

НОВЫЕ КИНЕТИЧЕСКИЕ СХЕМЫ ПРОСТЕЙШИХ
БИОХИМИЧЕСКИХ ОСЦИЛЛЯТОРОВ.

Ш.К.БАЙРАМОВ, Ф.С.САДЫХОВ

Азербайджанский Медицинский Университет

На основе достаточного условия существования концентрационных колебаний компонентов двухкомпонентных реакций, рассмотрены всевозможные химические реакции с четырьмя промежуточными стадиями, протекающими по закону действующих масс. Получены новые схемы химического/биохимического осциллятора.

Ключевые слова: *химические/биохимические колебания, осциллятор.*

Известно, что многие биохимические системы способны функционировать в колебательном режиме. Математическое моделирование биохимических осцилляторов обычно использует понятия (регуляция, положительная/отрицательная обратная связь), заимствованные из технических дисциплин. Понятие обратной и прямой связи предполагает участие ингибитора или активатора в регуляции некоторого фермента. Однако колебания могут быть вызваны другими механизмами. В живой клетке могут существовать еще не изученные типы осцилляторов, поэтому существует потребность в выявлении простых теоретических схем реакций в сложных сетях различных биологических процессов, способных генерировать колебания концентрации реагентов и оценки условий возникновения и поддержания колебаний.

Часто при моделировании ферментативных реакций используются эмпирические зависимости стационарной активности ферментов от различных лигандов (активаторы/ингибиторы). Кроме того, применение стандартных формул и аналогий с техническими дисциплинами часто не позволяет обнаружить правильный механизм возникновения и поддержания колебаний.

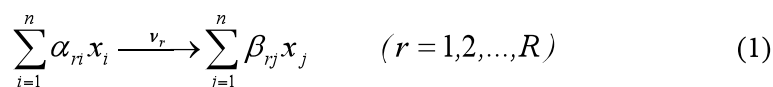
Данная работа посвящена описанию простейших кинетических схем (критических фрагментов), которые могут быть ответственны за критические явления в сети биохимических реакций и анализу условий, при которых эти критические фрагменты индицируют колебания концентрации участников системы.

Методы исследования

Для изучения критических явлений в химических / биохимических системах, в данной работе используется теория устойчивости Ляпунова. Применение метода теории устойчивости стационарного состояния в динамических химических системах требует рассмотрения основных определений химической кинетики.

1. Основные определения. Уравнения химической кинетики.

Пусть X_1, X_2, \dots, X_n - список веществ (исходные, промежуточные вещества и продукты), участников сложной химической/биохимической реакции, состоящей из R элементарных реакций. Далее везде обратимые стадии сложной реакции будем рассматривать как две элементарные реакции: прямая v_i , обратная v_{-i} . В этом случае стехиометрическое уравнение сложной реакции запишется в виде:



где v_r - скорость r -ой элементарной стадии; α_{ri} и β_{rj} - стехиометрические коэффициенты, неотрицательные целые числа, показывающие сколько молекул соответственно исходного вещества X_i и продукта X_j расходуется и образуется в результате одного акта реакции v_r . Скорость r -ой реакции механизма (1) в соответствии с законом действующих масс записывается в виде:

$$v_r = k_r x_1^{\alpha_{r1}} \cdot x_2^{\alpha_{r2}} \cdot \dots \cdot x_i^{\alpha_{ri}}, \quad (2)$$

где k_r , x_i и α_{ri} - соответственно константа скорости реакции, концентрация и стехиометрический коэффициент вещества X_i .

