

всяком случае, мы не располагаем пока другими подходами при изучении этих явлений. «Биологические часы» сводятся к «химическим часам», что отчетливо демонстрируется периодическими ферментативными системами, в частности системой гликолиза (см. § 8.7), а также периодичностью других биологических явлений (см. § 8.8).

Весьма обещающими для биологии являются исследования множественных стационарных состояний, возникающих в кооперативных химических и физико-химических системах (см. [7]). На основе таких исследований построены модели биосинтетических процессов в клетке и нелинейных мембранных систем (см. § 8.9). Кинетические кооперативные явления, в частности деполаризация возбудимой мембраны аксона, всегда имеют нелинейный характер.

Другой аспект изучения нелинейных процессов применительно к биологическим явлениям связан с проблемами эволюции, биологического развития. Эти проблемы рассматриваются в гл. 9.

§ 8.5. ПЕРИОДИЧЕСКИЕ ХИМИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ

Для понимания периодических биологических процессов важно исследовать периодические процессы в относительно простых гомогенных химических системах, реализуемые *in vitro*. Такие процессы действительно существуют. Белоусов впервые наблюдал периодические колебания окраски раствора в ходе окисления лимонной кислоты броматом, катализируемого ионами церия [32]. Частоты колебаний были порядка 10^{-2} Гц.

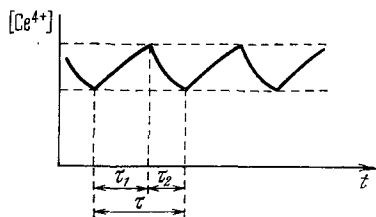


Рис. 8.18. Периодические колебания концентрации ионов Ce^{4+} .

В дальнейшем подробное экспериментальное и теоретическое изучение реакций такого типа, в которых осуществляются автоколебания, было проведено Жаботинским и его сотрудниками [19, 33—41]. Была, в частности, доказана гомогенность исходных систем.

В реакции малоновой кислоты (МК) с броматом, катализируемой ионами Се, колебания окраски раствора вызываются

колебаниями концентрации Ce^{4+} . Эти колебания, показанные на рис. 8.18 [19], имеют характер релаксационных, их период τ четко делится на время τ_1 фазы нарастания и τ_2 фазы падения концентрации. Грубо говоря, этим фазам соответствуют две химические стадии — окисление и восстановление:



Продукты восстановления бромата, образующиеся в стадии (I), бромруют МК. Получаемые бромпроизводные разрушаются в стадии (II) с выделением Br^- , сильно ингибирующего реакцию (I). Если концентрация Br^- достаточно велика, то реакция (I) полностью прекращается. Уменьшается концентрация Ce^{4+} и падает концентрация Br^- , образующегося в реакции (II). Вновь начинается реакция (I) и возрастает концентрация Ce^{4+} , а затем и Br^- в результате реакции (II). Реакция (I) тормозится и цикл повторяется. Эта схема подтверждается рядом опытов. Малые количества Br^- , введенные в систему в фазе нарастания $[\text{Ce}^{4+}]$, вызывают переключение. Br^- , добавленный в фазе τ_2 , вызывает ее удлинение, а добавка Ag^+ , связывающего Br^- , — противоположные эффекты, и т. д. Общая схема реакции показана на рис. 8.19. В автоколебательных реакциях такого типа восстановитель должен легко окисляться окисленной формой катализатора и не должен реагировать непосредственно

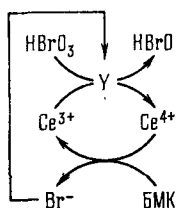


Рис. 8.19. Общая схема автоколебательной реакции.

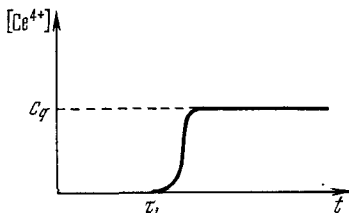


Рис. 8.20. Зависимость концентрации Ce^{4+} от времени.

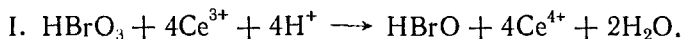
с броматом. Нужно также, чтобы восстановитель легко бромировался и получаемые бромпроизводные разлагались, выделяя Br^- . Жаботинским изучен целый ряд таких реакций с различными восстановителями.

