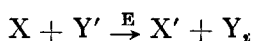


§ 16.3. Автоколебания при гликолизе

Нелинейности в кинетике биохимических, ферментативных процессов проявляются в ряде случаев в наблюдаемой их периодичности. Происхождение колебаний в биохимических системах в целом понятно — они определяются автокатализом и в этом смысле моделируются периодическими реакциями в неживой природе.

Мы уже встречались с нелинейными биохимическими процессами — с кооперативными ферментативными реакциями (§ 6.7). Химические процессы, следующие закону действия масс, как правило, нелинейны. Нелинейны взаимодействия элементов полиферментной системы и взаимодействия таких систем друг с другом. Типично нелинейными ферментативными процессами являются реакции, ингибируемые избытком субстрата или кофермента. Реакция



катализируемая ферментом E , ингибируется активной формой кофермента Y' . Схема реакции показана на рис. 16.9. При определенных условиях система характеризуется неустойчивыми стационарными состояниями и может стать автоколебательной (Сельков).

Периодические, автоколебательные явления свойственны процессу гликолиза — анаэробного превращения шестичленных сахаров в трикарбоновые кислоты, сопровождающегося синтезом АТФ (см. § 2.10). Упрощенная схема процесса показана на рис. 16.10. В опытах Чанса, Гесса и сотрудников сначала были обнаружены затухающие концентрационные колебания в гликолизе, затем были открыты незатухающие автоколебания (1964). На рис. 16.11 показаны колебания концентрации одного из продуктов гликолиза — НАДН₂, имеющие почти синусоидальный характер. Как показал Сельков, кинетика процесса в целом определяется несколькими «узкими местами», обозначенными на рис. 16.10 цифрами 1—4. Обозначим через v_0 скорость реакции 1, катализируемой ферментом гексокиназой (ГК). Реакция $C_6' \rightleftharpoons C_6''$ быстрая и обратимая, поэтому можно считать концентрации этих гексоз пропорциональными друг другу. Концентрация X любого из веществ C_6' , C_6'' возрастает со скоростью v_0 и убывает за счет реакции 2, катализируемой фосфофруктокиназой (ФФК). Далее, вплоть до реакции 3 протекает несколько быстрых обратимых реакций и, следовательно, концентрации промежуточных веществ пропорциональны друг другу. Обозначим одну из этих концентраций Y . ФФК активируется продуктами своей реакции, т. е. веществом Y . Поэтому увеличение Y за счет реакции 2 зависит как от X , так и от Y . Скорость возрастания Y

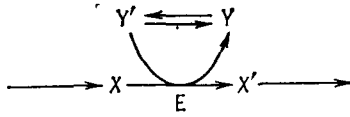


Рис. 16.9. Реакция с субстратным ингибированием

Рис. 16.10. Упрощенная схема гликолиза C_6 и C_3 — шести- и трехуглеродные соединения; 1—4 — реакции, определяющие кинетику процесса в целом

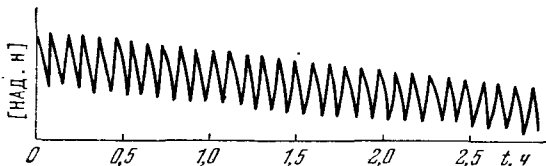
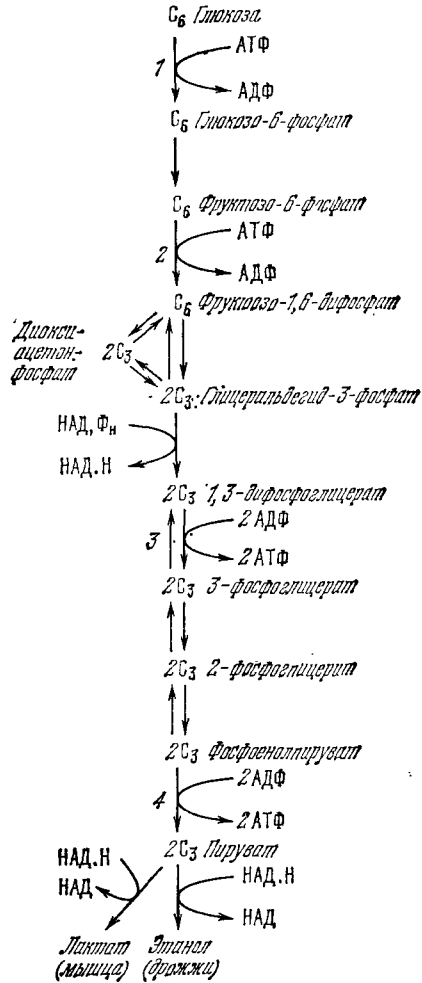


Рис. 16.11. Колебания концентрации НАД·Н в экстракте дрожжей

равна скорости убыли X. В реакции 3, катализируемой пируваткиназой (ПК), Y убывает. Получаем кинетические уравнения

$$\begin{aligned}\dot{X} &= v_0 - k_1 \frac{X}{K_X + X} \frac{Y}{K_Y + Y}, \\ \dot{Y} &= k_1 \frac{X}{K_X + X} \frac{Y}{K_Y + Y} - k_2 \frac{Y}{K + Y}.\end{aligned}\quad (16.6)$$

В работе Селькова (1968) вместо множителя $Y/(K_Y + Y)$ фигурирует $Y^2/(K_Y + Y)^2$, т. е. вводится более высокий порядок активации ФФК, что

обосновывается биохимическими данными. Однако уже простая система (16.6) обладает интересующей нас нелинейностью. Более того, автоколебательный режим получается и при дальнейшем упрощении, если принять, что $K_X \gg X$, $K_Y \gg Y$. Получаем систему

$$\begin{aligned}\dot{X} &= v_0 - k'_1 XY, \\ \dot{Y} &= k'_1 XY - k'_2 \frac{Y}{1 + Y/K},\end{aligned}\quad (16.7)$$

