

УДК: 573.22

Методы и задачи кинетического подхода для моделирования биологических структур

В. В. Аристов^а, О. В. Ильин

Вычислительный центр им. А. А. Дородницына
Федерального исследовательского центра «Информатика и управление» Российской академии наук,
Россия, 119333, г. Москва, ул. Вавилова, д. 40

E-mail: ^а aristovvl@yandex.ru

Получено 14.04.2018, после доработки — 31.07.2018.

Принято к публикации 11.09.2018.

Биологическая структура рассматривается как открытая неравновесная система, свойства которой могут быть описаны на основе кинетических уравнений. Ставятся новые задачи с неравновесными граничными условиями на границе, причем неравновесное состояние (распределение) преобразуется постепенно в равновесное состояние вниз по течению. Область пространственной неоднородности имеет масштаб, зависящий от скорости переноса вещества в открытой системе и характерного времени метаболизма. В предлагаемом приближении внутренняя энергия движения молекул много меньше энергии поступательного движения; в других терминах: кинетическая энергия средней скорости крови существенно выше, чем энергия хаотического движения частиц в крови. Задача о релаксации в пространстве моделирует живую систему, поскольку сопоставляет области термодинамической неравновесности и неоднородности. Поток энтропии в изучаемой системе уменьшается вниз по потоку, что соответствует общим идеям Э. Шрёдингера о том, что живая система «питается» негэнтропией. Вводится величина, определяющая сложность биосистемы, — это разность между величинами неравновесной кинетической энтропии и равновесной энтропией в каждой пространственной точке, затем проинтегрированная по всему пространству. Решения задач о пространственной релаксации позволяют высказать суждение об оценке размера биосистем в целом как областей неравновесности. Результаты сравниваются с эмпирическими данными, в частности для млекопитающих (размеры животных тем больше, чем меньше удельная энергия метаболизма). Что воспроизводится в предлагаемой кинетической модели, поскольку размеры неравновесной области больше в той системе, где меньше скорость реакции, или в терминах кинетического подхода — чем больше время релаксации характерного взаимодействия между молекулами. Подход применяется для обсуждения характеристик и отдельного органа живой системы, а именно зеленого листа. Рассматриваются проблемы старения как деградации открытой неравновесной системы. Аналогия связана со структурой: для замкнутой системы происходит стремление к равновесию структуры для одних и тех же молекул, в открытой системе происходит переход к равновесию частиц, которые меняются из-за метаболизма. Соответственно, выделяются два существенно различных масштаба времени, отношение которых является приблизительно постоянным для различных видов животных. В предположении существования двух этих временных шкал кинетическое уравнение расщепляется на два уравнения, описывающих метаболическую (стационарную) и «деградационную» (нестационарную) части процесса.

Ключевые слова: неравновесная открытая система, энтропия, кинетические уравнения, старение биосистем

UDC: 573.22

Methods and problems in the kinetic approach for simulating biological structures

V. V. Aristov^a, O. V. Ilyin

Dorodnicyn Computing Centre, Federal Research Center “Computer Science and Control”
of Russian Academy of Sciences,
40 Vavilova st., Moscow, 119333, Russia

E-mail: ^aariatovvl@yandex.ru

*Received 14.04.2018, after completion — 31.07.2018.
Accepted for publication 11.09.2018.*

The biological structure is considered as an open nonequilibrium system which properties can be described on the basis of kinetic equations. New problems with nonequilibrium boundary conditions are introduced. The nonequilibrium distribution tends gradually to an equilibrium state. The region of spatial inhomogeneity has a scale depending on the rate of mass transfer in the open system and the characteristic time of metabolism. In the proposed approximation, the internal energy of the motion of molecules is much less than the energy of translational motion. Or in other terms we can state that the kinetic energy of the average blood velocity is substantially higher than the energy of chaotic motion of the same particles. We state that the relaxation problem models a living system. The flow of entropy to the system decreases in downstream, this corresponds to Schrödinger’s general ideas that the living system “feeds on” negentropy. We introduce a quantity that determines the complexity of the biosystem, more precisely, this is the difference between the nonequilibrium kinetic entropy and the equilibrium entropy at each spatial point integrated over the entire spatial region. Solutions to the problems of spatial relaxation allow us to estimate the size of biosystems as regions of nonequilibrium. The results are compared with empirical data, in particular, for mammals we conclude that the larger the size of animals, the smaller the specific energy of metabolism. This feature is reproduced in our model since the span of the nonequilibrium region is larger in the system where the reaction rate is shorter, or in terms of the kinetic approach, the longer the relaxation time of the interaction between the molecules. The approach is also used for estimation of a part of a living system, namely a green leaf. The problems of aging as degradation of an open nonequilibrium system are considered. The analogy is related to the structure, namely, for a closed system, the equilibrium of the structure is attained for the same molecules while in the open system, a transition occurs to the equilibrium of different particles, which change due to metabolism. Two essentially different time scales are distinguished, the ratio of which is approximately constant for various animal species. Under the assumption of the existence of these two time scales the kinetic equation splits in two equations, describing the metabolic (stationary) and “degradative” (nonstationary) parts of the process.

Keywords: nonequilibrium open system, entropy, kinetic equations, ageing biosystems

Citation: *Computer Research and Modeling*, 2018, vol. 10, no. 6, pp. 851–866 (Russian).

1. Введение

Значительный интерес к физическому и математическому моделированию биологических объектов связан, в частности, с изучением так называемых диссипативных структур (термин Пригожина), см. [Николис, Пригожин, 1977], а также [Хакен, 1985]. Мы рассматриваем биосистему как открытую неравновесную систему, свойства которой можно описать с помощью кинетической теории. Диссипативная структура макроскопического уровня описания для сильных неравновесных состояний возникает в результате некоторых неустойчивых переходов. Кинетический метод с неравновесными граничными условиями позволяет поддерживать устойчивую неравновесную структуру без необходимости таких переходов. В предлагаемом кинетическом рассмотрении биологическая система в целом может рассматриваться как гигантская пространственная структура релаксации с соответствующим характерным временем взаимодействия. С помощью нашего метода мы пытаемся оценить размер и продолжительность жизни биоорганизма, связывая данные величины с внутренними характеристиками неравновесных процессов. Полученные результаты можно сопоставить (сначала, возможно, качественно) с многочисленными эмпирическими данными [Kleiber, 1947; Шмидт-Нильсен, 1987]. По сравнению с обычными подходами, основанными на математическом аппарате макроскопической неравновесной термодинамики: реакционно-диффузная модель [Turing, 1952; Wolpert, 1969; Мюррей, 2011] (см. также [Иваницкий, 2010]), кинетический метод имеет большую общность, хотя и является более сложным.

