

ΕΙΔΙΚΟ ΑΡΘΡΟ SPECIAL ARTICLE

Χαοτική Μηχανική και βιολογικά συστήματα Η «φιλοσοφική λίθος» για την πρόβλεψη των βιολογικών φαινομένων;

Αδιαμφισβήτητα, τα βιολογικά συστήματα και η κατανόησή τους αποτελούν τη μεγαλύτερη πρόκληση για τη σύγχρονη έρευνα. Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι τα βιολογικά συστήματα παρουσιάζουν πολύπλοκη δυναμική. Επίσης, σε δικές μας προηγούμενες μελέτες έχουμε δείξει ότι ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός είναι ένα φαινόμενο το οποίο ακολουθεί χαοτικές τροχιές και, ταυτόχρονα, μελέτες άλλων ομάδων παρουσίασαν παρόμοια αποτελέσματα. Το ερώτημα που θα μπορούσαμε να θέσουμε είναι για τη σκοπιμότητα τέτοιων μελετών, δηλαδή μελετών οι οποίες να συνδέουν τα εργαλεία και τις θεωρίες της Χαοτικής Μηχανικής με τα βιολογικά συστήματα και, ειδικότερα, με τις θεωρίες καρκινογένεσης και καρκινικής οντογένεσης. Κατανοούμε ότι αν υπήρχε ένας τρόπος να περιγράψουμε ένα σύστημα, και ειδικότερα ένα βιολογικό σύστημα, με μια σειρά εξισώσεων, θα είμασταν σε θέση να περιγράψουμε την πορεία φαινομένων, όπως την εξαλλαγή ενός κυττάρου προς την καρκινογένεση, τη φλεγμονώδη αντίδραση ενός ιστού μετά από ένα ερέθισμα κ.ά. Είναι προφανές ότι δεν είμαστε σε θέση να περιγράψουμε τέτοιου είδους φαινόμενα και μάλιστα ακόμη ούτε καν με κάποια σχετική προσεγγιστική ασφάλεια. Αυτό θα αποτελέσει και το αντικείμενο της παρούσας εργασίας. Θα περιγράψουμε, δηλαδή, μεθόδους και θεωρίες οι οποίες θα αποτελούσαν πιθανότατα το κλειδί για τη βαθύτερη κατανόηση των βιολογικών φαινομένων. Ένα από τα πλέον περίπλοκα φαινόμενα και προκλήσεις της σημερινής βιολογικής έρευνας είναι η βιολογία του καρκίνου και σε αυτή θα αναφερθούμε ειδικότερα. Παρά το περίπλοκο του θέματος, και επιθυμώντας να κρατήσουμε το κείμενο σε όσο απλούστερη μορφή ήταν δυνατό, χάριν πληρότητας έχουμε χρησιμοποιήσει μαθηματικούς όρους, οι οποίοι όμως δεν είναι απαραίτητοι για την κατανόηση του αντικειμένου της παρούσας εργασίας από τον αναγνώστη. Ως εκ τούτου, σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η σύνδεση της Χαοτικής Μηχανικής (των ιδεών της και των εργαλείων της) με την κατανόηση των βιολογικών συστημάτων.

1. Ο ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΚΟΣΜΟΣ

1.1. Μια σύντομη αναδρομή

Τι σημαίνει να είσαι ζωντανός; Ποιες είναι οι θεμελιώδεις ιδιότητες που χαρακτηρίζουν τα έμβια όντα και τα διακρίνουν από την άβια ύλη; Όλα τα έμβια όντα αποτελούνται από κύτταρα, μικρές μονάδες, οι οποίες περιβάλλονται από μεμβράνη και είναι γεμάτες με ένα πυκνό υδατικό διάλυμα χημικών ουσιών. Διαθέτουν δε την αξιοσημείωτη ικανότητα να αυξάνουν και να διαιρούνται στα δύο, δημιουργώντας αντίγραφα του εαυτού τους. Οι απλούστερες μορφές ζωής είναι τα κύτταρα, και όχι μόνο τα ευκαρυωτικά. Ένα όμως βασικό χαρακτηριστικό των έμβιων όντων είναι ότι ανταλ-

λάσσουν ενέργεια και μάζα με το περιβάλλον τους, αλλά, πιο σημαντικό, πληροφορία.¹

1.1.1. Ο μικρόκοσμος

Πρώτος αποτύπωσε τον ορισμό «κύτταρο» το 1655 ο Hooke (εικ. 1),² χρησιμοποιώντας ένα πρωτόγονο μικροσκόπιο, για να περιγράψει μικρούς πόρους σε τομές φελλού. Το 1674, ο Leeywenhoek ανέφερε την ανακάλυψη των πρωτόζωων. Ο ίδιος, το 1683, παρατήρησε για πρώτη φορά το βακτήριο. Το 1833, ο Brown περιγράφει με σαφήνεια τον πυρήνα των κυττάρων. Το 1838, οι Schleiden και Schwann πρότειναν την κυτταρική θεωρία. Συγκεκριμένα,

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2022, 39(4):550-569
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2022, 39(4):550-569

Κ. Αδαμόπουλος,¹
Δ. Κουτσούρης,¹
Γ.Ι. Λάμπρου^{1,2}

¹Εργαστήριο Βιοϊατρικής Μηχανικής,
Σχολή Ηλεκτρολόγων Μηχανικών
και Μηχανικών Υπολογιστών, Εθνικό
Μετσόβιο Πολυτεχνείο, Αθήνα
²Χωρέμιο Ερευνητικό Εργαστήριο,
Α΄ Παιδιατρική Κλινική, Εθνικό
και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο
Αθηνών, Αθήνα

Chaotic mechanics
and biological systems:
The “Lapis Philosophorum”
for the prediction of biological
systems?

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Βιολογικά συστήματα
Καρκίνος
Μοντέλα πρόβλεψης
Χαοτική Μηχανική

Υποβλήθηκε 2.6.2021
Εγκρίθηκε 12.6.2021



Εικόνα 1. Robert Hooke (1635).²

δήλωσαν ότι το εμπύρηνο κύτταρο είναι ο οικουμενικός δομικός λίθος των φυτικών και των ζωικών ιστών. Το 1857 ο Kolliker περιέγραψε τα μιτοχόνδρια σε μυϊκά κύτταρα. Το 1879 ο Flemming περιέγραψε με μεγάλη σαφήνεια τη συμπεριφορά των χρωμοσωμάτων σε ζωικά κύτταρα κατά τη διάρκεια της μίτωσης. Το 1953 οι Watson και Crick, με τη συμβολή της εργασίας της Franklin και του Wilkins, δημοσιεύουν το μοντέλο της διπλής έλικας του DNA. Το 2000 ο Francis Collins, προϊστάμενος της επιστημονικής ομάδας του Human Genome Project, ανακοινώνει τη δημιουργία του πρώτου σχεδιαγράμματος του ανθρώπινου γονιδιώματος, μήκους τριών δισεκατομμυρίων γραμμάτων. Λέγοντας, *“It is a happy day for the world. It is humbling for me, and awe-inspiring, to realize that we have caught the first glimpse of our own instruction book...”*. Τα κύτταρα δεν είναι ορατά με γυμνό μάτι. Η ανακάλυψη του μικροσκοπίου – η οποία έχει αποδοθεί στους Ολλανδούς Χανς Γιάνσεν, Ζακαρίας Γιάνσεν και Χανς Λιπερσέ– τον 17ο αιώνα για πρώτη φορά κατέστησε τα κύτταρα ορατά. Με τη βοήθεια ενός καλού μικροσκοπίου, μέσα στο κυτταρόπλασμα μπορούν να διακριθούν ειδικά συστατικά και κατόπιν να ταξινομηθούν. Ωστόσο, λεπτομέρειες για δομές $<0,2 \mu\text{m}$ (περίπου το μισό του μήκους κύματος του ορατού φωτός) δεν μπορούν να διακριθούν με συμβατικό οπτικό μικροσκόπιο. Η εφεύρεση του φωτονικού μικροσκοπίου οδήγησε στην ανακάλυψη των κυττάρων. Εν τούτοις, οι ιδιότητες του ίδιου του φωτός θέτουν περιορισμούς στις λεπτομέρειες που μπορεί να αποκαλύψουν. Τα ηλεκτρονικά μικροσκόπια, τα οποία επινοήθηκαν τη δεκαετία του 1930, υπερβαίνουν τους περιορισμούς αυτούς χρησιμοποιώντας ως πηγή φωτός δέσμες ηλεκτρονίων. Ο λόρδος Κέλβιν χρησιμοποίησε το πιο κάτω παράδειγμα για να συλλάβουμε το πόσο μικρά είναι τα άτομα. «Ας υποθέσουμε ότι μπορούσες να σημαδέψεις

τα μόρια του νερού που περιέχονται σε ένα ποτήρι· και μετά έριχνες το νερό στον ωκεανό και τον ανακάτευες καλά-καλά, έτσι που τα σημαδεμένα μόρια να κατανεμηθούν ομοιόμορφα στις επτά θάλασσες. Τότε, αν έπαιρνες ένα ποτήρι νερό από οποιοδήποτε σημείο του ωκεανού, θα έβρισκες μέσα του καμιά εκατοστή από τα σημαδεμένα σου μόρια».³

Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι τα βιολογικά συστήματα παρουσιάζουν πολύπλοκη δυναμική.⁴ Επίσης, σε δικές μας προηγούμενες μελέτες έχουμε δείξει ότι ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός είναι ένα φαινόμενο το οποίο ακολουθεί χαοτικές τροχιές^{5,6} και, ταυτόχρονα, μελέτες άλλων ομάδων παρουσίασαν παρόμοια αποτελέσματα.⁷ Το ερώτημα που θα μπορούσε να τεθεί είναι για τη σκοπιμότητα τέτοιων μελετών, δηλαδή μελετών οι οποίες να συνδέουν τα εργαλεία και τις θεωρίες της χαοτικής μηχανικής με τα βιολογικά συστήματα και ειδικότερα με τις θεωρίες καρκινογένεσης και καρκινικής οντογένεσης.

Κατανοούμε ότι αν υπήρχε ένας τρόπος να περιγράψουμε ένα σύστημα, και ειδικότερα ένα βιολογικό σύστημα, με μια σειρά εξισώσεων, θα είμασταν σε θέση να περιγράψουμε την πορεία φαινομένων, όπως την εξαλλαγή ενός κυττάρου προς την καρκινογένεση, τη φλεγμονώδη αντίδραση ενός ιστού μετά από ένα ερέθισμα κ.ά. Είναι προφανές ότι δεν είμαστε σε θέση να περιγράψουμε τέτοιου είδους φαινόμενα και μάλιστα ακόμη ούτε καν με κάποια σχετική προσεγγιστική ασφάλεια. Αυτό θα αποτελέσει και το αντικείμενο της παρούσας εργασίας. Θα περιγράψουμε, δηλαδή, μεθόδους και θεωρίες οι οποίες θα συνιστούσαν πιθανότατα το κλειδί για τη βαθύτερη κατανόηση των βιολογικών φαινομένων. Ένα από τα πλέον περίπλοκα φαινόμενα και προκλήσεις της σημερινής βιολογικής έρευνας είναι η βιολογία του καρκίνου και σε αυτή θα αναφερθούμε ειδικότερα. Παρά το περίπλοκο του θέματος, και επιθυμώντας να κρατήσουμε το κείμενο σε όσο πιο απλούστερη μορφή ήταν δυνατό, χάριν πληρότητας, έχουμε χρησιμοποιήσει μαθηματικούς όρους, οι οποίοι όμως δεν είναι απαραίτητοι για την κατανόηση του αντικειμένου της παρούσας εργασίας από τον αναγνώστη.

2. ΑΠΟ ΤΟ ΧΑΟΣ ΣΤΗ ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

Μετά από πολλά έτη έρευνας, η ικανότητα που υφίσταται για τη διάγνωση του καρκίνου, τη θεραπεία του και την αποτροπή της μετάστασης είναι ακόμη περιορισμένη. Είναι πολύ πιθανό είτε να λείπουν ακόμη πολύ βασικές γνώσεις για τη βιολογία του είτε να κοιτάμε προς τη λάθος κατεύθυνση. Όπως θα δούμε και στις επόμενες ενότητες, υπάρχουν θέματα στην ανάλυση και στην κατανόηση των πειραματικών δεδομένων τα οποία, ενώ λαμβάνονται ως δεδομένα, δεν είναι. Για παράδειγμα, πρέπει να αναφέρουμε ότι ενώ στις νεοπλασίες ο κυτταρικός πληθυσμός θεωρείτο ομοιογενής, αποδεικνύεται ότι, τελικά, δεν είναι.

Όχι μόνο δεν είναι, αλλά στην πορεία αποδείχθηκε ότι υπάρχουν μικρότερες οικογένειες κυττάρων, τα βλαστικά καρκινικά κύτταρα, τα οποία φαίνεται να υποκινούν τον καρκινικό πολλαπλασιασμό. Πηγαίνοντας ένα βήμα πιο πέρα, καταδείχθηκε σε πρόσφατη εργασία ότι και αυτά ακόμη τα καρκινικά βλαστικά κύτταρα δεν είναι απαραίτητα για την ανάπτυξη μιας νεοπλασίας.⁸ Ένα από αυτά τα οποία θεωρούνταν ως δεδομένα ήταν και ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός. Αναφερόμενοι στο εν λόγω φαινόμενο δεν εννοούμε τον κυτταρικό κύκλο, ο οποίος είναι ένα πολύ δύσκολο και περίπλοκο φαινόμενο, αλλά κάνουμε αναφορά στη διαίρεση των κυττάρων και την αύξηση του πληθυσμού τους. Το γεγονός ότι μακροσκοπικά ένας κυτταρικός πληθυσμός αυξάνεται ή μειώνεται θεωρείται ως κάτι δεδομένο. Έχει δειχθεί όμως ότι η δυναμική που παρουσιάζει ένας πολλαπλασιαζόμενος πληθυσμός μπορεί να γίνει πολύ περίπλοκη και όπως θα παρατηρήσουμε και στις επόμενες ενότητες περιγράφεται και κατανοείται μόνο με τη βοήθεια της χαστικής μηχανικής.

Θεμελιώδη προβληματισμό επιφέρει το γεγονός ότι ο καρκίνος συνήθως διαγιγνώσκεται (ως ψηλαφητή μάζα) αφού προηγουμένως ο πρωτοπαθής όγκος αυξηθεί τόσο ώστε να περιέχει ήδη εκατοντάδες εκατομμύρια κύτταρα με γενετική ποικιλότητα, που πιθανότατα έχουν αρχίσει να μεθίστανται. Εφόσον ο καρκίνος αναπτύσσεται αργά στα πρώιμα στάδιά του (π.χ. ο χρόνος διπλασιασμού του πληθυσμού των κυττάρων του καρκίνου του μαστού συνήθως είναι προσεγγιστικά 100 ημέρες), η γνώση των μαθηματικών μηχανισμών που διέπουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και τα προς μελέτη δυναμικά συστήματα θα συνεισφέρει στη θεραπεία των νεοπλασιών.

Έτσι, η αδυναμία μας να προβλέψουμε την πορεία της νεοπλασίας έγκειται στο γεγονός ότι είναι ένα περίπλοκο και πολυπαραγοντικό φαινόμενο που αποτελείται από παράγοντες όπως απόπτωση, εξωκυττάρια σηματοδοτικές οδούς, καθώς και ενδοκυττάρια, μεταλλάξεις, μικροπεριβαλλοντικούς παράγοντες, πρωτεάσες, φλεγμονή, επιγενετικούς παράγοντες και διαφορικό κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Ειδικά, στον τελευταίο αυτόν παράγοντα θα εστιάσουμε την προσοχή μας.

Υπάρχουν πολλές θεωρίες, για παράδειγμα, για τους λόγους που οι καλοήθεις όγκοι δεν δίνουν μεταστάσεις. Ο χαμηλός ρυθμός πολλαπλασιασμού, η αδυναμία των εν λόγω κυττάρων να επιβιώσουν μέσα στον περιβάλλοντα ιστό και εκτός του δικού τους μικροπεριβάλλοντος είναι από τους λόγους που έχουν προταθεί για τη συγκεκριμένη ιδιότητα των κυττάρων. Στον αντίποδα, τα κακοήθη κύτταρα έχουν όλες τις ιδιότητες που λείπουν από τους καλοήθεις όγκους και μάλιστα έχουν τη δυνατότητα του

πολλαπλασιασμού σε περιβάλλοντα ακόμη και εχθρικά σε αυτά.⁹ Την τελευταία δεκαετία διάφορα μοντέλα κυτταρικού πολλαπλασιασμού και δυναμικής έχουν παρουσιαστεί, τόσο σε συνάρτηση μόνο με τον χρόνο όσο και χωρο-χρονικά.

Στο σημείο αυτό πρέπει να ξεχωρίσουμε δύο σημαντικά γεγονότα. Το πρώτο είναι η απαρχή της νεοπλασίας, δηλαδή η καρκινογένεση και οι μηχανισμοί της, και το δεύτερο είναι, αφού η καρκινογένεση έχει λάβει χώρα, ο πολλαπλασιασμός των κυττάρων. Στην παρούσα εργασία θα εστιάσουμε στο δεύτερο.