Прямыми опытами показано, что реакции вполне гомогенны; поверхность реакционного сосуда и другие фазовые границы не влияют ни на ход данной периодической реакции, ни на зависимость устойчивости от концентрации реагентов.

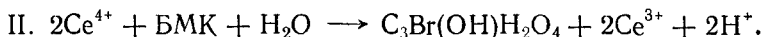
Наиболее удобна для изучения механизма автоколебаний система с броммалоновой кислотой (БМК).

Стехиометрические уравнения реакций можно представить в следующем виде:

Окисление Ce^{3+} броматом (избыток Ce^{3+} , сильно кислая среда)



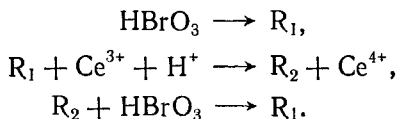
Восстановление Ce^{4+} БМК (при $[\text{БМК}] \gg [\text{Ce}^{4+}]$)



Выделение бромида



Реакция I — автокаталитическая. Типичный ход зависимости $[\text{Ce}^{4+}]$ от времени показан на рис. 8.20. Кривая характеризуется периодом индукции τ_i и квазистационарной концентрацией c_q . c_q стремится к единице с ростом кислотности и слабо зависит от остальных параметров системы. τ_i не зависит от начальной концентрации Ce^{3+} и уменьшается с ростом концентрации H^+ и BrO_3^- . Максимальная скорость реакции v_m пропорциональна $[\text{BrO}_3^-]$, $[\text{H}^+]$ и $[\text{Ce}^{3+}]$. Индукция, характеризуемая τ_i , вызывается присутствием ионов Br^- . Автокатализ возникает в результате разветвленной цепной реакции с размножением промежуточного продукта восстановления HBrO_3 , например, по схеме

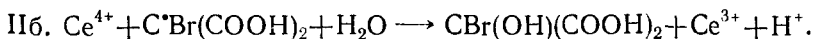
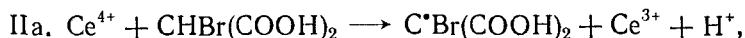


Однако детальный механизм реакции I не установлен.

Кинетика реакции II приближенно описывается уравнением

$$\frac{d[\text{Ce}^{4+}]}{dt} = -k[\text{Ce}^{4+}][\text{БМК}].$$

$[\text{БМК}] \gg [\text{Ce}^{4+}]$: По-видимому, идут две реакции



Дальнейшие подробности см. в [19, 33—35].

Система (8.71) правильно описывает форму колебаний лишь при малых отношениях $A/(C - X)$. Она не дает порогового поведения. Систему можно усовершенствовать, дополнив уравнение для \dot{Z} членом, зависящим от Y , и вводя в уравнение для \dot{Y} малый постоянный член, описывающий самопроизвольный распад бромата

$$\left. \begin{aligned} \dot{Y} &= a_0(C - X)Y - a_2YZ + a_5, \\ \dot{X} &= a_1(C - X)Y - a_3X, \\ \dot{Z} &= a_3X + a_6(a_7Y - a_8)^2 X - a_4Z. \end{aligned} \right\} \quad (8.72)$$

Здесь член $a_1(C - X)Y$ характеризует автокаталитическую по Y реакцию окисления Ce^{3+} броматом. Так как скорость этой реакции пропорциональна A , то

$$a_1 = a'_1 A.$$

Член $-a_2YZ$ описывает реакцию уничтожения активных частиц бромидом с его регенерацией, $a_2 = k_2$; член $-a_3X$ описывает реакцию Ce^{4+} с БМК, в результате которой выделяется Br^- . Кинетика этой реакции хорошо описывается выражением

$$\dot{X} = -0,7BX,$$

где $B = [\text{БМК}]$. Имеем $a_3 = 0,7B$; член $-a_4Z$ выражает реакцию исчезновения Br^- ; a_5 — малый постоянный член, описывающий самопроизвольный распад бромата в кислой среде. Можно положить

$$a_5 = k_6 A.$$

Член $a_6(a_7Y - a_8)^2 X$ подобран эмпирически так, чтобы пороговые значения X соответствовали экспериментальным. Этот член можно рассматривать как одно из описаний выделения Br^- в результате бромирования БМК и дальнейшего индуцированного разложения бромпроизводных.

