

УДК 577.3

БИОФИЗИКА СЛОЖНЫХ СИСТЕМ. МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ

ЭНДОГЕННЫЕ БИОХИМИЧЕСКИЕ КОЛЕБАНИЯ КАК ВОЗМОЖНАЯ ОСНОВА ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ РИТМОВ

А. М. МОЛЧАНОВ

Институт биологической физики АН СССР, Пущино (Московская область)

Показано, что период автоколебаний может быть чувствителен к небольшим изменениям параметров биохимической системы, например, активности ключевого фермента. Выдвинуто предположение о возможности эволюционного закрепления в циркадных ритмах свойств именно таких критических эндогенных колебательных систем.

1. Введение

В литературе, ныне уже многочисленной [1], посвященной биологическим часам и их математическим моделям, обсуждается вопрос об эволюционном происхождении биологических ритмов. Нередко при этом противопоставление [2] циркадных ритмов (рассматриваемых как вынужденные) эндогенным. Считается почти само собой разумеющимся, что эти ритмы имеют разную природу. Неявно подразумевается, что огромные различия в периодах — сутки для циркадных ритмов и доли секунды для метаболических — автоматически снимают даже постановку вопроса об их общности.

Существуют тем не менее серьезные биологические и математические основания для обсуждения вопроса об эволюционной вторичности циркадных ритмов — ритмов, вызванных, в основном, суточной периодичностью светового потока. Однако фотосинтез возник, вне всякого сомнения, эволюционно значительно позже других метаболических систем (например, гликолитической). Эти системы имели собственные ритмы, никак не связанные с астрономическими явлениями. Естественно поэтому думать, что циркадные колебания возникали на основе уже имевшейся эндогенной ритмики. Но если качественно подобные соображения реальны, то количественная пропасть,

$$N = \frac{1 \text{ сутки}}{1 \text{ секунда}} = 86400,$$

которая разделяет метаболические и циркадные ритмы, кажется непреодолимой. Для большинства известных физических явлений или технических устройств подобное количественное различие заведомо означает разную природу колебаний.

Цель настоящей работы — показать, что биохимические системы могут охватывать огромные диапазоны частот (или амплитуд) на основе единого механизма небольшим изменением его параметров. На измененном уровне хорошей иллюстрацией могут служить органы зрения и слуха. Причина, говоря математически, состоит в существенной нелинейности биологических, в частности биохимических, систем.

2. Модель гликолитической системы

В работе [3] построена математическая модель гликолитической системы. При некоторых упрощающих предположениях система дифференциальных уравнений, описывающих кинетику гликолиза, имеет вид:

$$\left. \begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= \beta - xy^2 \\ \frac{dy}{dt} &= xy^2 - y \end{aligned} \right\} \quad (1)$$

Эта система была численно исследована на ЭВМ с достаточной для практики (с учетом приближенности модели) точностью. Однако теоретический анализ был проведен лишь в линейном приближении, а качественная картина нарисована ошибочно*. Между тем полный анализ системы (1) весьма поучителен. Он имеет непосредственное отношение к обсуждаемой теме о взаимосвязи эндогенных и циркадных ритмов. Самое существенное в этом анализе — изучение системы в целом. Эта особенность психологически резко противоречит привычной практике исследования физических систем, когда достаточно бывает изучить малую окрестность стационарного режима. Корень упомянутой ошибки, заметим в скобках, именно в привычке к локальному исследованию.

3. Особые точки «на бесконечности»

Фазовый портрет системы в целом нагляднее изображать не в исходных переменных, а в переменных, аналогичных переменным Пуанкаре:

$$\left. \begin{aligned} \xi &= \frac{x}{1+x^2+y^2} \\ \eta &= \frac{y}{1+x^2+y^2} \end{aligned} \right\} \quad (2)$$

отображающих всю плоскость (x, y) на единичный круг плоскости (ξ, η) . Для наших целей достаточно ограничиться рассмотрением полукруга, так как траектории, начинающиеся в верхней полуплоскости, расположены в ней целиком. Вниз их «не пускает» решение

$$y = 0, \quad (3)$$

которое имеет наша система.