Από τη στιγμή της εμφάνισης του πρώτου κυττάρου (ή των πρώτων, μιας και δεν είναι σαφές αν οι νεοπλασίες αρχίζουν από ένα ή περισσότερα κύτταρα) μέχρι το σημείο της διάγνωσης υπάρχουν πολλά σημαντικά στάδια που πρέπει να γίνουν ώστε να αυξηθεί το νεόπλασμα. Μάλιστα, ο κρίσιμος παράγοντας εδώ είναι ότι ο όγκος δεν γίνεται αντιληπτός παρά μόνο μόλις φθάσει ένα συγκεκριμένο μέγεθος, το οποίο θα προκαλέσει και τα πρώτα συμπτώματα. Μόνο τότε είναι δυνατή η ταυτοποίησή του. Πριν από αυτό το σημείο, καμιά εικόνα ή γνώση δεν υπάρχει για τη νεοπλασία. Στο εν λόγω σημείο πρέπει να τονίσουμε ότι ακόμη και αν υποθεθεί ότι αυτό θα ήταν εφικτό σε κάποιες συμπαγείς νεοπλασίες, όπως της κοιλιακής χώρας ή του θώρακα, θα εξακολουθούσε να είναι αδύνατο για τις νεοπλασίες του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), λόγω της ευαίσθητης φύσης του συγκεκριμένου οργάνου, οι οποίες αναπτύσσονται σε μια κλειστή κοιλότητα. Άρα, χρειάζονται άλλα εργαλεία και γνώση για να μπορέσουμε αποτελεσματικά να αντιμετωπίσουμε αυτού του είδους τις νεοπλασίες. Για παράδειγμα, θα ήταν εξαιρετικά χρήσιμο να γνωρίζαμε αιματολογικούς δείκτες, οι οποίοι με απόλυτη βεβαιότητα θα έδειχναν την ύπαρξη μιας νεοπλασίας σε πρώιμα στάδια πριν από τη διάγνωση, εύρημα που όμως προϋποθέτει πολύ βαθιά γνώση των μηχανισμών του κυτταρικού πολλαπλασιασμού.

2.1. Υποδείγματα καρκινικού κυτταρικού πολλαπλασιασμού

Γενικότερα, θα χωρίζαμε τα μοντέλα κυτταρικού πολλαπλασιασμού σε δύο μεγάλες κατηγορίες. Η πρώτη αφορά στα μοντέλα των αιματολογικών κακοηθειών και ειδικότερα αυτών που αναφέρονται στον μυελό των οστών. Η δεύτερη κατηγορία αφορά στους συμπαγείς όγκους, που εμφανίζονται ως μάζα κυττάρων με μια συγκεκριμένη ιστολογική μορφή. Ο διαχωρισμός αυτός είναι απαραίτητος, επειδή οι δύο αυτοί τύποι νεοπλασιών έχουν μια πολύ βασική διαφορά. Η πρώτη κατηγορία αυξάνεται εν είδει κυτταρικού εναιωρήματος, ενώ η δεύτερη ως μια συμπαγής μάζα. Στη δεύτερη κατηγορία διακρίνουμε δύο

μεγάλες υποκατηγορίες, την ανάπτυξη νεοπλάσματος με αγγειογένεση (vascular growth) και την ανάπτυξη χωρίς αγγειογένεση (avascular growth). Η διαφορά έγκειται στο ότι η πρώτη κατηγορία όγκων αυξάνεται με τη βοήθεια αγγειογένεσης και τη δημιουργία αγγείων μέσα στο σώμα του όγκου, ενώ η δεύτερη αυξάνεται χωρίς αγγειογένεση.

Ουσιαστικά, δεν πρόκειται για διαφορετικούς τρόπους ανάπτυξης, αλλά για αλλαγή του μοντέλου πολλαπλασιασμού. Όλες οι συμπαγείς νεοπλασίες αρχίζουν την ανάπτυξή τους χωρίς τη δημιουργία αγγείων και επαφίενται για την τροφοδοσία τους σε θρεπτικά συστατικά στον μηχανισμό της διάχυσης. Όσο όμως ο όγκος μεγαθύνεται, ο πυρήνας, δηλαδή η κυτταρική μάζα που βρίσκεται προς το κέντρο του όγκου, γίνεται νεκρωτικός, μην μπορώντας να έχει πρόσβαση σε θρεπτικά συστατικά, ενώ η επιφάνεια του όγκου παραμένει ζωντανή. Για να αντιμετωπίσει το πρόβλημα αυτό ο όγκος αρχίζει τη διαδικασία της αγγειογένεσης, η οποία μπορεί πλέον να μεταφέρει συστατικά στο εσωτερικό του όγκου και με αυτόν τον τρόπο να συνεχιστεί ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός.

Τα περισσότερα μοντέλα έχουν προταθεί για τους μη αγγειογενετικούς όγκους, μιας και αποτελούν το πιο εύκολο μοντέλο, αλλά και το μόνο που μπορεί να μελετηθεί και πειραματικά *in vitro*. Έχουν προταθεί αρκετά μοντέλα για την περιγραφή του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, αρχίζοντας από τα γραμμικά, όπου ενδεικτικά αναφέρουμε την καμπύλη ανάπτυξης του Gompertz, το μοντέλο της ανάπτυξης πληθυσμών του Verhulst,¹⁰ από το οποίο προήλθε το μοντέλο των Lotka-Volterra, στο οποίο θα αναφερθούμε αμέσως στη συνέχεια, καθώς και η σιγμοειδής καμπύλη (logistic equation, sigmoid curve) και άλλες. Η σιγμοειδής καμπύλη είχε ανακαλυφθεί αρχικά από τον Verhulst, παρέμεινε άγνωστη για μεγάλο διάστημα, ώσπου επανήλθε στην επιφάνεια από την εργασία των Pearl και Reed (1920).¹¹ Στα μοντέλα αυτά πρέπει να προστεθούν οι γραμμικές και οι μη γραμμικές αναλύσεις που έχουν προταθεί.^{7,12-14}

3. ΜΗ ΓΡΑΜΜΙΚΑ ΔΥΝΑΜΙΚΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ

“Nothing in nature is random...

A thing appears random only through the incompleteness of our knowledge”

B. Spinoza

“Randomness is an inevitable accident which owes the actions of immutable laws of nature”

A. Bierce

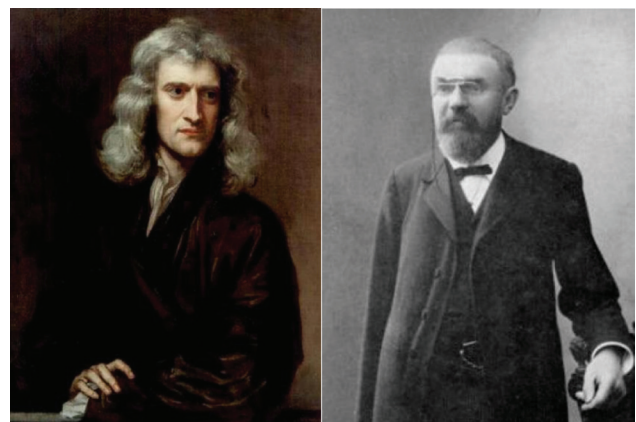
Αφού αναφερθήκαμε στην προηγούμενη ενότητα στην προσομοίωση των βιολογικών συστημάτων, θα αναφερθούμε στην κατηγορία των μη γραμμικών συστημάτων, τα οποία

εξακολουθούν να είναι ντετερμινιστικά, αλλά υπάρχουν και εκείνα τα οποία παρουσιάζουν αυτό που θα ορίσουμε ως *χαοτική συμπεριφορά*. Ως εκ τούτου, αναφερόμαστε στη *θεωρία του χάους* ή αλλιώς *Χαοτική Μηχανική*.

Πατέρας της Χαοτικής Μηχανικής μπορεί να θεωρηθεί ο Jules Henri Poincaré (29 Απριλίου 1854–17 Ιουλίου 1912†) (εικ. 2),¹⁵ ο οποίος επίλυσε το πρόβλημα των τριών σωμάτων.¹⁶ Το πρόβλημα αυτό αφορούσε στη μελέτη της κίνησης τριών σημειακών σωμάτων με συγκεκριμένη μάζα. Το εν λόγω πρόβλημα είχε αντιμετωπιστεί πρώτα από τον Νεύτωνα (25 Δεκεμβρίου 1642–20 Μαρτίου 1727†) (εικ. 2),¹⁷ στο έργο του *“Philosophiæ naturalis principia mathematica”*, όπου είχε διατυπώσει την άποψη ότι ο νόμος έλξης των μαζών μπορούσε να εφαρμοστεί στην επίλυση του συγκεκριμένου προβλήματος.¹⁸

Ο Poincaré βρήκε ότι τρία σώματα που αλληλεπιδρούν μεταξύ τους μπορεί να παρουσιάσουν μη περιοδική ταλαντωτική συμπεριφορά, δηλαδή να μη συγκλίνουν ούτε να αποκλίνουν προς κάποιο σταθερό σημείο, σε αντίθεση με ό,τι ήταν γνωστό μέχρι τη στιγμή εκείνη. Παρ’ όλα αυτά, μόλις στα μέσα του 20ού αιώνα διατυπώθηκε ο όρος *χάος* για να περιγράψει φαινόμενα που παρουσίαζαν συμπεριφορά ασύμβατη με τα γνωστά γραμμικά συστήματα.

Από τους διαμορφωτές της ιδέας του χάους, ως φυσικού και μαθηματικού φαινομένου, μπορεί να θεωρηθεί σήμερα ο Edward Norton Lorenz (23 Μαΐου 1917–16 Απριλίου 2008†). Ήταν ο πρώτος που παρατήρησε το γεγονός ότι μικρά συμβάντα ενδέχεται να έχουν μακροσκοπικά αποτελέσματα. Από τις έρευνές του προέκυψε ο όρος *«Παράξενοι ελκυστές»* (strange attractors) και ο όρος *«Το φαινόμενο της πεταλούδας»* (the butterfly effect).¹⁹ Πιο συγκεκριμένα, η μελέτη του αφορούσε στη μεταφορά θερμότητας στην ατμόσφαιρα και ως εκ τούτου στη μη περιοδική ρευστοδυναμική ανοικτών συστημάτων, όπως



Εικόνα 2. Ισαάκ Νεύτων (αριστερά),¹⁷ έργο του Godfrey Kneller (Λονδίνο, 1689), και Henri Poincaré (δεξιά).¹⁵

είναι οι ατμοσφαιρικές ροές. Η θεωρία των μη γραμμικών συστημάτων επεκτάθηκε και σε άλλα φαινόμενα, ένα από τα οποία ήταν η πληθυσμιακή αύξηση. Το απλούστερο μοντέλο ανάπτυξης ή συρρίκνωσης ουσιαστικά αναφέρει ότι ο ρυθμός πολλαπλασιασμού ενός συστήματος είναι ανάλογος προς το μέγεθος του ίδιου του πληθυσμού.

Εκτός όμως από τις θεωρίες για τα μη γραμμικά συστήματα, αρκετά πρόσφατα διατυπώθηκαν και θεωρίες που χρησιμοποιούσαν τη «*Θεωρία των παιγνίων*». Η θεωρία αυτή αρχικά είχε διατυπωθεί από τους von Neumann και Morgenstern (1944)²⁰ και αργότερα επεκτάθηκε από τον John Forbes Nash (1950), ο οποίος πρόσθεσε την έννοια της ισορροπίας στα παίγνια, που ονομάστηκε έτσι και «*Ισορροπία Nash*».^{21–23}

Η συγκεκριμένη θεωρία αρχικά διατυπώθηκε για την περιγραφή των ισορροπιών που εμφανίζονται στα οικονομικά φαινόμενα και στις πολιτικές επιστήμες. Τότε δεν είχε ληφθεί καθόλου υπ' όψιν ότι θα μπορούσε να βρει εφαρμογές και στη βιολογία και –πόσω μάλλον– στη βιολογία των νεοπλασιών. Είναι δε ενδιαφέρον το γεγονός ότι οι πρώτες αναφορές στη «*Θεωρία παιγνίων*» και στην «*Εξελικτική θεωρία παιγνίων*», όπως ονομάστηκε αργότερα, για τον καρκίνο έγιναν το 1997²⁴ και το 2001,²⁵ αντίστοιχα. Το 2000, οι Wolfrom et al υποστήριξαν ότι ο πολλαπλασιασμός σε καλλιέργεια *Fao* ηπατικών κυττάρων συμπεριφέρεται ως ένα μη γραμμικό δυναμικό σύστημα. Αυτό το σύστημα υπέθεσαν ότι πιθανότατα είναι αιτιοκρατικό χασοτικό, παρ' όλο που φαίνεται στοχαστικό εκ πρώτης όψεως.⁷

Η γνώση του ότι μπορούμε να προβλέψουμε την επόμενη κατάσταση (π.χ. πληθυσμός κυττάρων) από την προηγούμενη είναι μείζονος σημασίας, ειδικά σε ασθένειες όπως ο καρκίνος. Το εν λόγω εγχείρημα, βέβαια, επιφυλάσσει αρκετές δυσκολίες, γιατί δεν είναι εύκολο να μοντελοποιήσουμε πιστά τέτοια βιολογικά συστήματα λόγω της πολυπλοκότητάς τους. Για την επίτευξη των παραπάνω οφείλουμε να προσεγγίσουμε το ζήτημα σφαιρικά και μέσω των επιστημών της Βιολογίας, της Χημείας, της Φυσικής, αλλά και μέσω των Μαθηματικών, όπως άλλωστε υποστήριξε ο επιστημονικός πατέρας της Κβαντομηχανικής. Ο Erwin Schrödinger (εικ. 3)²⁶ παρέθεσε τα εξής τον Σεπτέμβριο του 1944, στο Δουβλίνο: «*Ένας επιστήμονας υποτίθεται ότι έχει πλήρη και ενδελεχή γνώση, από πρώτο χέρι, ορισμένων μόνο θεμάτων και, συνεπώς, δεν πρέπει να γράφει για θέματα που δεν κατέχει κατ' απόλυτο τρόπο. Έτσι, θεωρούμε ότι τηρείται το noblesse oblige*» και προτείνει στη συνέχεια «*να αποτολμήσουν μερικοί από εμάς μια σύνθεση γεγονότων και θεωριών, ακόμη και με αποσπασματική ή έμμεση γνώση μερικών – δικαινδυνεύοντας έστω να γελοιοποιηθούμε*». Κλείνοντας με τα παρακάτω λόγια του Baruch Spinoza («*Ηθική*», μέρος IV,



Εικόνα 3. Erwin Schrödinger.²⁶

πρόταση 67): «*Ένας ελεύθερος άνθρωπος σκέφτεται λιγότερο από όλα τον θάνατο. Η σοφία του είναι να στοχάζεται όχι τον θάνατο, αλλά τη ζωή*».³

4. ΧΑΟΣ ΚΑΙ ΔΥΝΑΜΙΚΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ

4.1. Χάος· τι κυριαρχεί στον κόσμο;
Τύχη ή αβεβαιότητα;

4.1.1. Από τον Ησίοδο στον Poincaré

Από τα πρώτα κιόλας έτη της εμφάνισης του ανθρώπου στη γη, οι έννοιες της τάξης και του χάους, του προβλέψιμου και του απρόβλεπτου, του καθοριστικού και του τυχαίου διαδραμάτισαν ρόλο στον τρόπο με τον οποίο ο άνθρωπος αντιλαμβανόταν τη φύση γύρω του. Η πρώτη αναφορά στον όρο «*χάος*» στην ελληνική ιστορία γίνεται από τον Ησίοδο, τον 8ο π.Χ. αιώνα, στο έργο του «*Θεογονία*», με την έννοια του «*κενού*» που υπήρχε στον κόσμο πριν από τη δημιουργία της γης. Ο Αριστοτέλης (4ος αιώνας π.Χ.) υποστήριξε ότι η φύση διέπεται από αιτιοκρατικούς νόμους και λειτουργεί σύμφωνα με κανόνες. Η *Αριστοτέλεια* λογική επηρέασε τους επιστήμονες του 17ου αιώνα, όπως τον Kepler, τον Laplace και τον Νεύτωνα, οι οποίοι όρθωσαν τον ντετερμινισμό (αιτιοκρατική ερμηνεία του σύμπαντος) ως ένα ακλόνητο οχυρό. Τον 19ο αιώνα, ο L. Boltzmann υπέπεσε σε αντιφάσεις στην προσπάθειά του να συνδέσει τη νευτώνεια Μηχανική με τη Θερμοδυναμική, οι οποίες σε συνδυασμό με την ενδογενή αβεβαιότητα των νόμων της Κβαντομηχανικής του 20ού αιώνα (Erwin Schrödinger, Werner Heisenberg, Max Planck, Albert Einstein και Niels Bohr) κατόρθωσαν να πλήξουν την απόλυτη κυριαρχία του ντετερμινισμού (εικ. 4).²⁷

Η απάντηση στις εν λόγω αντιφάσεις είχε δοθεί λίγο πριν από την εκπονή του 19ου αιώνα από τον Henri Poincaré. Απλώς, έπρεπε να παρέλθουν μερικές δεκαετίες για να ερμηνευτούν σωστά τα αποτελέσματά του. Ο Poincaré απέδειξε ότι ακόμη και στα πιο απλά προβλήματα της Μηχανικής και της Αστρονομίας υπάρχουν λύσεις –ή τροχιές– που εξαρτώνται τόσο ευαίσθητα από την επιλογή των αρχικών συνθηκών, ώστε η εξέλιξή τους στον χρόνο να είναι για μεγάλα διαστήματα εντελώς απρόβλεπτη. Ακόμη και τα απλούστερα ντετερμινιστικά συστήματα της Φυσικής που περιγράφονται από μη γραμμικές εξισώσεις και κινούνται σε έναν χώρο τριών τουλάχιστον διαστάσεων, έχουν περιοχές όπου οι λύσεις τους είναι τόσο ασταθείς, ώστε ακόμη και ελάχιστες μετατοπίσεις της αρχικής τους κατάστασης να οδηγούν σε τεράστιες αλλαγές στην εξέλιξη της κίνησής τους. Οι περιοχές αυτές, 70 έτη αργότερα, ονομάστηκαν «χαοτικές» και η έντονη αστάθεια που τις χαρακτηρίζει, «χάος».