По определению, $v^{(X_i)}$ скорость реакции по компоненту X_i является алгебраической суммой скоростей расходования (l реакций) и образования (p реакций) вещества X_i во всех элементарных реакциях v_r ($r=1, 2, \dots, S$, где $S=l+p$) с участием X_i , умноженных на соответствующий стехиометрический коэффициент:

$$v_r \equiv \frac{dx_i}{dt} \equiv \dot{x}_i = \sum_{r=1}^S (\beta_{ir} - \alpha_{ir}) \cdot v_r \quad (i = 1, 2, \dots, m). \quad (3)$$

Таким образом, при выполнении ряда физико-химических условий (гомогенность среды, отсутствие потоков и др.) любой сложной химической/биохимической реакции с участием X_i ($i=1, 2, \dots, n$) веществ, однозначно соответствует система обыкновенных дифференциальных уравнений m -го порядка ($m < n$) при условии, что не все n переменные взаимно независимые и существует $(n-m)$ балансных соотношений.

Известно, что поведение системы (3) во времени при малом ее возмущении около стационарного состояния $\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n$ определяется значением корней $\lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_m$ характеристического многочлена

$$p(\lambda) = \lambda^m + \lambda^{m-1} a_1 + \dots + \lambda^{m-k} a_k + \dots + a_m = 0, \quad (4)$$

матрицы B (Якоби), элементы которой, согласно определению, задаются уравнением

$$b_{ij} = \left. \frac{\partial x_i}{\partial x_j} \right|_{\bar{x}_1, \dots, \bar{x}_n} \quad (i, j = 1, 2, \dots, m). \quad (5)$$

Подставляя в уравнение (5) выражение (3) для производной x_i , в котором скорость v_r записана согласно определению (2), получим в явном виде уравнение для вычисления значений матричных элементов Якобиана:

$$b_{ij} = \sum_{r=1}^s (\beta_{ir} - \alpha_{ir}) \alpha_{jr} \frac{v_r}{x_j} = \sum_{r=1}^s \gamma_{ir} \alpha_{jr} \frac{v_r}{x_j}, \text{ где } \gamma_{ir} = \beta_{ir} - \alpha_{ir}, (i, j = 1, 2, \dots, m). \quad (6)$$

Из линейной алгебры известно, что коэффициент a_1 характеристического многочлена (4) равен со знаком минус сумме всех диагональных элементов матрицы B :

$$a_1 = (-1)^1 \sum_{i=1}^m b_{ii}. \quad (7)$$

Коэффициенты a_2, a_3, \dots, a_{m-1} с соответствующим знаком соответственно равны суммам всех диагональных миноров 2-го порядка ($M_i = M_{i_1, i_2}^{i_1, i_2}$), 3-го порядка ($M_i = M_{i_1, i_2, i_3}^{i_1, i_2, i_3}$), ..., $(m-1)$ -го порядка матрицы Якобиана ($m \times m$):

$$a_k = (-1)^k \sum_{i=1}^l M_i \quad (k = 2, 3, \dots, m-1), \quad (8)$$

где l число всех диагональных миноров k -го порядка в матрице Якоби и равно числу сочетаний из m по k . Коэффициент a_m равен с соответствующим знаком детерминанты матрицы B :

$$a_m = (-1)^m \det B. \quad (9)$$

Уравнения (6)-(9) являются основными соотношениями для поиска необходимых и достаточных условий существования критических явлений в сложных химических или биохимических системах.

2. Критерии существования периодических решений (колебаний) в математических моделях биохимических систем. В рамках качественной теории дифференциальных уравнений получен ряд критериев и признаков отсутствия или существования периодических решений системы дифференциальных уравнений. Критерии основаны либо на изучении свойств коэффициентов a_i ($i=1,2,\dots,m$) характеристического многочлена (критерия Раусса-Гурвица, метод Кларка [1]), либо свойств матричных элементов Якобиана [2,3]), либо свойств и топологии фазового пространства (критерии Пуанкаре-Бендиксона-Дюлака и др.) В работах [4,5] показано, что положительное значение старшего коэффициента a_m и отрицательное значение любого из a_k ($k=1,2,\dots,m-1$) коэффициентов характеристического многочлена m -го порядка, т.е. условие

$$a_k < 0 \text{ и } a_m > 0,$$

являются достаточным условием существования периодического решения соответствующей системы дифференциальных уравнений. И напротив, если все коэффициенты a_i ($i=1,2,\dots,m$) строго положительны при любых значениях параметров и переменных, т.е. являются знакоопределенной функцией, то стационарная точка единственная и устойчивая, что исключает наличие периодических решений.