В полукруге $\eta \geq 0$ изучаемая система имеет пять особых точек (рис. 1). Одна из них, точка F , соответствующая стационарному режиму,

$$\left. \begin{aligned} \beta - xy^2 &= 0 \\ xy^2 - y &= 0 \end{aligned} \right\} \quad (4)$$

расположена внутри полукруга, остальные — на границе. Достоинство переменных Пуанкаре именно в том, что становятся «ясно видимыми» эти граничные особые точки. В исходных переменных легко находится только стационарная точка F :

$$\left. \begin{aligned} x &= \frac{1}{\beta} \\ y &= \beta \end{aligned} \right\} \quad (5)$$

а остальные являются бесконечно удаленными. Между тем кинетика системы определяется структурой как раз этих точек.

* За что автор настоящей статьи (под чьим руководством была выполнена работа Е. Е. Селькова) также несет ответственность. Ошибка в основном исправлена в предлагаемой вниманию читателя статье. Предполагается более подробная публикация.

Результат исследования этих точек, детали которого опускаем, представлен на рис. 1. Бесконечно удаленные особые точки сохраняют свой тип при всех значениях параметра β . Точка же F , соответствующая стационарному режиму и устойчивая при $\beta > 1$, теряет устойчивость, когда β проходит через «линейное» критическое значение

$$\beta = 1. \quad (6)$$

По мере приближения β сверху к единице стационарный режим становится все менее устойчивым. В критической точке происходит «мягкое» рождение автоколебательного режима — именно в этом смысле речь

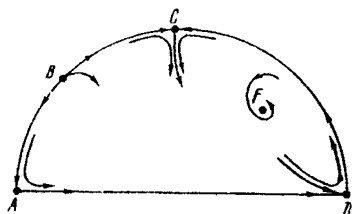


Рис. 1

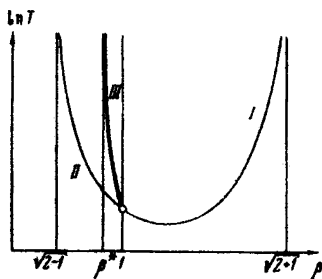


Рис. 2

Рис. 1. Особые точки в полукруге Пуанкаре. При $\beta > 1$ стационарная точка F устойчива

Рис. 2. Зависимость в логарифмической шкале различных периодов от параметра β

I — период линеаризованных колебаний вблизи устойчивого стационарного режима; II — то же для неустойчивого режима (при $\beta < 1$); III — период автоколебаний

идет о «линейном» критическом значении. Предельный цикл рождается с нулевой амплитудой и «наследует» период малых линейных колебаний — так называемое характерное время системы. По мере роста амплитуды автоколебаний растет различие между периодом предельного цикла и «характерным временем» системы (рис. 2).

Понятно поэтому, что самый термин «характерное время» системы весьма неудачен в подобных ситуациях, так как оно характерно только для некоторой малой окрестности стационарного (теперь уже неустойчивого) режима.

4. Критический нелинейный режим

Численные методы позволяют исследовать поведение предельного цикла в зависимости от β сразу после рождения автоколебательного режима*. Однако прямой численный счет очень быстро становится невозможным, настолько стремительно растут (с уменьшением β) период и амплитуда автоколебаний. Возникает необходимость в теоретическом анализе ситуации. Этот анализ выявляет существование еще одного, «нелинейного», критического значения параметра

$$\beta = \beta^*, \quad (7)$$

определяемого условием слияния двух сепаратрисс. Одна из них, CN , выходит из седла C и отделяет поток, идущий из узла B , от потока, проходящего в двуугольнике CD . Вторая сепаратрисса MD разделяет вхо-

* Сообщение Л. М. Когана, Л. В. Луневской, А. М. Молчанова и Е. Е. Селькова доложено на Ученом совете института биологической физики АН СССР в Пущино в 1970 г. Авторы благодарны Г. А. Ососкову за помощь.

дящие и проходящие кривые в окрестности сложной особой точки — седлоузла D .

Слияние сепаратрисс соответствует «равновесию» двух потоков. Поток из B целиком вливается в D . Поток же из неустойчивого фокуса F заполняет криволинейный двуугольник CD , закручиваясь изнутри к полуустойчивому предельному циклу, составленному из двух сепаратрисс.

