

*Задачи нормализации энергетического обмена клетки и минимизации системных рисков, обусловленных дефицитом энергии, исследованы с помощью методов теории катастроф, бифуркаций, хаоса и оптимального управления. Определены условия возникновения метастабильного хаоса в энергетической системе клетки.*

© К.Л. Атоев, 2006

УДК КП 658.012.011.56

К.Л. АТОЕВ

## ОПТИМАЛЬНОЕ УПРАВЛЕНИЕ НОРМАЛИЗАЦИЕЙ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО БАЛАНСА КЛЕТКИ

**Введение.** Современная биофизика рассматривает клетку как самоорганизующуюся, открытую, нелинейную, потенциальную, диссипативную систему сетевого типа, находящуюся вблизи неустойчивого стационарного состояния вдали от равновесия, когда любая флуктуация может привести к непредсказуемому будущему [1]. Общей чертой таких систем является сильная протяженность причинно-следственных связей и высокая чувствительность к начальным данным, что приводит к существенному сужению для них горизонта прогнозирования.

Резкое возрастание размерностей моделей по мере роста их детализации также ограничивает эффективность моделирования. Выход из создавшегося тупика связан с возможностью снижения размерности в том случае, когда система находится в области параметров, характеризуемой появлением внезапных скачкообразных изменений или фазовых трансформаций. Поведение системы при этом определяется гладкими изменениями ограниченного количества ее параметров порядка, что и позволяет существенно понижать размерность.

Цель настоящей работы – построение методологии оценки риска необратимых изменений в клетке, управление процессом восстановления энергии и исследование условий возникновения метастабильного хаоса на субклеточном уровне и влияния вызванных им флуктуаций на развитие патологии.

**Модель оценки резервных возможностей энергетики клетки.** Будем считать, что клетка удовлетворяет всем свойствам потенциальных систем и описывается некоторой потенциальной функцией  $U(X)$  переменной  $X$ . Эта функция имеет стационарные состояния, некоторые из которых устойчивые, а некоторые – неустойчивые. Изменение характера устойчивости стационарных состояний системы является функцией параметров управления  $A$ . Эти параметры управляют как движением текущего положения системы на поверхности  $U$ , так и трансформируют саму поверхность.

Пусть  $X$  – уровень эффективности функционирования клетки. Предположим, что потенциальная функция  $U(X, A)$  имеет три устойчивых стационарных состояния. Первое  $X_1$  характеризует норму. Уровень эффективности в этом состоянии максимальный. Второе  $X_2$  характеризует предпатологическое состояние со средним уровнем эффективности (резервы организма и его адаптивность снижаются, но еще не достигли критического уровня, отделяющего нормальное функционирование от патологического). Третье  $X_3$  характеризует неэффективное функционирование (патология).

Оценка риска внезапного перехода из одного стационарного состояния в другое проведена на основе теории катастроф, позволяющей расчет бифуркационных кривых и поверхностей параметров управления. Риск оценивается по степени приближенности параметров управления к их бифуркационным значениям, при достижении которых происходит перевод системы из одного стационарного состояния в другое [2]. Основное преимущество этого подхода заключается в определении риска как функции динамических переменных исследуемой системы. Он также позволяет идентифицировать слабое звено системы.

Для разработки модели оценки резервных возможностей энергетики клетки введем следующие постулаты.

1. Состояние энергетической системы определяется сложными взаимоотношениями различных звеньев “метаболического квадрата” (МК), ответственного за регуляцию процессов синтеза и расхода энергии в клетке [3]. МК включает в себя гликолиз, цикл трикарбоновых кислот, креатинфосфокиназный “челнок” и системы АТФ-азной активности. Нарушение баланса внутри МК ведет к переходу от нормы к патологии.