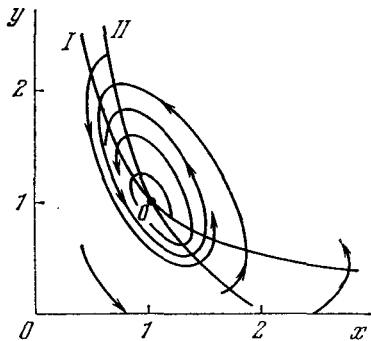


Рис. 16.12. Фазовый портрет колебаний при гликолизе

подобную системе Лотка (см. с. 495). Здесь $k'_1 = k_1 K_X K_Y$, $k'_2 = k_2/K$; v_0 пропорционально содержанию ГК, k'_1 — содержанию ФФК и k'_2 — содержанию ПК.

Стационарные концентрации X и Y равны

$$X_0 = \frac{k'_2 - v_0/K}{k'_1}, \quad Y_0 = \frac{v_0}{k'_2 - v_0/K}.$$

Введем безразмерные переменные

$$x = \frac{X}{X_0}, \quad y = \frac{Y}{Y_0}, \quad \tau = k'_1 Y_0 t = \frac{k'_1 v_0}{k'_2 - v_0/K} t.$$

Уравнения (16.7) принимают вид

$$\frac{dx}{d\tau} = 1 - xy, \quad \frac{dy}{d\tau} = qy \left(x - \frac{1+r}{1+ry} \right), \quad (16.8)$$

где

$$q = \frac{(k'_2 - v_0/K)^2}{v_0 k'_1}, \quad r = \frac{Y_0}{K} = \frac{v_0/K}{k'_2 - v_0/K}.$$

Фазовый портрет системы на плоскости x, y и главные изоклины (см. с. 488) показаны на рис. 16.12. Изоклина вертикальных касательных (I) — гипербола $y = 1/x$, горизонтальных касательных (II) — гипербола $x = (1+r)/(1+ry)$ и прямая $y = 0$. Линеаризуя уравнения (16.8), определяем характер особой точки 0. Корни характеристического уравнения равны

$$\lambda_{1,2} = -\frac{1}{2} \left(1 - \frac{qr}{1+r} \right) \pm \frac{1}{2} \left[\left(1 - \frac{qr}{1+r} \right)^2 - \frac{4q}{1+r} \right]^{1/2}.$$

При $4q/(1+r) > (1 - qr/(1+r))^2$ точка 0 есть фокус. Если $qr/(1+r) < 0$, фокус устойчив, если $qr/(1+r) > 0$, фокус неустойчив и возникает предельный цикл. При $qr/(1+r) = 1$ происходит бифуркация. Вблизи этой точки,

если $|qr/(1+r) - 1| \ll 1$, частота колебаний равна мнимой части корня характеристического уравнения, т. е.

$$\omega \approx \sqrt{\frac{q}{1+r}}. \quad (16.9)$$

Таким образом, система (16.7) при определенных условиях оказывается автоколебательной. Увеличение параметра q способствует нарастанию автоколебаний, уменьшение q — затуханию. Из выражения для q следует, что уменьшение k'_1 и скорости притока v_0 должно вызывать самовозбуждение колебаний. К тому же результату должно приводить увеличение k'_2 , т. е. добавка ПК. Это согласуется с опытом.

§ 16.4. Нелинейная динамика мембран

Как мы видели, нелинейные свойства возбудимых мембран отчетливо проявляются в генерации и распространении нервного импульса (гл. 11). Рассмотрим периодические изменения состояния мембран, установленные в ряде опытов. Так, наблюдались колебания электрического потенциала в очень тонких двойных полиэтиленовых мембранах. Двойной слой состоял из поликислоты (*a*) и полиоснования (*b*). Таким образом, в нем имелись три зоны — отрицательно заряженная *a*, нейтральная и положительно заряженная *b* (рис. 16.13). Мембрана помещалась в 0,15 М раствор NaCl. При наложении отрицательного потенциала со стороны полиоснования наблюдались периодические импульсы (спайки) и при некотором критическом значении тока незатухающие колебания, сохраняющиеся часами. Ток через мембрану состоит из перемещения катионов сквозь зону *a* и анионов сквозь зону *b*. В результате в центральной нейтральной зоне накапливается NaCl. Возрастание осмотического давления приводит к появлению потока растворителя в мембрану и к возрастанию в ней гидростатического давления. В то же время увеличение концентрации соли вызывает сокращение молекул полиэлектролита, что также увеличивает давление. Когда это увеличение превзойдет осмотическое давление, поток растворителя изменит знак, и концентрация соли внутри мембраны увеличится еще больше. Возникнет градиент концентрации, соль покинет мембрану и будет вытекать после того, как мембрана достигнет максимального сокращения. Затем наступает релаксация, возвращение мембраны в исходное состояние, и процесс начинается снова.

Мембранный осциллятор Теорелла (1955) состоит из двух ячеек, заполненных электролитом разной концентрации и разделенных мембраной из пористого стекла, содержащей связанные

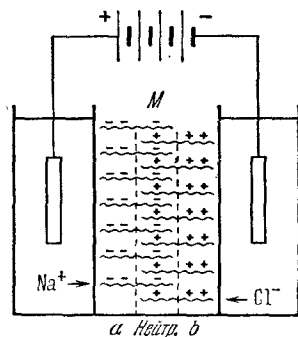


Рис. 16.13. Схема трехслойной полиэлектролитной мембраны