Ένα παράδειγμα δυναμικού συστήματος αποτελεί το ηλιακό μας σύστημα. Σήμερα είναι γνωστό ότι, λόγω επίδρασης των άλλων πλανητών, οι τροχιές της γης και της σελήνης δεν είναι τελείως κλειστές, επειδή δεν διέρχονται ποτέ ακριβώς από το ίδιο σημείο.

Πιστεύουμε βέβαια ότι είναι ευσταθείς, αφού όλα τα μέχρι σήμερα δεδομένα δείχνουν ότι για εκατοντάδες εκατομμύρια έτη στο παρελθόν οι πλανήτες του ηλιακού συστήματος κινούνται πάνω σε παρόμοιες σχεδόν περιοδικές τροχιές. Αν όμως αφαιρέσουμε τη σελήνη από τους υπολογισμούς μας, οι μικρές ευσταθείς ταλαντώσεις του άξονα περιστροφής της γης γύρω από τον εαυτό της θα αρχίσουν να γίνονται μεγαλύτερες, με αποτέλεσμα την αποσταθεροποίηση της θερμοκρασίας, την εξάτμιση των υδάτων και την εξαφάνιση κάθε είδους ζωής από τον πλανήτη μας.



Εικόνα 4. “The Solvay Conference, probably the most intelligent picture ever taken”, Βρυξέλλες 1927. Ο Albert Einstein στην πρώτη σειρά στο κέντρο, ο Erwin Schrödinger στην τελευταία σειρά στο κέντρο, ο Werner Heisenberg στην τελευταία σειρά τρίτος από δεξιά, ο Niels Bohr στη δεύτερη σειρά πρώτος από δεξιά και ο Max Planck στην πρώτη σειρά δεύτερος από αριστερά.²⁷

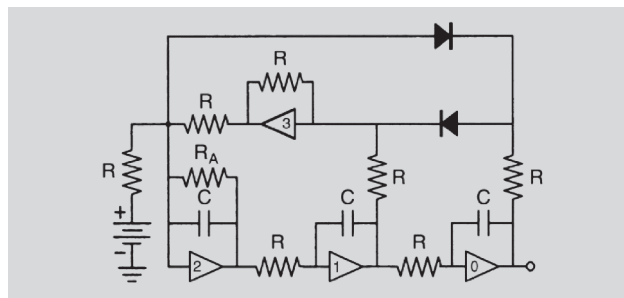
Το χάος μπορεί να εμφανιστεί και στην κίνηση ενός μόνο ατόμου (ή μορίου), αρκεί αυτό να ικανοποιεί τις εξής βασικές προϋποθέσεις: Να περιγράφεται το λιγότερο από τρεις μεταβλητές που είναι συζευγμένες μεταξύ τους με μη γραμμικές δυνάμεις μιας μορφής (όπως οι κρούσεις ενός κύβου σε μια συμπαγή επιφάνεια). Παραδείγματος χάρη, αρκεί μια ελάχιστη διαφοροποίηση στον τρόπο της ρίψης ενός ζαριού για να επιτευχθεί ένα εντελώς διαφορετικό αποτέλεσμα. Δεν χρειάζεται, δηλαδή, απαραίτητα να έχει κάποιος τρισεκατομμύρια μόρια για να παρατηρήσει τέτοιες χαοτικές συμπεριφορές.

Τέλος, αξιοσημείωτο είναι το γεγονός της κατασκευής ηλεκτρονικών κυκλωμάτων σε εργαστήριο όπου χρησιμοποιήθηκαν πυκνωτές, αντιστάσεις, διακόπτες, πηνία, ταλαντωτές, τελεστικοί ενισχυτές και αναλογικοί πολλαπλασιαστές, τα οποία έχουν τη δυνατότητα να παράγουν χαοτικά σήματα. Παρατηρείται μη γραμμική συμπεριφορά στις συσκευές τετραγωνισμού τάσης, με αποτέλεσμα τέτοιου είδους κυκλώματα να χρησιμοποιούνται στην προσομοίωση χαοτικών συστημάτων (εικ. 5).²⁸

4.1.2. Η παρατήρηση του Edward N. Lorenz

Από τους διαμορφωτές της ιδέας του χάους, ως φυσικού και μαθηματικού φαινομένου, μπορεί να θεωρηθεί σήμερα ο Lorenz. Ήταν ο πρώτος που παρατήρησε το γεγονός ότι μικρά συμβάντα μπορεί να έχουν μακροσκοπικά αποτελέσματα. Ο Lorenz προγραμματίσε τον υπολογιστή του, το 1950, στο MIT, με σκοπό να υπολογίζει προσεγγίσεις λύσεων ενός συστήματος με δώδεκα διαφορικές εξισώσεις, το οποίο προσομοίωνε την κατάσταση της ατμόσφαιρας. Για να επιταχύνει την έξοδο του υπολογιστικού αυτού συστήματος ρύθμισε το πρόγραμμα ώστε να τυπώνει μόνο λύσεις με τρία σημαντικά ψηφία των λύσεων-τροχιών. Μόλις αντίκρισε τα αποτελέσματα παρατήρησε ότι η τροχιά ήταν τελείως διαφορετική, ενώ οι αρχικές συνθήκες ήταν ίδιες μέχρι τα τρία σημαντικά ψηφία.²⁹

Από τις έρευνές του προέκυψε ο όρος «Παράξενοι



Εικόνα 5. Χάος σε ηλεκτρονικό κύκλωμα.²⁸

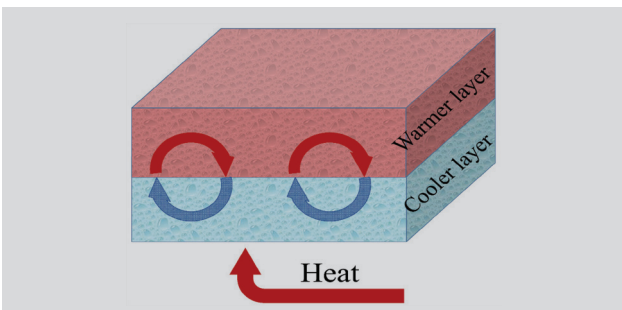
ελκυστές» και ο όρος «*Το φαινόμενο της πεταλούδας*».¹⁹ Στον Lorenz άρεσε να αναφέρεται στη μεταφορά της θερμότητας σε ένα φλιτζάνι ζεστό καφέ. Ήταν μια από τις αμέτρητες υδροδυναμικές διαδικασίες του σύμπαντός μας. *Πώς μπορούμε να υπολογίσουμε πόσο γρήγορα θα κρυώσει ένα φλιτζάνι καφέ;* Αν ο καφές είναι απλώς ζεστός, η θερμότητά του θα διασκορπιστεί χωρίς καμιά απολύτως υδροδυναμική κίνηση, δηλαδή παραμένει σε μια σταθερή κατάσταση. Αν όμως είναι αρκετά ζεστός, τότε μια θερμική ανακατάταξη θα φέρει τον ζεστό καφέ από το κάτω μέρος του φλιτζανιού πάνω, στην πιο κρύα επιφάνεια. Όταν ένα υγρό ή αέριο θερμαίνεται από κάτω, οργανώνονται ρεύματα σε κυλινδρικό σχήμα. Το θερμό ρευστό ανεβαίνει από τη μια πλευρά, χάνει θερμότητα και κατεβαίνει από την άλλη πλευρά. Όταν η θερμότητα αυξηθεί περισσότερο, δημιουργείται μια αστάθεια και οι περιστροφές δημιουργούν έναν κυματισμό που κινείται εμπρός πίσω κατά μήκος των κυλίνδρων. Σε ακόμη μεγαλύτερες θερμοκρασίες η ροή γίνεται άγρια και στροβιλώδης (τυρβώδης) (εικ. 6).

Πιο συγκεκριμένα, ο Lorentz εστίασε τη μελέτη του στη μεταφορά θερμότητας στην ατμόσφαιρα και ως εκ τούτου στη μη περιοδική ρευστοδυναμική ανοικτών συστημάτων, όπως είναι οι ατμοσφαιρικές ροές. Περιέγραψε το σύστημα μεταβολής κλίματος πάνω από μια λίμνη με τρεις, σχετικά απλές, διαφορικές εξισώσεις, όπως φαίνεται παρακάτω:

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= \sigma(y - x) \\ \frac{dy}{dt} &= x(\rho - z) - y \\ \frac{dz}{dt} &= xy - \beta z \end{aligned}$$

Εξίσωση 1. Σύστημα εξισώσεων των ατμοσφαιρικών ροών του Lorenz.

Τα x, y, z περιγράφουν την κατάσταση του συστήματος για χρόνο t και τα s, r, b είναι οι παράμετροι του συστήματος, όπου $s, r, b > 0$. Ο Lorenz άλλαξε την παράμετρο r , η οποία ήταν ανάλογη της διαφοράς θερμοκρασίας μεταξύ



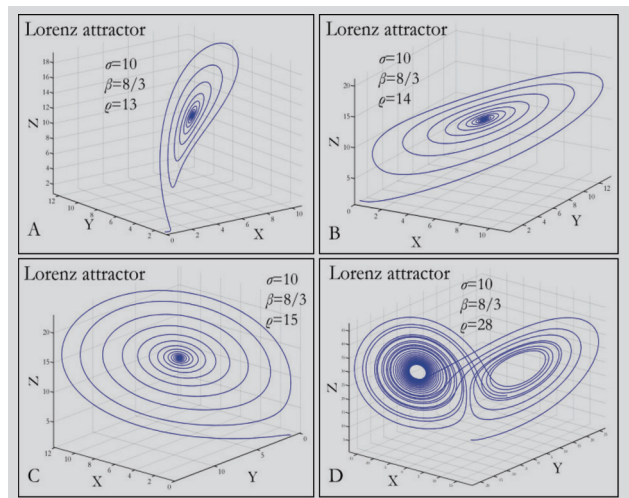
Εικόνα 6. Τυρβώδης ροή σε υγρό με διαφορά θερμοκρασίας.³⁸

της λίμνης και των πιο υψηλών στρωμάτων αέρα στην ατμόσφαιρα. Όσο το r ήταν μικρό ($0 < r < 1$) η άνοδος του αέρα εξασθενούσε και το σύστημα επανερχόταν γρήγορα σε απόλυτη ηρεμία. Όταν το r έγινε > 1 , εμφανίστηκαν δύο νέες ευσταθείς καταστάσεις ισορροπίας που συνδέονται με την περιοδική ανακύκλωση του θερμού και του ψυχρού αέρα. Όσο αύξανε το r , παρατήρησε ότι οι ταλαντώσεις του συστήματος προσέγγιζαν μια από τις ευσταθείς αυτές καταστάσεις, διατηρώντας την περιοδικότητά τους. Μόλις όμως το r υπερέβη μια συγκεκριμένη τιμή (πλησίον του 25), οι ταλαντώσεις έγιναν ασταθείς και οι λύσεις των εξισώσεων άρχισαν να διαγράφουν πολύπλοκες τροχιές. Έτσι, αντικατέστησε τους όρους s, r, b με τις τιμές $s=10, b=8/3, r=28$ και το διάγραμμα που προέκυψε αποτυπώνεται στην εικόνα 7. Αντίστοιχα, φάνηκε ότι οι παράγοντες του συστήματος των διαφορικών εξισώσεων επηρεάζουν το σύστημα που μελετούσε ο Lorenz, όπως φαίνεται στην εικόνα 7.

4.1.3. Δυναμικά συστήματα

Η «*Πεταλούδα*» του Lorenz. Ο Lorenz όρισε το δυναμικό σύστημα ως εξής: “*Dynamical system: A deterministic system. Also, liberally, a system with a slight amount of randomness, provided that the qualitative behavior would not be appreciably changed if the randomness was somehow removed.*” Δηλαδή, χαρακτηρίζει ένα δυναμικό σύστημα ως ντετερμινιστικό, το οποίο διαθέτει μια μικρή υποψία τυχαιότητας, με την προϋπόθεση όμως ότι όταν αυτή εκλείψει, η ποιοτική συμπεριφορά του δεν θα μεταβληθεί αισθητά.³⁰

Ως δυναμικό σύστημα ορίζεται ένα οποιοδήποτε σύ-



Εικόνα 7. Ο ελκυστής του Lorenz (Lorenz attractor). Μικρές αλλαγές στους παράγοντες του συστήματος επιφέρουν μεγαλύτερες αλλαγές στη συμπεριφορά του συστήματος. Εδώ παρουσιάζεται η επίδραση από τη μεταβολή του παράγοντα ρ για $\rho=13$ (A), $\rho=14$ (B), $\rho=15$ (C), $\rho=28$ (D).

νολο αλληλεπιδρουνών φυσικών, χημικών, βιολογικών μεταβλητών που εξελίσσονται στον χρόνο σύμφωνα με συγκεκριμένους νόμους. Η μόνη ανεξάρτητη μεταβλητή του είναι ο χρόνος, ο οποίος μπορεί να είναι είτε συνεχής είτε διακριτός. Ένα δυναμικό σύστημα συνεχούς χρόνου απαιτεί για τη μελέτη του την επίλυση (συνήθων) διαφορικών εξισώσεων, ενώ ένα δυναμικό σύστημα διακριτού χρόνου περιγράφεται από εξισώσεις διαφορών. Το ότι η ανεξάρτητη μεταβλητή τους είναι διακριτή σημαίνει ότι δεν τα παρατηρούμε συνεχώς, αλλά κατά τακτά χρονικά διαστήματα.

Ας θεωρήσουμε έναν N-διάστατο χώρο εξαρτημένων μεταβλητών $x_k(t)$, για $k=1, 2, \dots, N$, που έχουν ως μόνη ανεξάρτητη μεταβλητή τους τον χρόνο t και αποτελούν συνιστώσες του διανύσματος:

$$x(t) = (x_1(t), x_2(t), \dots, x_N(t)), t \in I = (a, b)$$

Εξίσωση 2. Δυναμικό σύστημα συνεχούς χρόνου.

Η εξέλιξη στον χρόνο των εν λόγω διανυσμάτων δίνεται από το παρακάτω σύστημα διαφορικών εξισώσεων:

$$\dot{x}_k = f_k(x, t), k = 1, 2, \dots, N$$

Εξίσωση 3. (Η τελεία πάνω από τη μεταβλητή x είναι μια συντόμευση για την πρώτη παράγωγο ως προς τον χρόνο).

Παράδειγμα ενός δυναμικού συστήματος συνεχούς χρόνου αποτελεί το σύστημα αλληλεπιδρώντων οργανισμών Lotka-Volterra. Έστω $x_1(t)$ και $x_2(t)$ είναι οι πληθυσμοί δύο ζώντων οργανισμών, που αναπτύσσονται και αλληλεπιδρούν (αλληλο-φαγοκυτταρώνονται, πολλαπλασιάζονται κ.λπ.) με τρόπο που μπορεί –σύμφωνα με το αποτέλεσμα κάποιων παρατηρήσεων– να περιγραφεί από εξισώσεις της μορφής (σύστημα διαφορικών εξισώσεων):

$$\left. \begin{array}{l} \dot{x}_1 = ax_1 - x_1x_2 \\ \dot{x}_2 = ax_2 - x_1x_2 \\ \cdot \\ \cdot \\ \cdot \\ \dot{x}_N = ax_N - x_1x_2 \end{array} \right\}$$

Εξίσωση 4. Όπου a, b θετικοί αριθμοί (η τελεία πάνω από τη μεταβλητή x είναι μια συντόμευση για την πρώτη παράγωγο ως προς τον χρόνο).

Η μελέτη των συγκεκριμένων εξισώσεων ενδέχεται να απαντήσει σε ερωτήματα σχετικά με την εξέλιξη των πληθυσμών x_1, x_2 στο μέλλον.

Ενώ για δυναμικό σύστημα διακριτού χρόνου ισχύει:

$$x_n = x(t_n) = (x_{1,n}, x_{2,n}, \dots, x_{N,n}), x_{k,n} = x_k(t_n)$$

Εξίσωση 5.

Η εξέλιξη στον χρόνο του διανύσματος για t διακριτό δίνεται από το παρακάτω σύστημα διαφορών:

$$x_{n+1} = g(x_n) \\ x_{k,n+1} = g_n(x_n), k = 1, 2, \dots, N \quad \text{Εξίσωση 6.}$$

Η ανεξάρτητη μεταβλητή n μετρά τις χρονικές στιγμές που παρατηρούμε το σύστημα, ενώ η συνάρτηση g προσδιορίζει τον νόμο της εξέλιξής του.

