

Г. В. ВОРОНИН, Э. Г. ЛАРСКИЙ

## МЕТОД ФУНКЦИОНАЛЬНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ БИОХИМИЧЕСКИХ СИСТЕМ

(Представлено академиком В. В. Париным 3 VII 1970)

Результаты, полученные методом машинного моделирования, говорят о его значительных возможностях в решении определенных классов биохимических задач. В настоящее время промоделированы одноферментные системы и относительно несложные системы ферментов *in vitro* (<sup>1</sup>, <sup>2</sup>). При этом обычно использовались дифференциальные уравнения, описывающие динамику ферментативных превращений.

Однако построение моделей ферментных систем *in vivo* встречается с целым рядом значительных трудностей. Основная из них — трудность вычленения требуемой биохимической подсистемы из организма как целостности. Анализ этой проблемы приводит к выводу, что для биохимических систем *in vivo* необходимо пересмотреть характер вопросов, «задаваемых» модели, и, соответственно, метод моделирования.

Можно показать, что целостность организма выдвигает на первый план системные, функциональные свойства элементов биохимических систем. Поэтому адекватным методом моделирования биохимических систем *in vivo* будет их функциональное моделирование. Его принцип состоит в том, что следует исходить не из попыток аналитического описания динамики биохимических процессов и не из конкретных физико-химических свойств отдельных элементов, а из набора некоторых функциональных свойств, общих для всех ферментов и ферментных превращений. В этом плане естественно принять за основу набор функциональных свойств элементарной системы фермент — субстрат, поскольку фермент не может осуществлять свою функцию без субстрата, но, с другой стороны, и переход субстрат — продукт в биосистемах обычно невозможен без фермента. Затем по набору этих свойств синтезировать функциональный аналог системы субстрат — фермент и использовать его как основной функциональный элемент моделей сложных ферментных систем.

Проведем анализ некоторых функциональных свойств системы фермент — субстрат.

а) Из качественной теории фермент-субстратного взаимодействия (<sup>3</sup>) следует, что ферментативное превращение субстрат — продукт имеет активный характер (концепция «дыбы»). После образования фермент-субстратного комплекса фермент как бы «выстреливает» продуктом реакции. Таким образом, активность фермента имеет импульсный характер, и результат активности фермента — дискретные порции («импульсы») продукта.

б) Молекула фермента рассматривается как некоторая динамическая система (<sup>4</sup>). После образования фермент-субстратного комплекса молекула фермента временно не может захватывать другие молекулы субстрата, а после «выстреливания» порции продукта молекула фермента возвращается в соответствии с собственным временем релаксации в исходное состояние, наиболее благоприятное для образования комплекса с новой молекулой субстрата. Мы будем трактовать эти процессы как существование

периодов абсолютной (невозможность захвата) и относительной (ухудшение возможности захвата) рефрактерности у молекулы фермента.

в) Активность фермента по преобразованию субстрат — продукт управляема. Она может быть включена, увеличена (активация), уменьшена и полностью подавлена (ингибирование).

г) Рассмотрим некоторый малый объем, окружающий молекулу фермента. Если концентрация субстрата в этом объеме мала, то вероятность образования фермент-субстратного комплекса и, следовательно, превращения субстрат — продукт также мала. При увеличении концентрации субстрата в этом объеме она достигнет такого значения («порога»), когда фермент будет периодически «выстреливать» порции продукта реакции.

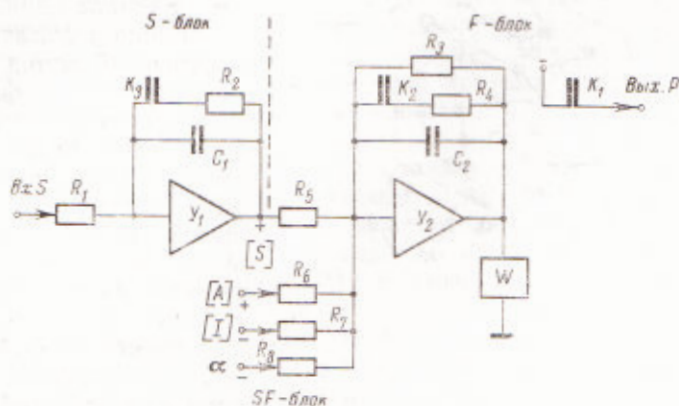


Рис. 1. Вариант принципиальной схемы электронно-механического SF-блока

Рассмотренный объем назовем «накопителем субстрата»; будем говорить о существовании пороговой концентрации субстрата в накопителе.