По сравнению с неравновесной термодинамикой кинетическая теория не вводит предварительное предположение о локальном равновесии и феноменологических отношениях между потоками диссипативных величин и соответствующими градиентами скорости и температуры. Переход к сплошнородному описанию для макроскопических уравнений (уравнения Навье–Стокса) реализуется в рамках кинетического подхода, когда характеристическое значение, например числа Кнудсена, стремится к нулю. Для других масштабов обычные макроскопические связи могут быть в общем случае неверными. С кинетической точки зрения неравновесное состояние + адвекция в открытой системе определяют специфические особенности биоструктур. Когда система замкнута, релаксация на масштабах порядка времени релаксации происходит локально в разных частях системы. Затем выполняется медленный процесс перехода к глобальному равновесию. Такой процесс можно описать в рамках упомянутого формализма необратимой термодинамики. Значит, термодинамика неравновесных процессов имеет дело с локальными равновесными состояниями и соответствующими связями между частями в виде соответствующих потоков. Иными словами, специфика «живой» структуры, связанной с неравновесными состояниями, теряется в термодинамическом подходе.

Второй закон термодинамики в кинетическом подходе рассматривается в виде H-теоремы. Мы пытаемся применить кинетический подход для оценки параметров биосистемы, предполагая, что она (или ее части) может рассматриваться как структура на разных пространственных и временных масштабах, включая кинетический масштаб. Наш метод в определенном смысле соответствует подходу Шрёдингера [Шрёдингер, 1947] (см. также важную работу [von Bertalanffy, 1976]), в котором биосистема рассматривается как система, питающаяся негэнтропией (отрицательной энтропией). Можно также упомянуть некоторые недавние исследования, в которых энтропия и энтропийные силы связываются со сложностью и адаптивностью биосистем [Wissner-Gross, Freer, 2013]. В нашем рассмотрении на основе задач о неоднородной релаксации (ЗНР) эта общая концепция может иметь конкретный количественный смысл. А именно, согласно H-теореме в этом случае поток негэнтропии (H-функции) на выходе из системы больше входного значения потока негэнтропии. Впервые возможность использования кинетических задач и методов для описания в перспективе биоструктур обсуждалась нами в [Aristov, 1993]. Затем подход был развит при изучении свойств открытых неравновесных систем на основе изучения ЗНР в [Aristov, 1998; Aristov, 2001; Aristov et al., 2014].

Интересно, что кинетический подход может описывать другие типы диссипативных структур, где обычно используется моделирование в рамках указанной реакционно-диффузионной модели. В частности, бегущие волны другого типа могут быть получены для разных социальных процессов [Aristov, Ilyin, 2015]. В последнее время кинетические методы используются различными авторами для моделирования в нетрадиционных для физики областях (см. [Pareschi, Toscani, 2014]). Выделим большой цикл работ Белломо (N. Bellomo) с соавторами, связанный с кинетическими методами, в котором рассматриваются биологические процессы (см. [Coscia et al., 2011; Bellomo, Bellouquid, 2015; Marsan et al., 2014; Bellomo et al., 2013]). Здесь, по сути, записываются новые кинетические уравнения, учитывающие взаимодействие элементов. В этих работах предлагаются кинетические уравнения для описания взаимодействия активных частиц, что позволяет подойти к описанию социальных процессов, а также многоклеточных систем, что прямо связано с биоструктурами.

Новые постановки задач позволяют моделировать неравновесные открытые системы как целое. В настоящей работе мы попытаемся оценить общие пространственные и временные параметры системы. В дальнейшем возможно описание частей таких больших структур.

2. Кинетический подход и формулировка основных задач

Для простейшего описания биологических систем используются реляционные модели кинетических уравнений (в том числе с некоторыми вариантами систем уравнений с химическими реакциями). Известно, что для плотной среды (например, такой, как биологическая белковая среда) кинетическое уравнение Больцмана, строго говоря, неверно. Действительно, время релаксации и время взаимодействия могут быть одного порядка. Но модельные релаксационные кинетические уравнения типа ВГК могут быть справедливы для первоначальных приближений, поскольку эти уравнения обладают важными свойствами кинетического уравнения, включая H-теорему.

Мы пытаемся моделировать свойства биосистем путем рассмотрения краевых задач для кинетических уравнений. В соответствии с крупнозернистым подходом на первом этапе исследования оцениваются глобальные характеристики системы (основные характеристики биоорганизма в целом, в частности продолжительность жизни). Аппарат неравновесной термодинамики с диффузными процессами может связывать только части системы с локальным равновесием. Напротив, кинетические методы позволяют связать процессы моделирования частичных частей адвекции (конвекции) и реакций (столкновения и другого рода взаимодействия между молекулами).

Таким образом, задачи о неоднородной релаксации (ЗНР) формулируются и решаются для полубесконечного пространства в 1D-случае. Эта проблема является базовой моделью для первоначального рассмотрения и оценки характеристик биосистемы. Предполагается, что поток является однонаправленным (в качестве основной аналогии рассматривается сверхзвуковой поток при достаточно большом числе Маха в терминах кинетической теории газов). Некоторое неравновесное распределение поддерживается на границе, неравновесное состояние преобразуется постепенно в равновесное состояние вниз по течению.

Изучается такая открытая неравновесная стационарная система. В этой ситуации необходима соответствующая формулировка, в которой неоднородная область может быть связана с биологической структурой. Действительно, пространственная неоднородность в этом потоке характерна только для неравновесных областей. Другими словами, неравновесный поток создает пространственную неоднородность. Вне этой области поток будет в равновесии и, следовательно, однородным (однородным), поэтому структура, присущая биологическому объекту, не может существовать вне неравновесной зоны. Сама жизнь со всеми ее функциями может существовать только в этой неравновесной зоне, что позволяет оценить размер биоорганизма с учетом длины этой области пространственной релаксации, связывающей его с внутренними параметрами химических процессов. Для грубой оценки это может быть осредненное время

релаксации. В настоящей работе мы рассматриваем только 1D ЗНР, эти результаты могут быть применены для всего биоорганизма. Можно попытаться использовать этот подход для моделирования одного органа, части живой ткани или клетки. Можно рассмотреть более сложные формулировки ЗНР, например 2D или 3D (ранее мы изучали такие двумерные задачи для случая кинетики газов). Конечно, пространственная структура реального организма очень сложна, поэтому для исследования его в дальнейшем можно учитывать структуру замкнутой системы кровеносных сосудов.

