

УДК 519+612.51.001.57

Р.Д. ГРИГОРЯН, Т.В. АКСЕНОВА

МОДЕЛИРОВАНИЕ АДАПТИВНОГО РЕАГИРОВАНИЯ ОРГАНИЗМА НА ИЗМЕНЕНИЯ В ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЕ

Ключевые слова: *клетка, многоклеточный организм, экзогенные возмущения, имитационные эксперименты.*

ВВЕДЕНИЕ

Рассмотрим адаптивное реагирование организмов на экзогенные возмущения. Адаптация функционирования к текущим условиям внешней среды — одно из фундаментальных свойств организмов. Однако, несмотря на огромное количество частных наблюдений, при попытках распространить молекулярно-биологические, биохимические и биофизические закономерности на целостный многоклеточный организм, на интерпретацию его системного адаптивного поведения биологические науки сталкиваются с возрастающими трудностями [1–3]. Успехи в области молекулярно-генетических исследований [4, 5] качественно изменили подходы к теоретическим исследованиям медико-биологического профиля. Появилась вычислительная физиология, основанная на интегральном понимании разномасштабных процессов и на их математическом моделировании [6–15]. Важное место отводится новой трактовке роли центральных нервных механизмов в реагировании и адаптации. Недавно [12, 14, 15] с применением кибернетического подхода была обоснована точка зрения, что в отличие от реагирования, происходящего с обязательным участием центральных нервных механизмов, физиологическая адаптация многоклеточного организма происходит децентрализованно. Адаптация организма есть сумма независимых переходных процессов в тех клетках, которые в данных условиях испытывают дефицит энергии и субстратов. В этой связи встала новая задача — определить движущие силы физиологической адаптации и исследовать, при каких условиях они появляются.

© Р.Д. Григорян, Т.В. Аксенова, 2008

ся и исчезают. Подобную задачу нельзя решить в рамках эмпирической физиологии, поскольку она требует огромнейшего количества параллельных измерений в триллионах клеток. Выходом из данного методологического тупика видится математическое моделирование, основанное на системном анализе фундаментальных биологических процессов.

Цель настоящей публикации — предоставление теоретических аргументов, помогающих понять механизм внутренних движущих сил многоклеточного организма в процессе его адаптивного реагирования на изменения в окружающей среде.

По способу и механизмам различают три вида адаптации организмов к среде существования: поведенческая [1], физиологическая [2, 16] и биохимическая [3, 17]. Физиологическая адаптация подразделяется на программную (генетически predetermined) и реактивную [14]. Предметом нашего моделирования является физиологическая реактивная адаптация. Она направлена против деструкций в клетке, возникающих под воздействием изменившихся физико-химических характеристик среды существования. Механизм реактивной адаптации основан на интенсификации темпов биосинтеза. Для того чтобы правильно оценить место и роль этого механизма в физиологии организма, прежде чем перейти к описанию математической модели реактивной адаптации, нужно кратко изложить современное понимание системных отношений в организме.

СИСТЕМНЫЕ ОТНОШЕНИЯ В МНОГОКЛЕТОЧНОМ ОРГАНИЗМЕ

Традиционный системный взгляд на многоклеточный организм основан на его очевидной видовой (генетически обусловленной) структурной организации — на анатомии и морфо-функциональных связях. Роль нервных связей и центральной нервной системы (ЦНС) в функционировании человека и высших животных бесспорна. Они сформировали представление о жесткой иерархической организации высших организмов [1, 18, 19], хотя допускается, что приобретенные поведенческие навыки формируются по гибким схемам функциональных систем на основе анализа информации (акцепторов действия) в каналах обратных связей [18, 19]. Есть основания [12, 14] усомниться в роли ЦНС в процессах физиологической адаптации и считать, что регулирующие влияния между клетками ЦНС и соматическими клетками имеют двусторонний характер. Такой взгляд исходит из того, что помимо генетически заданных структурных и структурно-функциональных связей в многоклеточном организме существуют также неочевидные каузальные отношения, опосредованные диффузными межклеточными химическими связями. Наиболее изученный тип таких связей лежит в основе сравнительно медленно действующего гуморального управления. Наряду с ним существует также скрытый аспект системности, для понимания которого полезно посмотреть на организм еще с одного ракурса.

Взгляд на системный гомеостаз и адаптацию многоклеточного организма как на процесс самоорганизации [14] позволяет рассматривать любую разновидность многоклеточных организмов как специфическое сообщество саморегулирующихся клеток (СССК). Специфика сообщества, принципиально отличающая его от колонии клеток, обусловлена наличием общей для СССК межклеточной жидкости с питательными субстратами и продуктами метаболизма, а также частными структурно-функциональными образованиями. В отличие от технических систем, понятие системы в СССК требует учета не только разнообразия элементной базы (специализированных клеток) и схемной организации (структур, объединенных посредством нервных проводников), но и дополнительных аспектов взаимодействия. Химический аспект системности СССК обусловлен тем влиянием, которое метаболиты

одного типа клеток, диффундируя через жидкости организма, оказывают на функциональное состояние других типов клеток. Другой аспект системности в СССК связан с тем, что все клетки потребляют общие ресурсы: нехватка субстратов и кислорода лимитирует динамику физиологических процессов. Наконец, все элементы СССК, а также некоторые связи между ними нестационарные.

