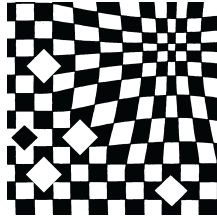


Типы динамического поведения биологических систем



§ 1. Биологические триггеры

Важной особенностью биологических систем является их способность переключаться из одного режима функционирования в другой, что соответствует нескольким устойчивым стационарным состояниям системы. На фазовой плоскости такая система обладает двумя (и более) устойчивыми особыми точками. Области влияния устойчивых особых точек разделяются сепаратрисами, которые обычно проходят через неустойчивую особую точку типа «седло» (рис. II.1).

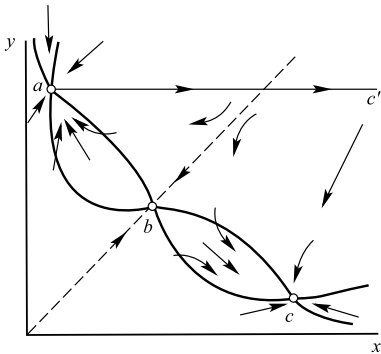


Рис. II.1

Фазовый портрет триггерной системы с двумя устойчивыми особыми точками

Количество стационарных состояний в системе определяется числом точек пересечения главных изоклин вертикальных и горизонтальных касательных (жирные линии). Точка пересечения изоклин b представляет собой седло, а точки пересечения главных изоклин a и c , лежащие по обе стороны от сепаратрисы седла (пунктирная линия), — устойчивые узлы. Если начальное положение изображающей точки расположено левее сепаратрисы седла, система находится в области влияния особой точки a и стремится к этому устойчивому стационарному состоянию. Из начальных точек, лежащих правее сепаратрисы, система будет двигаться к устойчивой особой точке c

Система, обладающая двумя или несколькими устойчивыми стационарными состояниями, между которыми возможны переходы, называется триггерной. В отличие от рассмотренных в гл. I систем, имеющих единственное стационарное состояние, в триггерных системах стационарные значения переменных зависят от начальных условий. Если система функционирует в одном из своих устойчивых режимов, малыми отклонениями ее нельзя вывести из этого режима. Однако в реальных биологических системах существуют способы переключения устойчивых стационарных состояний. Допустим, что система функционирует в устойчивом режиме a и ее необходимо перевести в другой устойчивый режим c . Это можно сделать двумя способами.

За счет внешнего воздействия можно так изменить значения переменных x и y , например резко увеличив x , что это переведет систему в некую точку c' (рис. II.1),

находящуюся по правую сторону сепаратрисы седла в области притяжения устойчивого узла c . После этого система уже сама по фазовой траектории перейдет в точку c и окажется в требуемом режиме. Это так называемый силовой способ переключения триггера, он называется также специфическим. В случае химической реакции для такого переключения в систему необходимо добавить некоторое количество определенного химического вещества (в данном случае вещества x).

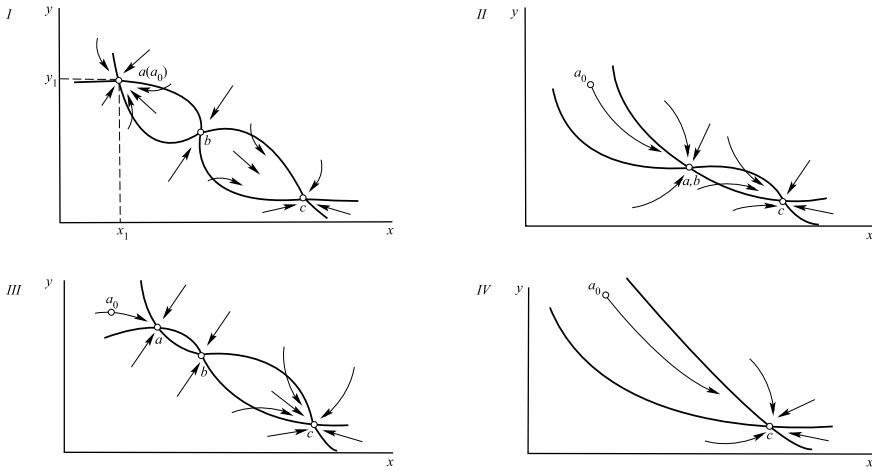


Рис. II.2

Процесс параметрического переключения триггерной системы на фазовой плоскости

При изменении управляющего параметра система, находившаяся в начале процесса переключения в точке $a(a_0)$ с соответствующими координатами x и y на фазовой плоскости (I), окажется вследствие изменения фазового портрета в области притяжения устойчивого узла c (IV), куда она самопроизвольно перейдет (через стадии, изображенные на рис. II и III)

Другим, более тонким, является способ параметрического неспецифического переключения. Здесь непосредственному воздействию подвергаются не переменные, а параметры системы, что может быть достигнуто разными способами, например изменением температуры, pH или скорости поступления субстрата. Сущность процесса параметрического переключения состоит в использовании характерной зависимости фазового портрета от некоторого управляющего параметра системы (рис. II.2).

При изменении фазового портрета сами координаты особой точки c , конечно, также несколько изменятся, поскольку они зависят от параметров системы. При возвращении к прежним значениям управляющего параметра исходный фазовый портрет системы восстановится, но она уже будет работать в требуемом режиме c .

Модели, обладающие триггерными свойствами, оказались применимыми для описания процессов эволюции. Один из них — процесс возникновения единого кода генетической информации, когда одной последовательности нуклеотидов соответствует одна последовательность аминокислот. В моделях, предложенных

Д. С. Чернавским, возникновение единого кода связано с отбором одного из многих равновозможных способов кодирования генетической информации. Простейшая модель процесса отбора одного из двух равноправных биологических объектов представляет собой систему двух дифференциальных уравнений:

$$\frac{dx}{dt} = a_0 \frac{S}{k_S + S} x - \beta x - \gamma xy, \quad \frac{dy}{dt} = a_0 \frac{S}{k_S + S} y - \beta y - \gamma xy, \quad (\text{II.1.1})$$

где x — концентрация объектов первого типа; y — концентрация объектов второго типа; S — концентрация субстрата, общего для обоих типов объектов; a_0 , k_S , β , γ — константы. В модели предполагается, что объекты обоих типов при взаимодействии погибают (члены вида — γxy). Субстрат S лимитирует рост популяций, скорость прироста биомассы объектов обоих типов записана в форме Моно. Здесь не включено отдельное уравнение для расходования общего субстрата

$$\frac{dS}{dt} = S_0 - \frac{S}{k_S + S} (x + y),$$

которое заменено алгебраическим. Система (II.1.1) является незамкнутой. В таком виде она содержит два дифференциальных уравнения и представляет собой триггер, две устойчивые особые точки которого расположены на координатных осях фазового портрета системы (рис. II.3).

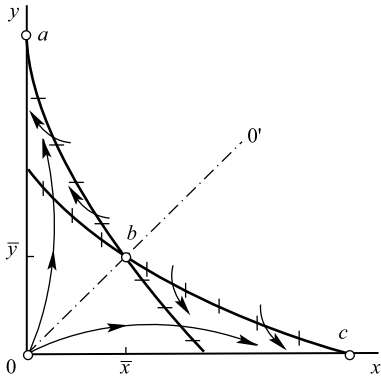


Рис. II.3
Фазовый портрет системы антагонистических видов

В зависимости от начальных условий траектории системы устремляются либо к одной, либо к другой устойчивой стационарной точке, лежащим симметрично по обе стороны сепаратрисы $00'$ седла b (a либо c)

Важно, что особая точка b является седлом. Это означает, что однородная смесь, содержащая равные количества объектов x и y , неустойчива и под влиянием сколь угодно малого возмущения «сваливается» либо в режим вымирания x и конечных значений численности y (точка a), либо в режим вымирания y и конечных численностей x (точка c). Из модели следует вывод, что неустойчивость стационарного состояния может быть одной из основных причин биологического отбора (выбор одной из двух или многих равноправных возможностей).