д) Каждому ферментативному превращению субстрат — продукт соответствует расход субстрата в накопителе.

Итак, будем исходить из следующего набора свойств системы фермент-субстрат: активный характер ферментативного превращения субстрат — продукт, импульсный характер активности фермента (генерация порции продукта), наличие рефрактерности, управляемость активности фермента, наличие накопителя субстрата и пороговой концентрации субстрата в нем, расход субстрата в процессе ферментативного превращения. Синтезируем теперь функциональный аналог системы фермент — субстрат, обладающий набором таких же свойств.

Введем следующие сокращения: функциональный аналог системы накопитель субстрата — фермент назовем SF-блоком, аналог накопителя субстрата — S-блоком и аналог фермента — F-блоком. На рис. 1 приведен вариант принципиальной схемы электрического (точнее: электронно-механического) SF-блока, который использовался нами для моделирования ферментативных реакций. Здесь аналогом накопителя субстрата служит интегратор, собранный на операционном усилителе  $Y_1$ . Аналогом фермента является генератор импульсов на основе усилителя  $Y_2$  и реле  $W$  с контактами  $K_1, K_2, K_3$ .

Система электро-биохимических аналогий здесь такова: молекула фермента — ждущий релаксационный генератор (F-блок); активность фермента — генерация импульсов F-блоком; расход субстрата — разряд емкости  $C_1$  через  $K_3$ ; концентрация субстрата — напряжение  $[S]$  на выходе S-блока; порция субстрата — импульс напряжения на входе S-блока; концентрация ингибитора — отрицательное напряжение на I-входе F-блока; концентрация активатора — положительное напряжение на A-входе F-блока; значение пороговой концентрации субстрата — отрицательное напряжение

на  $\alpha$ -входе F-блока; уменьшение (увеличение) концентрации фермента — увеличение (уменьшение) входного сопротивления S-входа F-блока или увеличение (уменьшение) порога  $\alpha$ ; период абсолютной рефрактерности — период замыкания контакта  $K_2$  (определяется постоянной времени  $R_1C_2$ ). Период относительной рефрактерности в данной схеме не воспроизводился.

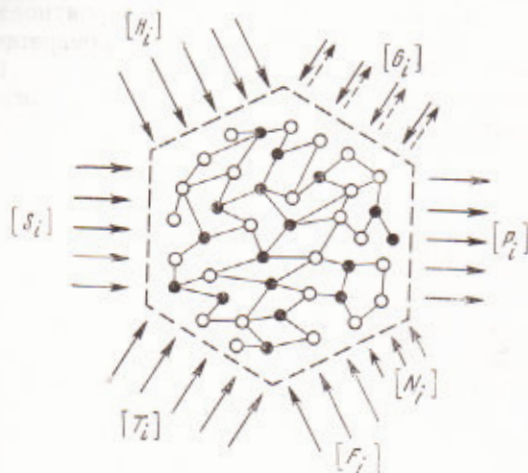


Рис. 2. Блок-схема сложной SF-сети

SF-блок является основным функциональным и структурным элементом функциональных моделей ферментных систем. Иногда удобнее использовать отдельно F-блоки и S-блоки.

Можно показать, что рассмотренный метод позволяет моделировать ферментные системы любой конфигурации (линейные, циклические — в частности, обратимые реакции, — расходящиеся, сходящиеся и их комбинации). Метод позволяет изучать поведение биохимических систем как с фиксированной, так и с переменной функциональной структурой. В случае систем с заданной фиксиро-

ванной структурой можно: а) менять в широких пределах параметры SF-блоков и «концентрации» компонентов, предсказывать возможные режимы системы (стабилизирующий, автоколебательный); б) определять критические значения параметров и концентраций, соответствующие переходу в новый режим; в) изучать влияние изменений различных отдельных показателей (концентраций, активности F) на распределение концентраций веществ во всей системе; г) по изменению известного исходного распределения концентраций веществ указывать возможные причины такого изменения; д) изучать динамику ферментативных превращений при действии «возмущений» в различных точках структуры.

На функциональных аналогах биохимических систем с переменной структурой, кроме решения перечисленных выше задач, можно исследовать вопросы структурной устойчивости активных подсистем полной системы (т. е. подсистем, в которых осуществляются ферментативные реакции) и вопросы структурных перестроек систем.