Прежде чем перейти к математической модели подобных процессов, формализуем описание функции клетки, представляя ее в виде виртуальной клетки (ВК), показанной на рис. 1.

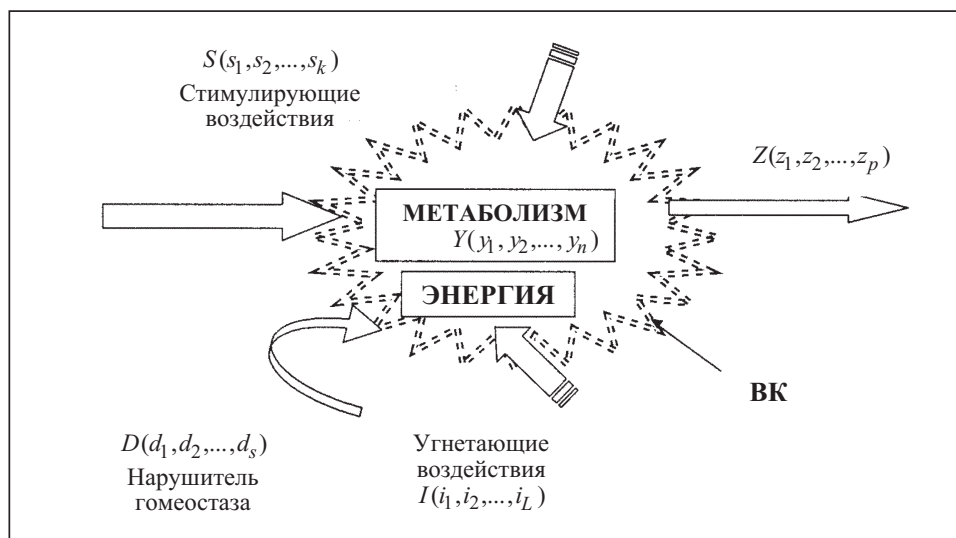


Рис. 1 Схематическое представление процессов в ВК

Будучи химическим преобразователем, каждая клетка имеет множество входных химикатов $X(x_1, x_2, \dots, x_m)$, выходных $Z(z_1, z_2, \dots, z_p)$ и химические соединения $Y(y_1, y_2, \dots, y_n)$, обеспечивающие жизнедеятельность клетки. Функции $Y(X)$ и $Z(X)$ описывают деятельность изолированной клетки как химического преобразователя. Выяснением конкретного вида этих функций занимаются биохимики, авторы настоящей публикации анализируют энергетический аспект проблемы, оперируя Y^e, Z^e .

В искусственных условиях пробики, сохраняя стабильную физическую среду и изменяя только $X(x_1, x_2, \dots, x_m)$, для интервала изменений Y^e между пороговым уровнем (Y_{th}^e) и уровнем насыщения (Y_s^e) передаточную функцию ВК как энергетического преобразователя с коэффициентом полезного действия (КПД) k можно представить как $Y^e = kX$. В реальном многоклеточном организме, помимо $X(x_1, x_2, \dots, x_m)$, живая клетка чувствительна к ряду дополнительных химических и физических воздействий. Эти дополнительные параметры удобно сгруппировать в виде стимулирующих: $S(s_1, s_2, \dots, s_k)$, ингибирующих: $I(i_1, i_2, \dots, i_L)$ функцию $Y(X)$. Наконец, еще одну специфическую группу факторов, каждый из которых вызывает нарушение гомеостаза клетки, и на которые клетка реагирует, представим в виде вектора $D(d_1, d_2, \dots, d_s)$. С учетом направления изменения состояния ВК от соответствующего входа можно записать $k = g_1S - g_2I - g_3D$, где g_1, g_2, g_3 — положительные константы. Заметим, что для возбудимых клеток (нервная, мышечная, секреторная) $g_3 = g_3^0 f$, где g_3^0 характеризует потерю энергии на восстановление гомеостаза клетки после

одионого реагирования, а f — частота квантов нагрузки, в частности афферентных импульсов.

ВК позволяет сделать несколько полезных умозаключений относительно как физиологической адаптации, представляя ее как количественный рост k и Y_s^e , снижение Y_{th}^e , так и типов систем, которые потенциально возможны в сообществе, состоящем из одинарных представителей разной специализации ВК. Выделим четыре типа таких систем.