Способность триггерной системы к переключениям явилась предпосылкой для использования этой системы при моделировании процессов, ведущих к дифференциации тканей. С этой точки зрения каждая клетка обладает набором возможных устойчивых стационарных режимов, но фактически в данный момент времени

функционирует лишь в одном из них. В процессе дифференциации и происходит переключение клетки из одного стационарного режима функционирования в другой.

Модель генетического триггера, основанная на биохимической схеме регуляции белкового синтеза у прокариот, изображена на рис. II.4.

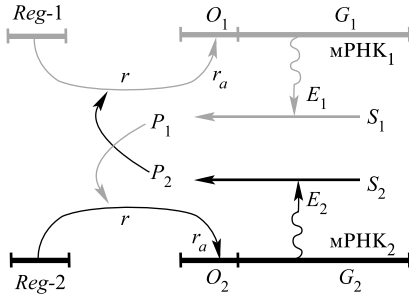


Рис. II.4

Схема взаимной регуляции двух систем синтеза ферментов (схема Жакоба и Моно) (по Моно, Жакоб, 1964)

Ген-регулятор (*Reg*) каждой системы синтезирует неактивный репрессор (*r*), который, соединяясь с продуктом системы (*P*), образует активный комплекс (*r_a*). Активный комплекс, обратимо реагируя с участком структурного гена (*G*), называемого опероном (*O*), блокирует синтез мРНК. Преобразование субстрата *s* в продукт *p* проводится с участием фермента *E*. Таким образом, продукт второй системы *P*₂ является корепрессором первой системы, а *P*₁ — корепрессором второй. При этом в процессе корепрессии может участвовать одна, две и больше молекул продукта. Очевидно, что такой характер взаимодействия при интенсивной работе первой системы способствует блокаде второй, и наоборот

Математическая модель процесса в безразмерном виде может быть записана следующим образом:

$$\frac{dx_1}{dt} = \frac{A_1}{1+x_2^n} - x_1, \quad \frac{dx_2}{dt} = \frac{A_2}{1+x_1^n} - x_2. \quad (\text{II.1.2})$$

Эта модель получена путем редукции полной системы, учитывающей процессы, протекающие согласно схеме рис. II.4. Смысл переменных в системе (II.1.2) следующий: x_1 и x_2 — безразмерные концентрации специфических метаболитов — корепрессоров продуктов P_1 и P_2 . Единицей времени является характерное время ферментативных реакций — порядка минут. Параметр n отражает порядок реакций репрессии. Параметры A_1 и A_2 зависят от субстратов S_1 и S_2 , активности и содержания ферментов базового метаболизма. В том случае, когда обе системы синтеза идентичны (потребляют одинаковое количество энергии) и концентрации субстратов S_1 и S_2 одинаковы, параметры A_1 и A_2 равны и модель (II.1.2) симметрична.

Рассмотрим поведение системы при разных значениях n . При $n = 1$ система имеет одно симметричное стационарное решение, определяемое как положительный корень уравнения для стационарных концентраций: $\bar{x}^2 + \bar{x} - A = 0$. Фазовый портрет системы изображен на рис. II.5. На нем имеется одна устойчивая особая точка типа узла.

При $n = 2$ число стационарных состояний равно числу положительных вещественных корней уравнения:

$$A[1 + A^2/(1+x^2)^2]^{-1} - x = 0.$$

При $A < 2$ имеется всего одно решение $x = \bar{x} < 1$. Оно устойчиво, а фазовый портрет системы имеет тот же вид, что и на рис. П.5. При $A \geq 2$ появляются три стационарных состояния (как на рис. П.1), система становится триггерной. Величину $A = 2$ можно считать бифуркационным значением параметра, при котором устойчивый узел преобразуется в седло, и в его окрестности возникают два устойчивых узла.

Таким образом, триггерный режим в системе возникает в том случае, когда в корепрессии участвуют две (или более) молекулы продукта ($n \geq 2$) и когда уровень базового метаболизма достаточно высок ($A \geq 2$).

В несимметричной модели качественная картина сохраняется, но характер бифуркации несколько меняется. В этом случае имеются два параметра A_1 и A_2 . Триггерный режим наступает только тогда, когда каждый из них больше двух, при этом фазовый портрет становится несимметричным.

В заключение следует подчеркнуть, что триггерные системы адекватно описывают одну из основных особенностей биологических систем — их способность к переключениям из одного режима в другой; именно поэтому наряду с колебательными триггерные модели получили столь широкое распространение. Некоторые из них будут подробно рассмотрены в § 2 гл. III при описании кинетических моделей ферментативного катализа.

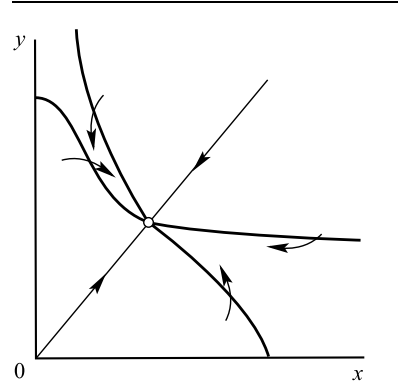


Рис. П.5
Фазовый портрет (П.1.2) при $n = 1$ (по Ю. М. Романовскому, Н. В. Степановой, Д. С. Чернавскому, 1975)

§ 2. Колебательные процессы в биологии. Предельные циклы

В настоящее время экспериментально изучено достаточно большое количество колебательных систем в биологии: периодические биохимические реакции, колебания в гликолизе, периодические процессы фотосинтеза, колебания численности видов и т. д. Во всех этих процессах некоторые характеризующие систему величины изменяются периодически в силу свойств самой системы без какого-либо периодического воздействия извне. Подобные системы относятся к классу автоколебательных.

Автоколебательными называются системы, в которых устанавливаются и поддерживаются незатухающие колебания за счет сил, зависящих от состояния самой системы, причем амплитуда этих колебаний определяется свойствами самой системы, а не начальными условиями. □

Исследование уравнений, описывающих автоколебательные системы, показывает, что на фазовой плоскости стационарное решение такой системы представляется так называемым предельным циклом (рис. П.6).

Для понимания некоторых общих характеристик автоколебательных систем рассмотрим систему уравнений

$$dx/dt = P(x, y), \quad dy/dt = Q(x, y). \quad (\text{II.2.1})$$

Если T ($T > 0$) — наименьшее число, для которого при всяком t $x(t+T) = x(t)$; $y(t+T) = y(t)$, то движение $x = x(t)$; $y = y(t)$ называется периодическим движением с периодом T .

Периодическому движению соответствует замкнутая траектория на фазовой плоскости, и обратно: всякой замкнутой траектории соответствует бесконечное множество периодических движений, отличающихся друг от друга выбором начала отсчета времени. Если периодическому движению на фазовой плоскости соответствует изолированная замкнутая кривая, к которой с внешней и внутренней стороны приближаются (при возрастании t) соседние траектории по спиралям, то эта изолированная замкнутая траектория будет предельным циклом. Предельный цикл называется устойчивым, если существует такая область ϵ на фазовой плоскости, содержащая этот предельный цикл, что все фазовые траектории, начинающиеся в окрестности ϵ , асимптотически при $t \rightarrow \infty$ приближаются к предельному циклу (рис. II.6).

