

ДИНАМИЧЕСКОЕ ПОВЕДЕНИЕ ПРОСТОЙ РАСПРЕДЕЛЕННОЙ БИОХИМИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ: СИНХРОНИЗАЦИЯ ГЛИКОЛИТИЧЕСКИХ КОЛЕБАНИЙ В ЭКСТРАКТАХ ДРОЖЖЕЙ.

Лаврова А. И., Романовский Ю. М., Хайнрих Р.,
Шиманский-Гайер Л.

(Германия, Берлин)

Рассмотрена простая распределенная модель гликолитической реакции (модель Селькова). Получены в зависимости от коэффициентов диффузии синхронные и асинхронные колебания в пространстве.

Введение. Одна из широко распространенных и подробно описанных автоколебательных биохимических систем (как теоретически, так и экспериментально) является система ферментативных реакций гликолиза. Эти реакции сначала описывали с помощью простых моделей [1,2], в настоящее время наиболее полная модель гликолиза представлена в работе Серенсена [3]. Во всех этих моделях не учитывалось их поведение в пространстве. В работе Вольф [4], используется модифицированная модель Селькова для описания колебательных процессов гликолиза в нескольких одинаковых клетках, связанных через общую среду. Учитывается трансмембранная диффузия компонентов (обмен субстратов и продуктов между клеткой и средой), в самой среде при движении метаболитов диффузионные процессы не учитываются, так как в модели предполагается, что среда однородна и сильно перемешивается. Было показано, что в зависимости от коэффициента трансмембранной диффузии, в системе могут возникать либо устойчивые противофазные колебания (с постоянным сдвигом фаз), либо синфазные колебания. Результаты модели хорошо согласуются с

экспериментальными данными [4]. Иную систему представляет собой система экстракта дрожжей, когда все мембраны клеток разрушены, и процессы гликолиза происходят в не перемешиваемой среде, геле [5]. Экспериментально показано, что в такой системе могут наблюдаться фазовые волны [6]. В такой системе существенный вклад в динамику системы вносит диффузия компонентов реакции.

В данной работе для описания гликолитических реакций в экстракте используется модель Селькова, представленная в работе Вольф и др., но с учетом пространственной координаты. В работе исследованы процессы синхронизации в однородной среде при различных начальных условиях и коэффициентах диффузии.

Модель. Модель Селькова, описывающая гексокиназную и фосфофруктокиназную колебательную реакцию. в гликолизе, представляет собой систему из двух уравнений (параметры и переменные системы - безразмерны):

$$\frac{\partial x}{\partial \tau} = v - xy^2 + D_1 \frac{\partial^2 x}{\partial r^2}, \quad \frac{\partial y}{\partial \tau} = xy^2 - wy + D_2 \frac{\partial^2 y}{\partial r^2}. \quad (1)$$

где x - концентрация субстрата, прибывающего в систему со скоростью v и деградирующего в автокаталитической реакции. Субстрат необратимо превращается в продукт (y). Параметр w - константа скорости оттока продукта из системы. D_1 и D_2 - коэффициенты диффузии субстрата и продукта соответственно. Рассмотрим

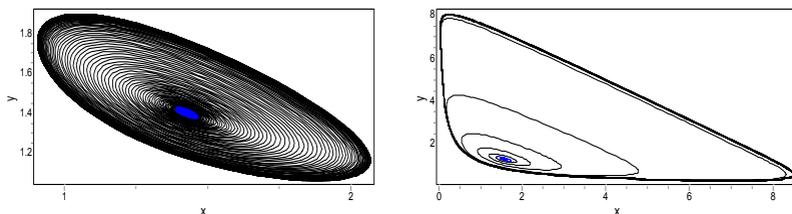
точечную систему: $\frac{dx}{d\tau} = v - xy^2$, $\frac{dy}{d\tau} = xy^2 - wy$. Стационарные