В работе [6] доказано, что если система неравенств

$$L_i(s) = \sum_{k=1}^m \gamma_{ik} s_k \leq 0 \quad (i=1,2,\dots,n) \quad (10)$$

имеет неотрицательные решения $s \geq 0$ ($i=1,2,\dots,n$), то решения системы (3) ограничены при $t \rightarrow \infty$. Требование существования положительного решения системы (10) имеет простой физический смысл. В химической кинетике это означает наличие материального баланса в системе реакций (1).

В корректных математических моделях реальных химических реакций устойчивые стационарные решения должны быть ограниченными, т.е. система неравенств (10) должна иметь неотрицательное решение. Невыполнение этого условия означает, что модель является некорректной и требует дальнейшего совершенствования.

Результаты и их обсуждение

В связи со значительным ростом интересов к простейшим схемам химических/биохимических осцилляторов, в настоящей работе рассмотрена возможность возникновения колебаний в двухкомпонентных системах.

В строгом смысле, под словом "осциллятор" подразумевается система реакций, порождающая колебание независимо от внутренних параметров

(констант скоростей). Ниже такие системы называются *непараметрические осцилляторы*.

Существуют и системы реакций, порождающие колебания в определенном интервале внутренних параметров. Такие системы будем называть *параметрическими осцилляторами*.

В современной литературе известно достаточно малое количество схем простейших двухкомпонентных осцилляторов. Исследование всех возможных двухкомпонентных схем реакций выявило еще несколько ранее не полученных схем химических осцилляторов.

Поиск простых схем химических осцилляторов проводился в рамках следующих требований:

1. для каждой схемы выполняется неравенство (10);
2. число реагирующих веществ равно двум;
3. в каждом элементарном акте реакций стехиометрические коэффициенты реагентов не могут быть больше трех, т.е. может участвовать максимум три молекул реагентов, другими словами, максимальный порядок элементарных стадий-тримолекулярный;
4. каждая элементарная стадия подчиняется закону действующих масс (2).

В рамках этих требований, кинетическое поведение рассматриваемой системы во времени при малом ее возмущении около стационарного состояния, определяется значением корней λ_1 и λ_2 характеристического многочлена

$$p(\lambda) = \lambda^2 + a_1\lambda + a_2, \quad (11)$$

Поиск проводила разработанная нами вычислительная программа "ГЕНЕРАТОР", которая генерируя всевозможные матрицы стехиометрических коэффициентов подбирает схемы, соответствующие химическим осцилляторам. В данной работе представлены результаты четырех стадийных реакций. Возможности возникновения колебаний в двух и трех стадийных реакций рассмотрены в работах [8,9].

В рамках вышеизложенных общих требованиях, в четырех стадийной двухкомпонентной системе были рассмотрены более 120000 всевозможных реакционных схем. Бифуркационный анализ устойчивости стационарного состояния всех полученных схем выявил несколько новых теоретических схем биохимического осциллятора. Здесь имеются как параметрические, так и непараметрические осцилляторы. Рассмотрим эти схемы отдельно.

Первый химический осциллятор этого типа был предложен Лотка [10]. Эта схема известная как самый простой химический непараметрический осциллятор, широко применяется в колебательной кинетике многих химических и биологических процессов. Новые полученные нами схемы непараметрических осцилляторов представлены на таблице 1.