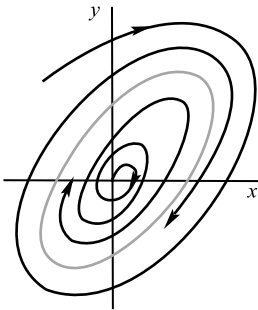


Рис. II.6

Устойчивый предельный цикл на фазовой плоскости xy

Предельный цикл — это замкнутая кривая на фазовой плоскости, к которой в пределе при $t \rightarrow \infty$ стремятся все интегральные кривые. Предельный цикл представляет стационарный режим с определенной амплитудой, не зависящей от начальных условий, а определяющейся видом уравнений системы. Существование предельного цикла на фазовой плоскости есть основной признак автоколебательной системы. Очевидно, что при автоколебательном процессе фаза колебаний может быть любой

Для исследования устойчивости периодического движения $x = \varphi(t)$, $y = \psi(t)$ можно, как показал А. А. Ляпунов, идти по пути линеаризации уравнений, подобно тому, как это делалось при исследовании устойчивости состояний равновесия.

Для нахождения предельных циклов не существует таких простых путей, как для нахождения стационарных точек и исследования их устойчивости. Однако исследование фазовой плоскости системы часто помогает дать ответ на вопрос о существовании в данной системе предельного цикла.

▽ Предельный цикл является изолированной замкнутой траекторией в том смысле, что все фазовые траектории, проходящие в окрестности предельного цикла и не совпадающие с ним, не являются замкнутыми, а представляют собой спирали, «наматывающиеся» на предельный цикл или «смазывающиеся» с него. В этом основное отличие предельного цикла от бесконечного числа замкнутых фазовых траекторий, окружающих особую точку типа «центр», которая, как показано в §3 гл. I, является в некотором смысле неустойчивой. □

Реальные биологические системы подвергаются бесконечному числу случайных внешних и внутренних влияний, однако в устойчивом режиме функционирования динамический характер поведения системы сохраняется. В модели это соответствует сохранению качественного характера поведения переменных при произвольных малых изменениях правых частей системы уравнений. Тем самым исключается существование неизолированных (сколь угодно близких друг к другу) замкнутых кривых (как в случае особой точки типа «центр»). В системах, удовлетворяющих требованию сохранения устойчивости при малых изменениях параметров (так называемые грубые системы), могут быть только изолированные замкнутые фазовые траектории (предельные циклы).

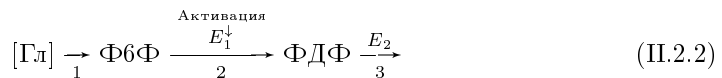
Для движений, отображаемых устойчивым предельным циклом, период и амплитуда (точнее, весь спектр амплитуд, получающихся при разложении периодического движения в ряд Фурье) не зависят от начальных условий. Все соседние движения (соответствующие целой области начальных значений) асимптотически приближаются к периодическому движению по предельному циклу, которое имеет определенный период и определенную амплитуду.

Модель гликолиза. В настоящее время существует несколько десятков автоколебательных моделей биологических процессов различных уровней, начиная с клеточного и кончая популяционным. Их описание можно найти в специальной литературе. Классическим примером колебательной биохимической системы является гликолитическая цепь.

Напомним, что в процессе гликолиза осуществляется распад глюкозы и других сахаров, при этом соединения, содержащие шесть молекул углерода, превращаются в трикарбоновые кислоты, включающие три молекулы углерода. За счет избытка свободной энергии в процессе гликолиза на одну молекулу шестиуглеродного сахара образуется две молекулы АТФ.

Решающая роль в генерации наблюдаемых при гликолизе колебаний концентраций фруктозо-6-фосфата, фруктозо-1,6-фосфата и восстановленного НАД принадлежит ключевому ферменту гликолитического пути — фосфруктокиназе (ФФК). Построение математической модели гликолитической цепи, включающей свыше 20 стадий, облегчается существованием нескольких узких мест, которые и определяют кинетику процесса.

Рассмотрим простейшую модель Хиггинса, в которой предполагается, что основным фактором, определяющим скорость процесса, является линейная активация ФФК фруктозоdifосфатом. Тогда схему процесса можно представить в упрощенном виде:



Здесь [Гл] — глюкоза; Ф6Ф (фруктозо-6-фосфат) — субстрат ключевой реакции, катализируемый ферментом E_1 (ФФК); ФДФ — продукт этой реакции, который является субстратом в следующей стадии, катализируемой ферментом E_2 . Обратной стрелкой показано влияние промежуточного продукта ФДФ на активность ключевого фермента E_1 .

Введем следующие обозначения: v_1 — скорость поступления субстрата Ф6Ф в сферу рассматриваемой реакции; v_2 — скорость преобразования Ф6Ф в продукт

ФДФ; v_3 — скорость расхода ФДФ в следующей стадии. Для простоты все реакции будем считать необратимыми. В принятых обозначениях уравнения для медленных переменных (концентрации субстрата Ф6Ф и продукта ФДФ) имеют вид

$$dx/dt = v_1 - v_2 = P(x, y), \quad dy/dt = v_2 - v_3 = Q(x, y), \quad (\text{II.2.3})$$

где v_2 — квазистационарная скорость ключевой ферментативной реакции; x, y — концентрации субстрата Ф6Ф и продукта ФДФ соответственно.

Будем считать, что субстрат Ф6Ф поступает в сферу реакции с постоянной скоростью

$$v_1 = k; \quad (\text{II.2.4})$$

v_2 — квазистационарная скорость реакции — определяется выражением

$$v_2 = \kappa \frac{x}{K_{m_x} + x} \cdot \frac{y}{K_{m_y} + y}, \quad (\text{II.2.5})$$

где κ — максимальная скорость рассматриваемой реакции при полном насыщении субстратом; K_{m_x} — константа Михаэлиса; K_{m_y} характеризует продуктную активацию ключевой реакции.

Скорость утилизации продукта определяется медленной и необратимой реакцией, катализируемой ферментом пируваткиназой (ПК). Скорость убыли y можно записать в виде

$$v_3 = q \frac{y}{K'_{m_y} + y}, \quad (\text{II.2.6})$$

где K'_{m_y} — константа Михаэлиса для реакции убыли y .

С учетом (II.2.4)–(II.2.6) систему (II.2.3) можно записать в виде

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= k - \kappa \frac{x}{K_{m_x} + x} \cdot \frac{y}{K_{m_y} + y}, \\ \frac{dy}{dt} &= \kappa \frac{x}{K_{m_x} + x} \cdot \frac{y}{K_{m_y} + y} - q \frac{y}{K'_{m_y} + y}. \end{aligned} \quad (\text{II.2.7})$$

Систему (II.2.7) можно привести к более простому виду, если предположить, что $K_{m_x} \gg x$, $K_{m_y} \gg y$, и произвести следующую замену переменных:

$$t' = \frac{t' \kappa k K'_{m_y}}{K_{m_x} K_{m_y} (q - k)}, \quad x' = \frac{x \kappa K'_{m_y}}{K_{m_x} K_{m_y} (q - k)}, \quad y' = y \frac{q - k}{k K'_{m_y}}. \quad (\text{II.2.8})$$

При этом система (II.2.7) преобразуется к виду

$$dx'/dt' = 1 - x'y', \quad dy'/dt' = \alpha y' \left(x' - \frac{1+r}{1+ry'} \right), \quad (\text{II.2.9})$$

где

$$\alpha = \frac{(q - k)^2 K_{m_x} K_{m_y}}{K'^2 k \kappa}, \quad r = \frac{k}{q + k}.$$

На рис. II.7 изображен фазовый портрет системы (II.2.9).