1. Частные метаболические системы по типу производитель–потребитель. Возникают при $x_i = z_j$ для $(i = \overline{1, m}; j = \overline{1, p})$. Независимо от количества звеньев, метаболическая система будет открытой, а ее элементы будут функционировать синергично. Вследствие транспортных задержек в жидкостных проводящих каналах в динамике синергии будет иметь место сдвиг по фазе, пропорциональный геометрической удаленности клеток каждой локальной подсистемы. Такая система часто входит в состав более сложных систем, поэтому без учета ее характеристик трудно понять функцию комплексных систем. Роль метаболических систем существенна в случае исследования процессов физиологической адаптации, поскольку речь идет об изменениях k и Y_s^e, Y_{th}^e .

2. Частные химические системы, замкнутые по типу обратных связей. Возникают при $z_i = s_j$ (положительная обратная связь), или $z_i = i_j$ (отрицательная обратная связь). Формальные правила функционирования обоих типов систем известны из теории автоматического управления.

3. Частные «деструктивные системы». Названы так, поскольку возникают при $d_i = z_j$ и приводят к деструктивным процессам в клетке. Роль деструктивных агентов могут сыграть как экзогенные, так и эндогенные мобилизующие (увеличивающие затраты энергии) факторы. Сюда входят и ментальные послылы, заставляющие СССК вести себя как систему (например, осуществить согласованные движения тела, для чего мышечные и другие функционально сопряженные клетки вынуждены тратить энергию с темпами, превосходящими ее синтез). Заметим, что наиболее изученные в организме нервно-рефлекторные контуры (с отрицательной или положительной обратной связью) относятся к этому типу систем, поскольку при прохождении нервных импульсов их генерация вызвана реагированием клетки-рецептора на раздражитель извне, это и есть D -воздействие. Как это не парадоксально, но каждая клетка достигает метаболического комфорта при отсутствии D -вектора. Любая целенаправленная деятельность многоклеточного организма порождает ненулевой D -вектор для определенных групп клеток. Филогенетически более древний механизм реактивной адаптации клетки, который активизируется на фоне и независимо от текущей фазы механизма программной адаптации клетки, является тем механизмом, который обеспечивает продолжительное существование СССК в нестабильном окружении [14, 15]. Этот механизм неподвластен ЦНС, следовательно, она не может играть организующую роль в процессах адаптации организма к измененной экологии.

4. «Потребительская» система с глобальным дефицитом. Возникает только при условии, когда в СССК нет достаточных энергетических и субстратных ресурсов для обеспечения текущих темпов анаболизма. Этот неочевидный аспект системности многоклеточных организмов до сих пор находится «в тени». Нетрудно заметить, что без его учета понять долговременный тренд реагирования организма, или его любой частной подсистемы на контролируемый сдвиг экологии невозможно, так как физиологическая адаптация на уровне клетки означает рост интенсивности ее биосинтеза. Такой рост не затрагивает остальные

клетки до тех пор, пока есть избыток субстратов. Интенсификация биосинтеза отдельных клеток порождает снижение концентрации субстратов в потребительском конце, увеличивая концентрационный градиент и рост притока субстратов. При огромном количестве клеток относительный вклад изменения биосинтетической активности отдельной клетки(или даже их небольшой группы) в трансформации концентрационных градиентов в масштабе СССК можно считать незначительным. Вместе с тем такое генеральное перераспределение потоков субстратов между клетками и есть единственный механизм, формирующий внутренние движущие силы физиологической адаптации в многоклеточном организме. Этот механизм, опосредованный частными системами трех первых типов, формирует конкретную динамику перекрестных эффектов адаптации организмов на акклиматизацию. Эмпирически обнаружить эффекты указанного механизма легче всего на поздних стадиях адаптации к значительным сдвигам в среде. Поскольку адаптация к разрушающим воздействиям есть процесс с расширением круга адаптирующихся клеток [11], для этой стадии характерно вовлечение внушительного числа клеток сопряженных функциональных систем, а сами функции граничат с патологией. Пожалуй, поэтому научный анализ физиологической адаптации вначале сосредотачивался преимущественно на его медицинских аспектах [1, 3, 20].

Проанализированные системные отношения в многоклеточном организме позволяют по-новому взглянуть на последовательность событий при адаптивном реагировании организма на экзогенные деструктивные воздействия. Реагирование клетки требует расхода аккумулированной энергии, поэтому не может быть успешным при продолжительном действии экзогенного фактора. Даже при его ступенчатом росте декомпозиция сложной реакции организма до уровня клеточных реакций — задача нелегкая, однако другого пути для понимания закономерностей формирования целостной реакции не существует, поэтому проанализируем еще один аспект проблемы.