2. Эффективность функционирования энергетической системы, зависящей от степени сбалансированности процессов в МК, будем исследовать с помощью универсальной деформации теории катастроф - “бабочки”:

$$dX / dt = -\partial U(X, \bar{A}) / \partial X = X^5 + A_1 X^3 + A_2 X^3 + A_3 X^2 + A_4. \quad (1)$$

Здесь  $A$  – пространство управления:  $A_i$  ( $i = \overline{1, 4}$ ) – параметры управления, характеризующие различные аспекты функционирования энергетической системы клетки ( $i=1$  – индекс АТФ-азной активности, определяемый интенсивностью расхода энергии в клетке;  $i=2$  – индекс регуляции гликолиза, определяемый уровнями его интермедиатов, макроэргов, констант и т.д.;  $i=3$  – индекс регуля-

ции окислительного фосфорилирования, определяемый уровнями интермедиатов цикла трикарбоновых кислот (ЦТК), энергетических субстратов и ферментов, обеспечивающих транспорт макроэргов и кислорода, активностью митохондрий и т.д.;  $i=4$  – индекс регуляции креатинфосфокиназного “челнока”, определяемый активностью АТФ-АДФ транслоказы и других ферментов, ответственных за транспорт энергии от мест синтеза к местам утилизации, констант скоростей соответствующих реакций и т.д.).

3. Оценка риска перехода системы из одного стационарного состояния в другое проводится с помощью следующей методологии [2]: 1) значения параметров вводятся в модель из доступных баз данных; 2) индексы  $A_i$ , а также динамика их изменения рассчитываются посредством разработанных математических моделей; 3) бифуркационные значения параметров, при которых меняется количество стационарных состояний системы и число вещественных корней полинома (1), рассчитываются на основании введенных данных; 4) резервные способности каждого из компонентов МК оцениваются по степени удаленности индексов от их бифуркационных значений.

Сдвиги в указанных звеньях энергетики клетки изменяют индексы  $A_i$ . Это может вызывать переход от нормы к предпатологии или патологии. С помощью предложенного математического метода рассчитываются бифуркационные значения указанных индексов. Достижение этих критических значений резко увеличивает вероятность перехода системы из одного функционального состояния в другое. Таким образом, для данного состояния энергетической системы можно определить области значений функциональных параметров, которые соответствуют норме, предпатологии и патологии.

Ранжирование индексов по степени их приближенности к бифуркационным значениям позволяет определить слабые звенья системы, воздействие на которые приводит к нарушению энергетического баланса в первую очередь. Для каждой популяции клеток в результате такого ранжирования выявляется круг основных угроз и совокупность управленческих воздействий (терапия), способных нормализовать состояние энергетической системы.

На основании проведенных расчетов с помощью методов теории оптимального управления рассчитывается динамика управлений, минимизирующих риск негативных последствий, обусловленных возникновением энергетического дефицита в клетке. При более детализированном исследовании параметры  $A_i$  также могут быть рассмотрены как  $n$ -мерные функции  $A_i(F_1, \dots, F_j)$  ( $j = \overline{1, n}$ ), являющиеся аргументами некоторых потенциальных функций  $U_{A_i}$  [2]. Переменные  $F_j$  более детально описывают каждый из индексов. Такой итеративный процесс ведет к следующему подуровню бифуркационных множеств, определяемых выражением

$$dA_i / dt = -\partial U_{A_i} / \partial A_i,$$

$$A_i^m + B_{i1} A_i^{m-2} + \dots + B_{i(m-3)} A_i^2 + B_{i(m-2)} A_i + B_{i(m-1)} = 0.$$

Таким образом, строится своеобразная “фрактальная пирамида” бифуркационных множеств, на основе которой вычисляется иерархическая матрица вероятности переходов энергетической системы с одного подуровня рисков патологических изменений на другой. На рис.1 представлен временной срез, полученный в результате модельного исследования механизмов перераспределения нагрузки между различными группами клеток, в зависимости от степени истощения их энергетических резервов: справа представлена популяция клеток, динамично изменяющаяся окраска которых отражает степень приближения параметров энергетической системы к их критическим значениям.