Характер устойчивости особой точки определяется выражением для корней характеристического уравнения линеаризованной системы

$$\lambda_{1,2} = -\frac{1}{2} \left(1 - \frac{\alpha r}{1+r} \right) \pm \frac{1}{2} \sqrt{\left(1 + \frac{\alpha r}{1+r} \right)^2 - \frac{4\alpha}{1+r}}. \quad (\text{II.2.10})$$

Из выражения (II.2.10) видно, что при $\frac{4\alpha}{1+r} > \left(1 + \frac{\alpha r}{1+r} \right)^2$ имеет место особая точка типа «фокус». Если при этом $\alpha r / (1+r) < 1$, то фокус устойчивый, если $\alpha r / (1+r) > 1$, то фокус неустойчивый. В этом случае в окрестности особой точки возможен предельный цикл. Значение параметра $\alpha r / (1+r) = 1$ является бифуркационным. Оно отделяет область значений параметров системы, при которых в системе возможны только затухающие колебания, от той области, где возможны автоколебания.

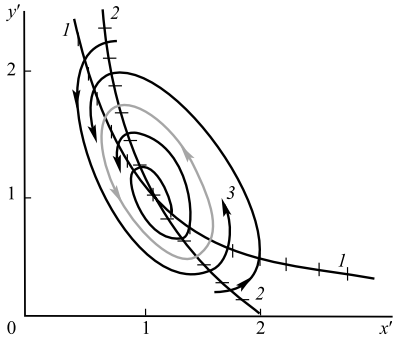


Рис. II.7

Фазовый портрет колебаний в системе гликолиза (по Ю. М. Романовскому, Н. В. Степановой, Д. С. Чернавскому, 1971)

Изоклина вертикальных касательных (кривая 1) представляет собой гиперболу $y' = 1/x'$. Изоклины горизонтальных касательных — гипербола $x' = (1+r)/(1+ry')$ (кривая 2) и ось $y' = 0$. Кривая 3 — предельный цикл.

На рис. II.8 представлены кинетика изменения во времени концентраций переменных x и y и фазовые портреты системы (II.2.7) при различных значениях параметров системы. Когда значения параметров изменяются так, что происходит переход через точку бифуркации ($\alpha r / (1+r) = 1$), то вместо устойчивой особой точки (рис. II.8, а, б) в системе возникает предельный цикл — устойчивый автоколебательный режим (рис. II.8, в, г), которому теперь и передается устойчивость.

Как видно, система (II.2.7) действительно описывает возникновение автоколебаний при определенных значениях параметров. В экспериментальных условиях проще всего изменять скорость подачи субстрата клеткам, т. е. параметр k . При уменьшении k величина α в (II.2.9) будет расти, что должно привести к возникновению автоколебаний (при $\alpha r / (1+r) > 1$). Действительно, замена глюкозы другим сахаром, для которого величина k и скорость подачи субстрата уменьшаются, приводили к появлению автоколебаний. Другой вывод о том, что величины x' (Ф6Ф) и y' (ФДФ) колеблются почти в противофазе, также подтверждается опытными данными. Из математического условия возникновения автоколебаний — наличия нелинейных членов типа xy следует автокаталистический характер превращения Ф6Ф. □

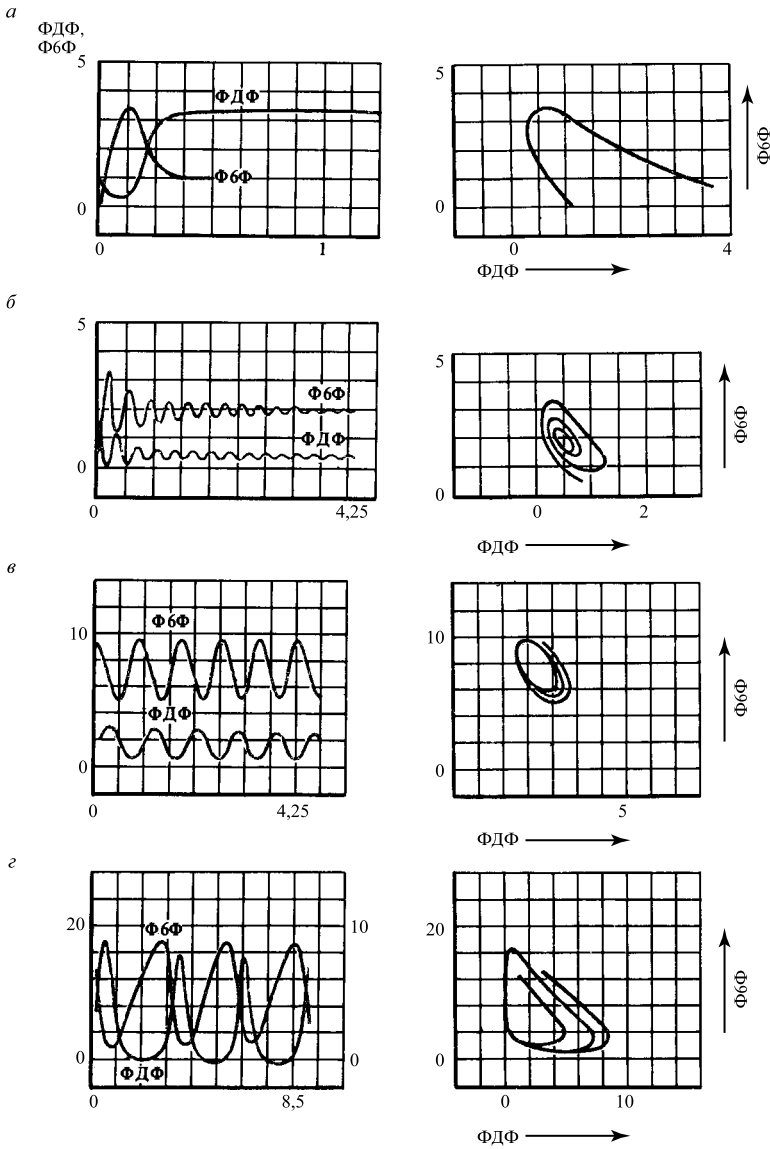


Рис. II.8

Кинетика изменений концентраций $\Phi Д \Phi(y)$ и $\Phi 6 \Phi(x)$, рассчитанная с помощью ЭВМ, и фазовый портрет модели гликолиза при различных значениях констант скоростей (J. J. Higgins, 1967):

a — бесколебательная кинетика, *б* — затухающие колебания, *в* — почти синусоидальные колебания, *г* — нелинейные колебания.

В экспериментах удалось показать, что активация фермента ФФК действительно наблюдается, хотя и не своими непосредственными продуктами. Этот фермент активируется АДФ и АМФ и ингибируется АТФ, т. е. в условиях, когда запасы энергии малы и накапливается АМФ и АДФ. Превращение Ф6Ф сопряжено с фосфорилированием этого соединения за счет фосфатной группы АТФ



в результате чего и образуется продукт A — активатор (АДФ).

В работах Селькова построена модель, где активатором выступает АМФ, образующийся в реакции



Эта модель дает колебания, природа которых носит релаксационный характер (ср. рис. III.13).

§ 3. Иерархия времен в биологических системах

Одна из основных проблем математического моделирования состоит в выборе существенных для описания объекта переменных, которые необходимы и достаточны для построения адекватной математической модели. Именно в этом случае возможно воспроизвести и основные типы динамического поведения сложного объекта и понять принципы его саморегуляции и управления.

Для этого необходимо построить модель явления, содержащую возможно меньшее число переменных и параметров и в то же время правильно отражающую основные свойства явления (например, устойчивость стационарных состояний, колебательность, триггерность, квазистохастические свойства и т. д.). Проблема сокращения исходного числа переменных (упрощение модели) оказывается относительно легко разрешимой в том случае, когда в системе имеет место иерархия времен: совместно протекающие процессы сильно отличаются по своим характерным временам (см. § 1, гл. I). \square

В химической кинетике метод редукции систем дифференциальных уравнений в соответствии с иерархией характерных времен изменения отдельных переменных получил название метода квазистационарных концентраций. Обычно его применяют при исследовании систем химических реакций, промежуточные продукты которых являются частицами с большой реакционной способностью. К таким реакциям относятся в первую очередь все каталитические, а также свободнорадикальные и цепные реакции.