ОТ РЕАГИРОВАНИЯ К АДАПТАЦИИ

Последовательность событий в цепи адаптивного реагирования на экзогенные возмущения заключается в следующем. Посредством хотя бы одного типа специализированных сенсоров — экстерорецепторов, организм воспринимает надпороговое изменение в окружающей среде, реагируя на него выработкой нервного импульса, который распространяется по внутреннему каналу до следующего звена цепи, представляющей собой элементарную систему — автономный реактивный модуль (АРМ). Помимо сенсорной клетки, АРМ включает в себя эффекторную клетку (например, секреторную или мышечную) и, возможно, промежуточные нейроны-трансммитеры. Важно понять, что в любом случае поступивший импульс относится к типу *D*, следовательно, клетка-мишень реагирует на него с потерей энергии. До тех пор пока оперативные запасы энергии позволяют, реагирование не ослабевает. Однако при продолжающемся действии экзогенного деструктивного влияния рано или поздно эти запасы исчерпываются, возникает дефицит энергии, накопление метаболитов и активация механизма клеточной реактивной адаптации.

Выше было охарактеризовано четыре класса системных отношений между ВК. Однако живые системы редко формируются в виде последовательности отдельных клеток, чаще всего приходится иметь дело с популяциями клеток или с популяциями АРМ. Реагирование популяций отличается от реагирования клеток. Ключом к пониманию здесь служат функциональные гетерогенности между клетками одной популяции. Формально каждая клетка

имеет свои значения для параметров Y_{th} , Y^s и k . Даже полагая, что популяция локализована в одной точке и нет транспортных задержек на массоперенос, вследствие асинхронности действия клеток динамика формирования кумулятивного эффекта популяционного реагирования при скачкообразном росте входного воздействия X все равно будет нелинейной [14, 21]. В простейших случаях (например, в трехмерном секреторном органе) для определения динамики кумулятивного эффекта I можно предложить расчетную формулу $I(t) = \int \int_{t_i} [(\theta \cdot N_i - P^0) \cdot l_i / r_i] di dt$, где θ — коэффициент аппроксимации, P^0

— давление жидкости в устье выходного протока органа, N_i — мощности секреции клеток, l_i — длины, r_i — гидравлические сопротивления межклеточных протоков до устья выходного протока органа. Реально осуществить такой расчет пока невозможно из-за отсутствия адекватных методов измерения значений требуемых параметров. Остается лишь один путь — строить оценочные суждения, основанные на вероятном распределении параметров клеток в популяции. Ранее [21] было показано, что характерные S -подобные графики переходных процессов имеют место при одностороннем распределении плотности вероятности функциональных неоднородностей компонентов. Этот подход использовался для создания популяционной модели механических эффектов кардиомиоцитов миокарда сердца. В отличие от модели [10], описывающей лишь электрофизиологический аспект и отдельные эффекты электромеханического сопряжения, наша модель [12, 13] описывает интеграцию сократительных усилий клеток в систолу и их релаксацию в диастолу. Совместно с описанием функций клапанов модель позволила симитировать основные гемодинамические эффекты пульсирующей деятельности сердца и вошла в состав модели взаимодействия сердечнососудистой системы и почек человека [13].

Для того чтобы исследовать адаптивное реагирование человека на экологические изменения, необходима разработка многоуровневых имитационных моделей. Они должны включать в себя модели непосредственного реагирования на экзогенный раздражитель, массопереноса между внутриклеточной и внеклеточной средами, возврата лимфатической жидкости в сосудистую систему. При этом наличие дополнительной модели, описывающей процессы энергетического обеспечения второй фазы отрицательного реагирования на концентрационные градиенты, позволит корректно смоделировать динамику целостного реагирования. С учетом факторов, лимитирующих биосинтез, подобная модель объяснит механизм такого важного для медицины явления, как метеочувствительность человека. Создание этих моделей — предмет наших текущих исследований. В рамках статьи рассмотрим подход, позволивший понять и смоделировать природу отмеченных выше движущих сил физиологической адаптации и на качественном уровне проиллюстрировать некоторые их эффекты.

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ПРОЦЕССОВ В КЛЕТОЧНОЙ ПОПУЛЯЦИИ

На рис. 2 схематически изображены потоки субстратов между разными структурно-функциональными средами (компартаментами) организма в процессе жизнедеятельности. На рисунке схематически представлены поток субстратов из крови в межклеточное пространство (q^H), в цитоплазму (q_i^{Ec}), в митохондрии (q_i^{cM}) клетки и показана суммарная потеря клетки (q_i^{Usum}). Показаны концентрации субстратов в межклеточной жидкости (C^E), в цитоплазме (C_i^c) и ми-

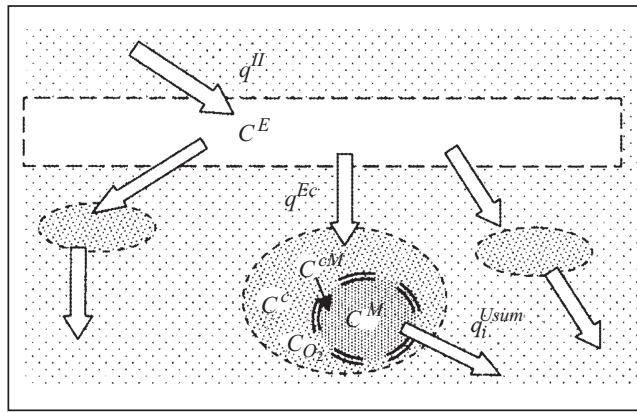


Рис. 2. Схематическое представление популяций клеток и потоков субстратов

тохондриях (C_i^M) клетки. Разные размеры клеток символизируют функциональные неоднородности клеток для любого произвольного момента времени.

