная биология подошла к проблемам *генной инженерии*. Следовательно, настоящая биология только еще начинается.

Плодотворность на биологическом поприще небιологических точек зрения создает иллюзию их *достаточности* для дальнейшего проникновения в сущности Жизни, причем так считают и биологи [7], и, тем более, смежники [1, 4]. Однако в последнее время к традиционной физико-химической точке зрения прибавилась новая, *кибернетическая*, которая ведет к пересмотру проблемы сущности Жизни и прежде всего к пониманию *недостаточности* прежних подходов для адекватного ответа на вопрос «Что такое Жизнь?».

1. Витализм—это прокибернетика?

Первая попытка декларативного разобщения живой и неживой материи принадлежит, как известно, Аристотелю, который характеристическим свойством Жизни объявил наличие особой «жизненной силы»—*энтелехии*, которая направляет процессы жизнедеятельности. Конечно, Аристотель не мог чисто умозрительным способом развить свое учение в научную концепцию, а мог только на основе сравнительного анализа наблюдений *поведения* живых и косных систем постулировать необходимость особой сущности, способной осу-

оществлять то, что мы сегодня называем *управлением*. Ни Аристотелю, ни последующим виталистам просто не хватало необходимого *кибернетического* знания, потому-то в своих казуальных интерпретациях они прибегали к сверхъестественным образам. В этом смысле позиция виталистов, хотя и выглядела наивной, но была в принципе правильной. Например, Гуфеланд (1795 г) считал, что «жизненная сила» способна направлять химические процессы; Г. Дриш на рубеже нашего века утверждал, что энтелехия является «причиной, создающей целостность»; и т. д. (цит. по [7]). Эти и подобные положения виталистов пора обобщенно переформулировать с современных кибернетических позиций, например, в качестве основного положения можно выделить общий

Постулат витализма: высокая организация живых тел не может формироваться спонтанно, без «живых сил», т. е. без специальным образом организованного управления.

Следовательно, если прежнее понятие «живых сил» считать эквивалентным современному понятию «управления», то концепцию витализма необходимо оценивать как *пракибернетическую* концепцию Жизни. С этих позиций естественно выделить и следующее

Виталистическое определение: жизнь—это процесс управления, направляемый энтелехией.

Следующий необходимый шаг к реабилитации витализма—это поиск современного эквивалента понятию «энтелехин» как «организатора целостности» биосистем.

Итак, на протяжении двух тысячелетий собственно биологическую точку зрения представлял наивный витализм, основанный более на научной интуиции, чем на научной методологии, т. е. сам витализм скорее выглядел как убеждение и даже как протест против равноправия «живого» и «косного». И только в наше время мы можем наконец-то оценить, насколько затянувшимся был путь к признанию правомерности витализма, а также неизбежность на этом пути антивиталистических концепций. Метод от противного—это не только один из методов доказательства математических теорем, но и метод познания сущностей Природы. Не познав границы явлений, которые можно объяснить «без привлечения гипотезы Творца», невозможно даже надеяться пересечь эти границы. По-моему, современная кибернетика как раз и полводит нас к тем границам, за которыми гипотеза Творца получит научное обоснование в отношении все еще загадочных *факторов Жизни*, вопрос о существовании которых был поставлен виталистами.

2. Физикализм—это антивитализм?

Первая чисто механистическая трактовка Жизни принадлежит Р. Декарту, основное методологическое достижение которого в этом направлении состоит не в том, что для описания функций организма он использовал язык механики, другого научного языка тогда еще не было, а в том, что впервые создал целостную концепцию «организм—машина», т. е. создал, так сказать, *машиноведческий подход*, который надо оценивать как пролог будущего системного подхода.

Позже машинная концепция организма активно разрабатывалась биомеханиками, но само понятие «машина» при этом существенно модифицировалось и вышло за пределы чисто механических понятий.

Здесь следует отметить, что механика была «царицей» естествознания до середины 19-го века, и до этого периода существовала «программа сведения физики и химии к механике». Вспомним, например, механическую модель эфира, которую построил Максвелл для вывода уравнений электродинамики. Поэтому и перенос этой программы на биологию тоже был исторически закономерным.

Только после того, как выяснилась *несводимость* физики и химии к механике, возникла программа *сведения* биологии к физике и химии, т. е. возникла

Концепция физикализма: биология—это механика, физика и химия живых систем.

Впервые эту концепцию в явном виде сформулировал Л. Бюхнер в 1855 г.: «принцип жизни сводится к процессам обмена веществ, идущим по химическим, физическим и механическим законам... недостаток наших знаний не дает нам права ссылаться на какую-то особую, действующую только в живых телах силу...» (цит. по [7]).