Οι διανυσματικές συναρτήσεις f και g αποτελούν τη «μαθηματικοποίηση» του φαινομένου και φυσικά διαφέρουν ανάλογα με τους φυσικούς νόμους που διέπουν κάθε φαινόμενο. Ο Ευκλείδειος χώρος R^N στον οποίο εξελίσσονται τα διανύσματα $x(t)$ και x_n ονομάζεται και χώρος φάσεων του συστήματος. Ουσιαστικά, αυτή η εξίσωση διαφορών συνιστά μια τροχιά ενός δυναμικού συστήματος και υποδηλώνει ότι η κατάσταση του συστήματος για διακριτό χρόνο $t+1$ (π.χ. για την $t+1$ ημέρα καταμέτρησης των κυττάρων μιας καλλιέργειας) είναι μια συνάρτηση της κατάστασης του συστήματος για χρόνο t .

Τέλος, αν και αριθμητικά, δηλαδή με τη χρήση υπολογιστών, οι εξισώσεις διαφορών είναι πολύ πιο εύκολο να επιλυθούν από τις διαφορικές, η μαθηματική τους ανάλυση παρουσιάζει αρκετές δυσκολίες λόγω της ανεξάρτητης μεταβλητής n που λαμβάνει μόνο ακέραιες τιμές. Για παράδειγμα, η μη γραμμική διαφορική εξίσωση πρώτης τάξης του Riccati:

$$\dot{x} = a + bx + cx^2$$

Εξίσωση 7. Όπου αν a, b, c είναι σταθερές, η εξίσωση επιδέχεται γενική λύση.

Η αντίστοιχη εξίσωση διαφορών περιγράφεται ως:

$$\dot{x} = a + bx_n + cx_n^2$$

Εξίσωση 8. Όπου ανεξάρτητα των a, b, c η εξίσωση δεν έχει λύση και περιέχει όλες τις μέχρι τώρα γνωστές μορφές χαοτικής συμπεριφοράς.

Θύμα και θύτης. Η θεωρία των μη γραμμικών συστημάτων επεκτάθηκε και σε άλλα φαινόμενα, από τα οποία ένα ήταν η πληθυσμιακή αύξηση. Το απλούστερο μοντέλο ανάπτυξης ή συρρίκνωσης ουσιαστικά αναφέρει ότι ο ρυθμός πολλαπλασιασμού ενός συστήματος είναι ανάλογος προς το μέγεθος του ίδιου του πληθυσμού. Η μεγέθυνση ή η συρρίκνωση ενός πληθυσμού είναι άμεση συνάρτηση του πολλαπλασιασμού του, δηλαδή των γεννήσεων ή των θανάτων, αν αναφερόμαστε σε ολόκληρους οργανισμούς, ή της κυτταρικής διαίρεσης ή του κυτταρικού θανάτου, αν αναφερόμαστε σε κυτταρικά συστήματα.^{6,31} Ένα από τα πρώτα ζητήματα που μελετήθηκαν στην πληθυσμιακή αύξηση στα συστήματα βιολογίας ήταν το μοντέλο θύτη-

θύματος (εικ. 8). Το εν λόγω μοντέλο αφορούσε στη μελέτη της πληθυσμιακής αυξομείωσης σε ένα οικοσύστημα, περιγράφοντας τον τρόπο με τον οποίο τα ζώα-κυνηγοί και αυτά στη χαμηλότερη βαθμίδα της αλυσίδας αλληλεπιδρούσαν επηρεάζοντας το ένα τον πληθυσμό του άλλου.³²⁻³⁴ Το προτεινόμενο μοντέλο ήταν σχετικά απλό, αλλά όπως θα δούμε παρουσιάζε εξαιρετικά περίπλοκη δυναμική, δηλαδή ήταν της μορφής:

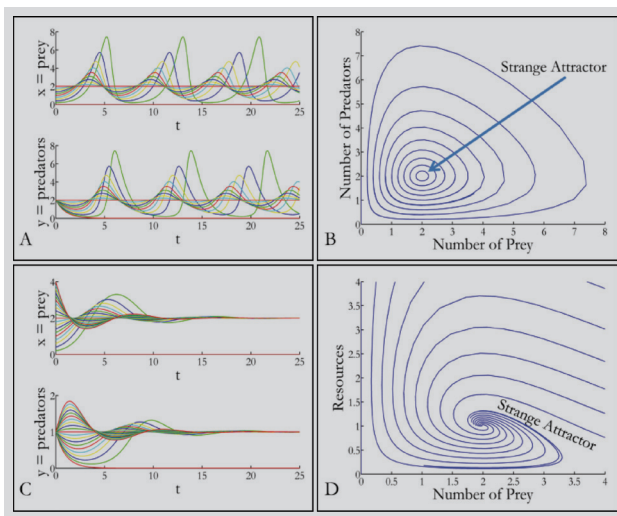
$$\frac{dy}{dt} = x(a - \beta y)$$

$$\frac{dx}{dt} = -y(\gamma - \delta x)$$

Εξίσωση 9. Σύστημα εξισώσεων Predator-Prey των Lotka-Volterra.

Φάνηκε ότι το εν λόγω απλό σύστημα παρουσίαζε μη γραμμική δυναμική, όπως φαίνεται στην εικόνα 8.

Αυτό που εύκολα μπορεί κάποιος να παρατηρήσει είναι το γεγονός ότι δύο στοιχεία επικρατούν στα δυναμικά μη γραμμικά συστήματα. Το πρώτο είναι οι ταλαντώσεις και το δεύτερο είναι η εμφάνιση ελκυστών ή απωθητών στη δυναμική τους. Στο σχετικό θέμα θα αναφερθούμε εκτενέστερα στην αμέσως επόμενη υπο-ενότητα.

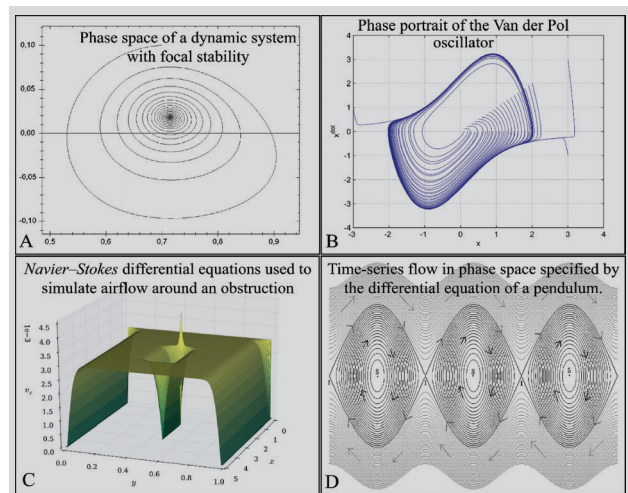


Εικόνα 8. Η δυναμική δύο ειδών πληθυσμών σε συνάρτηση με τον χρόνο (Α) και σε διάγραμμα phase-space, όπου φαίνεται η μη γραμμική δυναμική τους και η εμφάνιση των ελκυστών που είχαν δείξει στα μοντέλα του Lorenz (Β). Στο διάγραμμα (Α) παρατηρούμε την ταλαντωτική μορφή που έχει ο πληθυσμός των ειδών τα οποία μελετώνται και η άμεση αλληλεπίδραση και αλληλεξάρτησή τους. Όταν μοντελοποιηθούν οι δύο πληθυσμοί ξεχωριστά ο ένας από τον άλλο, αλλά με περιορισμούς στους πόρους (C), τότε οι δύο πληθυσμοί γίνονται ασυμπλεκτικοί και προσεγγίζουν ένα σταθερό σημείο ισορροπίας. Αντίστοιχα, η διαγραμματική απεικόνιση ως phase-space εμφανίζει πάλι ελκυστές, γεγονός το οποίο συνιστά σημάδι μη γραμμικής συμπεριφοράς (D).

4.2. Χώρος φάσεων, ελκυστές και αποτυπώσεις Poincaré

4.2.1. Χώρος φάσεων (phase-space)

Ως χώρος των φάσεων θεωρείται μια περιοχή μέσα στην οποία μπορεί να μελετηθεί ένα δυναμικό σύστημα, όπου η κατάσταση του κάθε χρονική στιγμή αναπαρίσταται με ένα σημείο (εικ. 9).³⁵ Ο χώρος φάσεων ενός δυναμικού συστήματος ορίζεται ως ο μαθηματικός χώρος κάθετων συντεταγμένων, οι οποίες αναπαριστούν όσες μεταβλητές χρειάζονται για να προσδιοριστεί η στιγμιαία κατάσταση του συστήματος. Για παράδειγμα, η κατάσταση ενός σωματιδίου που κινείται σε μια διάσταση αναπαρίσταται από τη θέση του και την ταχύτητά του. Συνεπώς, ο χώρος φάσεων του είναι ένα επίπεδο. Ενώ, ένα σωματίδιο που κινείται σε τρεις διαστάσεις θα έχει έναν 6-διάστατο χώρο φάσεων, ο οποίος θα αποτελείται από τρεις διευθύνσεις χώρου και τρεις ταχύτητες. Τη θέση της ταχύτητας μπορούν να τη λάβουν και άλλες μεταβλητές, όπως για παράδειγμα η ορμή. Έτσι, η κατάσταση του συστήματος κάθε στιγμή αναπαρίσταται ως ένα σημείο στον χώρο φάσεων. Όλες οι πληροφορίες που αφορούν στο σωματίδιο περιέχονται στις συντεταγμένες αυτού του σημείου. Καθώς το σύστημα μεταβάλλεται (π.χ. χρονικά), το σημείο μετακινείται σε μια νέα θέση στον χώρο των φάσεων, ακολουθώντας μια τροχιά (διάγραμμα φάσεων). Μια ομάδα τέτοιων τροχιών ονομάζεται *πορτρέτο φάσεων*.



Εικόνα 9. Παραδείγματα του χώρου φάσεων (phase-space). Παρουσιάζονται ο χώρος φάσεων ενός δυναμικού συστήματος, ο οποίος ταυτόχρονα έχει και ένα σημείο σύγκλισης (το σημείο όπου οι σπείρες συμπυκνώνονται) (Α), ο χώρος φάσεων ενός ταλαντωτή Van der Pol (ο ταλαντωτής τύπου Van der Pol αφορά σε μια ταλάντωση, προκαλούμενη από μια μη συντηρητική δύναμη και με συγκεκριμένο συντελεστή τριβής) (Β), ο χώρος φάσεων της εξίσωσης της διάχυσης των Navier-Stokes, όπου στη συγκεκριμένη περίπτωση φαίνεται η προσομοίωση της ροής αέρα γύρω από ένα εμπόδιο (C), και ο χώρος φάσεων μιας χρονοσειράς, που προέρχεται από τις ταλαντώσεις ενός εκκρεμούς (D).³⁵

4.2.2. Σημεία ισορροπίας (fixed points)

Κάθε φορά που αντιμετωπίζουμε ένα μη γραμμικό δυναμικό σύστημα, είτε αυτό είναι μη γραμμικές διαφορικές εξισώσεις, είτε αποτελείται από εξισώσεις διαφορών, το πρώτο πράγμα που πράττουμε είναι να βρούμε τα σημεία ισορροπίας του ($x_{t+1}=x_t$), δηλαδή τα $x_k = \bar{x}$ σταθερό (constant) ($k=1,2$ για x_1, x_2), στα οποία $\dot{x}=0$. Το αμέσως επόμενο ερώτημα είναι αν τα σημεία είναι *ευσταθή* ή *ασταθή*, δηλαδή αν τοποθετήσουμε το σύστημά μας σε ένα από αυτά, ποια θα είναι η κίνησή του, αν υποστεί μια μικρή διαταραχή. Για να πραγματοποιηθεί μια τέτοια τοπική ανάλυση, π.χ. στο σύστημα το οποίο αναφέρθηκε με τους πληθυσμούς που αλληλεπιδρούν και «αλληλοτρώγονται» (Lotka-Volterra), θέτουμε $x_1 = \bar{x} + \zeta_1$ και $x_2 = \bar{x} + \zeta_2$ ($\zeta < 1$) και γραμμικοποιούμε τις εξισώσεις (απορρίπτουμε τους μη γραμμικούς όρους ζ_1, ζ_2), καταλήγοντας στις:

$$\left\{ \begin{array}{l} \dot{\zeta}_1 = a\zeta_1, \dots, a\zeta_n = -b\zeta_2 \\ \dot{\zeta}_2 = a\zeta_1, \dots, a\zeta_n = -b\zeta_2 \end{array} \right\} \quad \text{Εξίσωση 10.}$$

Η εξίσωση αυτή ισχύει και για τα δύο σημεία ισορροπίας. Είναι προφανές ότι το σημείο $(0,0)$ είναι ασταθές (σαγματικό) σταθερό σημείο, εφόσον η κίνηση κοντά του έχει μια συνιστώσα που αυξάνει εκθετικά στον χρόνο, ενώ το σημείο (b, a) είναι ευσταθές (στη συγκεκριμένη περίπτωση λέγεται ελλειπτικό, αφού διαγράφονται ελλείψεις γύρω του). Για να προκύψει συμπέρασμα αν το σημείο ισορροπίας είναι ολικά ευσταθές, θα πρέπει το σύστημα να προσεγγίζει το σημείο ανεξαρτήτως των αρχικών συνθηκών.

4.2.3. Ελκυστές (attractors)

Ο ελκυστής εμφανίζεται όταν η τροχιά ενός ντετερμινιστικού συστήματος στον χώρο φάσεων συγκλίνει σε μια συμπιεσμένη ομάδα σημείων (π.χ. όπως στην εικόνα 9A). Η ανίχνευση ενός ελκυστή λίγων διαστάσεων συχνά προϋποθέτει χαοτικά δυναμικά συστήματα. Η διάσταση του χώρου καταστάσεων ή φάσεων ενός δυναμικού συστήματος είναι ο αριθμός των διαφορικών εξισώσεων (για συνεχές t) πρώτης τάξης που απαιτούνται για την περιγραφή του. Στον χώρο αυτόν, η κίνηση παρουσιάζει γενικά μια από τις ακόλουθες μορφές καθώς αυξάνεται ο χρόνος: (α) Σύγκλιση προς (ή απόκλιση από) απομονωμένα σταθερά σημεία του χώρου φάσεων, ή σημεία ισορροπίας (όπου $x_{k+1}=x_k$), αναλόγως αν αυτά αποτελούν ευσταθείς (ή ασταθείς) κόμβους, (β) ταλαντώσεις, που είναι περιοδικές αν οι τροχιές χαρακτηρίζονται από n συχνότητες $\omega_1, \omega_2, \dots, \omega_n$, ρητά εξαρτημένες μεταξύ τους, ή σχεδόν περιοδικές αν οι εν λόγω συχνότητες είναι ρητά ανεξάρτητες και (γ) χαοτική συμπεριφορά, κατά την οποία η κίνηση είναι απεριοδική, πεπερασμένη και χαρακτηρίζεται από ένα

συνεχές –γενικά μη διακριτό– φάσμα συχνοτήτων και εξαιρετικά ευαίσθητη εξάρτηση από τις αρχικές συνθήκες. Και στις τρεις περιπτώσεις ενδέχεται η τελική μορφή κίνησης να είναι ελκυστής του δυναμικού συστήματος. Στις δύο πρώτες περιπτώσεις ο εν λόγω ελκυστής λέγεται κανονικός, ενώ στην τρίτη περίπτωση καλείται παράξενος (strange attractor).

4.2.4. Χρονοσειρές

Στην ενότητα «Θύτης και θύμα» παρατέθηκε ένα παράδειγμα χρονοσειρών (εικ. 8), το οποίο αφορούσε στην πληθυσμιακή ανάπτυξη δύο ζωικών ειδών, ενός θύτη και του θηρευτή του. Ένα ακόμη εξαιρετικό παράδειγμα χρονοσειρών αποτελεί και η τρέχουσα πανδημία του SARS-CoV-2, αφού οι πληθυσμοί (επίνοσοι, θεραπευμένοι, θανόντες κ.λπ.) μεταβάλλονται με τον χρόνο. Ακόμη και αυτή η χρονοσειρά συνιστά παράδειγμα μη γραμμικών και πιθανών χαοτικών τροχιών, στοιχείο που θα μας απασχολήσει σε επόμενη εργασία μας.

Οι παραδοσιακές χρονοσειρές (εικ. 8A) και οι τροχιές στον χώρο των φάσεων (εικ. 8C) είναι δύο τρόποι παρουσίασης των ίδιων στοιχείων και απεικόνισης της μακροπρόθεσμης συμπεριφοράς ενός συστήματος. Το πρώτο (εικ. 8A) σύστημα συγκλίνει σε μια ευσταθή κατάσταση σε ένα σημείο του χώρου φάσεων (εικ. 8B). Το δεύτερο σχήμα επαναλαμβάνεται περιοδικά, σχηματίζοντας κυκλική τροχιά. Το τρίτο επαναλαμβάνεται με έναν περισσότερο πολύπλοκο ρυθμό «βαλς», έναν κύκλο με «περίοδο τρία», ενώ το τέταρτο είναι χαοτικό.