Основываясь на этой схеме, построена математическая модель для описания динамики субстратов с учетом активации описанного выше механизма реактивной адаптации абстрактной

клетки.

Основные допущения модели:

- 1) вырабатываемая в митохондриях клетки энергия расходуется на внутренние (тепло и биосинтез) и внешние потребности;
- 2) внешние затраты энергии пропорциональны частоте нагрузок (D -вход) на клетку;
- 3) обмен веществ сквозь мембраны происходит по законам диффузии;
- 4) реактивная адаптация клетки происходит благодаря росту проницаемости мембран клетки и ее органелл в ответ на изменения концентрации недоокисленных метаболитов и увеличению общей мощности митохондрий;
- 5) порог активации механизма реактивной адаптации для всех клеток одинаковый;
- 6) соотношение между митохондриями и рибосомами (где происходит биосинтез) постоянно;
- 7) скорость адаптационных процессов многократно уступает скорости процессов диффузии.

Основные ограничения модели:

- 1) не отражается разница между гиперплазией и неогенезом митохондрий;
- 2) не учитывается влияние исходного отношения разнотипных макроэргов в клетке на динамику процессов;
- 3) не отражается динамика энергии в СССК.

Допустим, известна максимальная субстратная емкость C_{\max}^E межклеточного пространства. Тогда динамика концентрации субстратов $\frac{dC^E}{dt}$ в этом компартменте связана с их притоком из крови $q^{II}(t)$ и с суммарным оттоком $\sum_i q_i^{Ec}(t)$ в клетки следующим уравнением:

$$T_c^E \frac{dC^E}{dt} = \begin{cases} 0, & C^E \geq C_{\max}^E, \\ q^{II}(t) - \sum_i q_i^{Ec}(t), & C^E < C_{\max}^E. \end{cases} \quad (1)$$

Аналогичным образом, зная максимальную субстратную емкость цитоплаз-

мы i -й клетки $C_{i\max}^c$, динамику концентрации субстратов в цитоплазме $\frac{dC_i^c}{dt}$ связываем с разностью притока $q_i^{Ec}(t)$ веществ из межклеточной жидкости и их оттока $q_i^{cM}(t)$ в митохондрии:

$$T_c^m \frac{dC_i^c}{dt} = \begin{cases} 0, & C_i^c \geq C_{i\max}^c, \\ q_i^{Ec}(t) - q_i^{cM}(t), & C_i^c < C_{i\max}^c, \end{cases} \quad (2)$$

где T_c^E, T_c^m — постоянные времена, $q_i^{Ec}(t)$ и $q_i^{cM}(t)$ определяются в соответствии с градиентом концентраций по обе стороны соответствующих мембран и сопротивлениями их проницаемости $R_i^c(t)$ и $R_i^M(t)$:

$$q_i^{Ec} = \frac{C^E(t) - C_i^c(t)}{R_i^c(t)}; \quad (3)$$

$$q_i^{cM} = \frac{C_i^c(t) - C_i^M(t)}{R_i^M(t)}. \quad (4)$$

Принимается, что зависимость между $R_i^c(t)$ и концентрацией метаболитов в цитоплазме C_i^{met} имеет вид

$$R_i^c(t) = \frac{a}{C_i^{met}(t) + b}, \quad (5)$$

где a, b — константы аппроксимации.

Скорость изменения концентрации субстратов в митохондриях до достижения концентрации насыщения $C_{i\max}^M$ прямо пропорциональна их мощности $P_{m_i}(t)$ и разности между $q_i^{cM}(t)$ и суммарных затрат $q_i^{USum}(t)$:

$$T^M \frac{dC_i^M}{dt} = \begin{cases} 0, & C_i^M \geq C_{i\max}^M, \\ q_i^{cM}(t) - q_i^{USum}(t) + k_i^P \cdot P_{m_i}(t), & C_i^M < C_{i\max}^M. \end{cases} \quad (6)$$

В последнем уравнении составляющими суммарных затрат приняты: q_{iT}^U — тепловые потери, q_{iI}^U, q_{iE}^U — затраты энергии на внутренние и внешние потребности соответственно, f — частота внешних нагрузок.