значения переменных будут иметь вид $\bar{x} = w^2/v$, $\bar{y} = v/w$. При $v = w\sqrt{w}$ в системе возникают автоколебания. В системе возможно существование двух типов колебаний: гармонические и релаксационные. На рис.1 (а,б) представлены фазовые плоскости переменных при различных значениях параметров. При исследовании распределенной системы предполагалось, что реакция происходит в однородной среде в длинной трубке, непроницаемой на

торцах. Граничные условия имеют вид: $\frac{\partial x}{\partial r}(0, \tau) = \frac{\partial x}{\partial r}(1, \tau) = 0$,
 $\frac{\partial y}{\partial r}(0, \tau) = \frac{\partial y}{\partial r}(1, \tau) = 0$.

Линейный анализ системы показывает, что простейшими нарастающими решениями оказываются как синхронные колебания во всей трубке, так и простейшая косинусоидальная волна (нулевой и первый тон нарастающих малых колебаний в «гармоническом случае»).

Оценки характерных времен и коэффициентов диффузии проводились исходя из экспериментальных данных. Для разных компонентов реакции коэффициент диффузии меняется в пределах $D \approx 10^{-5} - 10^{-7} \text{ m}^2/\text{s}$. В модели безразмерные диффузии $D_1 = D_2 = D \frac{t_0}{L^2}$, где $t_0 \approx 300 \text{ s} \approx t/2$ характерное время равно полу периоду колебаний субстрата, $L = 1 \text{ м}$ - длина реакционной трубки, отсюда $D_2 = D_1 \approx 10^{-2} - 10^{-5}$



а)

б)

Рис 1 а) Процесс установления почти гармонических автоколебаний $\nu = 2.8, w = 2$, период колебаний $T = 3.17$ б) Процесс установления релаксационных автоколебаний $T = 5$, $\nu = 2.55, w = 2$,

Результаты. Численное исследование процессов синхронизации проводилось при значениях параметров системы $\nu = 2.8, w = 2$ и $\nu = 2.55, w = 2$. При этом пространство $r [0; 1]$ делили на 100 узлов («генераторов»), так чтобы каждый малый объ-

ем в пространстве представлял собой точечный осциллятор. В первом случае начальные условия выбирались как небольшое отклонение от стационарного значения, во втором случае начальные условия были значения переменных на предельном цикле. При этом в обоих случаях начальные условия выбирались таким образом, чтобы в начальный момент времени часть пространства по отношению к другой находилась в противофазе. Коэффициенты диффузии принимались равными для субстрата x и продукта y и менялись в диапазоне $10^{-3} - 10^{-5}$.

I. Рассмотрим первый случай: начальные условия, небольшое отклонение от стационара. Показано, что при $D_2 = D_1 \approx 10^{-4}, 10^{-5}$ в системе устанавливаются асинхронные колебания, как для релаксационной- так и для системы с гармоническими колебаниями. (за время счета порядка 660 периодов колебаний). На рис 2 а, б показано пространственно-временное поведение системы на плоскости r, τ при $D_2 = D_1 = 10^{-5}$. Время τ на рисунках от 0 до 2000, сверху вниз.

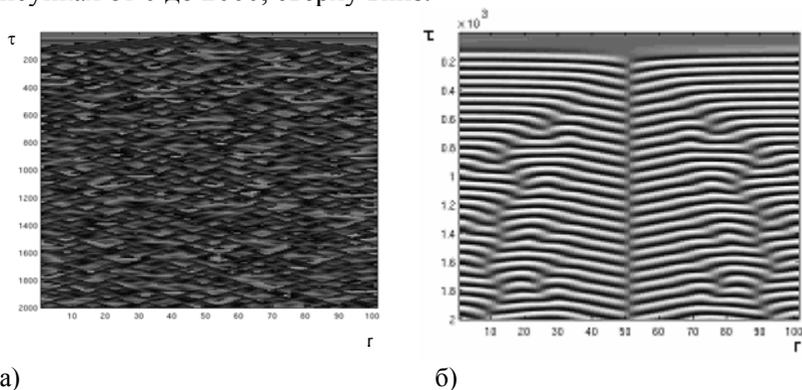


Рис. 2 Установление асинхронного режима при $D_2 = D_1 = 10^{-5}$ в релаксационной системе $\nu = 2.55, w = 2$ (а) и в случае гармонического осциллятора (б); r - координата пространства, τ - время