Η παρακάτω κατηγοριοποίηση χρονοσειρών πραγματοποιείται για τον προσδιορισμό του χάους, όπως αναφέρεται και στη μορφή (γ), πιο πάνω. Ειδικότερα, (α) απεριοδική χρονοσειρά σημαίνει ότι η ίδια κατάσταση δεν επαναλαμβάνεται ποτέ δύο φορές, (β) πεπερασμένη, υποδηλώνει ότι η κατάσταση παραμένει εντός κάποιων ορίων χωρίς να προσεγγίζει ποτέ το άπειρο (∞), (γ) ντετερμινιστική, σημαίνει ότι υπάρχει ένας ορισμένος κανόνας εξέλιξης, έτσι ώστε η δυναμική του συστήματος να μην εξαρτάται από την τυχαιότητα. Θεωρητικά, σε ένα ντετερμινιστικό σύστημα αρκεί η γνώση του x_0 για τον υπολογισμό των μελλοντικών τιμών του x_t , και (δ) εξάρτηση (ευαίσθητη) από τις αρχικές συνθήκες: Συνεπάγεται ότι δύο σημεία που αρχικά είναι «κοντά», θα απομακρυνθούν αισθητά καθώς αυξάνεται το t (ο χρόνος).

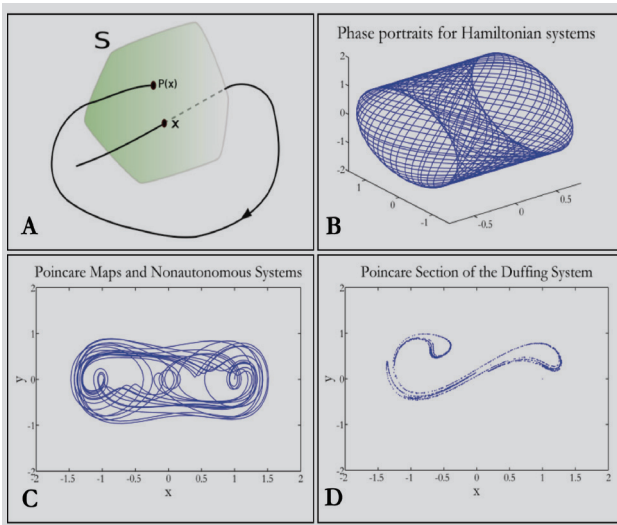
Αυτή είναι μια βασική διάσταση στη θεωρία του χάους. Υποδηλώνει ότι είμαστε σε θέση να προβλέψουμε τι θα γίνει βραχυπρόθεσμα, αλλά όχι μακροπρόθεσμα, εφόσον δεν θα γνωρίζουμε με βεβαιότητα τις ακριβείς αρχικές μεταβλητές σε ένα πραγματικό σύστημα.

4.2.5. Αποτυπώσεις Poincaré (Poincaré maps)

Οι απεικονίσεις Poincaré έλαβαν το όνομά τους από τον εμπνευστή τους Henri Poincaré, για τον οποίο έγινε αναφορά στην εισαγωγή της παρούσας εργασίας. Η βασική ιδιότητα της συγκεκριμένης απεικόνισης είναι ότι δίνει μια διαφορετική οπτική σε συνεχείς περίπλοκες συναρτήσεις, των οποίων οι τροχιές, δηλαδή τα γραφήματα, είναι περίπλοκα για να μελετηθούν. Έτσι, αυτό που ειπώθηκε ήταν ότι αντί κάποιος να μελετήσει ολόκληρη την τροχιά/γράφημα που διαγράφει μια συνάρτηση αρκεί να βρει τα σημεία τομής ή διέλευσης του γραφήματος από ένα επίπεδο δύο διαστάσεων. Έστω λοιπόν ότι το γράφημα Sf της συνάρτησης f τέμνει το επίπεδο σε δύο σημεία A και B . Αν το A είναι η k φορά η οποία τέμνει το επίπεδο, και B είναι η $k+1$ φορά που η συνάρτηση τέμνει το επίπεδο, τότε αποδεικνύεται ότι υπάρχει μια απεικόνιση $G:G(A)=B$. Με τον τρόπο αυτόν ένα δυναμικό σύστημα n διαστάσεων μετασχηματίζεται σε $n-1$ διαστάσεις. Στην εικόνα 10 παρατίθενται μερικά πολύ ενδιαφέροντα παραδείγματα, καθώς και η τομή Poincaré διαγραμματικά.

Η συνολική εργασία του Poincaré στις περιοδικές λύσεις των διαφορικών εξισώσεων ήταν εξαιρετικής σημασίας και αποτελεί τη βάση πολλών επιτευγμάτων μέχρι και σήμερα. Η θεμελιώδης ιδέα του Poincaré ήταν ότι, αντί να μελετήσει όλη την τροχιά, θα επικεντρωνόταν στα ίχνη (τομές) αυτής επάνω σε ένα επίπεδο κάθετο στην τροχιά (εικ. 10).

Η τομή Poincaré ορίζεται ως η στροβοσκοπική απεικόνιση των τροχιών του χώρου φάσματος ανά περίοδο $T = \frac{2\pi}{\omega}$, μελετώντας το εγκάρσιο επίπεδο Σ μιας τροχιάς



Εικόνα 10. Παραδείγματα των τομών Poincaré. Ένα γράφημα $(P(x))$ τέμνει μια επιφάνεια σε δύο σημεία.

Σ μιας ροής φ_t με $\dot{x} = f(x)$, $x \in \mathbb{R}^N$, χωρίς να μελετά όλο το N -διάστατο δυναμικό σύστημα. Μετατρέπει μια συνεχή γραμμή σε ομάδα σημείων, διατηρώντας την ουσία της κίνησης ενός ελκυστή, παραδείγματος χάρη. Αρκεί να επιλεγθεί κατάλληλο Σ και να γίνει η ανάλυση των σημείων που επιτυγχάνουν να επιστρέψουν μέσω της τροχιάς τους στο κάθετο επίπεδο, έτσι ώστε να μας παρέχουν αρκετές πληροφορίες. Πιο συγκεκριμένα, θεωρούμε το σύστημα:

$$\dot{x} = f(x), U \in \mathbb{R}^N \rightarrow \mathbb{R}^N \quad \text{Εξίσωση 11.}$$

Υποθέτουμε ότι η ροή φ_t η οποία προκύπτει από την παραπάνω εξίσωση έχει περίοδο T , άρα $\varphi(t+T, x_0) = \varphi(t, x_0)$ και ότι η κάθετη τομή Σ στο διάνυσμα του x διάστασης $n-1$, δηλαδή η απεικόνιση Poincaré $P(x): V \in \Sigma \rightarrow \Sigma$, συσχετίζει διάνυσμα του x (το \bar{x}) στο V , με το σημείο $P(\bar{x})$ της πρώτης «επιστροφής» στο Σ .

Συνεπώς, από το πρώτο σημείο στο επίπεδο Σ , ακολουθώντας τη διεύθυνση της ροής και εφόσον η τροχιά τέμνει (με την ίδια φορά) το Σ προκύπτει το δεύτερο σημείο και, αντίστοιχα, το τρίτο, το τέταρτο (εάν αυτά υπάρχουν) κ.λπ. Η εν λόγω διαδικασία αναπαρίσταται ως απεικόνιση μέσω του τελεστή P , τέτοιος ώστε:

$$x_t = kx_t(1-x_t) = 0 \Rightarrow x_t = 0, x_t = \frac{R-1}{R}$$

Εξίσωση 12. Όπου (x', y') είναι το σημείο της απεικόνισης επαναφοράς του (x, y) .

Για όλες τις επιτυχείς επαναφορές ισχύει ότι:

$$(x_2, y_2) = P(P(x_0, y_0)) = P^2(x_0, y_0)$$

$$\text{Εξίσωση 13. Άρα } (x_n, y_n) = P^n(x_0, y_0).$$

Το σημείο όπου ο $P(x)$ το αντιστοιχεί στον εαυτό του, δηλαδή $P(x_0) = x_0$, είναι σημείο ισορροπίας. Για την ανάλυση της κίνησης των τροχιών στον χώρο φάσεων, ο Poincaré φαντάστηκε μια επίπεδη επιφάνεια την οποία θα τρυπούσαν οι τροχιές και θα κατέγραφε το ακριβές σημείο όπου θα τη διαπερνούσαν. Το μεγάλο της προτέρημα είναι ότι απλοποιεί το πρόβλημα της παρατήρησης. Αν ένας πλανήτης ακολουθεί αδιάκοπα την ίδια τροχιά στον ουρανό, όπως πίστευε ο Νεύτων, τότε ο ίδιος κύκλος θα παρατηρείται και στον χώρο φάσεων. Αυτός ο κύκλος θα διαπερνά το επίπεδο του Poincaré σε ένα και μοναδικό σημείο. Μια περισσότερο περίπλοκη κίνηση, που επαναλαμβάνεται μετά από τέσσερα περάσματα, μεταφράζεται σε τέσσερα σημεία του συγκεκριμένου επιπέδου. Μια κίνηση που δεν επαναλαμβάνεται ποτέ γεννά άπειρα σημεία. Τα σημεία του επιπέδου του Poincaré εμφανίζουν σχέδια, η πολυπλοκότητα των οποίων αντικατοπτρίζει άμεσα την πολυπλοκότητα της κίνησης στον πραγματικό χώρο. Εξετάζοντας τα σχέδια αυτά, ο Poincaré συνάντησε το χάος. Ιδιοφυώς διέβλεψε

μέσα από τα σχέδια του εν λόγω κατακόρυφου επιπέδου ότι υπήρχαν καταστάσεις όπου μια πολύ μικρή αλλαγή στην αρχική θέση ή στην ταχύτητα ενός από τα τρία σώματα μπορούσε να αλλοιώσει εντελώς την τροχιά του. Η μικρή αυτή αλλαγή μπορούσε να το κάνει να μεταπηδήσει από τη σταθερότητα στο χάος.

Μερικά από τα πλεονεκτήματα που προσφέρουν οι αποτυπώσεις *Poincaré* στη μελέτη συνήθων διαφορικών εξισώσεων είναι τα ακόλουθα: (α) Η αποτύπωση (τομή) *Poincaré* οδηγεί στην εξάλειψη τουλάχιστον μίας από τις μεταβλητές του προβλήματος, λύνοντας έτσι ένα πρόβλημα λιγότερων διαστάσεων, (β) στην περίπτωση προβλημάτων λίγων σχετικά διαστάσεων (<5), οι αποτυπώσεις *Poincaré* παρέχουν μια αντιπροσωπευτική εικόνα των δυναμικών χαρακτηριστικών του συστήματος, (γ) επιτρέπει τη λεπτομερή παρουσίαση της δομής ενός ελκυστή. Το παρακάτω παράδειγμα χαοτικού συστήματος διαθέτει >8.000 σημεία, όπου καθένα από αυτά παριστάνει μια ολοκληρωμένη τροχιά γύρω από τον ελκυστή. Ουσιαστικά, το σύστημα υποβλήθηκε σε «δειγματοληψία» σε κανονικά χρονικά διαστήματα²⁹, και (δ) μπορεί να διευκολύνει το ερώτημα περί τροχιακής ευστάθειας μιας περιοδικής τροχιάς μιας συνήθους διαφορικής εξίσωσης, απλοποιώντας αυτό σε πρόβλημα εύρεσης της ευστάθειας κάποιου σημείου ισορροπίας της αποτύπωσης.

4.3. Ο «απεριοδικός κρύσταλλος», η σιγμοειδής εξίσωση και ο δείκτης *Lyapunov*

4.3.1. Ο «απεριοδικός κρύσταλλος» του *Schrödinger*

Σε αρκετά δυναμικά συστήματα παρατηρείται μακροσκοπική τάξη (στα σχήματα ρευμάτων μεταφοράς μέσα σε ένα δοχείο με θερμαινόμενο ύδωρ, στους τυφώνες, στους ανεμοστρόβιλους, στην ερυθρά κηλίδα του πλανήτη Δία κ.ά.), η οποία όμως δεν αντικατοπτρίζεται στο μοριακό επίπεδο. Έχοντας στη διάθεσή μας ένα πανίσχυρο μικροσκόπιο με το οποίο θα διακρίνουμε τα μεμονωμένα μόρια, διαπιστώνουμε ότι η κίνησή τους είναι σχεδόν ολοκληρωτικά τυχαία. Σε μοριακό επίπεδο υπάρχει μόνο χάος – αλλά μεροληπτικό χάος – το οποίο μπορεί να δημιουργήσει τάξη μακροσκοπικά. *Τάξη από το χάος*, δηλαδή κάτι που συγκλίνει εννοιολογικά με την «*τάξη από την αταξία*» του Erwin *Schrödinger*.³⁶

Τάξη από το χάος, σύμφωνα με τον I. Prigogine, δημιουργείται μακράν της ισορροπίας, αφού σε ένα ισόρροπο σύστημα τα μόρια κινούνται άτακτα προς κάθε κατεύθυνση (στατιστική κατανομή Maxwell-Boltzman), και έτσι οι δομές προκύπτουν μέσω μη αναστρέψιμων διεργασιών. Η μη αναστρεψιμότητα συνιστά τη βάση των δομών που

παρατηρούνται στο σύμπαν (δομή του ήλιου, της γης, γεωλογικοί σχηματισμοί) (εικ. 11).³⁷

Οι βάσεις για τη μελέτη των μη γραμμικών συστημάτων τέθηκαν από τα τέλη του 19ου αιώνα και ωρίμασαν στα μέσα του 20ού αιώνα. Δεν είναι μεγάλο το χρονικό διάστημα στο οποίο τέτοια φαινόμενα μελετώνται και υπάρχει ένα μεγάλο κενό στη μελέτη τους και στην εφαρμογή τους στα βιολογικά συστήματα. Γιατί όμως είναι απαραίτητο να δημιουργήσουμε μοντέλα για τη μελέτη των φυσικών και κατ'επέκταση των βιολογικών και επίσης των βιοϊατρικών φαινομένων; Ο λόγος είναι η δυνατότητα για πρόβλεψη. Τα μοντέλα αποτελούν μια προσέγγιση του πώς λειτουργεί ο φυσικός κόσμος.^{5,6} Όσο καλύτερα μπορεί να περιγραφεί ένα φαινόμενο, τόσο καλύτερα έχει γίνει κατανοητό. Το πρόβλημα όμως με τα βιολογικά φαινόμενα είναι ότι αποτελούν πολυδιάστατες οντότητες, που δεν μπορούν να περιγραφούν με τα συμβατικά μέσα που είναι διαθέσιμα. Για παράδειγμα, ο *Schrödinger* περιέγραψε το χρωμόσωμα ως μια μορφή ασύμμετρου κρυστάλλου, ο οποίος κατά την άποψή του είναι ο υλικός φορέας της ζωής. «*Το πιο ουσιαστικό μέρος ενός ζωντανού οργανισμού – η ίνα του χρωμοσώματος – μπορεί κάλλιστα να ονομαστεί απεριοδικός κρύσταλλος*».³ Εξακολουθεί να παραμένει ένα μυστήριο ο τρόπος που ακόμη και η μεταγραφή λαμβάνει χώρα, αφού νέα ευρήματα δείχνουν ότι στη διαδικασία αυτή σημαντικό ρόλο διαδραματίζει η τρισδιάστατη δομή της χρωματίνης. Άρα, δεν έχουμε απλά έναν ασύμμετρο κρύσταλλο, αλλά έναν ασύμμετρο κρύσταλλο που αλλάζει δομή ανάλογα με τις συνθήκες οι οποίες προκύπτουν.³⁷

4.3.2. Η σιγμοειδής εξίσωση

Μια από τις πλέον γνωστές και αρκετά μελετημένες συναρτήσεις της πληθυσμιακής ανάπτυξης είναι η σιγμοειδής συνάρτηση της μορφής:

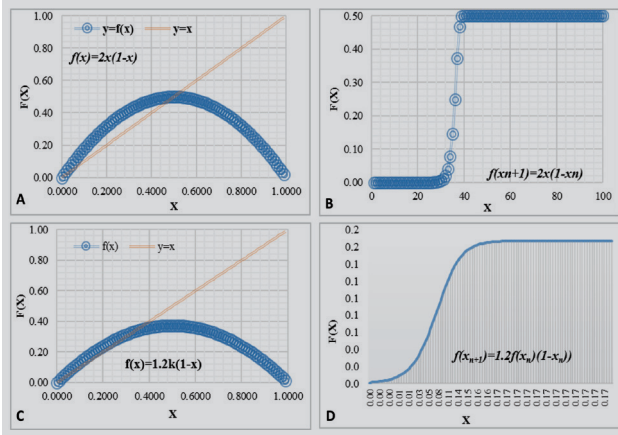
$$f(x) = kx(1-x)$$

Εξίσωση 14. Απλοποιημένη μορφή της σιγμοειδούς συνάρτησης.