Почти через 100 лет (в 1943 г.) Э. Шредингер тоже не ответил на вопрос: «как физика и химия смогут объяснить те явления в *пространстве и времени*, которые происходят внутри живого организма?». Но он тоже полагал, что «явная неспособность современной физики и химии объяснить такие явления совершенно не дает оснований сомневаться в том, что они могут быть объяснены этими науками в будущем» [9].

Самоуверенность физикализма в подобных прогнозах казалась тогда, да и сегодня кажется многим менее беспочвенной, чем надежды виталистов на особые жизненные силы. Но если оставаться в рамках физико-химических представлений, то естественно возникает

Основной вопрос физикализма: как охарактеризовать различия между живыми и неживыми системами?

Один из пройденных этапов поиска характеристических свойств биосистем—это термодинамический подход, который привел к появлению понятия *открытой системы* [1, 7]: согласно 2-му закону термодинамики, *энтропия изолированной системы возрастает*, т. е. возрастает степень беспорядка («хаоса»), а энтропия—мера хаоса. Биосистемы, с этой точки зрения, активно уменьшают свою термодинамическую энтропию и потому не являются закрытыми («изолированными»). Это теоретическое достижение физикализма можно интерпретировать консервативно—живым системам необходимо взаимодействие с внешней средой (концепция единства организм—среда), а можно радикально как

1-й закон биологии:

закрытые системы не могут быть жизнеспособными.

Хотя подчеркивание принципиальной открытости биосистем чрезвычайно полезно для предотвращения элементарных методологических ошибок, стохастическая интерпретация биоорганизации явля-

ется крайне неадекватной. Не случайно, в качестве дополнительного свойства биосистем физикалистами выдвигается «высокоорганизованная сложность» «живой организм следует трактовать как весьма сложную химическую машину» [4]; «живая клетка—это высокоорганизованная сложная структура; клетка представляет собой химическую «фабрику», а ее «жизненные силы»—просто ряд обычных физико-химических превращений ([1]; и т. д.), которая в контексте физических актиций выглядит как метафизическая метафора.

Постулат физикализма: только высокоорганизованные сложные и открытые системы могут быть живыми.

Следствия: 1) простые системы не могут быть живыми; 2) неорганизованные системы нежизнеспособны;

В том, что биосистемы, даже относимые к разряду «простейших», чрезвычайно сложны, в настоящее время не приходится сомневаться. Несомненно также и то, что разобраться, так сказать, математически строго во всех уровнях сложной организации биосистем будет не просто, но такое разбирательство необходимо и неизбежно. Несомненно, что на пути постижения сложности и законов организации биосистем лежат решения принципиально новых гносеологических проблем Жизни. Сомнительно только то, что концепция физикализма является достаточно полной и способна ответить на

Основной вопрос биологии каким образом формируется высокая организация и сложность биосистем?

В докибернетическую эпоху невозможно было указать «недостающее звено» между собственно физико-химией и биологией, а теперь у нас появилась такая возможность.

3. Кибернетика—это неовитализм?

Любопытно, что все понятия, входящие в

Винеровское определение: кибернетика:—наука об управлении и связи в животном и машине,

были известны сами по себе, но соединенные их в одно определение произвело научную революцию. Заслуга Винера [3], конечно, не в простом объединении известных понятий, а в осознании того, что *управление*, а также необходимая для его реализации *информационная связь*, составляют те особые сущности, которые изолированно не существуют в неживой природе, а присущи либо живым системам, либо искусственно создаются живыми системами (человеком) в машинных вариантах.

Существование искусственных управляющих систем порождает иллюзии, будто функции управления присущи и неживой природе, но не следует поддаваться этим иллюзиям. Появление и совершенствование управляющих машин следует оценивать не только как триумф реконструктивных способностей человека, но и как доказательство особой сущности управления, которая до этого была просто *непознаваемой* была «вещью в себе», вроде виталистической энтелехии. Именно благодаря вычислительным машинам появились возможности *моделирования управления* и, значит, возможности его всестороннего изучения.

Особое значение управления как *сверхъестественной* категории, если под естественным понимать все то, что есть физика и химия неживой материи, пытался установить А. А. Ляпунов, который предложил именно *управление* считать *характеристическим свойством жизни* в широком смысле [5]. Соглашаясь с таким предложением, его целесообразно выделить как

Постулат кибернетизма: системы, не обладающие управлением, не могут быть живыми.