Важной особенностью процессов, идущих с участием активных промежуточных частиц, является установление за малый промежуток времени (в течение которого относительное изменение концентраций исходных веществ невелико) режима, при котором разность скоростей образования v_o и расходования v_p промежуточных соединений становится малой по сравнению с этими скоростями. Это означает, что концентрация промежуточных веществ практически не меняется. Такой режим называется квазистационарным, а отвечающие ему концентрации активных промежуточных частиц — квазистационарными концентрациями. \square

В квазистационарном режиме дифференциальные уравнения для изменений концентраций каждого из промежуточных соединений R_i

$$dR_i/dt = v_o^{(i)} - v_p^{(i)} \quad (i = 1, \dots, l)$$

можно заменить, пренебрегая малой величиной dR_i/dt , алгебраическими:

$$v_o^{(i)} - v_p^{(i)} = 0 \quad (i = 1, \dots, l).$$

Здесь $v_o^{(i)}$ и $v_p^{(i)}$ — функции концентраций исходных веществ и самих активных промежуточных соединений, поэтому из алгебраических уравнений можно выразить l квазистационарных концентраций стабильных химических веществ. По мере расходования этих веществ квазистационарные концентрации промежуточных соединений будут меняться, но если время установления квазистационарного режима мало, он не будет нарушаться на протяжении всего процесса. Конечно, такое рассмотрение неправомерно на начальных стадиях процесса, в течение которых концентрации промежуточных соединений изменяются от нуля до своих квазистационарных значений (период индукции).

Таким образом, для группы быстро изменяющихся переменных можно не записывать дифференциальных уравнений, поскольку они практически мгновенно по сравнению с остальными, более медленными, достигают своих стационарных значений. Тогда для быстрых переменных вместо дифференциальных уравнений, описывающих их поведение во времени, можно записать алгебраические уравнения, определяющие их стационарные значения, которые, в свою очередь, могут быть подставлены в дифференциальные уравнения для медленных переменных уже в качестве параметров. Таким путем осуществляется редукция, т. е. уменьшение числа дифференциальных уравнений полной системы, которая теперь будет включать лишь медленные переменные, зависящие от времени. \square

Рассмотрим в качестве примера некоторый процесс, описываемый системой двух дифференциальных уравнений:

$$dx/dt = \varphi(x, y), \quad dy/dt = G(x, y), \quad (\text{II.3.1})$$

где y — медленная, а x — быстрая переменная. Это означает, что отношение приращений Δy и Δx за короткий промежуток времени Δt много меньше единицы: $\Delta y/\Delta x \ll 1$.

Запишем систему (II.3.1) в более удобном для исследования виде. Воспользуемся тем фактом, что скорость изменения переменной x значительно превосходит скорость изменения переменной y . Это позволяет представить функцию $\varphi(x, y)$ в виде произведения некоей большой величины $A \gg 1$ на функцию $F(x, y)$, соответствующую по порядку величины функции $G(x, y)$.

Итак, первое уравнение системы (II.3.1) преобразовано к виду $dx/dt = AF(x, y)$.

Разделив левую и правую части этого уравнения на A и обозначив $\varepsilon = 1/A$, получим полную систему уравнений, тождественную системе (II.3.1):

$$dy/dt = G(x, y), \quad \varepsilon dx/dt = F(x, y), \quad (\text{II.3.1a})$$

где $\varepsilon \ll 1$. Упростить полную систему (II.3.1) можно, только если характер решения этой системы не изменится при устремлении малого параметра ε к нулю. Тогда можно совершить предельный переход $\varepsilon \rightarrow 0$ и получить из второго дифференциального уравнения системы (II.3.1) алгебраическое. Упрощенная (вырожденная) система имеет вид

$$dy/dt = G(x, y), \quad F(x, y) = 0. \tag{II.3.2}$$

Рассмотрим фазовый портрет полной системы (II.3.1) на рис. II.9. Важнейшей особенностью фазового портрета системы является наличие областей на плоскости xy , резко отличающихся по скоростям изменения в них переменных. Действительно, фазовые траектории в любой точке фазовой плоскости, за исключением

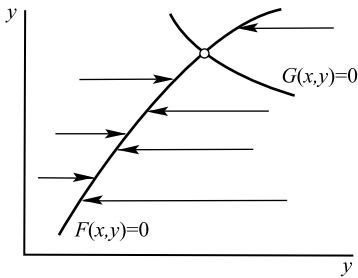


Рис. II.9
Фазовый портрет полной системы (II.3.1)

Характер фазовых траекторий системы определяется расположением главных изоклин системы, описываемых уравнениями: $G(x, y) = 0$ (изоклина горизонтальных касательных) и $F(x, y) = 0$ (изоклина вертикальных касательных). Точка их пересечения — особая точка полной системы, а ее координаты — стационарные значения переменных x, y .

ε -окрестности кривой $F(x, y) = 0$, имеют наклон, тангенс угла которого определяется уравнением

$$\frac{dy}{dx} = \varepsilon \frac{G(x, y)}{F(x, y)} \simeq \varepsilon \ll 1.$$

т. е. расположены почти горизонтально. Это так называемые области быстрых движений, в которых вдоль фазовой траектории y постоянно, а x быстро меняется. Достигнув по одной из таких горизонталей ε -окрестности кривой $F(x, y) = 0$, изображающая точка начнет затем двигаться по этой кривой. Скорость движения по горизонтальным участкам траектории $dx/dt \simeq 1/\varepsilon = A$, т. е. очень велика по сравнению со скоростью движения в ближайшей окрестности кривой $F(x, y) = 0$. Поэтому общее время достижения стационарного состояния x, y , лежащего на кривой $F(x, y) = 0$, определяется характером движения вдоль этой кривой, т. е. фактически зависит от начальных значений медленной переменной y и не зависит от начального значения быстрой переменной x .

Вырожденная система (II.3.2) содержит одно дифференциальное уравнение

$$dy/dt = G(x, y) \tag{II.3.3}$$

и одно алгебраическое

$$F(x, y) = 0, \tag{II.3.4}$$

задающее связь между переменными x и y . Плоскость xy вырожденной системы содержит лишь одну кривую, задаваемую уравнением $F(x, y) = 0$ и, по существу,

отражающую зависимость стационарных значений величины x от параметра y для уравнения (II.3.3).

В вырожденной системе (II.3.2) не отражаются быстрые горизонтальные движения по фазовым траекториям полной системы. Из любой точки, соответствующей начальным условиям x_0, y_0 , изображающая точка системы (II.3.2) скачком ($y = y_0 = \text{const}$, x мгновенно меняется) переходит на кривую $F(x, y) = 0$. Таким образом, кривая стационарных значений переменной x в зависимости от параметра y вырожденной системы совпадает с изоклиной вертикальных касательных полной системы.

Для правомерности замены полной системы уравнений вырожденной необходимо, чтобы независимо от начальных условий изображающая точка полной системы быстро переходила на изоклину вертикальных касательных $F(x, y) = 0$. Это означает, что начальные условия x_0 должны попасть в область влияния особой точки присоединенного уравнения $\epsilon dx/dt = F(x, y)$, поскольку особые точки этого уравнения как раз расположены на кривой $F(x, y) = 0$. Иными словами, необходимо, чтобы решение $x = \bar{x}(y)$ алгебраического уравнения $F(x, y) = 0$ было в то же время устойчивой изолированной особой точкой присоединенного дифференциального уравнения $\epsilon dx/dt = F(x, y)$ при всех значениях y , где y уже играет роль параметра (теорема А. Н. Тихонова, 1952).