Соответственно

$$a_6 = A, \quad a_7 = k_7, \quad a_8 = k_8 f(A, B).$$

Указанные макростадии сильно различаются по скоростям. Имеем

$$a'_1 \sim k_4 \sim k_7 \sim \varepsilon_1^{-1}, \quad k_2 \sim \varepsilon_1^{-2}, \quad k_5 \sim \varepsilon_1, \quad \varepsilon_1 \ll 1.$$

Произведя замену переменных

$$y_1 = a_7 Y, \quad z_1 = a_4 Z, \quad x_1 = X/C,$$

получаем

$$\left. \begin{aligned} \dot{y}_1 &= a_1 C (1 - x_1) y_1 - \frac{a_2}{a_4} y_1 z_1 + a_5 a_7, \\ \dot{x}_1 &= \frac{a_1}{a_7} (1 - x_1) y_1 - a_3 x_1, \\ \frac{1}{a_4} \dot{z}_1 &= a_3 C x_1 + a_6 C (y_1 - a_8)^2 x_1 - z_1. \end{aligned} \right\} (8.73)$$

Эта система асимптотически эквивалентна системе

$$\left. \begin{aligned} \dot{x} &= \frac{a_1}{a_7} (1 - x) y - a_3 x, \\ \frac{1}{a_7 C} \dot{y} &= \frac{a_1}{a_7} y \left\{ 1 - x \left[1 + \frac{a_2 a_6}{a_1 a_4} \left\{ \frac{a_3}{a_6} + (y - a_8)^2 \right\} \right] \right\} + \frac{a_5}{C}, \end{aligned} \right\} (8.74)$$

где x , y , z — приведенные концентрации. Имеем

$$a_1/a_7 \sim A, \quad a_3/a_8 \sim B/A, \quad a_5 a_7^2/a_1 \sim a_2 a_6/a_1 a_4 \approx 1.$$

Предположим для простоты, что

$$a_2 a_7^2/a_1 = a_2 a_6/a_1 a_4 = 1, \quad a_3/a_6 = a_8 = \alpha = B/A,$$

и введем обозначения

$$1/a_7 C = \varepsilon, \quad a_1/a_7 = \beta, \quad a_3 = \gamma.$$

Система приобретает вид

$$\left. \begin{aligned} \dot{x} &= \beta y (1 - x) - \gamma x, \\ \varepsilon \dot{y} &= \beta y \{ 1 - x [1 + \alpha + (y - \alpha)^2] \} + \beta \varepsilon. \end{aligned} \right\} (8.75)$$

Такая модель хорошо описывает поведение системы в центре области колебаний. Эмпирический подбор коэффициентов дает

$$\beta = A, \quad \gamma = 0,5B,$$

$$\alpha = 1,25 \frac{\sqrt{B}}{A} (A + 0,1),$$

$$\varepsilon = 5 \cdot 10^{-3} \quad \text{при } C = 10^{-3} \text{ М.}$$

Фазовый портрет системы показан на рис. 8.21. Заменяя время t на $\tau = \beta t$, получаем

$$\left. \begin{aligned} \dot{x} &= y(1 - x) - \delta x, \\ \varepsilon \dot{y} &= y \{ 1 - x [1 + \alpha + (y - \alpha)^2] \} + \varepsilon. \end{aligned} \right\} (8.76)$$

Рис. 8.21. Фазовый портрет химической автоколебательной системы.

Система (8.76) содержит лишь три параметра ε , α , δ . Она дает хорошее описание экспериментально наблюдаемых колебаний (дальнейшие подробности см. в [19, 36, 38]).

Можно управлять режимом колебаний посредством внешних воздействий. Таковыми являются постоянный приток Вг^- или воздействие на раствор ультрафиолетовым излучением, приводящее к тем же результатам, так как ультрафиолетовый свет разлагает бромсодержащие карбоновые кислоты с выделением Вг^- . Уравнения (8.73)—(8.76) соответственно модифицируются добавкой члена, описывающего приток Вг^- . Автоколебания синхронизируются при воздействии периодической внешней силы — прямоугольных световых импульсов с частотой повторения, близкой к частоте генерации системы. Жаботинским и сотрудниками построена математическая модель такой синхронизации [19, 39].