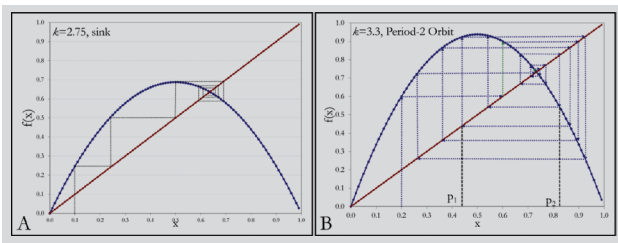


Εικόνα 11. Ο Δίας είναι ένα εξ ολοκλήρου ρευστό σε κίνηση και η μεγάλη κόκκινη κηλίδα στο νότιο ημισφαίριο είναι μια τεράστια δίνη από αέρια, φυλακισμένη μέσα σε τεράστιες, οριζόντιες λωρίδες νέφους. Η κηλίδα μπορεί να νοηθεί ως ένα σύστημα που οργανώνεται μόνο του, μια σταθερή περιοχή που δημιουργήθηκε και συντηρήθηκε από το χάος, το οποίο ήταν υπεύθυνο για όλη την αναταραχή που την περιέβαλε. Μια νησίδα σταθερότητας με δομές σε έναν ωκεανό αστάθειας από μη δομές.⁴⁶

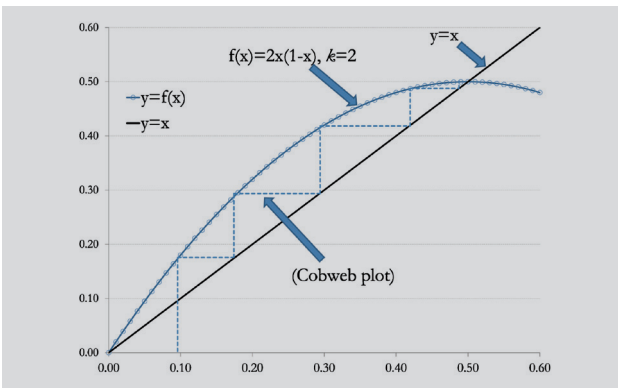
Παρά το γεγονός ότι η σχετική συνάρτηση παρουσιάζει εξαιρετικά απλή μορφή, έχει αποδειχθεί ότι είναι μη γραμμικής φύσης (εικ. 12).²⁹ Έχει δειχθεί ότι ο παράγοντας k είναι αυτός που καθορίζει τη διαφορά μεταξύ γραμμικότητας και μη γραμμικότητας (εικόνες 13, 14). Μάλιστα, ο Robert May (1976) τονίζει στην περίληψη ενός άρθρου του ότι



Εικόνα 12. Γραφική αναπαράσταση της σιγμοειδούς συνάρτησης.⁴⁷



Εικόνα 13. Οι τροχιές των τιμών x, y , όπως αυτές αντικατοπτρίζονται ως ένα cobweb plot. Όταν οι απεικονίσεις γίνονται περιοδικές, αυτό συνιστά ένα στοιχείο του χάους.⁴⁷



Εικόνα 14. Μεγέθυνση τμήματος της σιγμοειδούς συνάρτησης, όπου φαίνεται η αντιστοιχία των τιμών x, y και πώς αυτές συγκλίνουν προς ένα απεριοδικό σημείο. Αυτό αποτελεί ένα χαρακτηριστικό της χαοτικής συμπεριφοράς.⁴⁷

ακόμη και μια απλή, μη γραμμική απεικόνιση μπορεί να έχει πολύ πολύπλοκες δυναμικές συμπεριφορές. Καταλήγει λέγοντας: “An evangelical plea for the introduction of these difference equations into elementary mathematics courses, so that students’ intuition may be enriched by seeing the wild things that simple nonlinear equations can do”, αναφερόμενος στη σιγμοειδή εξίσωση. Παράδειγμα εξάρτησης από τον παράγοντα k της γραμμικής ή όχι συμπεριφοράς του συστήματος αποτελούν τα παρακάτω διαγράμματα. Έστω μια μη γραμμική εξίσωση διαφορών με παράγοντα $k=2,9$ και $k=3,52$, αντίστοιχα. Εάν επιλύσουμε την εξίσωση με σκοπό την εύρεση των σημείων ισορροπίας, θα προκύψουν οι εξής ρίζες:

$$x_t = kx_t(1-x_t) = 0 \Rightarrow x_t = 0, x_t = \frac{R-1}{R}$$

Εξίσωση 15.

Αναλυτικότερα, όσον αφορά στη μελέτη της εξέλιξης ενός πληθυσμού οργανισμών σε ένα περιβάλλον, η παρακάτω εφαρμογή είναι διαφωτιστική. Έστω ότι ο μέγιστος αριθμός οργανισμών που μπορεί να υποστηρίξει ένα συγκεκριμένο περιβάλλον είναι $N=1.000$ οργανισμοί και ότι

$$x_n = \frac{P_n}{N}$$

Ο παράγοντας $x_n = \frac{P_n}{N}$ είναι το ποσοστό που αντι-

στοιχεί στους P_n οργανισμούς της n -οστής γενιάς. Η εξέλιξη του πληθυσμού ικανοποιεί την εξίσωση:

$$x_{n+1} = kx_n(1-x_n), n=0,1,2,\dots,n, \wedge k > 0$$

Εξίσωση 16.

Οι συνθήκες του προβλήματος απαιτούν τα x_n να ανήκουν στο διάστημα $[0, 1]$, οπότε η παράμετρος k λαμβάνει τιμές στο διάστημα $[0, 4]$. Το ερώτημα τώρα είναι, αν αρχίσουμε με λίγους οργανισμούς στην αρχή, δηλαδή $x_0=0,01$ ($1.000/100=10$ οργανισμοί), πώς θα εξελιχθούν αυτοί στη συνέχεια; Ας υποθέσουμε επίσης ότι οι οργανισμοί αρχικά διπλασιάζονται, δηλαδή $k=2$. Οπότε θα έχουμε:

$$x_1 = 2x_0, x_2 = 2x_1, \dots, x_{n-1} = 2x_{n-2}, x_n = 2x_{n-1}, x_{n+1} = 2x_n$$

Εξίσωση 17.

Από την εξίσωση αυτή παρατηρείται μια εκθετική αύξηση του αριθμού των οργανισμών από γενιά σε γενιά, εφόσον ο όρος x_n^2 μπορεί να αγνοηθεί όσο τα x_n είναι μικρά. Καθώς όμως τα x_n αυξάνονται, μεγαλώνει και ο όρος x_n^2 , ο οποίος αντιπροσωπεύει τις απώλειες του πληθυσμού (π.χ. ανταγωνισμός οργανισμών λόγω περιορισμένης τροφής). Έτσι, ο αριθμός των οργανισμών μειώνεται μέχρι να φθάσει στα επίπεδα όπου υπάρχει αρκετή τροφή για να αυξηθεί και

πάλι. Τι θα συμβεί τελικά; Υπάρχει περίπτωση να μειωθεί ο πληθυσμός τόσο πολύ που, τελικά, να πεθάνουν όλοι οι οργανισμοί; Είναι δυνατόν ο αριθμός τους να σταθεροποιηθεί σε μια συγκεκριμένη τιμή (π.χ. 500 οργανισμοί); Μπορεί να ταλαντώνεται περιοδικά ανάμεσα σε διαφορετικές τιμές (π.χ. 300, 400 και 600 οργανισμοί) και αν ναι, θα είναι οι εν λόγω ταλαντώσεις ευσταθείς; Για $x_0=0,1$ και $k=2$ τα x_n τείνουν γρήγορα σε ευσταθές σημείο ισορροπίας, αφού ο πληθυσμός των οργανισμών θα ισορροπήσει τελικά στον αριθμό 500. Ενώ για $k=0,5$ οδηγούμαστε στην πλήρη εξαφάνιση των οργανισμών (σημείο ισορροπίας στο $\bar{x}=0$). Αν οι οργανισμοί αυξάνονται με επιταχυνόμενους, δηλαδή $k=3$, υπάρχει σύγκλιση στο σημείο $\bar{x}=2/3$ (667 οργανισμοί), η οποία όμως είναι πιο αργή.

Αν δηλαδή οι οργανισμοί αρχικά (όταν έχουν περισσότερη τροφή και δεν υφίσταται ανταγωνισμός) τριπλασιάζονται σε κάθε γενιά, τότε ο πληθυσμός τους θα τείνει σε σημείο ισορροπίας, αλλά με τόσο αργό ρυθμό που πρέπει να μας βάλει σε σκέψεις. Έτσι, δοκιμάζοντας για $k=3,2$ προκύπτει $\bar{x}=2/3$, το οποίο όμως είναι τώρα ασταθές σημείο ισορροπίας. Τα x_n τείνουν σε μια ταλάντωση (περιοδική τροχιά) ανάμεσα σε δύο τιμές.

Θα ήταν μάλλον απίθανο ένας πληθυσμός σε ένα κλειστό περιβάλλον να παραμένει πάντα σταθερός. Άλλωστε, σε παρόμοια συστήματα παρατηρούνται συχνά περιοδικές αυξομειώσεις πληθυσμών, αφού και η τροφή με την οποία συντηρούνται δεν αναπαράγεται συνεχώς με τον ίδιο ρυθμό. Το διάστημα τιμών του k που μένει να μελετηθεί δεν είναι πολύ μεγάλο, αφού για $k > 4$ θα υπάρχουν x_n από τα οποία θα προκύψουν $x_{n+1} > 1$, γεγονός που είναι ασυμβίβαστο με την έννοια του x_n . Έστω, λοιπόν, $k=3,9$ και μια αρχική τιμή x_0 , τότε οι αριθμοί που παράγονται από το δυναμικό σύστημα φαίνονται εντελώς τυχαίοι. Παρατηρείται ότι το x_{n+1} είναι τελείως απρόβλεπτο και ότι οι οργανισμοί αυξομειώνονται με έναν πραγματικά χαοτικό τρόπο. Πώς εισχώρησε η «τυχαιότητα» σε μια τόσο σαφώς ντετερμινιστική διαδικασία;

Θεωρούμε δύο διαφορετικά x_0 που όμως βρίσκονται πολύ κοντά το ένα στο άλλο, π.χ. $x_0=0,11915$ και $x_0=0,11916$. Η αρχική διαφορά των τροχιών μας λοιπόν είναι:

$$\Delta_0 = |x_0 - x'_0| = 0,00001 \quad \text{Εξίσωση 18.}$$

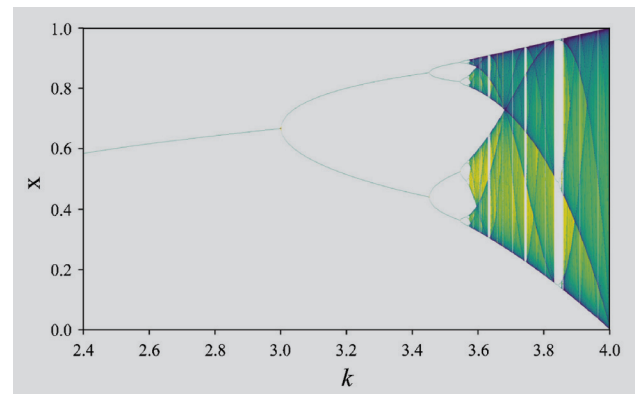
Οι δύο τροχιές ξεκίνησαν τόσο κοντά η μια στην άλλη και απομακρύνονται πολύ γρήγορα μεταξύ τους. Η απόκλισή τους είναι τόσο ραγδαία, ώστε μετά από 15 μόνο επαναλήψεις η διαφορά τους Δ_{15} έχει φθάσει στο πρώτο δεκαδικό ψηφίο, από το πέμπτο δεκαδικό που ήταν στην αρχή. Αυτό σημαίνει ότι ένα ελάχιστο σφάλμα στην αρχική μας συνθήκη, στο πέμπτο, στο δέκατο ή στο εκατοστό ψηφίο, θα αυξηθεί εκθετικά, ώστε μετά από έναν μικρό αριθμό επαναλήψεων καταλήγει και σε αποτέλεσμα 100% λάθος.²⁹

Ο R. May και άλλοι επιστήμονες, αντί να χρησιμοποιούν μεμονωμένα διαγράμματα για να δείχνουν τη συμπεριφορά πληθυσμών με διαφορετικούς βαθμούς γονιμότητας, χρησιμοποίησαν το «διχαλωτό διάγραμμα» (bifurcation), ώστε να συγκεντρώσουν όλες τις πληροφορίες σε μία μόνο εικόνα. Το διάγραμμα δείχνει ότι οι μεταβολές σε μια παράμετρο μεταβάλλουν την τελική συμπεριφορά του συστήματος. Οι τιμές της παραμέτρου εκτείνονται από αριστερά προς τα δεξιά. Ο τελικός πληθυσμός σημειώνεται στον κατακόρυφο άξονα. Με μια έννοια, η αύξηση της τιμής της παραμέτρου σημαίνει ότι το σύστημα διαταράσσεται εντονότερα, δηλαδή ότι αυξάνεται η μη γραμμικότητά του. Όταν η παράμετρος λαμβάνει τιμές < 1 (αριστερά), ο πληθυσμός τείνει να εξαφανιστεί. Καθώς η τιμή αυξάνεται (κέντρο) αυξάνεται και η τιμή ισορροπίας του πληθυσμού. Στη συνέχεια, καθώς η παράμετρος αυξάνεται και άλλο, η ισορροπία «σπάζει» σε δύο, όπως ακριβώς η αύξηση θερμοκρασίας που μεταφέρεται από ένα ρευστό προκαλεί αστάθεια, και ο πληθυσμός αρχίζει να εναλλάσσεται ανάμεσα σε δύο διαφορετικά επίπεδα. Οι διακλαδώσεις συμβαίνουν όλο και πιο γρήγορα. Τότε το σύστημα γίνεται χαοτικό (δεξιά) και ο πληθυσμός λαμβάνει άπειρες στο πλήθος διαφορετικές τιμές (εικ. 15).^{38,39}

4.3.3. Ο εκθέτης Lyapunov

Ο εκθέτης Lyapunov, ο οποίος έλαβε το όνομά του από τον Ρώσο μαθηματικό Aleksandr Mikhailovich Lyapunov (1857–1918), χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της εξάρτησης από τις αρχικές συνθήκες, ένα γεγονός χαρακτηριστικό της χαοτικής συμπεριφοράς. Χρησιμοποιώντας ως παράδειγμα την εφαρμογή των πολλαπλασιαζόμενων οργανισμών οι οποίοι ακολουθούσαν τη σιγμοειδή συνάρτηση εξέλιξης, η διαφορά μεταξύ των τροχιών για $k=3,9$ αυξάνεται εκθετικά με το n . Άρα:

$$\Delta_n = |x_n - x'_n| = \Delta_0 e^{\lambda n} \quad \text{Εξίσωση 19.}$$



Εικόνα 15. Το δένδrogramma των τιμών της k .^{39,47}

Αυτή η εξαιρετικά ευαίσθητη εξάρτηση της δυναμικής, από τις αρχικές συνθήκες, ποσοτικοποιείται μέσω του εκθέτη λ . Λογαριθμίζουμε (με βάση e) και προκύπτει:

$$\ln\left(\frac{\Delta_n}{\Delta_0}\right) = n\lambda \quad \text{Εξίσωση 20.}$$

Για πολύ μικρά $\Delta_0 \rightarrow 0$, ισχύει:

$$\left\{ \begin{array}{l} \lambda = \frac{1}{n} \ln\left(\frac{dx^n}{dx}\right) \\ \lambda = \lim_{n \rightarrow \infty} \frac{1}{n} \sum_{i=0}^{n-1} \ln|x^i| \end{array} \right\} \quad \text{Εξίσωση 21.}$$

Συνεπώς, ο εκθέτης λ δίνει τον βαθμό υπερέκτασης ή τεντώματος ανά επανάληψη, κατά μέσο όρο στην τροχιά. Ένας εκθέτης >0 σημαίνει «τέντωμα» του χώρου φάσεων, δηλαδή τα γειτονικά σημεία απομακρύνονται, ενώ αρνητικός εκθέτης σημαίνει συστολή του χώρου φάσεων. Για ελκυστή σημείου ισορροπίας όπου η εξέλιξη δεν είναι χαοτική, όλοι οι εκθέτες *Lyapunov* είναι αρνητικοί, αφού η κατεύθυνση της έλξης είναι προς τα «μέσα», προς την τελική ευσταθή κατάσταση. Ένας ελκυστής με μορφή περιодικής τροχιάς έχει έναν εκθέτη ακριβώς ίσο με μηδέν και άλλους εκθέτες που είναι αρνητικοί. Τέλος, ένας παράξενος ελκυστής πρέπει να έχει τουλάχιστον έναν θετικό εκθέτη. Γενικά ισχύει:

- Σημείο ισορροπίας: $\rightarrow \lambda_i < 0, i=1,2,\dots,n;$
- Κυκλική τροχιά: $\rightarrow \lambda_1 = 0, \lambda_i < 0, i=2,\dots,n;$
- Τόρος: $\rightarrow \lambda_1 = \lambda_2 = 0, \lambda_i < 0, i=3,\dots,n;$
- Χαοτική συμπεριφορά: $\rightarrow \lambda_1 > 0$, τουλάχιστον.

4.4. Συσχέτιση των πεδίων της Θερμοδυναμικής, της Κβαντομηχανικής και της θεωρίας παιγνίων με τα βιολογικά συστήματα: Μια σύντομη αναφορά

Παρ' ότι δεν αποτελεί το αντικείμενο της παρούσας μελέτης, δεν ήταν δυνατό να αποφύγουμε να αναφερθούμε σε τρία σημαντικά πεδία των επιστημών, που είναι η Κβαντομηχανική, η Θερμοδυναμική και τα παίγνια. Τα τρία αυτά πεδία αποτελούν πιθανά εργαλεία για τη βαθύτερη κατανόηση των βιολογικών συστημάτων.