Таблица 1

Непараметрические осцилляторы

Схемы реакций	Коэффициенты характеристического многочлена (11)	Циклическая частота колебаний*
1. $x_1 \rightarrow$ $x_2 \rightarrow 2x_2$ $x_1 + x_2 \rightarrow x_1$ $x_1 + 2x_2 \rightarrow 2x_1 + 2x_2$	$a_1 = 0$ $a_2 = 2k_1k_2$	$\sqrt{2k_1k_2}$
2. $2x_2 \rightarrow x_2$ $x_1 + x_2 \rightarrow x_2$ $x_1 + 2x_2 \rightarrow x_1 + 3x_2$ $x_1 \rightarrow 2x_1$	$a_1 = 0$ $a_2 = k_1^2k_4 / k_3$	$k_1 \sqrt{\frac{k_4}{k_3}}$
3. $x_2 \rightarrow$ $x_1 + 2x_2 \rightarrow 2x_2$ $x_1 + x_2 \rightarrow 2x_1 + x_2$ $2x_1 + x_2 \rightarrow 2x_1 + 2x_2$	$a_1 = 0$ $a_2 = \frac{k_1k_3^2}{k_2}$	$\frac{k_3}{\sqrt{k_2}} \sqrt{k_1}$
4. $x_2 \rightarrow$ $x_1 + 2x_2 \rightarrow 2x_2$ $x_1 \rightarrow 2x_1$ $2x_1 + x_2 \rightarrow 2x_1 + 2x_2$	$a_1 = 0$ $a_2 = 4k_1k_3$	$2\sqrt{k_1k_3}$
$x_1 + x_2 \rightarrow 2x_1$ 5. $x_2 \rightarrow 3x_2$ $x_1 \rightarrow$ $x_2 \rightarrow$	$a_1 = 0$ $a_2 = \frac{k_1^2}{k_3}(2k_2 - k_4)$	$k_1 \sqrt{\frac{1}{k_3}(2k_2 - k_4)}$
6. $x_2 \rightarrow$ $2x_2 \rightarrow x_2$ $x_1 + 2x_2 \rightarrow 3x_2$ $x_1 + x_2 \rightarrow 2x_1 + 2x_2$	$a_1 = 0$ $a_2 = (k_1 + \frac{k_2k_4}{k_3})(k_1 +$	$\sqrt{(k_1 + \frac{k_2k_4}{k_3})(k_1 + \frac{k_4^2}{k_3} + \frac{k_2k_4}{k_3})}$

* Нумерация параметров соответствует последовательности стадий.

В этой таблице приведены те схемы, которые не получились ранее. Эти модели имеют много общего. Они являются простейшими моделями,

описывающими поведение нелинейных систем, и в то же время существенны для ряда химических и биологических проблем. Все эти схемы характеризуются особой точкой типа центра и имеют бесконечное число возможных периодических движений, переходы между которыми осуществляются посредством изменений начальных условий и параметров. В качестве примера рассмотрим поведение одной, например первую из схем, вдали от точки равновесия:

Этой системе соответствует система дифференциальных уравнений:

$$\begin{aligned}x_1' &= -k_1 x_1 + k_4 x_1 x_2^2 \\x_2' &= -k_3 x_1 x_2 + k_2 x_2\end{aligned}\tag{12}$$

где x_1 и x_2 - переменные концентрации. В данной системе имеется одна стационарная точка с координатами: $x_1 = k_2 / k_3, x_2 = (k_1 / k_4)^{1/2}$

Характеристическое уравнение системы (12) является квадратное уравнение:

$$\lambda^2 + a_1 \lambda + a_2 = 0.\tag{13}$$

В стационарном состоянии коэффициенты a_1 и a_2 для данной схемы имеют вид:

$$a_1 = 0; \quad a_2 = 2k_1 k_2$$

Отсюда видно, что характеристическое уравнение системы имеет простой вид:

$$\lambda^2 + 2k_1 k_2 = 0$$

Корни характеристического уравнения являются чисто мнимые, которые определяют циклическую частоту возникающих гармонических колебаний. На рис. 1 приведен результат численного решения дифференциальных уравнений рассмотренной схемы реакций.