Как бы мы ни относились к вычислительным машинам, этот постулат выделяет существенный и необходимый признак Жизни. Следующий шаг к пониманию сущности Жизни необходимо делать в направлении понимания сущности управления.

Возможно, многое из сказанного выше воспринято читателем неадекватно тому, что имеет в виду автор, потому что понимание сущности управления пока не завершилось. Например, А. А. Ляпунов характеризовал процессы управления механистическим образом—как акты передачи «малых порций» энергии для производства «большой работы». Но такие формулы, фигурирующие и в некоторых учебниках, отражают начальные кибернетические представления, идущие от моделей механических, электрических и др. регуляторов режимов работы механических и др. машин, когда «принцип обратной связи» считался основным атрибутом управления. Однако с появлением концепции *универсального программного управления*, реализующего произвольные функции командно-административной системы, стало ясно, что автоматические регуляторы имеют косвенное отношение к собственно управлению, которое подразумевает существование цели и, следовательно, существование операций принятия решений.

Чтобы обобщенно определить *управление* как понятийную категорию, следует абстрагироваться от конкретики и обратить внимание на то, что всякая акция управления направлена на выделение одной «целевой» реализации из некоторого множества возможных реализаций. Но операции выделения должны предшествовать операции сравнения альтернатив, которые сами по себе тоже должны существовать несходно. Следовательно, управление подразумевает существование некоторого комплекса *изменчивости* свойств исполнительной системы, управляющего воздействия, решаемой задачи и др. В свою очередь потенциальные возможности изменчивости («разнообразия») определяются наличием соответствующих *свобод* или степеней свободы [8], которыми должны обладать все структурные и/или функциональные компоненты, участвующие в процессе управления.

Вообще говоря, всякую конкретную управляемую или управляющую систему можно охарактеризовать некоторым множеством степеней свободы, именно эти *свободы* и определяют элементную базу *системы управления*. Задача управляющей системы в том, чтобы организовать избыточные возможности управляемой системы, т. е. организаторская функция управления состоит в формировании связей между избыточными степенями свободы. Резюмируя, можно выделить такое

Определение управления: управление есть система организации свобод в целенаправленные акты.

В отличие от термодинамического подхода, приведшего к выделению открытых систем, кибернетический подход ведет к необходимости выделения класса *свободных систем*. Совмещая же постулат кибернетизма с определением управления, получаем

2-й закон биологии:

несвободные системы не могут жить и развиваться.

Понятия «свободной системы» и «несвободной системы» исходно пришли в науку из механики: первые систематические исследования свойств движения свободных и несвободных механических систем провел Л. Эйлер, позже обобщенный математический формализм описания таких систем развил Лагранж, используя понятие обобщенных координат, характеризующих структурные степени свободы механической системы. Из решения математических задач механики стало ясно, что сложность механической системы определяется в первую очередь ее ЧСС.

Кибернетическое понятие свобод, включая в себя механическую трактовку, является существенно более широким—относится к любым процессам структурной и функциональной организации, которые реализуются произвольной управляющей системой. Понятно, что кибернетическое определение сложности следует связать с ЧСС, т. е. ЧСС—мера сложности управления. Для успешного решения задач управления должен выполняться, сформулированный Эшби [10]

Закон необходимого разнообразия: ЧСС управляющей системы должно быть не меньше ЧСС управляемой системы.

Важность этого закона легко проиллюстрировать на примере человеко-машинных систем. Обычно человек сравнительно легко управляет машинкой—его ЧСС значительно превосходит ЧСС машины, однако с ростом сложности машины, т. е. при росте ЧСС машины растет сложность оперативного управления. То же самое верно и для взаимодействия нервной системы с двигательной системой, а также для всех процессов биологического саморазвития.

Кибернетическая интерпретация «высокоорганизованной сложности» биосистем, таким образом, сводится к выделению фундаментального значения свобод биоорганизации. Отсюда получаем

3-й закон биологии:

прогрессивное развитие биосистем базируется на увеличении числа свобод организации.

Когда физики говорят об *организации*, то обычно они «организации» противопоставляют «хаос», используя стохастические трактовки. Однако организованности следует противопоставлять *неорганизованность* как *состояние нереализованных свобод*, которое не подчиняется никаким законам. Хаос же подчиняется законам, но—стохастическим и, следовательно, имеет стохастическую организацию. Чем большему числу закономерностей подчиняется система, тем более она организована, тем более она *несвободна*. Значит, суть организации—это *редукция избыточных возможностей или свобод*.