4.4.1. Θεωρία των παιγνίων

Το γεγονός ότι στη φύση υπάρχει αλληλεπίδραση μεταξύ των οργανισμών αποτέλεσε ένα από τα αντικείμενα μελέτης σχεδόν όλων των επιστημών, τόσο των βιοϊατρικών όσο και άλλων, όπως των Οικονομικών. Η αλληλεπίδραση

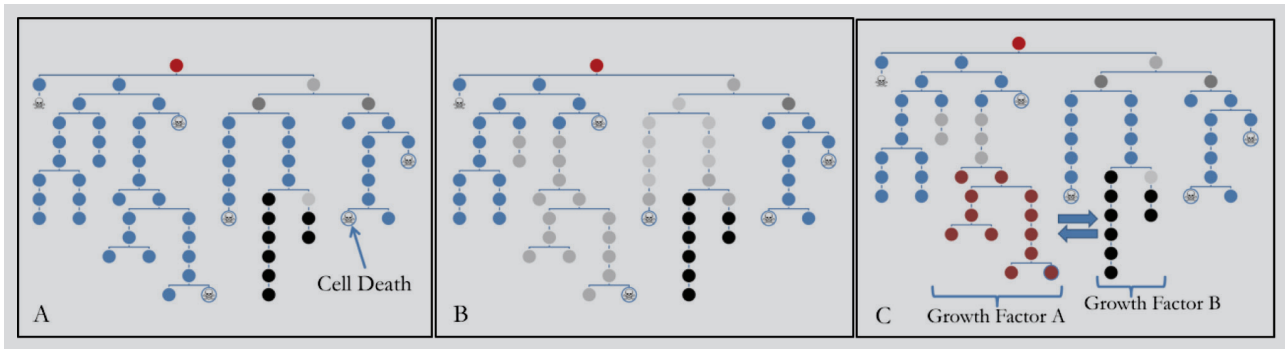
αυτή ονομάστηκε «Θεωρία παιγνίων» από τους John von Neumann και Oskar Morgenstern. Μερικά έτη αργότερα, ο Nash επέκτεινε την εν λόγω θεωρία εισάγοντας την έννοια της ισορροπίας, η οποία και ονομάστηκε ισορροπία Nash. Η διατύπωση του Nash έλεγε: "An equilibrium is reached as soon as no party can increase its profit by unilaterally deciding differently", «Ισορροπία επιτυγχάνεται, όταν κανένα από τα εμπλεκόμενα μέρη δεν μπορεί να αυξήσει το κέρδος του αποφασίζοντας μονοσήμαντα» (μ.τ.σ).²¹⁻²³

Ο πρώτος που διατύπωσε μια τέτοια συσχέτιση ήταν ο J.M. Smith, με την εφαρμογή της θεωρίας των παιγνίων στην εξέλιξη των οργανισμών. Οι μελέτες επί του θέματος αυτού συνεχίστηκαν και επεκτάθηκαν στον τομέα της ογκογένεσης. Ως εκ τούτου, προτάθηκαν κάποια μοντέλα, τα οποία προσπάθησαν να επεξηγήσουν τα αίτια της ογκογένεσης μέσα από το πρίσμα της θεωρίας παιγνίων. Η κεντρική ιδέα στην επεξήγηση της ογκογένεσης με τη θεωρία παιγνίων αφορά στη μελέτη του πληθυσμού που προκύπτει, ο οποίος προσπαθεί να παραγκωνίσει τον αρχικό πληθυσμό, δηλαδή τα καρκινικά κύτταρα που φέρουν νέες μεταλλάξεις ή εν γένει γονοτυπικές ιδιότητες και προσπαθούν να αυξηθούν σε βάρος των φυσιολογικών.^{40,41}

Η πολλαπλασιαστική δυναμική των καρκινικών κυττάρων αφορά στο χρονικό περιθώριο από τη στιγμή κατά την οποία εμφανίζεται ο πρώτος νεοπλασματικός κλώνος μέχρι τη στιγμή που φθάνει σε έναν ικανό κυτταρικό όγκο, ο οποίος μπορεί να διαγνωστεί. Μέχρι του σημείου της διάγνωσης είναι πιθανό να υπάρχει ήδη εστία μετάστασης ή όχι. Μάλιστα, έχει φανεί ότι η μετάσταση δεν οφείλεται πιθανότατα σε γενετικές αλλαγές, αλλά σε προσαρμογή των καρκινικών κυττάρων στο μικροπεριβάλλον και μετέπειτα σε αλλαγή στρατηγικής στον τρόπο πολλαπλασιασμού. Με απλά λόγια, ο όγκος αναγνωρίζει ενδεχομένως από το περιβάλλον που βρίσκεται ότι δεν μπορεί να αναπτυχθεί άλλο, έχει φθάσει δηλαδή σε κάποιο όριο χωρικής (spatial) διάταξης και μέσω του κυκλοφορικού συστήματος στέλνει «αγγελιοφόρους» σε άλλα σημεία του σώματος.⁴² Έτσι, είναι πλέον γενικά αποδεκτό ότι, αφού τα καρκινικά κύτταρα ανταγωνίζονται για τους πόρους, ισχύουν οι θεωρίες παιγνίων.⁴² Τα βασικά μοντέλα που αναφέραμε συνοψίζονται στην εικόνα 16.

4.4.2. Προσεγγιστικές μέθοδοι στη θεωρία των παιγνίων

Εφόσον ξεκινήσαμε την περιγραφή της εφαρμογής των παιγνίων στον καρκινικό πολλαπλασιασμό, θα θέσουμε δύο βασικά ερωτήματα για την πολλαπλασιαστική δυναμική των καρκινικών κυττάρων. Το πρώτο είναι ότι οι κυτταρικοί πληθυσμοί ακολουθούν μη γραμμικά μοντέλα ανάπτυξης και το δεύτερο αφορά στο ότι η ανάπτυξη των



Εικόνα 16. Διαγραμματική αναπαράσταση των βασικών μοντέλων παιγνίων για την πολλαπλασιαστική δυναμική των νεοπλασματικών κυττάρων. Η κλασική θεώρηση για την αύξηση ενός όγκου: Τα γενετικά μετασχηματισμένα κύτταρα (μαύρο χρώμα) πολλαπλασιάζονται. Σε αυτή τη διαδικασία ο κυτταρικός θάνατος λαμβάνει χώρα λόγω του ανταγωνισμού για πόρους (Α). Μια από τις βασικές υποθέσεις για την αύξηση των νεοπλασματικών κυττάρων αναφέρεται στη συνεργασία. Τα αρχικά κύτταρα (γαλάζιο χρώμα) διαιρούνται σε νέους πληθυσμούς (γκρι χρώμα), τα οποία με τη σειρά τους συνεργάζονται για να παράξουν έναν τρίτο πληθυσμό (μαύρο χρώμα) εξελικτικά περισσότερο βέλτιστο και ικανό να συνεχίσει την προαγωγή του όγκου (Β). Τελική υπόθεση για την αύξηση των νεοπλασματικών κυττάρων, όπου τα αρχικά κύτταρα (γαλάζιο χρώμα) γεννούν δύο νέους πληθυσμούς (κόκκινο χρώμα και μαύρο χρώμα) ικανούς να συνεχίσουν τη νεοπλασία, αλλά μόνο σε συνεργασία, παράγοντας π.χ. αυξητικούς παράγοντες (growth factors A, B) απαραίτητους για τον κάθε πληθυσμό, χωρίς τους οποίους κανένας δεν μπορεί να προχωρήσει παρά μόνο σε συνέργεια (C) (εικόνα προσαρμοσμένη^{31,48-50}).

κυττάρων στηρίζεται σε παίγνιο που λαμβάνει χώρα κατά την ανάπτυξή τους.³⁷ Ας επανέλθουμε για λίγο στην έννοια των παιγνίων, όπως αναφερθήκαμε σε αυτά στην εισαγωγή. Ένα πολύ γνωστό παίγνιο είναι το “*Bach or Stravinsky*”. Ένα ζευγάρι θέλει να παρακολουθήσει ένα κονσέρτο. Ο άνδρας θέλει να πάει να ακούσει Bach και η γυναίκα θέλει να παρακολουθήσει ένα κονσέρτο του Stravinsky. Παρατηρώντας τις επιλογές τους διαπιστώνουμε ότι αν και οι δύο εμμένουν στις αρχικές επιλογές τους, τότε κανένας δεν θα πάει στο κονσέρτο με τον άλλον και άρα θα έχουν μηδενικό όφελος. Αν πάνε να ακούσουν Bach, τότε και οι δύο θα πάνε σε κονσέρτο, αλλά ο άνδρας θα έχει μεγαλύτερο όφελος από τη γυναίκα, ενώ αν πάνε να ακούσουν Stravinsky, και οι δύο θα πάνε σε κονσέρτο, αλλά η γυναίκα θα έχει μεγαλύτερο όφελος. Αυτό είναι ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα παιγνίου. Ας προσπαθήσουμε να φέρουμε το θέμα αυτό –των παιγνίων δηλαδή– στα κυτταρικά συστήματα και στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Υπάρχουν διάφορες στρατηγικές που μπορούν να ακολουθήσουν τα κύτταρα. Η μελέτη των πληθυσμιακών παιγνίων έχει μελετηθεί από αρκετές ομάδες με κυριότερη αυτή των Taylor και Jonker (1978),⁴³ καθώς και των Hofbauer και Sigmund (1998), Nowak και Sigmund (2004), Hofbauer και Sigmund (2003) και Imhof (2005).⁴⁴ Μια από τις βασικές παραδοχές που γίνεται στη θεωρία παιγνίων είναι η ισορροπία. Στην ισορροπία Nash ορίζουμε ότι είναι το σημείο όπου κανένας από τους παίκτες δεν θέλει να αλλάξει τη στρατηγική του επειδή δεν υπάρχει κάποιο όφελος από αυτό. Υπάρχουν διάφορα είδη παιγνίων, όπως είναι το *συνεργικό παίγνιο* (coordination game), το *δίλημμα του φυλακισμένου* (prisoner’s dilemma), το *παίγνιο δικτυακών κόμβων* (network traffic) και τα *ανταγωνιστικά παίγνια* (competition game).³⁷

Πρώτα, ας διατυπώσουμε το πρόβλημα. Υπάρχουν N παίκτες (κύτταρα), οι οποίοι με δεδομένους τους πόρους του περιβάλλοντος (χώρος και τροφή) θέλουν όλοι να πολλαπλασιαστούν. Αυτό αυτόματα μας τοποθετεί σε μια κατάσταση ανταγωνισμού, επειδή η κατανάλωση πόρων από μια ομάδα παικτών σημαίνει λιγότερους πόρους για τους υπόλοιπους. Κατά συνέπεια, θεωρούμε ως καταλληλότερο μοντέλο περιγραφής το ανταγωνιστικό παίγνιο. Στο παίγνιο αυτό, τα κύτταρα ορίζουμε ότι έχουν τις εξής στρατηγικές επιλογές: Πρώτον, να παραμείνουν όλα ανενεργά, δηλαδή στην G_1/G_0 φάση, να μην πολλαπλασιαστούν και να περιμένουν απλώς μέχρι να τελειώσει ο πόρος-τροφή. Εναλλακτικά, μια ακριβώς ισοδύναμη στρατηγική θα ήταν να αποφασίσουν να διέλθουν όλοι στον μηχανισμό της απόπτωσης (cell death, CD), όπου κανένας δεν θα πολλαπλασιαστεί σε βάρος ενός άλλου. Στις περιπτώσεις αυτές, και μόνο σε αυτές, έχουμε μια *καθαρή ισορροπία Nash*, μιας και κανένας από τους παίκτες δεν έχει όφελος ή ζημία περισσότερο από τον άλλο. Εδώ υπεισέρχεται και ένας νέος παράγοντας. Η στρατηγική αυτή δεν είναι μόνο μια ισορροπία Nash αλλά είναι και η ενεργειακά πιο συμφέρουσα επιλογή, μιας και απαιτούνται οι λιγότεροι πόροι για τη διατήρησή της. Αυτομάτως ερχόμαστε στο θέμα της θερμοδυναμικής ισορροπίας στην οποία βρίσκεται το σύστημα πόροι-παίκτες. Επίσης, αν τα κύτταρα επιλέξουν την παραμονή στην G_1/G_0 φάση έχουν τη χαμηλότερη εντροπία στη ζωντανή κατάσταση, ενώ αν επιλέξουν την απόπτωση, η εντροπία τείνει στο μηδέν. Άρα, αντιλαμβανόμαστε ότι έχουμε την πρώτη ζεύξη μεταξύ των ισορροπιών Nash και της θερμοδυναμικής ισορροπίας. Δεν θα αναλύσουμε περαιτέρω το συγκεκριμένο ζήτημα, μιας και από μόνο του συνιστά μια αυτόνομη εργασία, αρκετά περίπλοκη για να ξεδιπλωθεί σε μια υποενότητα. Δεύτερον,

μέρος από αυτά να περάσουν στη σύνθεση χρωματίνης, δηλαδή στην S φάση, που είναι ο προθάλαμος του πολλαπλασιασμού και να καταναλώσουν περισσότερους πόρους από τους υπόλοιπους (οι υπόλοιποι παίκτες παραμένουν στην G_1/G_0). Τρίτον, μέρος από αυτά να εισέλθουν στην G_2 φάση, δηλαδή στον προθάλαμο της μίτωσης και κατά συνέπεια στον πολλαπλασιασμό, και να καταναλώσουν περισσότερους πόρους από τους υπόλοιπους. Τέταρτον, μέρος από αυτούς να προχωρήσουν στον μηχανισμό της απόπτωσης (CD), αφήνοντας περισσότερους πόρους για τους υπόλοιπους και, πέμπτον, να περάσουν όλοι οι παίκτες (τα κύτταρα) σε διαδικασία πολλαπλασιασμού, δηλαδή στην S φάση και μετέπειτα στην G_2 φάση, φθάνοντας γρηγορότερα σε εξάλειψη των πόρων. Στην περίπτωση αυτή, αν υποθέταμε ότι οι πόροι είναι ανεξάντλητοι –όπως π.χ. σε μια *in vivo* κατάσταση– τότε και εδώ έχουμε *ισορροπία Nash*, αφού όλοι οι παίκτες έχουν το ίδιο όφελος.

Ας διατυπώσουμε τα παραπάνω με πλέον συστηματικό τρόπο. Έστω οι διαθέσιμες στρατηγικές, όπου $\sigma = \{1, 2, \dots, n\}$. Έστω p_{jk} το όφελος (payoff) για τον παίκτη που επιλέγει τη στρατηγική j έναντι εκείνου ο οποίος επιλέγει τη στρατηγική k ($j, k \in \sigma$). Έστω επίσης N_j ο πληθυσμός ο οποίος επιλέγει τη στρατηγική j , δηλαδή είναι $N_j(t)$, και $1 - N_j(t)$ είναι ο πληθυσμός που επιλέγει τη στρατηγική k . Ορίζουμε ως όφελος ή αμοιβή τον βαθμό προσαρμογής στο περιβάλλον και το υπολογίζουμε ως τον αριθμό νέων κυττάρων ανά μονάδα χρόνου. Οπότε ισχύει:

$$\frac{dN_j(t)}{dt} = N_j(t) p_{jk} \quad \text{Εξίσωση 22.}$$

Τα πράγματα γίνονται περισσότερο ενδιαφέροντα όταν παρατηρήσουμε ότι η παραπάνω συνάρτηση προσομοιάζει μια τροποποιημένη μορφή της συνάρτησης Lotka-Volterra, την οποία έχουμε παραθέσει και αναλύσει σε προηγούμενες αναφορές μας.^{5,45}

4.4.3. Κβαντική βιολογία και θερμοδυναμικές ιδιότητες των βιολογικών συστημάτων

Τι σχέση μπορεί να έχει ο παράξενος κόσμος των κβάντων με τον αόρατο μικρόκοσμο της έμβιας ύλης; Πώς τιθασει η ζωή τις δυνάμεις του χάους, καθώς γεννιέται και πεθαίνει στην κόψη του κλασικού και κβαντικού κόσμου; Την τελευταία δεκαετία, πολλοί επιστήμονες αναζητούν τις σχέσεις του κβαντικού κόσμου με τις διεργασίες των ενζύμων, της φωτοσύνθεσης, με τα γονίδια και τη δομή του DNA και προσεγγίζουν την κβαντική θεωρία των αισθήσεων (π.χ. όσφρησης). Συγκεκριμένα, οι Jim Al-Khalili (καθηγητής Κβαντικής Φυσικής στο Πανεπιστήμιο του Surrey) και John Joe McFadden (καθηγητής Μοριακής Γε-

νερικής στο Πανεπιστήμιο του Surrey) υποστηρίζουν: «Ένα τουλάχιστον από τα πλέον άγνωστα κομμάτια του παζλ της ζωής βρίσκεται στον κόσμο της Κβαντικής Μηχανικής, όπου τα πράγματα μπορούν να βρίσκονται σε δύο θέσεις ταυτόχρονα (κβαντική υπέρθεση), να αλληλεπιδρούν με απόκοσμες συνδέσεις (κβαντική διεμπλοκή) και να διαπερνούν φαινομενικά αδιαπέραστους φραγμούς (κβαντικό φαινόμενο σήραγγας, π.χ. πυρήνας υδρογόνου στο εσωτερικό του ήλιου). Η ζωή φαίνεται να έχει το ένα πόδι της στον κλασικό κόσμο των καθημερινών αντικειμένων και το άλλο ριζωμένο στα αλλόκοτα βάθη του κβαντικού κόσμου. Η ζωή, θα υποστηρίξουμε, ζει στην κβαντική μεθόριο».³⁶

Επιπρόσθετα, λόγος γίνεται για τη συσχέτιση της θερμοδυναμικής με τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και κατά συνέπεια την πολλαπλασιαστική δυναμική. Όπως είναι γνωστό, τα βιολογικά συστήματα ανταγωνίζονται για τους πόρους, ειδικά τους ενεργειακούς. Επίσης είναι γνωστό ότι τα βιολογικά συστήματα είναι ανοικτά, δηλαδή ανταλλάσσουν ενέργεια και μάζα με το περιβάλλον τους. Ένα άλλο δεδομένο που γνωρίζουμε σίγουρα είναι ότι λειτουργούν εκτός θερμοδυναμικής ισορροπίας. Για να το θέσουμε πολύ απλά, τα κύτταρα των ευκαρυωτικών οργανισμών λειτουργούν σε μια θερμοκρασία υψηλότερη του περιβάλλοντος, αλλά πολλές φορές και πολύ χαμηλότερη αυτού. Στις δύο συγκεκριμένες περιπτώσεις υπάρχει ο τρόπος τα κύτταρα να διατηρούν σταθερή τη θερμοκρασία του σώματος και να μην ισορροπούν με το περιβάλλον τους. Αυτό είναι ένα παράδειγμα λειτουργίας εκτός θερμοδυναμικής ισορροπίας. Ένα άλλο παράδειγμα είναι η λειτουργία των ενζύμων τα οποία υποβοηθούν αντιδράσεις, ως καταλύτες, που δεν θα ήταν δυνατό να λάβουν χώρα σε κάθε άλλη περίπτωση. Άρα, θα μπορούσε να αναφερθεί ότι τα βιολογικά συστήματα έχουν τρεις ιδιότητες: ανταλλάσσουν ενέργεια και μάζα με το περιβάλλον τους, ανταγωνίζονται για αυτά και ως εκ τούτου πολλαπλασιάζονται και, μάλιστα, όχι ατάκτως αλλά συντονισμένα.