⚡ Если система уравнений, описывающая процессы в биологической системе, содержит несколько уравнений с малым параметром перед производной, все эти уравнения, описывающие изменения быстрых переменных, можно заменить алгебраическими, причем, если имеются параметры различной степени малости, редукцию следует производить последовательно.

В уравнениях химической и биологической кинетики роль малых параметров часто играют постоянные времена быстрых процессов различных порядков. В других случаях в качестве малого параметра выступает отношение малых концентраций к большим. Это также соответствует различным скоростям изменения переменных, поскольку скорость изменения большой концентрации, как правило, меньше, чем скорость изменения малой концентрации. Такая ситуация часто возникает при анализе ферментативных процессов (см. гл. III). □

В случае системы уравнений для двух переменных, одна из которых быстрая (II.3.1 а), можно легко сделать вывод о том, какие из точек кривой $F(x, y) = 0$ соответствуют устойчивым решениям $x = \bar{x}(y)$ присоединенного уравнения $\epsilon dx/dt = F(x, y)$, где y — параметр (устойчивость точек этой кривой определяется знаком производной $F'_x(x, y) = 0$, причем те точки кривой $F(x, y) = 0$, в которых $F'_x > 0$, являются неустойчивыми, а те точки, для которых $F'_x < 0$ — устойчивыми). Изображающая точка в зависимости от знака производной $F'_x(x, y)$ будет быстро двигаться либо по направлению к квазистационарной кривой при $F'_x < 0$, либо от нее при $F'_x > 0$. Движение по самой кривой $F(x, y) = 0$ есть медленное движение, и оно происходит в соответствии с уравнением $dy/dt = G(x, y)$. Если $G(x, y) > 0$, то движение происходит вдоль $F(x, y) = 0$ так, что значения y растут, если же $G(x, y) < 0$, то при движении y уменьшается. Рассмотрим систему для случая, когда $F(x, y) = 0$ представляет собой немонотонную кривую.

На рис. П.10 изображена ситуация, когда особая точка полной системы расположена на неустойчивой ветви АВ кривой $F(x, y) = 0$. Если же особая точка полной системы лежит на устойчивой ветви кривой $F(x, y) = 0$, то состояние равновесия устанавливается после одного колебания.

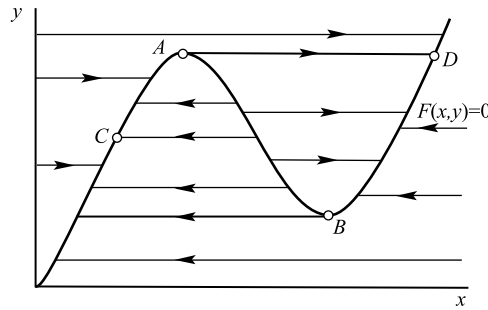


Рис. П.10
Фазовый портрет вырожденной системы (П.3.2)

Особая точка расположена на неустойчивой ветви кривой $F(x, y) = 0$. В точках изменения знака производной $F'_x(x, y)$ происходят скачки (точки A и B). В этих точках сменяется характер устойчивости, так как в соответствии со знаком производной $F'_x(x, y)$ ветви CA и BD устойчивы, а ветвь AB неустойчива. Таким образом, точки A и B являются бифуркационными. В соответствии со знаком $dy/dt = G(x, y)$ изображающая точка системы медленно доходит по ветви CA до точки A. Далее по кривой $F(x, y) = 0$ изображающая точка двигаться не может, так как ветвь AB неустойчива. Поэтому система быстро переходит по горизонтальной изоклине AD на устойчивую ветвь кривой $F(x, y) = 0$. Однако на этой ветви в соответствии со знаком $dy/dt = G(x, y) \leq 0$ движение происходит вниз в направлении точки B, которая, так же как и точка A, является бифуркационной. Далее снова следует быстрый горизонтальный скачок BC. Затем точка движется по ветви CA. Таким образом, система совершает разрывные автоколебания по замкнутой траектории — разрывному предельному циклу AD BC.

В общем случае поведение системы зависит от ее структуры и характера протекающих в ней процессов, т. е. от вида полной системы уравнений модели, в особенности от расположения особых точек, и требует в каждом конкретном случае специального исследования.

Так, в системе (П.3.2) переменную y можно рассматривать как управляющий параметр. В этом смысле рассмотренная система аналогична системе (I.2.5) (α — параметр):

$$dx/dt = f(x, \alpha). \tag{П.3.5}$$

В этой системе не задано в явном виде изменение во времени величины α , в результате которого, собственно, и происходит движение по кривой стационарных состояний $\bar{x} = \bar{x}(\alpha)$. Для полного описания этого движения необходимо задать дополнительное уравнение вида

$$d\alpha/dt = \varphi(\alpha, x), \tag{П.3.6}$$

описывающее изменение α во времени за счет неких сил, внешних по отношению к переменной x .

Уравнения (II.3.5), (II.3.6) образуют вместе систему двух уравнений с двумя неизвестными x, α :

$$dx/dt = f(x, \alpha), \quad d\alpha/dt = \varphi(x, \alpha). \quad (\text{II.3.7})$$

Очевидно, скорость изменения α во времени в уравнении (II.3.6) должна быть значительно меньше скорости изменения x , т. е.

$$\varphi(\alpha, x) \ll f(x, \alpha). \quad (\text{II.3.8})$$

Именно при выполнении условия (II.3.8) можно считать α постоянным параметром в уравнении (II.3.5). Действительно, при этом α не успевает сколько-нибудь существенно измениться за время изменения переменной x . В то же время стационарные состояния в системе (II.3.7) по концентрациям x будут каждый раз устанавливаться заново по мере постепенного изменения α . Нетрудно видеть, что для такой системы x играет роль быстрого, α — медленного переменного. Соответствующая вырожденная система имеет вид

$$f(x, \alpha) = 0, \quad d\alpha/dt = \varphi(\alpha, x). \quad \square \quad (\text{II.3.9})$$

Подробный пример, иллюстрирующий применение теоремы Тихонова при расщеплении переменных биологической системы на быстрые и медленные, разобран в гл. III.

§ 4. Стохастические модели взаимодействия

Роль случайностей в разных явлениях различна. В некоторых явлениях случайные отклонения от закономерностей настолько малы, что их можно не учитывать. Однако существуют такие явления, в которых невозможно подметить никаких закономерностей и случайность играет основную роль. Примером такого явления может служить движение малой частицы твердого вещества, взвешенной в жидкости, так называемое броуновское движение. Под действием толчков молекул жидкости частица движется совершенно беспорядочно, без всякой видимой закономерности. При движении индивидуальной частицы сама случайность является закономерностью. Однако если броуновских частиц много, их концентрация в пространстве меняется, подчиняясь определенным закономерностям, происходит диффузия таких частиц из области высоких концентраций в область более низких концентраций. Этот процесс диффузии в некотором приближении можно описывать детерминированной моделью. В детерминированных моделях значение переменных можно точно предсказать.

При исследовании многих процессов в физике, химии, биологии было замечено: в ряде случаев свойством воспроизводимости обладают не сами числовые значения какой-либо переменной, а их распределения — частоты, с которыми значение этой переменной принадлежит тому или иному интервалу на числовой прямой. В таких случаях состояние системы можно описывать распределением вероятностей, а эволюцию системы во времени — эволюцией распределений. Соответствующие модели являются стохастическими.