Уравнение (7) описывает два механизма модуляции анаболизма–катаболизма клетки: изменения мощности митохондрий со скоростью V_m вследствие их естественного распада (первое уравнение); адаптивное наращивание темпов синтеза (второе уравнение). Переключателем процессов является критическая концентрация метаболитов C^{cr} :

$$T_{AC}^m \frac{dP_{m_i}}{dt} = \begin{cases} -k_4 V_m(t) & C_i^{met}(t) \leq C_i^{cr}, \\ -P_{m_i}(t) + k_i^{Cm} C_i^M(t) - k_4 V_m(t), & C_i^{met}(t) > C_i^{cr}. \end{cases} \quad (7)$$

Последнее уравнение модели, составленное в предположении, что жизнедеятельность клетки сохраняется до достижения некоего уровня метаболитов

$C_{i \max}^{met}$, связывает скорость изменения концентрации метаболитов с суммарными затратами $q_i^{USum}(t)$ и текущей концентрацией кислорода (C_{O_2}):

$$T^{met} \frac{dC_i^{met}}{dt} = \begin{cases} 0, & C_i^{met} \geq C_{i \max}^{met}, \\ k_i^{USum} q_i^{USum}(t) - k_i^{O_2} C_{O_2}(t), & C_i^{met} < C_{i \max}^{met}. \end{cases} \quad (8)$$

Итак, система уравнений (1)–(8) представляет математическую модель динамики обмена веществ между тремя компартментами (межклеточный, цитоплазматический и митохондриальный) в зависимости от текущих концентраций кислорода, метаболитов и с учетом функционирования механизма реактивной клеточной адаптации. При этом уравнения (1)–(6) описывают модель каскадного физического процесса диффузии веществ в направлении концентрационного градиента, а уравнения (7), (8) — физиологический процесс модификации условий протекания физических процессов. Прежде чем визуально представить некоторые результаты имитационного исследования построенной модели, проанализируем ее ключевые свойства.

При неизменных сопротивлениях соответствующих мембран физические процессы диффузии субстратов в выделенных пространственных компартментах одинаково чувствительны к изменениям концентраций субстратов в межклеточном пространстве и в компартменте конечного пользователя. Рост концентрации субстратов в крови улучшает снабжение всех клеток, в то время как локальное снижение концентрации в звене конечного пользователя усиливает приток субстратов к данному потребителю, уменьшая концентрационный градиент в направлении других клеток.

Имеется три переменных: q^H , C_{O_2} и f , значения которых качественно меняют состояние каждой клетки и характеристику популяции в целом. Из (1) следует, что при соотношениях $q^H(t) \geq \sum_i q_i^{Ec}(t)$ или $q^H(t) < \sum_i q_i^{Ec}(t)$ складываются

принципиально разные физиологические ситуации. Во втором случае дефицит притока субстратов активирует механизм реактивной адаптации и еще больше усиливает величину этого дефицита. Имеет место система с положительной обратной связью в рамках отношений, выделенных выше, как тип систем 4 — «потребительская» система с глобальным дефицитом. Рост f увеличивает расход выработанной в митохондриях энергии, снижает концентрации субстратов в компартменте конечного пользователя, в результате увеличивается $\sum_i q_i^{Ec}(t)$.

При недостаточном росте q^H вновь $q^H(t) < \sum_i q_i^{Ec}(t)$ и функционирует алго-

ритм потребительской системы с глобальным дефицитом. Функциональное значение этого эффекта для СССК тем существеннее, чем больше количество клеток, увеличивающих темп своей биосинтетической активности. Снижение C_{O_2} увеличивает концентрацию метаболитов согласно (8). До тех пор, пока $C_i^{Met} \leq C_i^{cr}$, недостаток C_{O_2} не влечет за собой системные эффекты. В противном случае активация механизма реактивной адаптации клеток, у которых значение дефицита кислорода превысило порог, тоже приводит к рассмотренной ситуации $q^H(t) < \sum_i q_i^{Ec}(t)$.

Теперь, когда основные связи поняты, рассмотрим пример компьютерного

имитационного эксперимента. В принципе для иллюстрации эффекта перераспределения потребительских градиентов вследствие активации механизма клеточной реактивной адаптации достаточно рассматривать простейший случай двух клеток, одна из которых «жирная» и в данных условиях справляется с нагрузкой, а вторая не настолько энергетически обеспечена (рис. 3).