Подчеркнем, что в этой простой 1D-модели биосистема формируется в результате двух совместных факторов: адвекцией частиц (молекул) и взаимодействием этих частиц. Сначала мы используем простую аналогию с процессом пространственной релаксации в одноатомных газах, описываемых уравнением Больцмана. Применим модельное кинетическое уравнение типа ВГК (см., например, [Коган, 1967; Черчиньяни, 1978]) для изучаемой одномерной по пространству стационарной задачи:

$$\xi_x \frac{\partial f}{\partial x} = \frac{1}{\tau} (f_M - f). \quad (1)$$

Здесь $f = f(x, \xi_x, \xi_y, \xi_z)$ — функция распределения, x — пространственная физическая координата, ξ_x, ξ_y, ξ_z — три компоненты пространства скоростей, f_M — максвелловское распределение, τ — характерное время релаксации системы. Формулировка этого 1D ЗНР заключается в следующем. Уравнение (1) решается для полубесконечного пространства x . Для левой границы в точке $x = 0$ для положительных скоростей ставятся граничные условия для неравновесной функции $f(0, \xi) = F(\xi)$. Предполагается, что вклад за счет отрицательных, то есть «обратных», скоростей (к функции распределения) пренебрежимо мал. Таким образом, условие для функции распределения для отрицательных скоростей на правой границе (на бесконечности или на правой границе ниже конечной области, где происходит равновесие) равно нулю, а именно $f(0, \xi) = 0$. Последнее предположение связано с указанным условием достаточного большой скорости потока и аналогичным условием для живой системы, в которой перенос в крови осуществляется в одном направлении, и это означает, что кинетическая энергия средней скорости крови существенно выше, чем энергия хаотического движения частиц в крови.

Для функции распределения построим аналитическое решение, используя метод разложения по малому параметру $\alpha = \frac{\xi_x - u_0}{u_0}$, где u_0 — средняя граничная скорость при $x = 0$ (см. [Aristov, 1998; Aristov 2001]). Этот параметр мал из-за предположения, упомянутого выше. Для нулевого приближения задача аналогична задаче об однородной релаксации. Решение принимает следующий вид:

$$f(x, \xi) = f(0, \xi) \exp(-x / u_0 \tau) + (1 - \exp(-x / u_0 \tau)) f_{M0}(\xi).$$

Здесь $f_{M0}(\xi)$ — распределение Максвелла со значениями плотности, скорости потока, температуры, взятых на левой границе:

$$f_{M0}(\xi) = n_0 \left(\frac{m}{2\pi T_{(t)0}} \right)^{3/2} \exp\left(-\frac{(\xi - u_0)^2}{2T_{(t)0}} \right).$$

Принимая во внимание соотношения для законов сохранения, получаем для первого приближения по указанному малому параметру

$$n(x) = n_0 + O(\alpha_0^3), \quad u(x) = u_0 + O(\alpha_0^2), \quad T_{(t)}(x) = T_{(t)0} + O(\alpha_0^2),$$

где $\alpha_0 = \max |\alpha|$ — максимальное значение от ξ_x , n , u , $T_{(0)}$. Следовательно, решение в первом приближении имеет вид

$$f(x, \xi) = f(0, \xi) \exp(-a(\xi)x) + (1 - \exp(-a(\xi)x))f_{M_0}(\xi) + O(\alpha_0^2), \quad (2)$$

где $a(\xi) = \frac{1}{u_0 \tau} \left(1 - \frac{\xi_x - u_0}{u_0} \right)$.

Первое приближение близко к нулевому приближению, хотя в решении первого приближения скорость релаксации в пространстве зависит от скорости молекулы. Тем не менее важно заметить, что основной член в экспоненте, определяющий пространственную релаксацию, имеет тот же порядок, что и в нулевом приближении. Таким образом, характерный пространственный масштаб, на котором происходит переход к равновесному состоянию, т. е. масштаб неоднородной релаксации, равен

$$l = u_0 \tau, \quad (3)$$

где τ — характерное время релаксации.

Теперь мы используем эту аналогию для рассмотрения биоорганизма, представленного неравновесным течением с характерными биохимическими реакциями. Средняя скорость u — скорость потока в биоструктуре (кровь у млекопитающих или вода в растениях), u_0 — характерная скорость, определяемая по граничному распределению. Характерный линейный размер организма определим величиной l из равенства (3).

Он зависит от внутренней величины времени взаимодействия молекул. Это расширение справедливо для упомянутого приближения, когда $\alpha = (\xi_x - u_0) / u_0$ мало.

Здесь мы рассмотрим простейшую 1D-задачу, которая фактически представляет собой модель стационарной неравновесной открытой системы, которую можно сопоставить с простой биологической системой. Для простоты можно предположить, что все частицы движутся с одинаковой скоростью крови u_0 . Поэтому мы пренебрегаем преобразованием поступательной энергии, а метаболические превращения касаются только внутренней (биохимической) энергии. Для этого случая функция распределения зависит от координаты и внутренней энергии e , а именно $f = f(x, e)$, зависимость от времени пренебрегаем:

$$u_0 \frac{\partial f}{\partial x} = \frac{1}{\tau_{inn}} (f_{Minn} - f). \quad (1a)$$

Здесь τ_{inn} — характерное среднее время биохимических реакций, $f_{Minn} = f_M(x, e)$ — равновесная функция с температурой T_{inn} биосистемы (температура тела). На границе ставится условие с неравновесной функцией $f(0, e) = F(e)$. Метаболический процесс выглядит следующим образом: неравновесное распределение переводится со скоростью u_0 и преобразуется в результате химического превращения до конечного равновесия $f_{Minn}(e)$ в некоторой точке $x = l > 0$. Подчеркнем, что характеристики течения (функция распределения) не меняются во времени, но на молекулярном уровне рассмотрения частицы движутся от левой границы в правую сторону, при этом их функция распределения стремится к равновесному состоянию.

Структура уравнения (1a) аналогична уравнению (1), а именно, это линейное дифференциальное уравнение. Значит, можно получить решение, аналогичное (2):

$$f(x, e) = f(0, e) \exp(-x / (u_0 \tau)) + (1 - \exp(-x / (u_0 \tau))) f_{Minn}(e). \quad (2a)$$

Таким образом, мы имеем тот же масштаб пространственной релаксации, который определяется средней скоростью движения и характерным временем реакции, а именно $l = u_0 \tau_{inn}$. Конечно, эта модель является грубой, более реальные кинетические модели должны включать смесь с химическими реакциями (такие простые модели разработаны в [Groppi, Spiga, 2004]

и были применены в [Aristov et al., 2014]). Детальное описание должно включать химические реакции анаболизма и катаболизма с учетом всех исследований метаболического процесса в неравновесном потоке.