5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα καρκινικά κύτταρα πιθανότατα πηγαίνουν ενάντια στους νόμους της ζωής; Το φυσιολογικό κύτταρο δημιουργείται, γηράσκει, πεθαίνει. Το καρκινικό ακολουθεί την πορεία γέννηση, μετασχηματισμός, αθανασία. Αν το δούμε το φαινόμενο αυτό από την πλευρά της θεωρίας συστημάτων, τότε μπορούμε να αναφέρουμε ότι το καρκινικό κύτταρο ακολουθεί στρεβλή πορεία και άρα παραβαίνει τους κανόνες της ζωής.³¹ Τι σημαίνει όμως στρεβλό και τι φυσιολογικό; Πώς μπορούμε να είμαστε βέβαιοι ότι η καρκινογένεση δεν αποτελεί μια άλλη εξέλιξη των κυττάρων; Αν υποθέσουμε ότι υπάρχουν ορισμένοι γενικοί

κανόνες που αφορούν στη ζωή, οι ζώντες οργανισμοί ακολουθούν τους εν λόγω νόμους, ενώ εκ τούτου πηγάζει ότι τα καρκινικά κύτταρα κινούνται εκτός αυτών των νόμων. Εδώ τίθεται όμως ένα νέο ερώτημα: μήπως ακόμη και τα καρκινικά κύτταρα που κινούνται «άνομα» είναι εντός των πλαισίων των νόμων της ζωής; Ένα είναι βέβαιο, υπάρχουν ορισμένοι θεμελιώδεις νόμοι της φύσης οι οποίοι ισχύουν σε όλες τις περιπτώσεις και όλοι οι ζώντες οργανισμοί τους ακολουθούν, χωρίς να μπορούν να παρεκκλίνουν από αυτούς.³¹ Τέτοια παραδείγματα είναι η αρχή διατήρησης της ενέργειας και οι θερμοδυναμικοί νόμοι που εκπορεύονται από την αρχή διατήρησης της ενέργειας. Στο σημείο αυτό θα παραφράσουμε τα λόγια των Planck και Schrödinger, οι οποίοι ανέφεραν ότι «...είναι βέβαιο πως η λεοπάρδαλη θα έχει τρίχωμα με βούλες, αλλά ποιο θα είναι το προφίλ τους αυτό είναι πιθανότητα...» (μ.τ.σ.).³¹

Για να είμαστε σε θέση να γνωρίζουμε την έκβαση ενός χαοτικού μη γραμμικού φαινομένου, πρέπει να γνωρίζουμε με απειροστική λεπτομέρεια τις συνθήκες του. Το ερώτημα όμως είναι, μπορούμε να βρούμε τις αρχικές συνθήκες γνωρίζοντας τις τελικές; Σε προηγούμενες μελέτες έχει αναφερθεί ότι τα βιολογικά συστήματα παρουσιάζουν πολύπλοκη δυναμική.^{4,7} Σε προηγούμενη μελέτη είχε δειχθεί ότι ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός ακολουθούσε χαοτικές τροχιές σε επικολώμενα κύτταρα.⁷ Επίσης, σε

μια άλλη ενδιαφέρουσα εργασία είχε δειχθεί πως υπήρχαν σημαντικές ενδείξεις ότι λευχαιμικά κύτταρα παρουσίαζαν χαοτική συμπεριφορά κατά τον πολλαπλασιασμό τους.⁶ Η ενδεχόμενη πληροφορία που μπορούμε να αντλήσουμε από τις χρονοσειρές του κυτταρικού πολλαπλασιασμού μη γραμμικών βιολογικών συστημάτων πιθανόν να εξάγει επιπρόσθετα συμπεράσματα. Ο μετασχηματισμός των (απειροδικών) χρονοσειρών στο πεδίο του χώρου φάσεων (με τις ακανόνιστες «βαλς» κυκλικές τροχιές), οι (θετικοί) δείκτες *Lyapunov*, καθώς και οι κατάλληλες απεικονίσεις-τομές *Poincaré* συνιστούν μεθόδους επιβεβαίωσης της –ντετερμινιστικής ή μη– χαοτικής συμπεριφοράς των δυναμικών αυτών βιολογικών συστημάτων.

Το ερώτημα που θα μπορούσαμε να θέσουμε είναι για τη σκοπιμότητα τέτοιων μελετών, δηλαδή μελετών οι οποίες να συνδέουν τα εργαλεία και τις θεωρίες της Χαοτικής Μηχανικής με τα βιολογικά συστήματα και ειδικότερα με τις θεωρίες καρκινογένεσης και καρκινικής οντογένεσης. Ως εκ τούτου, μπορούμε να ελπίζουμε ότι τέτοιες προσεγγίσεις ενδέχεται να βοηθήσουν στην κατανόηση του μηχανισμού του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και ειδικότερα του κυτταρικού πολλαπλασιασμού των καρκινικών κυττάρων; Το ερώτημα αυτό εμπίπτει στη μελέτη της κατανόησης του πολλαπλασιασμού των καρκινικών κυττάρων, όπως αυτό έχει αναφερθεί σε προηγούμενες μελέτες.^{6,31,45}

ABSTRACT

Chaotic mechanics and biological systems: The “*Lapis Philosophorum*” for the prediction of biological systems?

K. ADAMOPOULOS,¹ D. KOUTSOURIS,¹ G.I. LAMBROU^{1,2}

¹Laboratory of Biomedical Engineering, School of Electrical and Computer Engineering, National Technical University of Athens, Athens, ²Choremeio Research Laboratory, First Department of Pediatrics, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2022, 39(4):550–569

Biological systems, and their comprehension, constitute one of the greatest challenges for current research. Studies have shown that biological systems have complex dynamics, and that cell proliferation is a phenomenon that follows chaotic dynamics. The question arises regarding the necessity for such studies, linking the tools and theories of chaotic mechanics with biological systems, and in particular with the theories of carcinogenesis and cancer ontogeny. We understand that if there were a way to describe such a system, and in particular a biological system, with a series of equations, we would be able to describe the course of biological phenomena, such as the transformation of a cell to a malignant phenotype, the course of inflammatory response of a tissue after a stimulus, etc. It is apparent that we are not yet in a position to describe such phenomena, not even approximately. This is the subject of the present paper, in which we describe the methods and theories that could probably be the key to a deeper understanding of these biological phenomena. One of the most complex phenomena and greatest challenges in current biological research is the biology of cancer, to which we will refer specifically. Despite the complexity of the subject, we have attempted to use the minimum of mathematical formulations, and their comprehension is not required to

understand the context of the present work; our aim is to introduce a link between chaos mechanics, including its ideas and tools, and biological systems.

Key words: Biological systems, Cancer, Chaotic mechanics, Prediction models

Βιβλιογραφία

- LAMBROU GI, ZARAVINOS A, IOANNIDOU P, KOUTSOURIS D. Information, thermodynamics and life: A narrative review. *Appl Sci* 2021, 11:3897
- ANONYMOUS. Robert Hooke: Wikipedia, 2021. Available at: https://en.wikipedia.org/wiki/Robert_Hooke (accessed 20.5.2021)
- SCHRÖDINGER E. *What is life? With mind and matter and autobiographical sketches*. Cambridge University Press, Cambridge, 1955:63–65
- MACKEY MC, GLASS L. Oscillation and chaos in physiological control systems. *Science* 1977, 197:287–289
- LAMBROU GI, CHATZIOANNOU A, ADAMAKI M, MOSCHOVI M, KOULTOUKI E, KARAKONSTANTAKIS T ET AL. Studying the nonlinearities of T-cell leukemia growth and the underlying metabolism upon glucocorticoid treatment through the application of dynamic mathematical methodologies. Proceedings of the 10th IEEE International Conference on Information Technology and Applications in Biomedicine, 2010:1–6
- LAMBROU GI, CHATZIOANNOU A, VLAHOPOULOS S, MOSCHOVI M, CHROUSOS GP. Evidence for deterministic chaos in aperiodic oscillations of acute lymphoblastic leukemia cells in long-term culture. *Chaos Theory* 2011, 1:239–246
- WOLFROM C, CHAU NP, MAIGNÉ J, LAMBERT JC, DUCOT B, GUERROU S ET AL. Evidence for deterministic chaos in aperiodic oscillations of proliferative activity in long-term cultured Fao hepatoma cells. *J Cell Sci* 2000, 113:1069–1074
- KELLY PN, DAKIC A, ADAMS JM, NUTT SL, STRASSER A. Tumor growth need not be driven by rare cancer stem cells. *Science* 2007, 317:337
- QUARANTA V, WEAVER AM, CUMMINGS PT, ANDERSON ARA. Mathematical modeling of cancer: The future of prognosis and treatment. *Clin Chim Acta* 2005, 357:173–179
- VERHULST PH. Notice sur la loi que la population poursuit dans son accroissement. *Correspondance Mathématique et Physique* 1838, 10:113–121
- PEARL R, REED LJ. On the rate of growth of the population of the United States since 1790 and its mathematical representation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1920, 6:275–288
- LITY, YORKE JA. Period three implies chaos. *Am Math Mon* 1975, 82:985–992
- MAY RM. Biological populations with nonoverlapping generations: Stable points, stable cycles, and chaos. *Science* 1974, 186:645–647
- MAY RM. Simple mathematical models with very complicated dynamics. *Nature* 1976, 261:459–467
- ANONYMOUS. Henri Poincaré. Wikipedia, 2021. Available at: https://en.wikipedia.org/wiki/Henri_Poincaré (accessed 20.5.2021)
- POINCARÉ JH. Sur le problème des trois corps et les équations de la dynamique. Divergence des séries de M. Lindstedt. *Acta Mathematica* 1890, 13:1–270
- ANONYMOUS. Isaac Newton. Wikipedia, 2021. Available at: https://en.wikipedia.org/wiki/Isaac_Newton (accessed 20.5.2021)
- NEWTON I, MOTTE A, MACHIN J. The mathematical principles of natural philosophy. B. Motte, London, 1729:112
- LORENZ EN. Deterministic nonperiodic flow. *J Atmos Sci* 1963, 20:130–141
- VON NEUMANN J, MORGENSTERN O. *Theory of games and economic behaviour*. Princeton University Press, Princeton, 1944:114–124
- NASH JF. Equilibrium points in N-Person games. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1950, 36:48–49
- NASH JF Jr. The bargaining problem. *Econometrica* 1950, 18:155–162
- NASH JF Jr. Two-Person cooperative games. *Econometrica* 1953, 21:128–140
- TOMLINSON IP. Game-theory models of interactions between tumour cells. *Eur J Cancer* 1997, 33:1495–1500
- BACH LA, BENTZEN SM, ALSNER J, CHRISTIANSEN FB. An evolutionary-game model of tumour-cell interactions: Possible relevance to gene therapy. *Eur J Cancer* 2001, 37:2116–2120
- ANONYMOUS. Erwin Schrödinger. Wikipedia, 2021. Available at: https://en.wikipedia.org/wiki/Erwin_Schrödinger (accessed 20.5.2021)
- ANONYMOUS. Solvay conference. Wikipedia, 2021. Available at: https://en.wikipedia.org/wiki/Solvay_Conference (accessed 20.5.2021)
- ANONYMOUS. Chaos theory. Wikipedia, 2021. Available at: https://en.wikipedia.org/wiki/Chaos_theory (accessed 20.5.2021)
- ALLIGOOD KT, SAUER T, YORKE J. *Chaos: An introduction to dynamical systems*. Springer Verlag, New York, 2000:63–72
- LORENZ EN, HAMAN K. The essence of chaos. *Pure Appl Geophys* 1996, 147:598–599
- LAMBROU GI. Common *in vitro* and *in vivo* gene expression of central nervous system neoplasias in the discovery of hematological biomarkers. PhD thesis. National and Kapodistrian University of Athens, Athens, 2013
- LOTKA AJ. Contribution to the theory of periodic reaction. *J Phys Chem* 1910, 14:271–274
- LOTKA AJ. Analytical note on certain rhythmic relations in organic systems. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1920, 6:410–415
- VOLTERRA V. Variation and fluctuations of the number of individuals of animal species living together. In: Chapman RN (ed) *Animal ecology*. McGraw-Hill, New York, 1926:31–113
- ANONYMOUS. Phase space. Wikipedia, 2021. Available at: https://en.wikipedia.org/wiki/Phase_space (accessed 20.5.2021)

- ps://en.wikipedia.org/wiki/Phase_space (accessed 20.5.2021)
36. AL-KHALILI J. The birth of the electric machines: A commentary on Faraday (1832) "Experimental researches in electricity". *Philos Trans A Math Phys Eng Sci* 2015, 373:20140208
 37. PRIGOGINE I. Chemical kinetics and dynamics. *Ann N Y Acad Sci* 2003, 988:128–132
 38. GLEICK J. *Chaos: Making a new science*. Penguin, London, 2011:56
 39. ANONYMOUS. Bifurcation diagram. Wikipedia, 2021. Available at: https://en.wikipedia.org/wiki/Bifurcation_diagram (accessed 20.5.2021)
 40. GATENBY RA, VINCENT TL. An evolutionary model of carcinogenesis. *Cancer Res* 2003, 63:6212–6220
 41. GATENBY RA, VINCENT TL. Application of quantitative models from population biology and evolutionary game theory to tumor therapeutic strategies. *Mol Cancer Ther* 2003, 2:919–927
 42. LIU Q, LIU Z. Malignancy through cooperation: An evolutionary game theory approach. *Cell Prolif* 2012, 45:365–377
 43. TAYLOR PD, JONKER LB. Evolutionary stable strategies and game dynamics. *Math Biosci* 1978, 40:145–156
 44. IMHOF LA. The long-run behavior of the stochastic replicator dynamics. *Ann Appl Probab* 2005, 15:1019–1045
 45. LAMBROU GI, ZARAVINOS A, ADAMAKI M, VLAHOPOULOS S. Systems modelling of proliferation mechanisms in childhood acute lymphoblastic leukemia. In: Moutzoglou A, Kastania A (eds) *E-health technologies and improving patient safety: Exploring organizational factors*. IGI Global, Hershey, PA, 2012
 46. ANONYMOUS. Juno image gallery. NASA, California, CA, 2021. Available at: https://www.nasa.gov/mission_pages/juno/images/index.html (accessed 20.5.2021)
 47. LAMBROU GI. Proliferation and nonlinear dynamics of childhood acute lymphoblastic leukemia revisited. Handbook of research on trends in the diagnosis and treatment of chronic conditions. IGI Global, New York, 2016:315–348
 48. AXELROD R, AXELROD DE, PIENTA KJ. Evolution of cooperation among tumor cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006, 103:13474–13479
 49. HAMMOND RA, AXELROD R. Evolution of contingent altruism when cooperation is expensive. *Theor Popul Biol* 2006, 69:333–338
 50. SAFIN V, LOCEY ML, RACHLIN H. Valuing rewards to others in a prisoner's dilemma game. *Behav Processes* 2013, 99:145–149
- Corresponding author:*
- G.I. Lambrou, Choremeio Research Laboratory, First Department of Pediatrics, National and Kapodistrian University of Athens, 8 Thivon & Levadeias street, 115 27 Athens, Greece
e-mail: glamprou@med.uoa.gr
-