Продолжая цепь дедуктивных выводов, мы приходим к новому определению кибернетика—наука целевого преодоления («редукции»)

избыточных свобод управляемых систем. Но проблема организации управления не исчерпывается редуционистским аспектом. Когда конструктор разрабатывает машину, он заранее предусматривает необходимые степени свободы, исходя из необходимого разнообразия реализаций форм работы машины. Живые системы тем и отличаются от неживых, что *сами* формируют свои степени свободы (например, в онтогенезе посредством программ генома) и *сами* их потом преодолевают (например, в двигательных актах посредством программ нервной системы).

Аспект *проектирования, создания и эффективного использования свобод*, несомненно, заслуживает научного внимания и всестороннего изучения, поскольку является принципиальным для функционирования и для эволюции технических и биологических систем. Учитывая большую широту данного аспекта, а также все возрастающую актуальность проблемы необходимых и достаточных свобод, целесообразно учредить специальное научное направление, естественное название которого

Кибернетика—наука о свободах машин, организмов и сообществ.

Итак, кибернетический взгляд на биоорганизацию ведет к новому и конструктивному пониманию сущности Жизни, и такой неовитализм принципиально отличается от прежнего схоластического витализма.

4. Жизнь—это компьютерная программа?

В физических системах роль «организаторов» взаимодействия материальных объектов играют силы, поля и др., и хотя число степеней свободы может меняться, например, при смене фазовых состояний вещества, управление здесь отсутствует, поскольку, как отмечалось, нет цели. В искусственных системах (станки с ЧПУ и др.) роль «организаторов» выполняют программы, которые реализуют цели, поставленные разработчиком («Творцом»). Освоившись с искусством программирования для машины, мы заодно научились и на биосистемы смотреть глазами программистов, т. е. за всеми проявлениями Жизни пытаться разглядеть *программное обеспечение*. Концентрированное выражение такой точки зрения дает следующее

Кибернетическое определение: Жизнь—это многоуровневое множество параллельных процессов вычислений и действий (реакций и акций), организуемых и координируемых программами управления.

Мы достигли уже такого уровня саморазвития, когда данное определение не только не вызывает возражений, но и представляется более реалистичным и адекватным, чем прежние, все подводившие под формы существования материи и не выходящие за рамки физико-химии, за рамки машинных представлений.

Ограниченность машинного взгляда на биоорганизацию следует из того, что *машина* в общем случае—это всего лишь некоторый заранее организованный *преобразователь*: механический, электрический, химический, цифровой или символьный. Старые механические ком-

пьютеры использовали принципы механических преобразований. Широкие возможности построения функциональных преобразований открыли электрические и электронные регуляторы, которые стали основой аналоговых вычислительных машин. Эти подходы породили «черно-ящичную» методологию: «скажите, что имеется на входе и что должно быть на выходе, и найдется машина, которая реализует необходимое преобразование». По этим «столам преобразовательной идеологии» сначала пошли и универсальные символично-цифровые компьютеры, но с развитием машинных языков высокого уровня компьютер стал превращаться в «искусственного интеллектуала», стали реальными решения проблем автоматизации проектирования и моделирования сложных технических, человеко-машинных и биологических систем. Конечно, современный компьютер—это пока еще лишь символичный преобразователь с фиксированным синтаксисом, соответствие которому автоматически проверяет компилятор, и его основное отличие от предшествующих поколений—это практически полная свобода семантического творчества программиста. Но свободный стиль программирования открывает принципиально новые возможности экспериментального изучения свобод программной «самоорганизации», превращает программные продукты из пассивных преобразователей в активные решатели разнообразных семантических задач, т. е. постепенно приближает нас к биологическим аналогам.

Возможно, активная деятельность биосистем во многих отношениях организуется машиноподобным образом—на основе «эволюционно» подготовленных управляющих программ: если эти программы функционируют в стандартных условиях, то их деятельность невозможно отличить от сложной «высокоорганизованной» химической реакции. Для выявления же биологических «акций» [2, 8] необходимо развивать экспериментальные подходы, ориентированные на биобиорнетику.

Программистский взгляд на биосистемы радикально меняет многие традиционные догмы биологии.

Первое принципиальное следствие введенного определения:

Жизнь—это не материальная, а идеальная сущность.

Это заключение, конечно, не умаляет фундаментального значения материи как носителя и хранителя «текстов», но носителями и хранителями «идей» все же являются тексты, а не материя.

Второе важное следствие программистского взгляда:

Жизнь—это не стохастическая бессмыслица, а правила синтаксиса и семантики, т. е. язык высочайшего уровня. Этот вывод, согласуясь с негэтропийной концепцией физикализма (см. выше), на самом деле полностью отвергает физикализм как методологию познания сути Жизни. Живучесть дарвинизма в наш компьютерный век можно объяснить только тем, что методология программирования еще не стала естественной частью массового научного мышления.