3. Поведение неравновесной энтропии и сложность открытой системы

Специальный интерес представляет изучение характера неравновесной энтропии в открытых системах. Модель ЗНР (задачи о неоднородной релаксации) описывает возрастание энтропии от «входа» до «выхода» системы, что находится в согласии с идеями Шрёдингера [Шрёдингер, 1947] о том, что живая система питается отрицательной энтропией и за счет этого поддерживает свою структуру. Придерживаясь в целом такой точки зрения, мы можем предполагать, что энтропия биосистемы меньше, чем у неживой системы такой же массы. Хорошо известно уравнение для изменения энтропии в рассматриваемой системе (некоторая формулировка второго начала термодинамики):

$$dS = dS_i + dS_e. \quad (4)$$

Здесь dS_i — производство энтропии внутри рассматриваемой системы, dS_e — суммарный поток энтропии через границы системы. Соотношение (4) приводится во многих источниках (см., например, монографию [Николис, Пригожин, 1977]). Неравенство $dS_i > 0$ в кинетической теории соответствует Н-теореме. Заметим, что складывать два приведенных члена в (4) можно в предположении о разделении на медленное и быстрое время в околоравновесных системах. Сумма в (4) для уравнения Больцмана и модельных релаксационных кинетических уравнений может быть получена после интегрирования соответствующих двух частей (адвекции и столкновений; см., например, [Коган, 1967]) по пространству скоростей. Таким образом, приведенное общее уравнение (4) для изменения энтропии в системе является общим для обоих (макроскопического и кинетического) подходов, но, конечно, распределения энтропии в системе могут существенно различаться при этих подходах. Концепция энтропии, примененная при изучении биологических объектов, была предметом обсуждения в различных работах (см., например, [Aristov, 1993]).

Для ЗНР аналог Н-теоремы подразумевает увеличение потока неравновесной энтропии вниз по потоку, что подтверждается в расчетах. Полная энтропия (Н-функция) может быть рассчитана путем соответствующего интегрирования по скорости и координате неоднородного пространства, соответствующего биологическому организму.

Различие между неравновесной энтропией и равновесной энтропией (определяемой по распределению Максвелла) может быть вычислено в любой локальной пространственной точке. При использовании модельных кинетических уравнений для смесей с химическими реакциями [Aristov et al., 2014] в ЗНР определялась неравновесная энтропия. Также в каждой точке находилась равновесная энтропия по равновесной максвелловской, вычисленной по значениям плотности, скорости и температуре для неравновесной функции (в той же пространственной точке). Графики показаны на рис. 1. После интегрирования указанной разности значений такой равновесной и неравновесной энтропии по всем координатным точкам мы получим величину глобальной неравновесной характеристики открытой системы. Вычисления и для 2D ЗНР также дают аналогичную величину.

Таким образом, для общей оценки можно вычислить интеграл (по неоднородной пространственной области) для разности неравновесных и равновесных энтропий. Данный расчет в открытых системах мог бы представить возможную оценку сложности живых объектов. Очевидно, что после замыкания рассматриваемой открытой системы локальное равновесное состояние наступит через время релаксации τ_{imm} . Затем, как было упомянуто во введении, процесс стремится к глобальному равновесию, и этот процесс будет относительно медленным с соот-

ветствующим условием локального равновесия в каждой точке. Можно предположить, что в замкнутой системе указанная интегральная по пространству разность величин неравновесной энтропии и равновесной энтропии равна нулю.

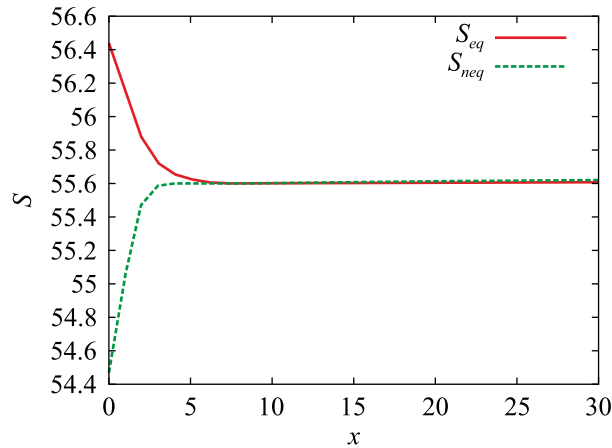


Рис. 1. Профили неравновесной (S_{neq}) и равновесной (S_{eq}) энтропии для смеси с химическими реакциями для фиксированного скачка энергии

4. Оценки размеров биосистем на основе кинетических методов

Согласно многочисленным эмпирическим данным (см. [Шмидт-Ниельсен, 1987]) размеры млекопитающих больше в случае меньшей удельной интенсивности метаболизма. Приведем цитату из [Шмидт-Ниельсен, 1987]: «...Удельное выделение кислорода для землеройки почти в 30 раз больше, чем для слона...». Традиционный макроскопический подход не может объяснить эти эмпирические факты.

Характерная приведенная (удельная) скорость метаболизма P зависит от массы животного следующим образом [Kleiber, 1947; Шмидт-Ниельсен, 1987]:

$$P \sim M^{-0.25}.$$

То же самое верно для всех метаболических процессов, например для приведенной скорости изменения концентрации глюкозы:

$$\dot{G} \sim M^{-0.25}.$$

Тогда, используя соотношение $M \sim l^3$, получаем для скорости метаболизма равенство

$$P \sim l^{-0.75}.$$

Можно предположить, что приведенная скорость метаболизма P пропорциональна частоте реакции или обратно пропорциональна характерному времени τ реакции, $P \sim (\tau)^{-1}$. В итоге имеем

$$\tau \sim l^{3/4}, \quad l \sim \tau^{4/3}.$$

Хорошо известно из [Шмидт-Ниельсен, 1987], что скорость тока крови для млекопитающих слабо зависит от массы:

$$u \sim M^{-0.07} \sim l^{-0.21}.$$

Последние соотношения означают слабую зависимость размеров биосистемы от скорости потока крови. Поэтому мы будем пренебрегать этой зависимостью в наших оценках. Сравнивая

результаты с формулой (3), т. е. $l \sim u_0 \tau$, где u_0 — потоковая скорость крови (или воды), получаем для первого приближения

$$l \sim \tau.$$

В соответствии с эмпирическими данными скорость метаболизма имеет степенную зависимость от массы организма. Можно предположить, что кинетический подход может быть добавлен для более точной оценки. Затем эту оценку можно уточнить с учетом свойств фрактальной структуры сосудистой системы, чтобы моделировать соответствующее масштабирование циркуляции системы крови (см. [West, Brown, 2004; West et al., 1997]), которые приводят к степеням $1/4$, $3/4$ и т. д.