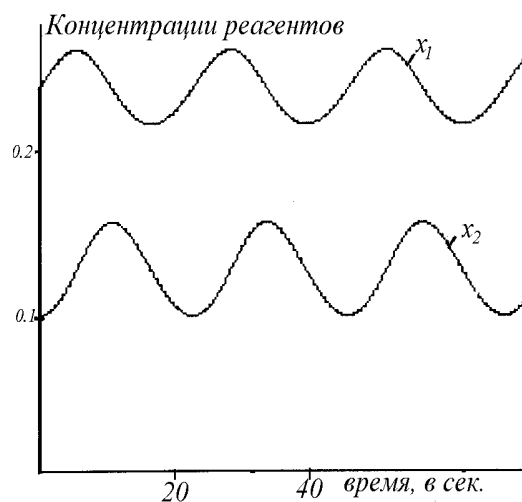


Рис. 1. Концентрационные колебания компонентов реакционной системы (12). Результаты получены при значениях параметров: $k_1=100$, $k_2=1$, $\nu_{01}=0.1$.

Все схемы, приведенные в таблице 1, непараметрического осциллятора характеризуют консервативные системы. Однако реальные системы являются неконсервативными, и поэтому особый интерес представляет схемы неконсервативных химических процессов, имеющие периодическое поведение. В результате поиска подобных схем получились десятки схем с колебательным поведением. Во многих из них колебания реализуются в "трудных условиях", т.е. в достаточно узком интервале внутренних параметров. Мы остановились над такими схемами, которые имеют колебательное поведение в реально широком интервале изменения внутренних параметров. Ниже представляются полученные схемы параметрических осцилляторов. Кроме этого, в табл.2 не представлены известные, ранее полученные и исследованные схемы, например, модель Пригожина-Лефевра (брюселлятор) и т.д.

Исследуем поведения одной модели из табл.2, (например, первой) вдали от точки равновесия.

Таблица 2

Параметрические осцилляторы

Схемы реакций	Условие возникновения колебаний*
1. $x_2 \rightarrow$ $x_1 + x_2 \rightarrow$ $x_1 + 2x_2 \rightarrow 3x_2 + x_1$ $x_1 \rightarrow 2x_1 + x_2$	$k_2^2 \leq k_3 k_4$
2. $x_1 + x_2 \rightarrow 2x_2$ $2x_2 \rightarrow 3x_2$ $x_2 \rightarrow$ $x_1 \rightarrow$	$k_1^2 \nu_{01} \leq k_2 k_4^2$
3. $x_1 + x_2 \rightarrow$ $2x_2 \rightarrow 3x_2$ $2x_2 + x_1 \rightarrow 2x_2 + 2x_1$ $x_2 \rightarrow$	$k_3^2 \nu_{02} \leq k_2 k_1^2$
4. $x_1 \rightarrow$ $x_1 + x_2 \rightarrow$ $2x_2 \rightarrow 3x_2 + x_1$ $2x_2 + x_1 \rightarrow 2x_2 + 2x_1$	$k_3 \geq k_2$
5. $x_1 \rightarrow$ $2x_2 \rightarrow 2x_2 + x_1$ $x_1 + 2x_2 \rightarrow x_1 + 3x_2$ $2x_1 + x_2 \rightarrow 2x_1$	$k_2^2 k_4^3 \leq k_1 k_3^4$
6. $x_2 \rightarrow$ $x_1 + x_2 \rightarrow 2x_1$ $x_1 + 2x_2 \rightarrow 3x_2$ $2x_1 \rightarrow 2x_1 + x_2$	$k_1 k_3 k_4 \leq k_2^3$

Поведение соответствующей реакции описывается системой дифференциальных уравнений

$$\begin{aligned} x_1' &= -k_2 x_1 x_2 + k_4 x_1 \\ x_2' &= -k_1 x_2 - k_2 x_1 x_2 + k_3 x_1 x_2^2 + k_4 x_1 \end{aligned} \quad (14)$$