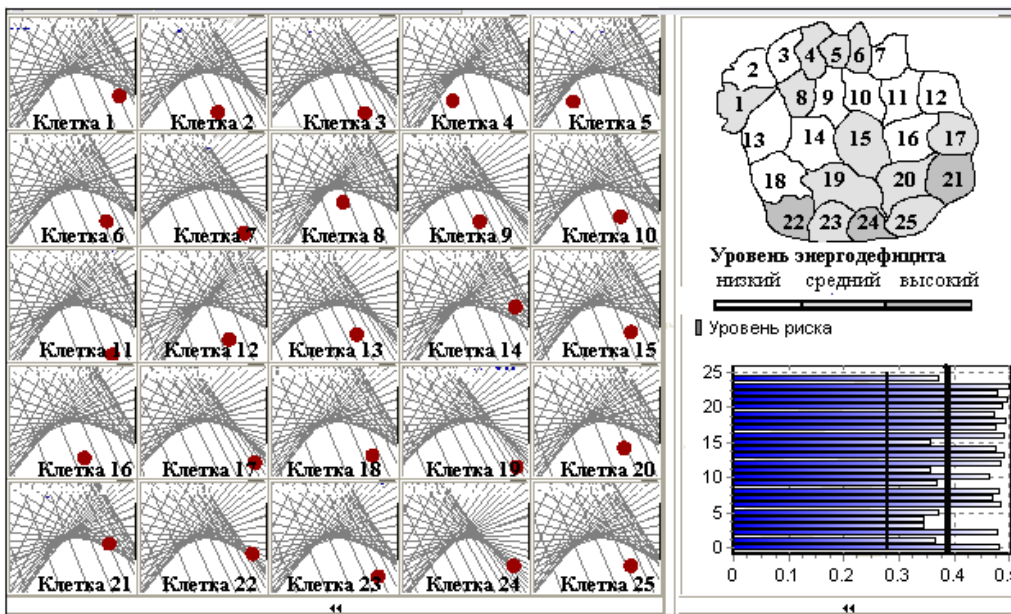


РИС. 1. Временной срез фазовых портретов популяции клеток

Тонкая вертикаль на распределении интегральных показателей энергетической уязвимости клеток разделяет клетки, соответствующие норме и предпатологии. Жирная вертикаль отделяет клетки, соответствующие предпатологии и патологии. Слева показаны проекции на плоскость  $A_3A_4$  бифуркационных поверхностей для каждой из клеток, разделяющие области параметров с разными эффективностями функционирования системы энергообеспечения клетки. Темный кружок соответствует текущему состоянию клетки.

**Метастабильный хаос в энергетической системе клетки.** Согласно И.Пригожину [1], диссипативные структуры не только поддерживают себя в устойчивом состоянии вдали от равновесия, но могут и эволюционировать. Когда поток энергии и вещества через них возрастает, они могут проходить через но-

вые нестабильности и трансформируют себя в новые структуры повышенной сложности. Вот почему организм, как отметил Ф.Капра [4], следует рассматривать как гигантскую паутину жизни, которая состоит из фрактальных сетей.

Анализ преобразования энергии в клетке показал следующее. Если диссипативные структуры получают энергию извне, то неустойчивость и скачки к новым формам организации являются результатом флуктуаций, усиленных контурами положительных обратных связей [2, 4]. Рассмотрим более детально эти контуры, для исследования возможных механизмов хаотического поведения, возникающего в системе преобразования энергии в клетке.

На основе экспериментальных исследований клеточной энергетики [3] сделаны следующие предположения: 1) окислительное фосфорилирование в митохондриях играет центральную роль в энергетическом обеспечении различных клеточных функций: активного транспорта ионов, клеточного деления, мышечного сокращения, синтеза белков и т.д.; 2) организм создает определенный “спрос” на деятельность различных физиологических систем, клеточных и субклеточных сетей; 3) часть энергии вырабатываемой клетками тратится на поддержание их внутренней структуры, т.е. на осуществление внутренней функции, другая часть – на внешние функции, определяемые “спросом” организма; 4) эти “спросы” зависят от различных факторов: текущего состояния физиологических систем, нагрузки, воздействия внешней среды, гормонального фона, эффективности регуляторных механизмов и т.д.; 5) текущее состояние  $i$ -й регуляторной системы характеризуется уровнем ее внешней функции, что определяет “предложение” на “спрос” организма.

Пусть  $b_{1i}(t)$  – текущий “спрос” на деятельность  $i$ -й регуляторной системы, нормированный на единицу системы энергетического синтеза, в качестве которой будем рассматривать митохондрию ( $Y_i$ ), а  $b_{2i}(t)$  – уровень “предложения”, нормированный на единицу измерения функции  $i$ -й регуляторной системы  $X_i$  (сократимость для мышц, скорость фильтрации для почек, и т.д.). Тогда  $b_{1i}(t)Y_i$  и  $b_{2i}(t)X_i$  характеризуют соответственно общий “спрос” на деятельность  $i$ -й системы и общее “предложение” на поддержание внешней функции, определяемое возможностями митохондрий.