Постулируем наличие тормозящего воздействия каждого активного F-блока на другие F-блоки (неактивные и активные). Тогда каждая функционирующая в рамках большой системы подсистема будет обладать некоторым запасом устойчивости по отношению к различным воздействиям, а система как целое приобретает свойство мультиустойчивости (множественности устойчивых состояний). Каждому устойчивому состоянию будет соответствовать некоторый набор активных элементов и соответствующий ему набор продуктов. Структурные перестройки можно получать посредством различных внешних и внутренних (обратное и взаимное ингибирование) воздействий.

На рис. 2 показана блок-схема системы, решающей в общей постановке задачи функционального моделирования сложных биохимических систем с переменной структурой. Основным элементом системы служит SF-сеть, состоящая из SF- и F-блоков (показаны кружками), соединенных некоторым случайным, либо определенным (в соответствии с данными об изучаемой биохимической системе) образом. На сеть подаются следующие типы воздействий: набор субстратов —  $\{S_i\}$  («пища»); управляющие воздей-

ствия от функциональной модели генетического аппарата \* —  $\{G_i\}$ ; управляющие воздействия от высших уровней целостной системы —  $\{H_i\}$ ; «шумовой» фон, отражающий неизбежные флуктуации параметров SF-сети под действием случайных и не поддающихся учету факторов, —  $\{N_i\}$ ; разнообразные возмущающие воздействия — («патологические агенты») —  $\{F_i\}$ ; нормализующие воздействия («терапевтические агенты») —  $\{T_i\}$ . С выхода сети снимается только набор продуктов  $\{P_i\}$ . Сеть является мультистабильной системой, каждому состоянию устойчивости которой соответствует определенный набор активных F-элементов (на схеме зачернены) и, следовательно, определенный набор продуктов. Поскольку каждое состояние обладает некоторым запасом устойчивости, в рамках этого состояния можно менять и количественный состав продуктов, управляя активностью F-блоков. Можно исследовать влияние различных факторов на состав  $\{P_i\}$ ; находить критические значения концентраций  $[S_i]$ ,  $[I_i]$ ,  $[A_i]$  и активности F-блоков, при которых система переходит в новое устойчивое состояние; находить наиболее чувствительные к возмущениям точки SF-сети и т. п.

Можно решать на модели следующую задачу, важность которой очевидна: требуется поддерживать качественный и количественный состав  $\{P_i\}$  вопреки различным возмущающим воздействиям  $\{F_i\}$  («патологическим агентам»). Если под действием сильных возмущений SF-сеть все же изменила свое состояние (набор  $\{P_i\}$ ) и перешла в «патологический» режим, то найти такой набор  $\{S_i\}$  (задача подбора «диеты») либо такое воздействие  $T_i$  (задача подбора адекватного «терапевтического» воздействия), чтобы вернуть SF-сеть в исходное («нормальное») состояние.

Наконец, отметим еще одну интересную возможность этого метода. Под влиянием различных воздействий в рамках одной SF-сети происходят различные перестройки конфигураций активных цепей, которые можно трактовать как функциональный аналог конформационных изменений сложной молекулы, приводящих, в частности, к возникновению или исчезновению «активного центра». Таким образом, с помощью SF-сетей, по видимому, можно моделировать перестройки конфигураций отдельных сложных органических молекул.

Ответы, получаемые методом функционального моделирования биохимических систем на «языке» моделей, допускают простой и наглядный переход к языку биохимического или биологического оригинала. Уже краткое рассмотрение возможностей этого метода показывает его адекватность и перспективность применительно к решению задач, связанных с биохимией целостного организма.

Институт неврологии  
Академии медицинских наук СССР  
Москва

Поступило  
26 VI 1970

#### ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

<sup>1</sup> Д. Гарфинкель, Сборн. Вычислительные устройства в биологии и медицине, М., 1967, стр. 346. <sup>2</sup> Д. Гарфинкель, Теоретическая и математическая биология, М., 1968, стр. 317. <sup>3</sup> М. В. Волькенштейн, Молекулы и жизнь, М., 1965. <sup>4</sup> М. В. Волькенштейн, Физика ферментов, М., 1967. <sup>5</sup> Л. Растринг, И. Чернобаева, А. Эрмуйжа, Изв. АН ЛатвССР, 8, 81 (1965).

\* В последние годы уже предпринимаются попытки построения таких моделей, в том числе моделей генетического аппарата, сопряженного с ферментативными реакциями (<sup>5</sup>).