Координаты единственной стационарной точки равны:

$$x_1 = \frac{k_1 k_2}{k_3 k_4}; \quad x_2 = \frac{k_4}{k_2}$$

Коэффициенты характеристического многочлена (13) в данном случае имеют вид:

$$a_1 = k_1 \left(\frac{k_2^2}{k_3 k_4} - 1 \right); \quad a_2 = k_1 k_4$$

Из выражения коэффициентов характеристического многочлена видно, что $a_2 > 0$ при любом значении параметров. Если при этом $k_2^2 = k_3 k_4$, то $a_1 = 0$. Стационарная точка имеет характер центра, т.е. будет наблюдаться гармоническое колебание с циклической частотой $\omega = \sqrt{k_1 k_4}$. При $k_2^2 < k_3 k_4$, $a_1 < 0$, единственное стационарное состояние становится неустойчивым, и поскольку значения концентраций не могут уходить в бесконечность, в системе установится устойчивый предельный цикл, т.е. возникнет автоколебание. На рис. 2 представлены результаты численного решения динамических уравнений рассмотренной кинетической схемы.

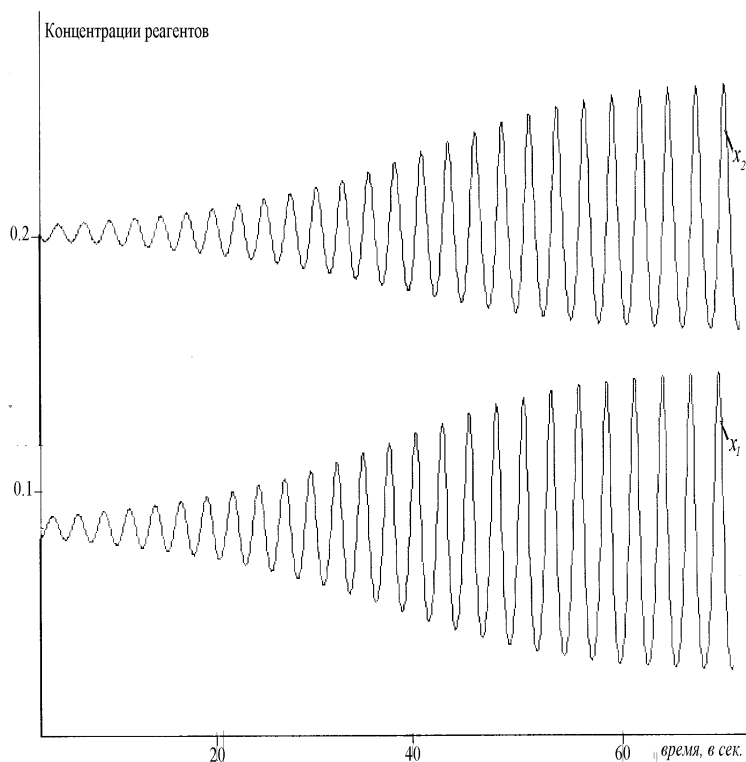


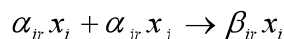
Рис. 2. Концентрационные колебания компонентов реакционной системы (14). Результаты получены при значениях параметров:

$$k_1=10, k_2=100, k_3=550, k_4=20.$$

Заключение

Анализ возможности возникновения периодического поведения в двухкомпонентных системах показывает, что существуют десятки многостадийных химических реакций, претендующие на роль "химических" часов. Молекулярные механизмы этих реакций имеют много общего. Прежде всего, все эти механизмы содержат автокаталитические стадии. Невозможность иных колебательных механизмов в двухкомпонентных системах очевидна. Так как для существования колебаний в двухкомпонентной системе, необходимо, чтобы первый коэффициент характеристического многочлена (13) (a_1) содержал отрицательное слагаемое. В то же время коэффициент a_1 может иметь отрицательное слагаемое в том и только в том случае, если хотя бы одна из стадий автокаталитическая. Во всех остальных случаях коэффициент a_1 положителен.