Пусть скорость изменений “предложения” внешней функции пропорциональна избытку “спроса” организма над “предложением”. Тогда имеем следующее уравнение для динамики “предложения”:

$$dX_i / dt = a_i(t)[b_{1i}(t)Y_i - b_{2i}(t)X_i], \quad (2)$$

где  $a_i(t)$  – параметр, характеризующий адаптационные возможности.

Существуют клеточные механизмы, приводящие при избыточном “спросе” к изменениям в структурах клетки (в процессах биосинтеза, перераспределения энергетических и ионных потоков и др.), что вовлекает в энергосинтез новые митохондрии. Будем полагать, что чем больше  $X_i$ , тем большее количество митохондрий  $Y_i$  вовлечено в процесс. Пусть  $c_{1i}(t)$  – “спрос” на увеличение числа

митохондрий, нормированный на единицу  $X_i$ , а  $c_{2i}(t)$  – доля  $Y_i$ , вовлеченных в обеспечение  $X_i$ . Тогда  $c_{1i}(t)X_i$  и  $c_{2i}(t)Y_i$  соответственно характеризуют общие “спрос” и “предложение” для митохондрий.

Пусть скорость изменения числа митохондрий будет пропорциональна избытку “спроса” энергии над ее “предложением”. Тогда имеем следующее уравнение, описывающее динамику числа митохондрий, вовлеченных в синтез энергии:

$$dY_i / dt = a_{2i}(t)[c_{1i}(t)X_i - c_{2i}(t)Y_i], \quad (3)$$

где  $a_{2i}(t)$  имеет тот же смысл, что  $a_{1i}(t)$ .

Уравнение (3) не учитывает, что число  $Y_i$  не может неограниченно расти, поскольку существуют определенные биологические ограничители, тормозящие этот рост (например, конкуренция за использование субстратов). Кроме того, необходимо учесть, что часть энергии расходуется на выполнение внутренних функций клеток, а также устранение или компенсацию различных патологических нарушений. Это уменьшает “спрос” на величину, пропорциональную уровню патологических нарушений ( $Z_i$ ), поэтому уравнение (3), описывающее изменение числа митохондрий, трансформируется к виду (4)

$$dY_i / dt = a_{2i}(t)[c_{1i}(t)X_i - c_{2i}(t)Y_i - c_{3i}(t)X_iZ_i], \quad (4)$$

где  $c_{3i}(t)$  – “спрос” на митохондрии, обусловленный обеспечением внутренних функций клетки, который нормирован на единицы внешней функции и возникающих нарушений.

Будем считать, что рост числа нарушений пропорционален уровню нагрузки на структуры, обеспечивающие внешнюю функцию  $X_i$ . Эта нагрузка зависит от величины  $X_i$  и числа  $Y_i$ , вовлеченных в процесс синтеза энергии. Существуют регуляторные (адаптационные) механизмы, которые в определенных пределах способны устранять возникающие нарушения, активируясь при их возникновении и накоплении [3].

Пусть  $d_{1i}(t)$  и  $d_{2i}(t)$  – соответственно коэффициенты пропорциональности. Тогда скорость роста нарушений будет описываться следующим уравнением:

$$dZ_i / dt = [d_{1i}(t)X_iY_i - d_{2i}(t)Z_i]. \quad (5)$$

Рассмотрим одну изолированную клетку, которая имеет одну внешнюю функцию. Пусть все модельные коэффициенты не зависят от времени. Введем следующие обозначения:

$$t^* = a_2 c_2 t, \quad \sigma = (a_1 b_2) / (a_2 c_2), \quad r = (b_1 c_1) / (b_2 c_2), \quad b = d_2 / (a_2 c_2),$$

$$x = d_1 X (c_3 / d_1)^{1/2} / (a_2 c_2), \quad y = d_1 b_1 Y (c_3 / d_1)^{1/2} / (b_2 a_2 c_2), \quad z = (b_1 c_3 Z) / (b_2 a_2 c_2).$$