Видно, что в случае, если наблюдаются релаксационные колебания в точечной системе, в пространстве будет наблюдаться

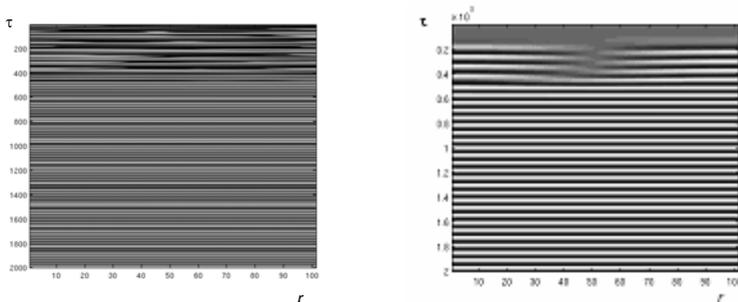
сложный стохастический режим, где все «генераторы» колеблются с разной амплитудой и фазой (рис.2а). В случае, если в точечной системе существуют квази гармонические колебания, будет наблюдаться устойчивый противофазный режим (рис.2б), когда заданные начальные условия (одна часть пространства в противофазе к другой) будут сохраняться. Более того, с течением времени амплитуды «генераторов» в каждой части будут различаться и происходить еще большая расфазировка колебаний в пространстве, то есть, что с течением времени в каждой части происходит как бы распадение пространства на кластеры со своей амплитудой и фазой. При увеличении $D_2 = D_1 = 10^{-3}$ при таких же начальных условиях, с течением времени устанавливаются синхронные колебания для всего пространства, рис. 3(а,б). На рис. 3а представлен случай релаксационных колебаний, на рис.3 б- гармонических. При этом можно вычислить время установления синхронизации. Оценка этого времени проводилась численно и по

формуле, приведенной в [7], где $t_e = \frac{l}{\sqrt{\delta D}}$, l - длина системы, δ -

инкремент, характеризующий скорость нарастания колебаний от малых начальных возмущений до амплитуд, близким к амплитуде автоколебаний. D - коэффициент диффузии. В модели для «гармонического» случая была получена оценка $t_e = 316.23$, для релакс $t_e = 141.16$, что соответствует численным оценкам (рис.3(а,б)).

II. Рассмотрим случай, когда начальные условия соответствуют значениям переменных, взятым на предельном цикле. Показано, что при $D_2 = D_1 \approx 10^{-4}, 10^{-5}$ в системе устанавливаются асинхронные колебания, как для релаксационного режима. так и для системы с гармоническими осцилляторами. При $D_2 = D_1 = 10^{-3}$ в системе «гармонической» наступает синхронизация (рис.4б), тогда как в релаксационной системе, наблюдаются асинхронные колебания (рис.4а). При этом в отличие от режима представленного на рис.2а, стохастического режима здесь не наблюдается, генера-

торы слабо сдвинуты по фазе, но сильно различаются по амплитуде (белые полосы- максимумы, черные- минимумы).



а)

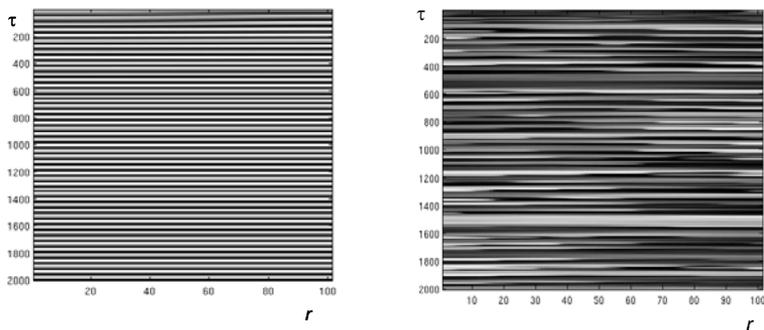
б)