Второй общей чертой этих реакций является то, что практически во всех реакциях встречается так называемое "0" петля. Петлей называют кинетическую схему реакций, в которых одно и то же вещество участвует и как исходное вещество, и как продукт:



где $\alpha_{ir} \neq 0$, $\beta_{ir} \neq 0$. При этом, если $\beta_{ir} > \alpha_{ir}$, то $\gamma_{ir} > 0$ и петля называется положительной. Положительная петля возникает в автокаталитических стадиях. Если $\gamma_{ir} = 0$, то реагент не расходуется в данной стадии, хотя участвует в данной стадии. Очевидно, что все ферментативные реакции содержат "0" петлю. Если же $\gamma_{ir} < 0$, то в этом случае петля называется " - " петлей, смысл которой заключается в том, что расходуется i -ый реагент.

Таким образом, все полученные схемы реакций содержат кинетический элемент петля, кинетические схемы, не содержащие этот элемент, ни при каких значениях параметров не будут иметь периодическое поведение.

Найденные схемы являются гипотетическими моделями реакций с несколькими промежуточными стадиями. Существование реальных химических систем, соответствующих этим схемам, доказаны теоремой Корзухина [11], согласно которой всегда можно построить химическую систему кинетических уравнений, поведение которого сколь угодно точно совпадает с поведением заданной системы кинетических уравнений:

$$d\psi_i / dt = \psi_i (x_1 x_2 \dots x_n),$$

где $\psi_i (x_1 x_2 \dots x_n)$ - любые полиномы с целыми неотрицательными степенями.

Предложенные схемы позволяют расширить теоретическую базу при моделировании колебательных явлений в химии, биологии, экологии социологии и т.д. Хорошо известно, что автокаталитические стадии опи-

сывают авторепродукцию биологических систем в популяционной кинетике. С этой точки зрения, рассмотренные выше схемы представляют широкую возможность для теоретического обоснования колебательной авторепродукции живых систем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Clark B.L. (1974) J.Chem.Phys. 60, 1481-1492.
2. Quik J., Ruppert R. (1965) Rev. Econ.Studies, 32, 311-319.
3. Tyson, J.J. (1975) J.Chem.Phys. 62, 1010-1015.
4. Андронов А.А. Витт А.А., Хайкин С.Э. Теория колебаний Физматгиз, Москва, 1959 .
5. Иванова А.Н. (1979) Кинетика и катализ 20, 1019-1023.
6. Иванова А.Н. (1979) Кинетика и катализ 20, 1024-1028.
7. Вольперт А.И.(1972) Матем. сборник 88, 578-586.
8. Байрамов Ш.К. (2006) Азерб. Хим. Журн., в печати.
9. Байрамов Ш.К. (2006) Азерб. Хим. Журн., в печати
10. Lotka A.J. (1920) J.Amer.Chem.Soc., 42, 1595-1599.
11. Корзухин М.Д. Жаботинский А.М. (1965) В сб. Молекулярная биофизика (под ред. Г.М.Франка). Наука М. с.52.

SADƏ BİOKİMYƏVİ OSSİLLYATORLARIN YENİ KİNETİK SXEMLƏRİ

Ş.Q.BAYRAMOV, F.S.SADIXOV

XÜLASƏ

İşdə hər bir mərhələsi təsirli kütlələr qanununa görə baş verən, iki-komponentli dörd mərhələli bütün mümkün reaksiyalarda konsentrasiya rəqslərinin varlığı məsələsinə baxılmışdır. Konsentrasiya rəqslərinin varlığı haqqında kafi şərtlər əsasında sadə kimyəvi-biokimyəvi ossillyatorların yeni sxemləri alınmışdır.

NEW KINETICAL SCHEMES OF SIMPLE BIOCHEMICAL OSCILLATORS

Sh.K.BAYRAMOV, F.S.SADIKHOV

SUMMARY

On the base of sufficient prerequisites to the existence concentration oscillations in all possible two-component chemical reactions with four intermediate stages, proceeding on the mass-action law have been considered. A new chemical reaction schemes-chemical/biochemical "oscillators" have been obtained.

Key words: chemical/biochemical oscillations, oscillators.