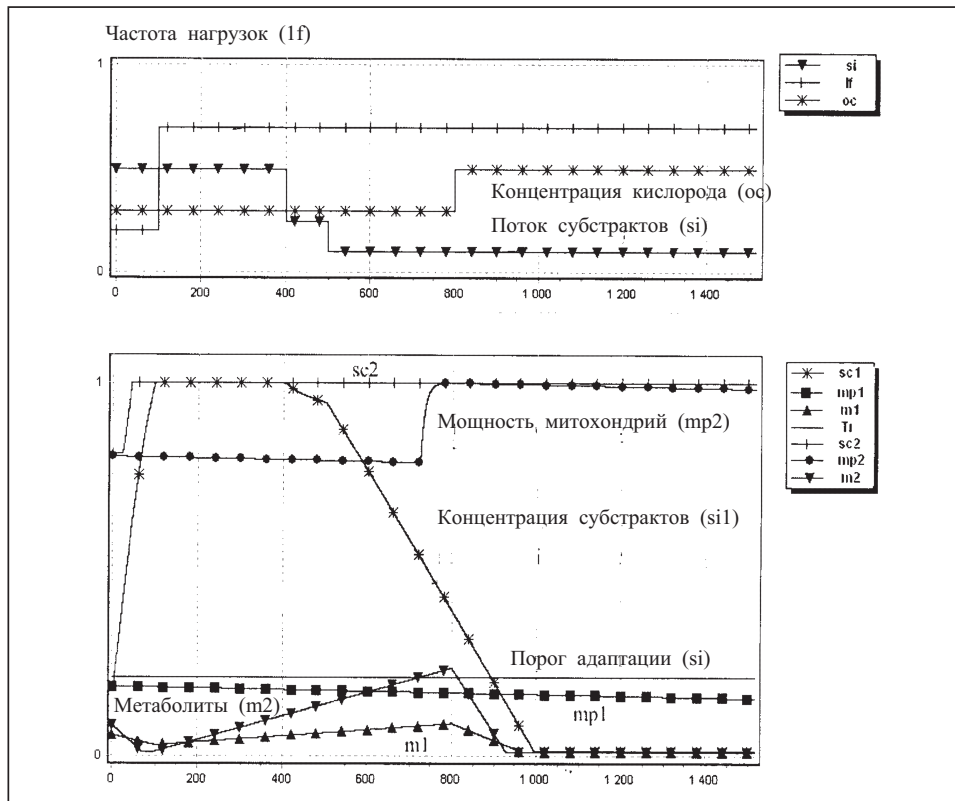


Рис. 3. Результаты компьютерных вычислений по модели адаптации клетки для случая нарастания частоты нагрузок и уменьшения количества входных субстратов

Исходное соотношение переменных состояния клеток выбрано таким образом, чтобы разница реагирования была явной. На рис. 3 представлено комбинированное воздействие q^{II} , C_{O_2} и f на текущее состояние клеток № 1, 2. Как видно, при заданном стабильном соотношении входных переменных q^{II} , C_{O_2} и f (верхняя часть), до момента условного времени $t = 100$, уровень метаболитов (нижняя часть) в клетке № 1 всегда ниже уровня активации механизма реактивной адаптации. Поэтому эта клетка не адаптируется, а мощность ее митохондрий ($mp1$) лишь слегка снижается со временем вследствие естественного распада макроэргов на поддержание температуры. Несмотря на существенный рост частоты нагрузок с момента условного времени $t = 100$ до $t = 400$, клетка № 2 еще насыщена субстратами вследствие высокого их притока, поэтому даже более крутой рост метаболитов ($m2$) не активует механизм реактивной адаптации. Однако снижение притока субстратов в момент времени $t = 400$ вызывает падение их концентрации в клетке № 2, в которой с момента $t = 740$ метаболиты запускают механизм адаптации. Вскоре мощность митохондрий этой клетки возрастает, доходя до максимального уровня, лишь после этого наблюдается медленный тепловой деструктивный процесс.

Разумеется, выбранная комбинация искусственная, соотношения между ско-

ростями распада и адаптивного синтеза произвольные, но закономерности, графически представленные на рис. 3, показывают, что изменения скоростей потребления ресурсов при их суммарном дефиците объединяют все клетки СССК в единую систему потребителей. Следовательно, функционирование каждой клетки зависит от потребительской активности остальных. Для перехода от качественной модели процессов к количественной модели разных типов клеток необходимы численные значения. Остается надеяться, что эксперты биологи осознают важность подобных данных и разработают адекватные методы их измерения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Системный анализ процессов адаптивного реагирования многоклеточного организма на экологические вызовы, требующие увеличения затрат энергии, позволил указать на природу внутренних движущих сил физиологической адаптации, определить условия, когда они появляются и исчезают. Показано, что вследствие реактивной активации темпа биосинтеза в клетках с возникшим преобладанием катаболизма над анаболизмом изменяется конфигурация концентрационного поля субстратов, которая существовала между клетками-потребителями общих ресурсов. Это порождает переходный процесс адаптации, который теоретически исчезнет при достижении нового анаболизм–катаболизм баланса в сообществе клеток. Из-за флуктуаций физикохимических характеристик среды реально дисбаланс всегда присутствует в части клеток, что является причиной флуктуаций состояния в организме. Объем оперативно доступных ресурсов лимитирует динамику адаптивного наращивания микроструктур клеток, испытывающих дефицит энергии и субстратов. Хотя это положение требует более строгого доказательства, его справедливость проиллюстрирована на относительно простой математической модели клеточного сообщества. Таким образом, сделан важный шаг в теоретической интерпретации скрытых системных связей и их роли в многоклеточных организмах. В частности, эти знания послужат созданию комплексных имитационных моделей для исследования закономерностей интеграции эффектов многоуровневых жизненных процессов в организме человека и расчету его ожидаемых реакций на сдвиги физико-химического состояния окружающей среды.