Отметим, что большая интенсивность метаболизма (или фотосинтеза) ведет к уменьшению линейных размеров («мелкости» листьев). В [Крамер, Козловский, 1983] указывается, что в большинстве случаев у световых и теневых листьев имеются существенные различия в механизме фотосинтеза. Световые листья, как правило, мельче и толще и имеют больший объем и больше хлорофилла на единицу поверхности, чем теневые листья. Световые листья имеют более высокую интенсивность фотосинтеза на единицу листовой поверхности и достигают светового насыщения при большей интенсивности света, чем теневые листья. Здесь подтверждается хотя бы на качественном уровне то, что согласно базовой кинетической модели настоящей работы (при примерно одинаковой скорости носителя, в данном случае — воды) размеры меньше у биосистемы, в которой происходят более интенсивные реакции. С другой стороны, для растений разных видов (например, лиственных и хвойных) скорость движения воды в листьях и хвое сильно различается. Реакция фотосинтеза зависит от температуры окружающей среды, от освещенности, от концентрации углекислого газа и т. д. По некоторым данным, при одинаковых внешних условиях скорости фотосинтеза близки для хвойных и лиственных деревьев. Например, в [Крамер, Козловский, 1983] на с. 158 приведен график (на рис. 5.10) где сравнивается фотосинтез в зависимости от интенсивности света для разных видов деревьев. С увеличением освещенности выше компенсационной точки (где сравниваются по интенсивности процессы дыхания и фотосинтеза) происходит выход на режим, где фотосинтез не зависит от освещенности. Для этих плато интенсивность фотосинтеза сосны ладанной и дуба (белого и красного) отличается лишь на несколько процентов. Можно предположить поэтому, что для различных растений, находящихся примерно в одинаковых природных условиях, данная химическая реакция протекает примерно с одинаковой скоростью. Тогда основное влияние на линейные размеры зеленых листьев (или хвои) будет иметь скорость движения воды, т. е. при оценках для растений ситуация иная, чем для млекопитающих.

Примером возможного применения метода для оценки глобальных характеристик биосистем (или их отдельных органов) является зеленый лист. Лист является частью дерева, но обладает свойствами, аналогичными свойствам всей системы. Величина его зависит от скорости движения воды и времени основной реакции (фотосинтеза). Данный случай можно рассматривать как противоположный предыдущему, а именно: здесь мы предполагаем, что скорость реакции постоянна, а скорости движения воды в листьях (и хвое) различны.

Согласно приведенным выше рассмотрением справедлива оценка $l \sim u_0 \tau$. Для хвойных пород деревьев скорость движения воды (см. [«Водный обмен растений», 2010–2013]) $u_0 = 0.5–1.2$ м/ч, т. е. $\sim 1–2$ см/мин, для лиственных пород деревьев скорость выше; например, для дуба $u_0 = 27–40$ м/ч, т. е. $50–70$ см/мин. Здесь подразумевается, по-видимому, скорость продвижения воды по стволам деревьев, для листьев и хвои скорости будут существенно меньше, но можно предположить, что пропорциональность сохранится. Значит, линейный размер листа дуба должен превышать примерно в 7–10 раз длину хвойной иглы ели, что отвечает наблюдаемым фактам. Такую грубую оценку можно получить, принимая во внимание «одномерность» хвойной иглы и «двумерность» листа дуба — с учетом «растекания» в двумерной структуре (учитываем только «метаболическую» составляющую транспорта воды, а транспира-

ция также может быть различной в разных типах листьев). Можно оценить и реальный масштаб листа или хвои, если найти более точные данные о реальных масштабах характерного времени τ и скорости движения воды u_0 .

5. Изучение деградации в открытой системе и возможность оценки продолжительности времени жизни биоорганизма

Следующим этапом рассмотрения глобальных физических свойств сложной открытой неравновесной системы является попытка оценить временные характеристики систем, а именно продолжительность жизни. Существует много теорий старения (см., например, [Kanungo, 1980]). В поисках механизма, объясняющего деградацию или старение в биологических системах, существует несколько подходов, включая теорию ошибок Оргела [Orgel, 1973], теорию соматических мутаций [Szilard, 1959], теорию ограничений кодона [Andron, Strehler, 1973; Curtis, 1996], теории регуляции генома и т. д. Особое внимание можно уделить теориям старения, связанным с апоптозом или фенотозом и другими генетическими факторами, которые на самом деле обозначают генетически мотивированный процесс запрограммированной гибели клеток (см. многочисленные работы Скулачева и других [Skulachev, 1997; Skulachev, 2002; Monti et al., 1992; Higami, Shimokawa, 2000; Lu et al., 2012]). Математически процесс старения часто моделируется с помощью теории надежности систем и лавинообразных моделей разрушения [Witten, 1985; Гаврилов, 1978; Gavrilov, Gavrilova, 1991; Gavrilov, Gavrilova, 2004; Gavrilov, Gavrilova, 2005]. Максимальную продолжительность жизни часто связывают с влиянием генетических факторов [Augsburger, 2016; Hayflick, 2004; Hayflick, 2007].

Мы полагаем, что общий физический фактор, который влияет на любую систему, включая живые организмы, есть второй закон термодинамики. Наша точка зрения частично аналогична представлениям некоторых биофизиков; например, в работе [Augsburger, 2016] утверждается, что старение является неизбежным следствием фундаментальных физических процессов.

В настоящей работе рассматривается процесс старения в биосистемах, происходящий из-за изменения состояний молекул. В случае замкнутой статистической системы ее локальное распределение стремится к состоянию равновесия («тепловой смерти») за период времени порядка τ (среднее время между столкновениями частиц). Для открытой неравновесной системы, если ее превратить в замкнутую, переход некоторых ее частей к локальному равновесию также будет происходить за промежуток времени порядка τ . Далее будет происходить процесс перехода к глобальному равновесию на масштабе времени, значительно большем, чем характерное время взаимодействия (этот процесс можно описать с помощью макроскопических уравнений, как было упомянуто выше).

Но «естественная деградация», или старение, очевидно, имеет другой порядок характерного времени процесса. Основная идея заключается в рассмотрении открытой системы как замкнутой на другом временном масштабе: $T \gg \tau$. Эта аналогия связана со структурой: для замкнутой системы происходит стремление к равновесию структуры для одних и тех же молекул, в открытой системе происходит переход к равновесию частиц, которые меняются из-за метаболизма. Тот факт, что существуют две шкалы времени, связан с многочисленными данными характерных метаболических времен и продолжительности жизни для разных типов животных.