Описанная система является сосредоточенной, или точечной, в ней усреднение переменных по геометрическому пространству происходит за время, существенно меньше характерного времени системы. Такие системы описываются обыкновенными дифференциальными уравнениями

$$\dot{x}_i = f_i(x).$$

Выше уже были рассмотрены нелинейные распределенные химико-диффузионные системы (см. § 8.4). Распределенные системы с диффузионным типом связи описываются, как мы видели, уравнениями типа

$$\frac{\partial x_i}{\partial t} = f_i(x) + \alpha_i \nabla^2 x_i \quad (8.77)$$

(ср. уравнение (8.69)).

В активной распределенной системе каждый элемент пространства является автоколебательной системой. В такой распределенной системе могут возникать волновые процессы, пространственные и временные характеристики которых не зависят от начальных условий — *автоволновые* процессы. Автоволновые процессы, по-видимому, играют важнейшую роль во многих биологических явлениях — в морфогенезе (см. гл. 9), в возникновении сердечных аритмий (см. § 8.10), в ряде явлений, связанных с распространением возбуждения в нервных волокнах и сетях (см. гл. 4).

Жаботинский и Заикин наблюдали и изучали автоволновые процессы в описанной выше химической системе [19, 40, 41]. Для того чтобы система была распределенной, необходимы отсутствие конвекции и связь посредством диффузии. Это осуществляется либо в тонких трубках (одномерная система), либо в тонких слоях раствора (двумерная система). В качестве катализатора применялся не Ce^{3+} , а ферроиновый комплекс железа. Точечная система может быть автогенератором или ждущим генератором. Точечная система описывается

дифференциальными уравнениями

$$\left. \begin{aligned} \dot{u} &= f(u, w), \\ \dot{w} &= g(u, w). \end{aligned} \right\} \quad (8.78)$$

На рис. 8.22 показано взаимное расположение нуль-изоклин.

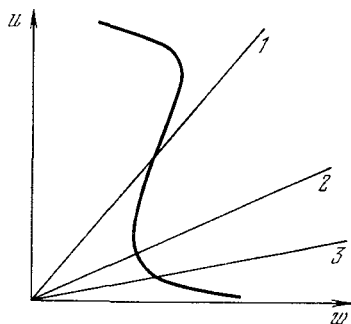


Рис. 8.22. Взаимное расположение нуль-изоклин на фазовой плоскости модели (8.78).

1—режим автогенерации; 2—в точечной системе—ждущий режим, в распределенной—автоколебания с жестким возбуждением; 3—ждущий режим.

Распределенная система описывается уравнениями

$$\left. \begin{aligned} \frac{\partial u}{\partial t} &= f(u, w) + D_u \nabla^2 u, \\ \frac{\partial w}{\partial t} &= g(u, w) + D_w \nabla^2 w. \end{aligned} \right\} \quad (8.79)$$

Одиночная бегущая волна возбуждается в режиме 3 при $[\text{NaBrO}_3] = 0,23 \text{ M}$, $[\text{BMK}] = 0,16 \text{ M}$, $[\text{Fe}(\text{phen})_3] = 0,003 \text{ M}$, $[\text{H}_2\text{SO}_4] = 0,36 \text{ M}$, $T = 14^\circ\text{C}$. Возбуждение производится прикосновением к поверхности раствора иглой, смоченной раствором AgNO_3 , или нагретой проволокой. Скорость волны около $0,01 \text{ см/с}$. Периодические бегущие волны, исходящие из неоднородности, могут наблюдаться во всех трех режимах. В режимах 2 и 3 область неоднородности может находиться в автоколебательном режиме и быть источником периодического возбуждения для остального пространства. Скорость волн постоянна. В режиме 1, в котором точечная система — автоколебательная с периодом τ_0 , на неоднородности могут происходить автоколебания с периодом $\tau < \tau_0$. При этом возможна синхронизация по пространству водителем ритма, расположенным на неоднородности (локальное повышение концентрации H_2SO_4 или NaBrO_3 или гетерогенная примесь).