Как показал VIII Международный конгресс по адаптивной медицине [22], накопление данных, свидетельствующих об изменениях в органеллах и других микроструктурах клеток в разных экологических условиях, все больше склоняет исследователей к мысли, что изменения эти не патологические, а имеют направленный, адаптивный характер. В этой связи настоящая публикация дополняет положения, предложенные в [14, 15], и служит теоретическим фундаментом для осмысления скрытых каузальных связей, обуславливающих их частные проявления в эмпирических наблюдениях.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fregly M.J., Blatteis C.M. Environmental Physiology // Handbook of Physiology, Section 4. — Oxford: University Press, 1996. — 1626 p.
2. Hargens A.R., Takeda N., Singal P.K. Adaptation Biology and Medicine: Current Concepts. — New Delhi: Narosa Publ. House, 2005. — 4. — 342 p.
3. Meerson F.Z. Essentials of Adaptive Medicine: Protective effects of Adaptation. — Moscow: Hypoxia Medical LTD, 1994 — 384 p.
4. Collins F. S., Morgan M., Patrinos A. The Human Genome Project: Lessons from

- Large-Scale Biology // <http://www.sciencemag.org/cgi/content/abstract/300/5617/286> Science. 2003 — **300**. — P. 286–298.
5. Adkins J.N., Monroe M.E., Auberry K.J. et al. A proteomic study of the HUPO plasma proteome project's pilot samples using an accurate mass and time tag strategy <http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/jissue/111080007> // Proteomics — 2005 — **5**, N 13. — P. 3454–3466.
 6. Crampin E. J., Halstead M., Hunter P. et al. Computational physiology and the physiome project // Physiology. — 2005. — **20**, N 5. — P. 316–325.
 7. Hunter P., Robbins P., Noble D. The IUPS human physiome project // Eur. J. Physiol. — 2002. — **44**. — P. 1–9.
 8. Popel A.S., Pries A.R., Slaaf D.W. Microcirculation Physiome Project // J. of Vascular Research — 1999 — **36**. — P. 253–255.
 9. Hunter P., Nielsen P. A Strategy for Integrative Computational Physiology // Am. J. Physiol.: Heart Circ. Physiol. — 2005. — **289**. — H114–H130.
 10. Noble D. Modelling the heart: insights, failures and progress // Bioessays. — 2002. — **24**. — P. 1155–1163.
 11. Григорян Р.Д. Компьютерное моделирование физиологических процессов обеспечения деятельности человека: концепция и перспективы // Проблемы программирования. — 2003. — № 1. — С. 57–67.
 12. Grygoryan R.D., Lissov P.N. Internal originators of functions fluctuation in multi-cellular organism // Bioelectromagnetics. Current Concepts. — Dordrecht: Springer, 2006. — P. 423–430.
 13. Григорян Р.Д., Атоев К.Л., Лисов П.Н., Томин А.А. Программно-моделирующий комплекс для теоретических исследований взаимодействия физиологических систем организма // Проблемы программирования. — 2006. — № 1. — С. 79–92.
 14. Григорян Р.Д. Самоорганизация гомеостаза и адаптации. — Киев: Академперіодика, 2004. — 501 с.
 15. Grygoryan R.D., Hargens A.R. A virtual multi-celled organism with homeostatic and adaptive properties // VIII Intern. Congr. of ISAM. 21–24 June, Moscow, 2006. — P. 81–82.
 16. Саркисов Д.С. Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций. — М.: Медицина, 1987. — 448 с.
 17. Хочачка П., Сомеро Дж. Стратегия биохимической адаптации. — М.: Мир, 1977. — 398 с.
 18. Анохин П.К. Кибернетика функциональных систем. — М.: Медицина, 1998. — 257 с.
 19. Судаков К.В. Теория функциональных систем. — М.: Медицина, 1996. — 324 с.
 20. Селье Г. Очерки об адапционном синдроме. — М.: Медгиз, 1960. — 254 с.
 21. Григорян Р.Д. Математические основы анализа квантовых закономерностей в мультикомпонентных образованиях биологической природы // Докл. АН СССР. Сер. Биофизика. — 1990. — **314**, № 3. — С. 745–748.
 22. Lukyanova L.D., Manukhina E.B., Sergeeva Z.N., Mednikova N.V. Bioenergetic mechanism for the energotropic effect of phyto-genous flavonoid-containing agents. // VIII World Intern. Congr. Society for Adapt. Medicine. — Moscow, Russia, 2006. — 228 p.

Поступила 09.11.2006