Время T и время τ зависят от типа животного. Однако отношение T/τ двух указанных времен релаксации приблизительно постоянно (см. [Kleiber 1947; Шмидт-Нильсен, 1987]). Важно, что, например, для млекопитающих число сердечных сокращений на время жизни приблизительно постоянно ($\sim 10^9$) и не зависит от размера животного. Молекулярный механизм аэробного метаболизма имеет аналогичный инвариант: количество молекул АТФ (аденозинтрифосфата), синтезированных за время жизни, порядка 10^{16} . Таким образом, можно предположить, что эти процессы описываются кинетическими уравнениями с большим временем релаксации, определяемыми через «универсальную» безразмерную константу, связанную с отмеченным

отношением. Эта постоянная пропорциональна $\varepsilon^{-1} = T/\tau$, то есть $T = A\tau$. Таким образом, можно предположить, что деградация (релаксация) для открытых и замкнутых систем описывается на основе кинетических уравнений. Для замкнутых систем происходят процессы старения (деградации) для конфигурации тех же молекул, для открытой системы — для конфигурации молекул, изменяющихся за каждый период времени метаболизма. Для замкнутой системы существует только один временной масштаб структурной деградации T , связанный с взаимодействиями (столкновениями) молекул, и рассматривается взаимодействие одних и тех же молекул. Для открытой системы существуют две временные шкалы, а именно метаболическое время τ и время T , характеризующее структурные изменения (деградацию системы).

В настоящем исследовании старение открытой системы описывается с помощью этих двух временных шкал. Теперь рассмотрим соответствующие кинетические уравнения, которые могут быть получены из-за предположения о расщеплении физического процесса на метаболическую (стационарную) и «деградационную» (нестационарную) части. Предположим, что динамика функции распределения в пространстве и времени подчиняется нестационарному кинетическому уравнению типа ВГК:

$$\frac{\partial f}{\partial t} + \xi_x \frac{\partial f}{\partial x} = \nu(f_{inn} - f),$$

где $\nu(t)$ — частота метаболических процессов, усредненная по всем областям системы (очевидно, что $\nu = \tau_{inn}^{-1}$).

Аналогично работе [Orgel, 1973] предполагаем, что в организме существует много различных метаболических реакций и быстрые реакции заканчиваются раньше медленных. Следовательно, для стареющей биосистемы частота метаболизма будет ниже, чем для молодой, то есть частота метаболизма $\nu(t)$ есть медленно убывающая функция времени. В общем случае частота $\nu(t)$ должна быть разной для двух организмов с разными средними временами жизни; это свойство можно учесть, если предположить, что частота также зависит от ε . Разлагая $\nu(t)$ в ряд Тейлора по ε , получаем

$$\nu(t, \varepsilon) = \nu_0(t) + \varepsilon \nu_1(t) + \dots$$

В настоящей работе мы ограничимся простейшей зависимостью от ε , то есть сохраняем только линейные члены в разложении Тейлора. Более того, мы будем предполагать, что количество реакций, изменяющихся во времени, мало, поэтому только компонента ν_1 зависит от времени. Тогда

$$\nu(t, \varepsilon) = \nu_0 + \varepsilon \nu_1(t).$$

Теперь введем безразмерные величины:

$$t = t'T, \quad x = x'l, \quad \xi_x = \xi_x' u_0, \quad f = f' f^*, \quad f_M = f'_M f^*, \quad \nu = (1/\tau) \nu',$$

где переменные со штрихами являются безразмерными и $l = u_0 \tau$, f^* есть характерные значения длины и функции распределения в организме. Мы опускаем штрихи в безразмерных переменных и получаем следующее уравнение:

$$\varepsilon \frac{\partial f}{\partial t} + \xi_x \frac{\partial f}{\partial x} = (\nu_0 + \varepsilon \nu_1)(f_{inn} - f). \tag{5}$$

Здесь $\varepsilon = \tau/T = (u_0 \tau)/(u_0 T) = l/(u_0 T) = St$ есть аналог числа Струхалия в механике жидкости.

Аналогично задаче, рассмотренной в § 2, ставим граничные условия в точках $x = 0$ и $x = \infty$:

$$f(t, x, \xi) \Big|_{x=0} = F(t, \xi), \quad \xi \geq 0; \quad f(t, x, \xi) \Big|_{x=\infty} = 0, \quad \xi < 0, \tag{6}$$

где левое граничное условие отвечает входящему метаболическому потоку. Отметим, что вклад частиц с отрицательной скоростью в точке $x = 0$ является пренебрежимым (см. § 1).

$$f(t, x, \xi)|_{x=0} = 0, \quad \xi < 0.$$

Для удобства перепишем левое граничное условие в виде $f(t, x, \xi)|_{x=0} = F(t, \xi)$, оно справедливо для любых скоростей, если положить $F(t, \xi) = 0$, $\xi < 0$. Отметим, что функция распределения известна в точке $x = 0$ для любых скоростей. Теперь зададим начальное условие

$$f(t, x, \xi)|_{t=0} = F(0, \xi), \quad x > 0. \quad (7)$$

Следуя результатам § 1, решим задачу (5)–(7), считая, что функция распределения сосредоточена в небольшой окрестности точки u_0 . Тогда получаем

$$\varepsilon \frac{\partial f}{\partial t} + u_0 \frac{\partial f}{\partial x} = (v_0 + \varepsilon v_1)(f_{inn,0} - f). \quad (8)$$

Максвелловское распределение $f_{inn,0}$ в уравнении (8) зависит от плотности, потоковой скорости и температуры, взятых на левой границе ($x = 0$). Данные величины медленно меняются во времени и в первом приближении могут быть взяты в начальный момент времени и в точке $x = 0$. Тогда построим решение уравнения (8) в виде

$$f = f_{M0} + \Delta f \exp(-v_0 x / u_0) \equiv f_{inn,0} + f_{struct}(t, \xi) f_{st}(x, \xi). \quad (9)$$

Здесь $\Delta f = f_{struct}(t, \xi) = F(t, \xi) - f_{inn,0}(\xi)$, $f_{st}(x, \xi) = e^{-\frac{v_0 x}{u_0}}$. Отметим, что (9) есть записанное в другой форме равенство (2а).

Решение (9) состоит из двух частей. Первая часть $f_{struct}(t, \xi)$ есть структурная составляющая, отвечающая за деградацию системы во времени; вторая часть $f_{st}(x, \xi)$ отвечает за пространственное распределение. После подстановки выражения (9) в уравнение (8) можно заключить, что f_{struct} и f_{st} также удовлетворяют следующим уравнениям:

$$u_0 f_{st,x} = -v_0 f_{st}. \quad (10)$$

$$f_{struct,t} = -v_1(t) f_{struct}. \quad (11)$$

Из уравнения (11) следует, что начальное распределение F не может быть выбрано произвольным, а должно удовлетворять уравнению

$$F_t = -v_1(t)(F - f_{inn,0})$$

и, следовательно,

$$F = f_{inn,0}(\xi) + F_0(\xi) \exp\left(-\int_0^t v_1(s) ds\right),$$

где $F_0(\xi)$ — некоторая интегрируемая функция.