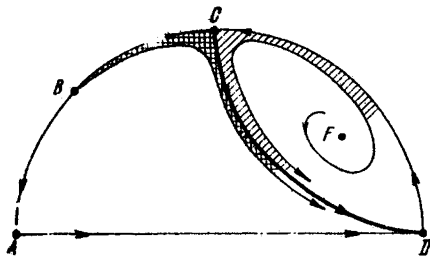


Рис. 3

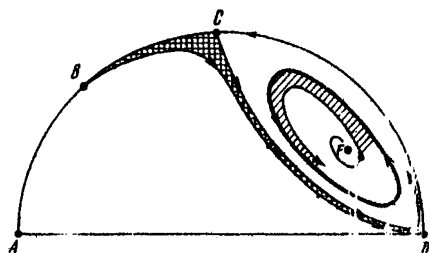


Рис. 4

Рис. 3. Сепаратриссы образуют полуустойчивый предельный цикл — «бычий глаз» по терминологии Пуанкаре

Рис. 4. Образование предельного цикла при разрыве петли сепаратрисс

Рис. 5. Поток F вытеснил траектории потока B из двуугольника CD

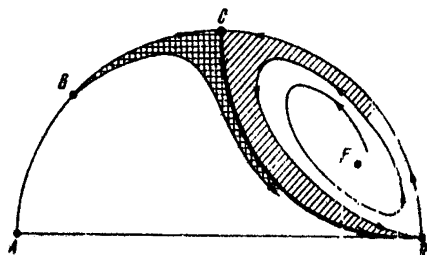


Рис. 5

Одна начинается в C и кончается в D , другая — целиком расположенная в бесконечности! — начинается в D и кончается в C . Эта замечательная ситуация изображена на рис. 3.

Изменение параметра β сдвигает равновесие. Небольшое увеличение этого параметра приводит к «затеканию» внутрь двуугольника CD тонкой струйки потока B . Она «вытесняет» поток F из окрестности точки D . Возникает предельный цикл, который тем больше, чем ближе значение β к критическому (рис. 4).

Уменьшение β приводит к обратному эффекту. Поток F «прорывает» за сепаратриссу, втекающую в D , и целиком вливается в эту особую точку. Чем ближе β к β^* , тем больше оборотов делают кривые потока F перед тем, как устремиться в D . Однако это единственное воспоминание о разрушившемся предельном цикле, который уже не существует при $\beta < \beta^*$ (рис. 5).

Численное отыскание критического значения β^* представляет собой непростую вычислительную задачу, включающую, в частности, отыскание асимптотических разложений сепаратрисс точек C и D . Кроме того, неустойчивость счета «из седла в седло» заставляет прибегать к специальным вычислительным приемам.

Тем не менее с принципиальной точки зрения критическое значение $\beta = \beta^*$ сходно с «линейным» критическим значением $\beta = 1$ тем, что оба они определяют границы устойчивости стационарных режимов. Первое относится к предельному циклу, второе — к стационарной точке. И то и другое является поэтому корнями уравнения

$$\operatorname{Re} \lambda(\beta) = 0, \quad (8)$$

где $\lambda(\beta)$ — собственное значение, определяющее малые колебания вблизи стационарного режима.

Однако устойчивость стационарной точки определяется исследованием алгебраического уравнения. Это свойство локальное. Устойчивость же предельного цикла приводит к изучению интегральных уравнений. Это свойство глобальное. Ясно, что подобные задачи, типичные, по-видимому, для биохимических систем, интереснее, труднее и разнообразнее.

5. Заключение

Разобранный пример демонстрирует важную особенность биохимических систем — резкую зависимость характеристик автоколебательного режима от параметров системы. Так, например, период автоколебаний T успевает измениться от 2π до ∞ :

$$2\pi < T < +\infty,$$

при уменьшении β от первого («линейного») критического значения до второго («нелинейного»)

$$1 > \beta > \beta^*.$$

Вычисления показывают, что β^* всего лишь на десяток процентов,

$$\beta^* \approx 0,9,$$

отличается от единицы — «линейного» критического значения. Конечно, не любая нелинейная система обладает столь поразительной лабильностью периода. Изученная система имеет индивидуальную особенность — она относится к классу негрубых систем. Одна из ее особых точек (а именно D) при всех значениях параметра β остается сложной особой точкой — седлоузлом — не распадаясь на седло и узел. Практически любое уточнение этой, несомненно, приближенной модели неминуемо приведет к такому распаду. Стабилизируется, конечно, и период автоколебательной системы — изменчивость его уже не будет столь резкой.