Экспериментально были обнаружены точечные источники автогенерации, отличные от водителей ритма, — *ведущие центры*

(ВЦ), возникающие в однородной среде в результате локальных флуктуаций концентрации, т. е. особых начальных условий. Периоды колебаний ВЦ $\tau_{\text{вц}}$ меньше τ_0 . Концентрационные волны распространяются из ВЦ с постоянной скоростью. На рис. 8.23 показаны ВЦ, сфотографированные в указанной системе через

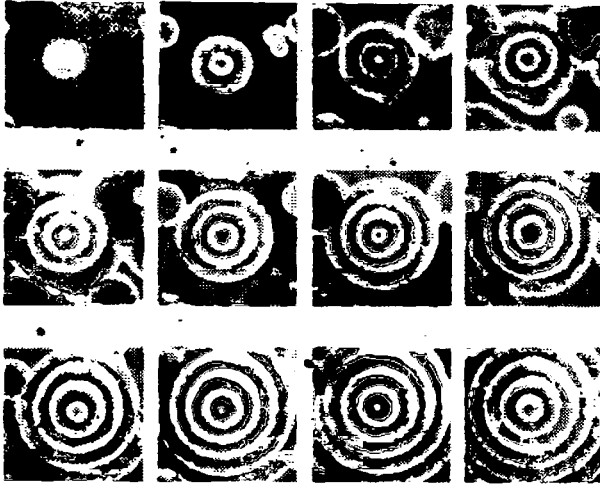


Рис. 8.23. Ведущие центры.

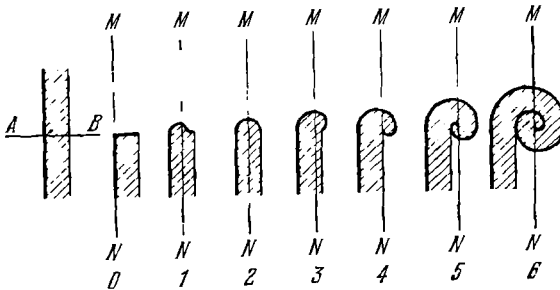


Рис. 8.24. Схема образования ревербератора из разрыва фронта волны. Жирная линия — зона возбуждения, AB — линия разрыва фронта, $0-6$ — последовательные моменты времени, MN — линия фронта в момент 0 .

каждые 30 с [41]. Теория явления описана в работах [19, 36—41].

При разрыве волнового фронта может возникать *ревербератор* — спиральная волна. Ревербератор образуется, в частности, при движении волны в двумерной среде вокруг отверстия — спи-



Рис. 8.25. Химические ревербераторы.
Черные кружки — пузырьки воздуха.



Рис. 8.26. Фотография лишайника *Parmelia centrifuga*.

раль является разверткой (эвольвентой) отверстия [42]. Механизм спирального закручивания волны возбуждения рассмотрен Балаховским [43].

Схема образования ревербератора показана на рис. 8.24 [44]. Жаботинский и Заикин наблюдали спиральные волны, вызванные нарушением однородности системы — локальным понижением кислотности (см. также § 8.10).

Наряду с ВЦ и ревербераторами при $D_u \neq D_w \neq 0$ возможно возникновение стационарных периодических структур, о чем уже говорилось в § 8.4. Образование таких структур было впервые рассмотрено Тьюрингом [30] и изучено Пригожиным и сотрудниками [1—3, 28, 29]. Эти стационарные структуры являются диссипативными. Такого рода химические структуры наблюдались в ряде работ [19, 45—47].

Приведем в заключение фотографию химических ревербераторов, полученную Жаботинским (рис. 8.25), и фотографию лишайника (рис. 8.26). Внешнее сходство бросается в глаза. Конечно, периодический рост лишайника не является аналогией поведения рассмотренных химических систем, но есть веские основания считать, что химические автоколебательные и автоволновые процессы моделируют важные биологические явления — в частности, «биологические часы» (автоколебания) и некоторые явления морфогенеза (стационарные автоволновые процессы).

Вслед за работами Жаботинского появились дальнейшие исследования концентрационных автоколебаний или «вращающихся» химических реакций, в частности, реакций, протекающих в трехмерном пространстве [48, 49].

§ 8.6. НЕЛИНЕЙНЫЕ ФЕРМЕНТАТИВНЫЕ ПРОЦЕССЫ

В ферментативных процессах могут проявляться различные типы нелинейных зависимостей от концентраций реагентов; в частности, удастся наблюдать и периодические ферментативные реакции (см. § 8.7).

Стационарная кинетика ферментативных процессов может быть нелинейной в смысле нелинейной зависимости скорости превращения субстрата от его концентрации, а также от концентрации других эффекторов. С такими ситуациями мы встречаемся при рассмотрении белков-ферментов, обладающих четвертичной структурой и имеющих несколько активных центров, поведение которых взаимозависимо. Указанная нелинейность служит выражением кооперативности системы и проявляется в наличии особенностей (перегибов и максимумов) на кривых