Ясно, что уравнения (10)–(11) выполняются, если f_{struct} и f_{st} представляются в виде (9). Уравнение (10) отвечает за деградацию биосистемы во времени, тогда как (11) определяет размер биосистемы.

6. Заключение и перспективы

В настоящей работе кинетический подход с соответствующими формулировками проблем дает возможность описать некоторые общие характеристики биологических систем. Можно выделить три основных признака биосистем, которые отражены в данном подходе:

- 1) неравновесная открытая проточная система;
- 2) поведение неравновесной энтропии подтверждает общие предложения Шрёдингера; интегральные значения энтропии могут представлять меру сложности открытой системы;
- 3) согласно кинетическим оценкам размеры организмов связаны с метаболическими внутренними параметрами (средней скоростью течения в открытой системе, которой является каждая биоструктура) и внутренними временными масштабами взаимодействия.

Также кинетический подход позволяет сравнивать процессы старения в замкнутых и открытых системах. Продолжительность жизни рассматривается как особый период деградации в открытой неравновесной системе. Мы ожидаем, что изучение неравновесной функции распределения организма даст нам возможность более подробно рассмотреть характеристики биосистемы.

Следующая важная проблема, которую еще предстоит правильно поставить, — оценить продолжительность жизни в безразмерных единицах ($\sim 10^{10}$), которая является постоянной для всех видов данного типа животных, например млекопитающих.

Наконец, мы можем обсудить общие перспективы преодоления или по крайней мере замедления процесса деградации. Мы утверждаем, что общая причина деградации (старения) биосистемы связана с тем, что такая система замкнута в терминах структурной функции распределения. Общим способом преодоления этого является «раскрытие» системы в определенном смысле. Этот процесс может быть искусственным. Можно рассматривать стационарные процессы без деградации с помощью кинетического уравнения для гипотетического метаболического переноса на больших временных масштабах для поддержания системы в стационарном состоянии. Для больших промежутков времени мы можем использовать нестационарное уравнение, аналогичное (5). Для преодоления деградации в принципе можно открывать систему в больших масштабах времени. В этом случае можно ожидать решения стационарной системы для соответствующих масштабов:

$$\xi \frac{\partial f_{struct}}{\partial x} = \frac{1}{T} (f_{structM} - f_{struct}).$$

Таким образом, можно попытаться ввести искусственный метаболизм для шкалы порядка T , подразумевая обмен различными органами, клетками или даже молекулами в таком процессе.

Кинетический подход позволяет рассчитывать на рассмотрение биосистемы как целого или отдельных органов с точки зрения конкретных формулировок задач и изучения неравновесных состояний.

Список литературы (References)

- Водный обмен растений (раздел «Передвижение воды по растению») // Физиология растений: онлайн-энциклопедия fizrast.ru (copyright © 2010–2013) [Электронный ресурс]. — URL: <http://fizrast.ru> (дата обращения: 14.02.2018).
Water transport of plants (Chapter “Motion of water in a plant”) // Physiology of plants: online encyclopedia fizrast.ru [Electronic resource]. — URL: <http://fizrast.ru> (accessed: 14.02.2018).
- Гаврилов Л. А. Математическая модель старения животных // Докл. АН СССР. — 1978. — Т. 238. — С. 53–55.
Gavrilov L. A. A mathematical model of the aging of animals // Doklady Akademii Nauk SSSR, 1978. — Vol. 238. — P. 490–492. (Original Russian paper: Gavrilov L. A. Matmaticheskaya model stareniaia zhivotnykh // Dokl. Akad. Nauk. — 1978. — Vol. 238. — P. 53–55.)

- Иваницкий Г. Р.* XXI век: что такое жизнь с точки зрения физики // Успехи физических наук. — 2010. — Т. 180, № 4. — С. 337–369.
Ivanitskii G. R. XXI century: what is life from the point of view of the physics // Phys. Usp. — Vol. 53. — P. 327–359. (Original Russian paper: *Ivanitskii G. R.* XXI vek: chto takoe zhizn s tochki zreniya fiziki // Uspekhi Fiz. Nauk. — 2010. — Vol. 180, No. 4. — P. 337–369.)
- Коган М. Н.* Динамика разреженного газа. — М.: Наука, 1967.
Kogan M. N. Dinamika razrezhenogo gaza [Rarefied gas dynamics]. — Moscow: Nauka, 1967 (in Russian).
- Крамер П. Д., Козловский Т. Т.* Физиология древесных растений. — М.: Лесн. промышленность, 1983.
Kramer P. J., Kozlovskiy T. T. Physiology of woody plants. — New York: Academic press, 1979. (Russ. ed.: *Kramer P., Kozlovskiy T.* Fiziologiya drevesnykh rasteniy. — Moscow: Lesn. promyshlennost, 1983.)
- Мюррей Дж.* Математическая биология. — Т. I, II / ред. Г. Ю. Ризниченко. — М.–Ижевск: НИЦ «Регулярная и хаотическая динамика», 2011.
Murray J. D. Mathematical Biology. — New York: Springer, 2003. (Russ. ed.: *Murray G.* Matematicheskaya biologiya. — Moscow–Izhevsk: NITS “Regularnaia i khaoticheskaia dinamika”, 2011.)
- Николис Г., Пригожин И.* Самоорганизация в неравновесных структурах. — М.: Мир, 1979.
Nicolis G., Prigogine I. Self-organization in Nonequilibrium Systems. — New Holland, Amsterdam, 1977. (Russ. ed.: *Nikolis G., Prigogine I.* Samoorganizatsia v neravnovesnykh strukturah. — Moscow: Mir, 1979.)
- Хакен Г.* Синергетика. Иерархии неустойчивостей в самоорганизующихся системах и устройствах. — М.: Мир, 1985.
Haken H. Advanced Synergetics: Instability Hierarchies of Self-Organizing Systems and Devices. — New York: Springer-Verlag, 1993. (Russ. ed.: *Haken G.* Sinergetika. Ierarchii neustoichivostei v samoorganizuyuschisya sistemah i ustroistvah. — Moscow: Mir, 1985.)
- Черчиньяни К.* Теория и приложения уравнения Больцмана. — М.: Мир, 1978.
Cercignani C. Theory and Application of the Boltzmann Equation. — Edinburgh: Scottish Academic Press, 1975. (Russ. ed.: *Cercignani C.* Teoriya i prolozhenia uravnenia Boltzmana. — Moscow: Mir, 1978.)
- Шмидт-Нильсен К.* Размеры животных: почему они так важны? — М.: Мир, 1987.
Shmidt-Nielsen K. Scaling: Why sizes of animals so important? — Cambridge: Cambridge University Press, 1984. (Russ. ed.: *Schmidt-Nielsen K.* Razmery zhivotnykh; pochemu oni tak vazhny? — Moscow: Mir, 1987.)
- Шрёдингер Э.* Что такое жизнь с точки зрения физики. — М.: ГИИЛ, 1947.
Schrödinger E. What is Life? The Physical Aspects of the Living Cell. — Cambridge: Cambridge University Press, 1944. (Russ. ed.: *Shroedinger E.* Chto takoe zhizn s tochki zreniya fiziki. — Moscow: GIL, 1947.)
- Andron L. A., Strehler B. L.* Recent evidence on tRNA and tRNA acylasemediated cellular control mechanisms // A review. Mech. Ageing Dev. — 1973. — Vol. 2. — P. 97–116.
- Aristov V. V.* Dissipative structures describing by the Boltzmann and the relaxation model kinetic equations // in Topic in biomathematics. — Singapore: World Scientific, 1993. — P. 109–112.
- Aristov V. V.* A steady state, supersonic flow solution // Phys. Lett. A. — 1998. — Vol. 250. — P. 354–359.
- Aristov V. V.* Methods of Direct Solving the Boltzmann Equation and Study of Nonequilibrium Flows. — Dordrecht: Kluwer Academic Press, 2001.
- Aristov V. V., Frolova A. A., Zabelok S. A.* Nonequilibrium kinetic processes with chemical reactions and complex structures in open systems // Europhys. Lett. — 2014. — Vol. 106. — P. 20002.
- Aristov V. V., Ilyin O.* Kinetic models for historical processes of fast invasion and aggression // Phys. Rev. E. — 2015. — Vol. 91. — P. 04286.
- Augsburger B.* Multidisciplinary Approach to Explain Biological Aging and Longevity, bioRxiv, Mar 24, 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.1101/045633>
- Austad S. N.* Handbook of the Biology of Aging. — San Diego, CA: Academic Press, 2005. — P. 1–40.
- Bellomo N., Bellouquid A.* On multiscale models of pedestrian crowds from mesoscopic to macroscopic // Commun. Math. Sci. — 2015. — Vol. 13. — P. 1649–1664.