В этом случае система (2) – (5) трансформируется к виду

$$dx / dt^* = \sigma(y - x), \quad dy / dt^* = rx - y - xz, \quad dz / dt^* = xy - bz. \quad (6)$$

Согласно работе Лоренца [5] в системе (6) возникают странные аттракторы (поддерживаемые хаотические режимы). Таким образом, взаимосвязь между внешней функцией клетки, клеточной энергетикой и клеточными нарушениями может описываться моделью метастабильного хаоса Лоренца. Переход от стабильности к нестабильности энергетических потоков аналогичен переходу от ламинарного потока к турбулентному. В случае, если параметры системы близки к своим бифуркационным значениям, любая флуктуация может привести к непредсказуемому будущему. Бесконечно близкие друг к другу траектории с течением времени начинают существенно расходиться, переводя систему в совершенно непредвиденную область значений переменных. На рис.2 показаны проекции фазовых портретов системы (6) на плоскости  $xz$  и  $yz$ .

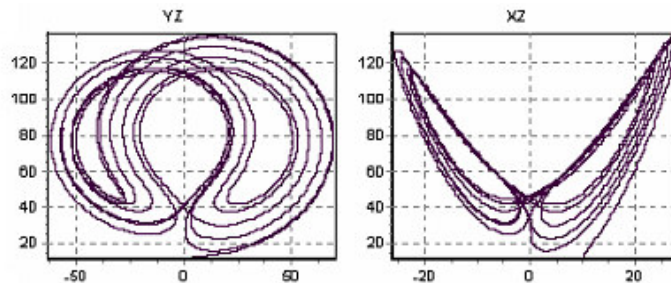


РИС. 2. Фазовый портрет системы (6)

Среди параметров, входящих в уравнения (2) – (5) и определяющих  $\sigma$ ,  $r$ ,  $b$ , изменение которых имеет принципиальное значение для возникновения турбулентности в (6), выделим  $c_1(t)$  и  $c_2(t)$ . Их изменения во многом определяют соотношение энергетического “спроса” и “предложения” в клетке, т.е. уровень энергетического дефицита. Указанные параметры входят также и в выражения для  $x$ ,  $y$ ,  $z$ ,  $t$ , но изменение  $c_1(t)$  и  $c_2(t)$  будут изменять лишь масштаб указанных переменных, не влияя при этом на характер процессов. Именно через эти параметры может быть задана связь между разными уровнями иерархии регуляторных механизмов, обеспечивающих адаптацию клетки к повышенной нагрузке.

Индикатор “спроса”  $c_1(t)$ , определяется на основании данных, используемых в большинстве моделей клеточного метаболизма для характеристики энергетического дефицита: уровень АДФ, потенциал фосфорилирования, уровень ацидоза и др. (см. например [6]). Индикатор “предложения”  $c_2(t)$  определяется на основании данных, характеризующих активность гликолиза, окислительного фосфорилирования и системы АТФ-АДФ транслоказы. Для этой цели используются более детальные модели, описывающие различные звенья МК [7].

Учет механизмов возникновения метастабильных режимов на субклеточном уровне позволяет исследовать влияние флуктуаций на механизмы переключения энергетической системы. Это открывает возможности для более углуб-

ленного исследования и понимания того, как нарушения на микроуровне, трансформируются в патологические процессы, развивающиеся на макроуровне.

**Минимизация системных рисков, связанных с дефицитом энергии в клетке.** Одним из определяющих этапов восстановления энергетического статуса клетки является синергизм компонентов МК. Возникает задача определения оптимальной стратегии биохимической адаптации клетки. Для решения этой задачи воспользуемся методами теории оптимального управления. Показатель, характеризующий состояние энергетической системы клетки, будем определять по синергизму вышеуказанных звеньев МК.

Управление в модель (1) введем следующим образом. Будем считать, что параметры  $A_i$  ( $i = \overline{1,4}$ ) являются функциями управляющих воздействий  $U$ , связанных с действием различных активаторов и ингибиторов энергетики клетки.

Содержательная постановка задачи нормализации энергетического баланса в клетке состоит в следующем: определить изменения параметров каждого звена МК, минимизирующие отклонения текущих (патологических) значений энергетических параметров от их бифуркационных значений, отделяющих норму от патологии.