Незнание синтаксиса и семантики геномного программирования не уменьшает методами рандомизации признаков и невозможно компенсировать «игру случая» строгим «ОТК». Как говорят программисты, «если мусор (шум) на входе, то и мусор (шум) на выходе!».

Вряд ли биоэволюция шла по пути создания «надежных систем из независимых элементов». Существование репарационных, иммунной и др. систем говорит о том, что все биошибки контролируются и исправляются, другое дело, что не со всеми повреждениями биосистемы справляются.

Пора освободить биологию от стохастической бессмыслицы мутагенеза и искать *информационные свободы* в биологической необходимости. Пора понять, что шенноновское определение «информации» — это вероятностно-комбинаторное исчисление, оно удобно для оценок пропускной способности каналов связи, объемов памяти и т. д., но к проблемам управления прямого отношения не имеет.

При переходе к новым *информационным технологиям* — банкам данных и базам знаний, все очевиднее выявляется целевая функция информации и с этих позиций управление — это процесс принятия решений на основе текущей информации, т. е. *информация* — это то, что необходимо *управляющим* системам для принятия решения, а вне проблемы принятия решения информация не существует. Например, для работающей ЭВМ информацией являются только те символы команд, которые в данном такте находятся в центральном процессоре, так как только они определяют текущие действия машины, а то что хранится на дисках или даже в оперативной памяти — это, так сказать, потенциальная информация, если она еще синтаксически соответствует языку, на котором работает машина, а семантически соответствует решаемой задаче. Из необходимости определенных соответствий следует, что информация не существует вне языка, «понятного» управляющей системе. Более того, поскольку все программы для машины пишут программисты и все необходимые соответствия для организации управления они же и определяют, то, вообще говоря, информация в широком смысле является продуктом жизнедеятельности и вне живых систем не существует.

Все неживые системы информационно «слепы и глухи» и восприятие информации — это тоже характеристическое свойство Жизни. Создание информационно восприимчивых машин — задача ЭВМ нового поколения. Искусственный интеллект вплотную подошел к семантическому барьеру информационных процессов. Биологическое познание тоже идет к этому барьеру.

5. На пути к компьютерной биологии

На смену еще «не отшумевшей» молекулярной биологии идет новая *компьютерная биология*, для которой суть Жизни не в синтезе органических молекул, а в синтезе программ управления. Хотя расшифровка программ генома, несомненно, будет идти по пути анализа правил макмолекулярных синтезов, программ нервной системы — и по пути изучения химии медиаторов, а также других молекулярных компонент мембран и нейроплазмы, на современном этапе

Основной вопрос биологии: как охарактеризовать различия между живыми и неживыми программами?

В настоящее время этот вопрос формулируется более неопределенным образом: можно ли неизвестные биологические программы уподоблять известным компьютерным программам?

Главное, что неизвестно—это как функционируют управляющие системы и молекулярного, и нейронного уровней; действительно ли на этих уровнях осуществляются вычисления, или производятся аналоговые преобразования, или же смешанного—аналогово-цифрового типа. Если исходить из того, что клеточная ДНК представляет собой «текст молекулярной программы», то, кроме некоторых правил кодировки, мы почти ничего не знаем ни о синтаксисе, ни о семантике этого «текста». С другой стороны, аналог «программного нейронного текста» нам вообще не известен и, возможно, он не существует, но импульсный характер активности нейронов, надо полагать, свидетельствует о логико-цифровом способе их функционирования.

Таким образом, здесь пока вопросов больше, чем ответов. Но возникновение именно таких вопросов—свидетельство начала формирования новой биокомпьютерной парадигмы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Библияц А. Молекулы, динамика и жизнь. М., 1990.
2. Бернштейн Н. А. О построении движений. М., 1947.
3. Винер Н. Кибернетика. М., 1968.
4. Волькенштейн М. В. Общая биофизика. М., 1978.
5. Глязнов А. А. Сб. О сущности жизни, 66—80. М., 1964.
6. Марей Э. Механика животного организма. С.-Пб., 1875.
7. Основы общей биологии (Под ред. Э. Либберта). М., 1982.
8. Смолянинов В. В. Сб. Интеллектуальные процессы и их моделирование, 66—110. М., 1987.
9. Шредингер Э. Что такое жизнь? С точки зрения физика. М., 1972.
10. Эшби Р. Введение в кибернетику. М., 1959.

Поступило 23.VII 1990 г.