- Bellomo N., Knopoff D., Soler J.* On the difficult interplay between life, “complexity”, and mathematical sciences // *Mathematical Models and Methods in Applied Sciences*. — 2013. — Vol. 23.
- Curtis H. J.* *Biological Mechanisms of Aging*. — Springfield: Thomas, 1996.
- Coscia V., Fermo L., Bellomo N.* On the mathematical theory of living systems II: The interplay between mathematics and system biology // *Computers and Mathematics with Applications*. — 2011. — Vol. 62. — P. 3902–3911.
- Gavrilov L. A., Gavrilova N. S.* *The biology of life span: A quantitative approach*. — New York: Harwood Academic Publisher, 1991.
- Gavrilov L. A., Gavrilova, N. S.* The reliability engineering approach to the problem of biological aging // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* — 2004. — Vol. 1019. — P. 509–512.
- Gavrilov L. A., Gavrilova N. S.* Reliability theory of aging and longevity. In *Handbook of the Biology of Aging*, Sixth Edition, Masoro E. J. and Austad S. N. (eds.), San Diego, 2006. — P. 3–42.
- Groppi M., Spiga G. A.* Bhatnagar-Gross-Krook-type approach for chemically reacting gas mixture // *Physics of Fluids*. — 2004. — Vol. 16. — P. 4273–4284.
- Hayflick L.* “Anti-aging” is an oxymoron // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* — 2004. — Vol. 59. — P. B573–B578.
- Hayflick L.* Biological Aging Is No Longer an Unsolved Problem // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* — 2007. — Vol. 1100. — P. 1–13.
- Hayflick L.* Entropy Explains Aging, Genetic Determinism Explains Longevity, and Undefined Terminology Explains Misunderstanding Both. — 2007. *PLOS Genetics*. 3, e220.
- Higami Y., Shimokawa I.* Apoptosis in the aging process // *Cell and Tissue Res.* — 2000. — Vol. 301, No. 1. — P. 125–132.
- Kanungo M. S.* *Biochemistry of ageing*. — London: Academic Press, 1980.
- Kleiber M.* Body size and metabolic rate // *Physiol. Rev.* — 1947. — Vol. 27. — P. 511–541.
- Lu B., Chen H., Hong-Guang H.* The relationship between apoptosis and aging // *Adv. in Biosci. and Biotech.* — 2012. — Vol. 3. — P. 705–711.
- Marsan G., Bellomo N., Tosin A.* *Complex systems and society. Modeling and simulation*. — New York: Springer, 2014.
- Monti D. et al.* Apoptosis-programmed cell death: a role in the aging process? // *The American journal of clinical nutrition*. — 1992. — Vol. 55.6. — P. 1208S–1214S.
- Orgel L. E.* Ageing of clones of mammalian cells // *Nature*. — 1973. — Vol. 243. — P. 441–445.
- Pareschi L., Toscani G.* *Interacting Multiagent Systems: Kinetic Equations and Monte Carlo Methods*. — Oxford: Oxford University Press, 2014.
- Skulachev V. P.* Aging is a specific biological function rather than the result of a disorder in complex living systems: biochemical evidence in support of Weismann's hypothesis // *Biochemistry*. — 1997. — Vol. 62. — P. 1191–1205.
- Skulachev V. P.* Programmed death phenomena: from organelle to organism // *Ann N Y Acad Sci.* — 2002. — Vol. 959. — P. 214–237.
- Szilard L.* On the nature of the ageing process // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. — 1959. — Vol. 45. — P. 30–45.
- Turing A. M.* The Chemical Basis of Morphogenesis // *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B*. — 1952. — Vol. 237. — P. 37–72.
- von Bertalanffi L.* *General system theory, foundations, development, application*, rev. ed. — New York: George Braziller, 1976.
- West G. B., Brown J. H.* Life's universal scaling laws // *Physics Today*. — 2004. — Vol. 57, No. 9. — P. 36–42.

- West G. B., Brown J. H., Enquist B. J.* A general model for the origin of allometric scaling laws in biology // *Science*. — 1997. — Vol. 276. — P. 122–126.
- Witten M.* A return to time, cells, systems, and aging: III. Gompertzian models of biological aging and some possible roles for critical elements // *Mech. Ageing Dev.* — 1985. — Vol. 32. — P. 141–177.
- Wolpert L.* Positional information and pattern formation // *J. Theor. Biol.* — 1969. — Vol. 25. — P. 1–47.