Разобранная система является частным случаем значительно более широкого класса «проточных» систем:

$$\left. \begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= S(x, y) - A(x, y) \\ \frac{dy}{dt} &= A(x, y) - P(x, y) \end{aligned} \right\} \quad (9)$$

Эти уравнения описывают кинетику следующих событий. Откуда-то извне (и в рамках изучаемой задачи неважно, откуда и как именно) в систему направлен поток S «субстрата реакции x ». Затем включается «механизм A переработки x в полуфабрикат». Окончательно вещество y «механизмом P » перерабатывается в некий «целевой продукт», природа и судьба которого нас не интересует. Он, в частности, может совпадать с y , и механизм P (в этом случае) есть механизм вывода продукта из системы.

В нашем конкретном случае

$$\left. \begin{aligned} S &= \beta \\ A &= xy^2 \\ P &= y \end{aligned} \right\} \quad (10)$$

Эта система хорошо иллюстрирует общий тезис [4] о «трудных условиях» как причине возникновения автоколебаний. В данном случае автоколебания возникают тогда, когда систему «сажают на голодный паек».

В системе «заложено» конкурентное противоречие между механизмами A и P , каждому из которых необходим «полуфабрикат» y . Но механизм A вырабатывает это соединение, а поток P его из системы выносит. К тому же «квадратичный» механизм A сильнее «линейного» механизма P при больших концентрациях y , а при малых, наоборот, P сильнее A .

В результате при больших ($\beta > 1$) потоках субстрата механизм A успевает «наработать» достаточное количество y и для себя и для P . Система работает в стационарном режиме.

Иное дело малые ($\beta < 1$) потоки S . Заметного оживления A приходится ждать долго — пока в систему не «натечет» достаточное количество субстрата x . Однако увеличение производства y вызывает его быстрый выброс потоком P . Производительность A снова падает. Система «впадает» в колебательный режим.

Если еще уменьшить S , повреждение механизма A становится необратимым (при $\beta < \beta^*$). Поток P монотонно падает, происходит медленное неограниченное накопление субстрата x в системе. Работать она уже не способна.

Эти простые соображения допускают эволюционную интерпретацию. Можно предположить, что первоначально, до возникновения фотосинтеза, существовали разнообразные метаболические системы, в том числе и «влачившие жалкое существование». Их колебательный характер не только не приносил им никакой пользы, но был, так сказать, «клеящим нищеты». Среди них были самые разнообразные, и в частности с периодами, близкими к суточным. Эти последние были совсем «слабыми» (огромный период в нашем примере означает близость к роковой границе). Однако после возникновения фотосинтеза с его вынужденным суточным ритмом выжили именно они, резонировавшие с этим внешним ритмом. Здесь не место для обсуждения деталей конкретного механизма выживания.

Суть дела в предоставлении широкого поля деятельности для главной творческой силы — естественного отбора. Именно трудные условия (в данном случае падение потока субстрата) создают широкий диапазон свойств (в данном случае неограниченный набор периодов автоколебаний) над которыми «может поработать» естественный отбор.

* * *

Автор благодарен за полезное обсуждение многим лицам, особенно В. Л. Давыдову, Г. П. Крейцеру, Г. А. Ососкову, Е. Е. Селькову, Э. Э. Шнолю, однако они не несут ответственности за рискованные, быть может, построения заключительного параграфа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aschoff J., Ed. Circadian Clocks, North Holland Publ. Co., Amsterdam, 1965.
2. Brown F. A., см. [1], стр. 231.
3. Сельков Е. Е., Мол. биол., 2, 252, 1968.
4. Молчанов А. М., в сб.: Колебательные процессы в биологических и химических системах, стр. 274, «Наука», М., 1967.

Поступила в редакцию
28.IX.1970

ENDOGENEOUS BIOCHEMICAL OSCILLATIONS AS THE PROBABLE BASIS OF PHYSIOLOGICAL RHYTHMS

A. M. MOLCHANOV

Institute of Biological Physics, Acad. Sci. USSR, Pushchino (Moscow region)

The period of autooscillations is shown to be extremely sensitive to small variations in the parameters of a biochemical system, e. g. activity of key enzyme. A suggestion is made about the possibility of evolutionary consolidation in circade rhythms of the properties of these critical endogeneous oscillative systems.