∎ В биологии большинство процессов является, по существу, случайными, начиная от процессов поглощения и испускания квантов света оптически активными биомакромолекулами или процессов биохимических реакций и кончая процессами размножения организмов. Поэтому следует в моделях рассматривать распределение вероятности поглощения или испускания квантов света или распределение вероятностей рождения особей. Однако математический аппарат вероятностных распределений гораздо более громоздок и менее нагляден, чем аппарат детерминистических моделей, который был использован до сих пор. При изучении каждой конкретной системы встает вопрос о ее статистических свойствах и правомерности детерминированного описания системы. При этом важно, какие задачи ставятся в процессе исследования. Для изучения некоторых свойств системы достаточно описывать ее как детерминированную, другие свойства могут быть установлены только при вероятностном описании. □

В настоящем параграфе будет рассмотрено несколько простых стохастических моделей и на их примере пояснено, к каким новым эффектам приводит вероятностное рассмотрение и когда можно ограничиться детерминированными моделями, описывающими эволюцию средних значений переменных.

Прежде всего рассмотрим вероятностную модель простейшей бимолекулярной реакции. Пусть в растворе содержатся молекулы двух видов A и B и их столкновение приводит к образованию новой молекулы C :



В начальный момент при $t = 0$ было N_1 молекул вида A , N_2 — молекул вида B , а молекул вида C не было. Обозначим x_t число молекул вида C в момент t . Если на образование одной молекулы C идет одна молекула вида A и одна молекула вида B , то молекул A в момент t будет $N_1 - x_t$, а молекул вида B будет $N_2 - x_t$.

Через $p_k(t) = p\{x(t) = k\}$ обозначим вероятность того, что в момент t существует k молекул вида C , где $k = 0, 1, 2, \dots, N_3$. Так как молекул вида C не может быть образовано больше, чем минимальное из количеств молекул A и B , то

$$N_3 = \min(N_1, N_2).$$

Пусть вероятность столкновения двух фиксированных молекул видов A и B за малый интервал времени Δt равна λ . Коэффициент λ определяется условиями, в которых происходит реакция (температура, pH, концентрация молекул и т. д.).

Предположим, что вероятность того, что за время Δt произойдет встреча между молекулами видов A и B , пропорциональна числу различных пар. Будем считать, что если к моменту t уже образовалось x_t молекул вида C , т. е. израсходовалось по x_t молекул видов A и B , то в момент t число реакционно-способных оставшихся пар равно $(N_1 - x_t)(N_2 - x_t)$.

Составим дифференциальные уравнения для функций $p_k(t)$, ($k = 0, 1, \dots, N_3$) вероятностей того, что в момент времени t будет иметься в наличии нуль, одна, две и т. д. молекул вида C .

Вероятность $P_0(t + \Delta t)$ того, что к моменту $t + \Delta t$ будет 0 молекул вида C , т. е. продукты реакции отсутствуют, равна вероятности того, что в момент t было 0 молекул вида C и за время $(t, t + \Delta t)$ ни одной новой молекулы не образовалось. Если первое событие, относящееся к поведению процесса до момента t , и

второе, относящееся к поведению процесса после момента t , независимые, то вероятность $p_0(t + \Delta t)$ равна произведению вероятностей $p_0(t)$ и $p_0(\Delta t)$, т. е. $p_0(t + \Delta t) = p_0(t)p_0(\Delta t)$.

Мы предположили, что к моменту t ни одна из молекул типов A и B не была израсходована. Следовательно, к моменту t имеется N_1 молекул типа A и N_2 молекул типа B . Вероятность столкновения двух молекул типов A и B за время Δt равна λ . Тогда общая вероятность образования хотя бы одной молекулы типа C за время Δt равна $N_1 N_2 \lambda \Delta t$. Вероятность того, что за время Δt не образуется ни одной молекулы типа C , равна $1 - N_1 N_2 \lambda \Delta t$. Таким образом,

$$p_0(t + \Delta t) = p_0(t)(1 - \lambda N_1 N_2 \Delta t).$$

Перенесем $p_0(t)$ в левую часть равенства. Отсюда, разделив обе части на Δt и переходя к пределу при $\Delta t \rightarrow 0$, приходим к дифференциальному уравнению

$$dp_0(t)/dt = -\lambda N_1 N_2 p(t), \quad (\text{II.4.1})$$

к которому следует присоединить начальное условие

$$p_0(0) = 1. \quad (\text{II.4.2})$$

Составим теперь уравнение для $p_k(t)$ при $k > 0$, когда появляются продукты реакции. Чтобы в момент $(t + \Delta t)$ было k молекул вида C , нужно, чтобы к моменту t было k молекул и за время $(t, t + \Delta t)$ ни одной новой молекулы типа C не образовалось, или чтобы в момент t молекул C было $k - 1$, но за время $(t, t + \Delta t)$ образовалась еще одна. Остальные варианты, когда одновременно образуется сразу несколько молекул, имеют вероятность, практически равную нулю при $\Delta t \rightarrow 0$.

Повторяя рассуждения, аналогичные проведенным при получении формулы для вероятности $p_0(t + \Delta t)$, получим соотношение

$$p_k(t + \Delta t) = [1 - \lambda(N_1 - k)(N_2 - k)\Delta t]p_k(t) + \lambda(N_1 - k + 1)(N_2 - k + 1)\Delta t p_{k-1}(t),$$

которое приводит к дифференциальному уравнению

$$dp_k(t)/dt = \lambda(N_1 - k + 1)(N_2 - k + 1)p_{k-1}(t) - \lambda(N_1 - k)(N_2 - k)p_k(t); \quad (k = 1, 2, \dots, N_3), \quad (\text{II.4.3})$$

к которому нужно присоединить начальное условие

$$p_k(0) = 0 \text{ при } k > 0 \quad (\text{II.4.4})$$

Таким образом, получаем систему (II.4.1), (II.4.3) из $N_3 + 1$ уравнений. Эта система имеет простую структуру. Первое уравнение содержит только неизвестную функцию $p_0(t)$, второе — только $p_1(t)$ и $p_0(t)$, k -тое — только $p_k(t)$ и $p_{k-1}(t)$. Это так называемая система зацепляющихся уравнений; можно получить аналитическое решение этой системы. Решение линейного дифференциального уравнения (II.4.1) с начальным условием (II.4.2) дает

$$p_0(t) = e^{-\lambda N_1 N_2 t}.$$

После того как $p_0(t)$ стало известно, из уравнений (II.4.3) при $k = 1$ находим $p_1(t)$, затем из (II.4.3) при $k = 2$ находим $p_2(t)$ и т. д. Последовательно можно найти решения для всех $p_k(t)$ при $k = 0, 1, 2, \dots, N_3$. Таким путем можно убедиться, что $p_k(t)$ имеет вид линейной комбинации экспонент:

$$p_k(t) = \sum_{i=0}^k a_i e^{-\lambda h(i)t}, \quad (\text{II.4.5})$$

где $h(i) = (N_1 - i)(N_2 - i)$, а коэффициенты a_i , задаются формулами

$$a_i = \prod_{\substack{j=i \\ 0 \leq j \leq k}} (h(j) - h(i))^{-1} \prod_{j=0}^{k-1} k(j).$$

Здесь \prod — знак произведения.

По определению среднего, среднее число молекул вида C , присутствующих в момент t в растворе, задается формулой

$$m(t) = Mx(t) = \sum_{k=0}^{N_3} k p_k(t).$$

Здесь M — знак математического ожидания. Из анализа распределения (II.4.5) можно заключить, что при больших значениях N_3 математическое ожидание величины $m(t)$ имеет порядок N_3 . Среднеквадратичное отклонение (т. е. корень квадратный из дисперсии) $x(t)$ от $m(t)$ имеет порядок $\sqrt{N_3}$.