Рис.3 Установление синхронного режима при $D_2 = D_1 = 10^{-3}$ в релаксационной системе $\nu = 2.55, w = 2$ (а) и в случае квазигармонических автоколебаний $\nu = 2.8, w = 2$ (б); r - координата пространства, τ - время

Обсуждение. В этой работе сделаны первые шаги в математическом моделировании синхронизации автоколебаний в гликолизе в клеточных экстрактах. Было сделано допущение, что среда однородна, то есть параметры системы (ν и w) не зависят от пространственной координаты. Показано, что при малых значениях диффузии синхронного режима не устанавливается. Однако, в случае двух генераторов [7], при любых начальных условиях устанавливается синхронный режим. И в нашем случае при $\tau \rightarrow \infty$, при наличии только двух связанных генераторов будет устанавливаться синхронный режим. Но в приближенное к распределенной системе (100 и более генераторов) возможно более сложное поведение. Быть может, это связано с влиянием граничных условий. Также было показано, что при $\tau \rightarrow 10000$ при $D_2 = D_1 = 10^{-4}$ в системе устанавливается синхронный режим.

Основной вывод из настоящей работы – при малых коэффициентах диффузии – приближенном к экспериментальным значениям $10^{-4} - 10^{-5}$, синхронизма не наступает за много периодов (660). Практически сохранить систему в стабильных условиях

трудно. Поэтому в реальности следует ожидать долговременных сложных переходных процессов. Кроме того интересно проследить как меняются режимы при увеличении релаксационности – коэффициента δ . Важно так же понять остаются ли полученные нами выводы для других моделей гликолиза [2,3].



а)

б)

Рис.4 Установление асинхронного режима при $D_2 = D_1 = 10^{-3}$ в релаксационной системе $\nu = 2.55, w = 2$ (а) и синхронного в случае гармонического осциллятора $\nu = 2.8, w = 2$ (б); r - координата пространства, τ - время

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sel'kov E.E. Self-oscillations in glycolysis. A simple kinetic model. // Eur J Biochem. 1968. V. 4. P. 79–86.
2. Higgins J. A chemical mechanism for oscillation of glycolytic intermediates in yeast cells. // Proc Natl Acad Sci USA 1964. V. 51. P. 989–994.
3. Nielsen K, Sørensen P.G, Hynne F, Busse H-G. Sustained oscillations in glycolysis: an experimental and theoretical study of chaotic and complex periodic behavior and of quenching of simple oscillations. // Biophys Chem 1998. V. 72, P. 49–62.
4. Wolf J., Heinrich R.. Dynamics of two-component biochemical systems in interacting cells; Synchronization and desynchronization of oscillations and multiple steady states.// Biosystems. 1996.

- V. 43, P. 1-24.
5. Bagyan S., Mair T., Dulos E., Boissonade J., Kepper F. Muller S.C..Glycolytic oscillations and waves in open spatial reactor: Impact of feedback regulation of phosphofruktokinase.// Biophysical Chemistry. 2005. V. 116. P. 49–62.
 6. Mair T. Muller S.C. Traveling NADH and Proton Waves during Oscillatory Glycolysis in Vitro. // J. Biol. Chem. 1996. V. 271. P. 627–630.
 7. Романовский Ю.М., Степанова Н.В., Чернавский Д.С., Математическое моделирование в биофизике. Москва-Ижевск. 2004. — 472 с.

DYNAMICS OF BIOCHEMICAL SYSTEM IN SPACE. SYNCHRONIZATION OF GLYCOLYTIC OSCILLATIONS

Lavrova A. I., Romanovsky Yu. M., Heinrich R.,
Schimansky-Gayer L.

(Germany, Berlin)

The simple model described glycolytic oscillations (Selkov's model) with diffusion is considered. Synchronous and asynchronous oscillations in space were obtained. The process of synchronization of oscillations was studied for different initial conditions and diffusion coefficients.