Математическая постановка оптимизационной задачи формулируется следующим образом: дана математическая модель оценки резервных возможностей энергетики клетки (1), минимальные и максимальные значения параметров управления  $U$ . Требуется найти управляющие воздействия  $U$  и фазовые траектории на интервале  $(0, T)$ , которые минимизируют следующий функционал:

$$S(U_1, U_2, \dots, U_n) = \sqrt{\sum_{i=1}^4 S_i^2}, \text{ где } S_i = |A_i - An_i|.$$

Здесь  $S_i$  – отклонение текущего показателя  $i$ -го звена МК  $A_i$  от значения  $i$ -го интегрального показателя  $An_i$ , соответствующего норме.

Оптимизационная задача решалась модифицированным методом случайного поиска – методом статистического градиента. Для оценки эффективности управления вводится индекс качества оптимизации  $V^i_{opt} = S^i_{opt} / S^i_{pat}$ , где  $S^i_{pat}$  и  $S^i_{opt}$  – значения  $S_i$  соответственно до и после решения оптимизационной задачи.

**Заключение.** На основе методов теории катастроф, бифуркаций, хаоса и оптимального управления построена методология оценки риска патологических изменений энергетического обмена в клетке. Определены условия, при которых в модели клеточной энергетики возникает метастабильный хаос. Рассмотрена задача минимизации системных рисков, обусловленных дефицитом энергии. Решение задачи оптимального управления энергетическим балансом клетки сведено к определению динамики управляющих воздействий, минимизирующих отклонение текущих значений энергетических параметров от их бифуркационных значений, отделяющих норму от патологии.



Развитие данной работы будет направлено на создание информационной системы оценки и ранжирования рисков возникновения патологических состояний организма. Такая система позволит расширить горизонт прогнозирования и его достоверность, выявлять слабые места в резервных возможностях организма, разработать основы индивидуализированной комплексной терапии, которая минимизирует риск побочных эффектов терапевтических препаратов, имеющих разнонаправленный эффект на разные звенья системы энергетического обмена.

*К.Л.Атоев*

ОПТИМАЛЬНЕ УПРАВЛІННЯ НОРМАЛІЗАЦІЄЮ КЛІТИННОГО ЕНЕРГЕТИЧНОГО БАЛАНСУ

В роботі за допомогою методів теорії катастроф, біфуркації, хаосу та оптимального управління досліджуються задачі нормалізації енергетичного обміну та мінімізації системних ризиків, обумовлених дефіцитом енергії. Визначено умови виникнення метастабільного хаосу в енергетичній системі клітини.

*К.Л.Атоев*

OPTIMAL CONTROL BY NORMALIZATION OF CELL'S ENERGETIC BALANCE

The tasks of energetic balance normalization and systemic risks minimization for cell are investigated. The conditions of metastable chaos arising in cellular energetic system are determined.

1. *Николис Г., Пригожин И.* Самоорганизация в неравновесных системах. От диссипативных структур к упорядоченности через флуктуации. – М.: Мир, 1979. – 336 с.
2. *Atoev K.* Mathematical modeling of metabolic and hormonal regulation: risk assessment of environmental and radiation influence on various links of endocrine system // *HAIT J. of Science and Eng.*, В. – 2005. – 2, N 1-2. – P. 31–53.
3. *Hochachka, P. W., McClelland G. B.* Cellular metabolic homeostasis during large-scale change in ATP turnover rates in muscles // *J. Exp. Biol.* – 1997. – 200. – P. 381-386.
4. *Capra F.* The web of life: A New Scientific Understanding of Living Systems. – New-York: Anchor books, 1996 – 335 p.
5. *Lorenz E.* Deterministic nonperiodic flow // *J. of Atoms.Sci.* – 1963.– 20. –P.130 -141.
6. *Атоев К.Л.* Математическая модель регуляции энергетическим метаболизмом транспорта ионов в клетки миокарда // *Кибернетика и вычисл. техника.* – 1989.– 82.– С.56-60.
7. *Vendelin M., Kongas O., etc.* Regulation of mitochondrial respiration in heart cells analyzed by reaction-diffusion model of energy transfer // *Am. J. Physiol.* –2000.– 278.– P.747-767

Получено 27.06.2006