Из уравнений (II.4.1), (II.4.3) можно вывести дифференциальное уравнение для $m(t)$:

$$dm(t)/dt = \lambda(N_1 - m(t))(N_2 - m(t)) + Dx(t), \quad (\text{II.4.6})$$

где $Dx(t)$ — дисперсия величины $x(t)$. При больших N_3 последним слагаемым в (II.4.6) можно пренебречь и для $m(t)$ получим уравнение

$$dm(t)/dt = \lambda(N_1 - m(t))(N_2 - m(t)), \quad m(0) = 0. \quad (\text{II.4.7})$$

Это уравнение представляет собой закон действующих масс, который строго справедлив для идеальных систем (идеальные газы, разбавленные растворы).

Этот закон верен лишь приближенно, когда число молекул велико. В задачах, связанных с поведением небольших количеств взаимодействующих объектов, нужно вместо закона действующих масс использовать модель (II.4.1), (II.4.3). Уравнения типа (II.4.1), (II.4.3) можно написать и исследовать в случае многостадийных реакций с учетом обратных процессов, при моделировании цепных реакций и в ряде других случаев.

▽ Следует сделать еще одно важное замечание. Закон действующих масс мы получили в предположении, что N_3 велико и что вероятность встречи двух молекул A и B пропорциональна произведению $N_1 N_2$. Так будет, если молекулы

свободно перемещаются в растворе. Но если они включены в сколько-нибудь жесткие комплексы, это уже не так. Вероятности перехода в рассматриваемой системе будут иметь уже иную структуру. Подобные соображения играют важную роль, например, при моделировании переноса заряда при фотосинтезе, где переносчики, во всяком случае часть из них, входят в сложные мультиферментные комплексы. \square

Приведем еще один пример, показывающий, как реальный процесс может отличаться от модели, основанной на динамике средних значений. Пусть имеется некоторый вид бактерий, которые делятся через определенные промежутки времени. Выберем временной масштаб так, чтобы деления происходили синхронно в «целые» моменты времени: $t = 0, 1, 2, \dots$. Предположим, что каждая особь может погибнуть через единицу времени с вероятностью p_0 и с вероятностью p_k ($k = 1, 2, 3, \dots$) превратиться через единицу времени в k особей: $\sum_{k=0} p_k = 1$. Пусть отдельные бактерии делятся независимо от своих предков и от бактерий своего поколения.

Обозначим μ среднее число потомков у одной особи:

$$\mu = \sum_k p_k k.$$

Очевидно, что если в момент $t = 0$ была только одна бактерия, то к моменту t будет в среднем μ^t бактерий. Если $\mu > 1$, то среднее число бактерий со временем экспоненциально быстро растет. Тем не менее существует ненулевая вероятность p_0 того, что в момент $t = 1$ (а стало быть, и далее) не будет ни одной бактерии. Вероятность гибели к моменту времени $t = 2$ еще больше:

$$p_0 + \sum_{k=1} p_k p_0^k.$$

К моменту $t = 3$ эта вероятность еще возрастает. Вообще можно доказать, что вероятность вымирания на каком-либо шагу p вычисляется как наименьший корень уравнения $f(z) = z$, где $f(z) = \sum p_k z^k$. Эта вероятность даже при $\mu > 1$ может быть как угодно близка к 1. Таким образом, хотя среднее число особей растет экспоненциально быстро, процесс может с большой вероятностью выродиться. Этот эффект нельзя заметить на моделях, отражающих динамику средних значений, здесь необходима вероятностная модель.

∇ Целый ряд биологических объектов хорошо описывается с помощью марковских процессов с конечным или счетным множеством состояний. К этому классу случайных процессов, в частности, относятся процессы, возникающие в двух предыдущих примерах. Напомним основные понятия, связанные с такими процессами. \square

Пусть система может находиться в одном из N состояний l_1, \dots, l_N . Если в момент $t \geq 0$ система находится в состоянии l_1 , то она проведет в нем еще некоторое случайное время τ_i большее заданного периода времени S , с вероятностью $p\{\tau_i > S\} = e^{-\lambda_i S}$, где λ_i — положительная константа. По определению, при $S = 0$ $p\{\tau_i > 0\} = S$. Затем система совершит переход в одно из состояний, отличных от l_i . При этом скачок из l_i в l_j , $i \neq j$, произойдет с вероятностью q_{ij} , независимо от того, что происходило с системой до момента перехода $\sum_{i \neq j} q_{ij} = 1$. В этом и заключается

марковский характер процесса. Числа λ_i и q_{ij} , ($i, j = 1, \dots, N$) полностью определяют вероятностные закономерности эволюции данной системы. Как было показано, числа q_{ij} имеют смысл вероятностей того, что при выходе из i -го состояния система сразу перейдет в состояние j . Вычисляя среднее значение $M\tau_i$, получим

$$M\tau_i = \int_0^{\infty} t e^{-\lambda t} \lambda dt = \lambda_i^{-1}$$

так что величина, обратная λ_i представляет собой среднее время, проведенное системой в l_i , до первого выхода из этого состояния.

Обозначим $p_{ij}(t)$ вероятность того, что система, находившаяся в какой-то момент в состоянии l_i , через время t будет находиться в l_j . Числа $p_{ij}(t)$ называются вероятностями перехода за время t . Как функции от t вероятности перехода удовлетворяют дифференциальным уравнениям, называемым уравнениями Колмогорова. Частный случай таких уравнений будет рассмотрен в следующем параграфе при изучении вероятностной модели переноса электрона в мультиферментном комплексе. \square

Пусть $r_k(t)$ — вероятность нахождения системы в состоянии k в момент t . Принимая во внимание, что переходы в системе носят марковский характер, можно считать, что вероятность нахождения системы в состоянии k в момент $(t + \Delta t)$ выразится как сумма произведений вероятностей нахождения системы в каждом из состояний l ($l = 1, 2, \dots, N$) на вероятности переходов из этих состояний в k -е состояние $p_{ik}(\Delta t)$ за время Δt .

$$r_k(t + \Delta t) = \sum_{l=1}^N r_l(t) p_{lk}(\Delta t) \quad (k = 1, 2, \dots, N). \quad (\text{II.4.8})$$

Из (II.4.8) вытекает дифференциальное уравнение для $r_k(t)$:

$$dr_k(t)/dt = \sum p_{lk} r_l(t), \quad \text{где } p_{lk} = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} p_{lk}(\Delta t). \quad (\text{II.4.9})$$

Это уравнение полностью определяет эволюцию распределений вероятностей состояний системы. В частности, из уравнений (II.4.9) следует, что все стационарные, т. е. неизменные во времени распределения $\bar{r} = (\bar{r}_1, \bar{r}_2, \dots, \bar{r}_N)$, удовлетворяют системе алгебраических уравнений

$$\sum_{l=1}^N p_{lk} \bar{r}_l = 0. \quad \square$$

Таких стационарных распределений в системе может быть несколько, но если переходы между состояниями достаточно интенсивны, то стационарное распределение единственно. Более того, для марковских процессов в этом случае $r(t)$ при $t \rightarrow \infty$ сходится к единственному стационарному распределению.

Таким образом, через большое время функционирования в системе устанавливается распределение по состояниям, не зависящее от начальных условий. Это и

позволяет характеризовать системы, в которых происходят марковские процессы, определенным распределением вероятностей состояний. Уравнения (II.4.9) дают возможность проследить, как происходит установление такого стационарного распределения (уравнения (II.4.7) для бимолекулярной химической реакции как раз и являются уравнениями (II.4.9) для марковского процесса, описывающего эту реакцию).

При описании динамики биологических систем встречаются и другие классы случайных процессов. Важную роль, например, играют процессы диффузии. Эти процессы будут описаны в гл. IV. В ряде областей, особенно в физиологии и экологии, важную роль играют стационарные случайные процессы, характеристики которых изучают методами математической статистики.