

Ю.П. Фролов

ВВЕДЕНИЕ

**В МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ
БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ**

Часть I

МОЛЕКУЛЫ И КЛЕТКИ

Издательство "Самарский университет", 1992

На примерах из различных областей биологии рассматривается последовательность составления математических моделей и дается их анализ. Материал представлен в порядке усложнения организации биологических объектов, которое происходит в процессе эволюции. Такой подход позволяет математически обосновать необходимость возникновения существующих биологических механизмов. Для студентов, аспирантов и преподавателей биологических факультетов вузов.

Рецензенты: д-р хим. наук А.М. Рожков,
канд. физ.-мат. наук С.Я. Новиков.

Издание осуществлено при участии
НПКФ "Полюс" (г. Самара).

Ф 1901000000-012 без объявл.
БКА(ОЗ) 93

ISBN - 5 - 230 - 05991 - 5

© Ю.П. Фролов, 1992

"Никакое человеческое исследование не может почитаться истинной наукой, если оно не изложено математическими способами выражения"

Леонардо да Винчи.

ВВЕДЕНИЕ

Становление и существование естественных наук, относящихся к разряду точных, были бы немислимы без использования математических методов исследования. Эти методы позволяют не только анализировать изучаемое явление, но и прогнозировать характер протекания процессов, их многовариантность, наиболее вероятные исходы. Освоивший язык математики, применяя его в своей науке, получает возможность с помощью этого совершенного инструмента добывать новые, ранее неизвестные сведения.

Применение математических методов в биологии происходит по двум самостоятельным направлениям, которым соответствуют научные дисциплины: биометрия и математическая биология. Биометрия имеет дело с экспериментальным материалом; его статистической обработкой, с рациональным планированием биологических экспериментов, особенно многофакторных. Математическая биология имеет дело с математическими образами явлений, их моделями. Моделирование не является чем-то особенным, не свойственным живой природе. Оно лежит в основе работы мозга и находит свое наиболее яркое выражение в умственной деятельности человека. Математическое моделирование — одно из внешних проявлений этой деятельности. Конечная цель математического моделирования биологических явлений — создание теоретической биологии, науки, связующей с помощью формализованных понятий в единое целое все разнообразие

проявлений жизни. Математическая биология не есть лишь упорядоченная констатация известных фактов на специфическом языке математики. Как и всякая теоретическая наука, будучи построенной по определенным логическим правилам, она обладает способностью к саморазвитию, к добыванию научного знания своими особыми, находящимися, образно говоря, "на кончике пера", способами. Одновременное существование экспериментальных дисциплин и обслуживающей их биометрии, с одной стороны, и теоретической (и математической) биологии, с другой, не является чем-то, свойственным только биологии. Существуют, например, экспериментальная и теоретическая физика, экспериментальная и теоретическая аэродинамика. Различаются они по способу добывания знаний. Соответственно такому делению наук и научные работники часто подразделяются на экспериментаторов и теоретиков, которые удачно дополняют друг друга.

Биометрия использует довольно узкую область математики и относительно простой вычислительный аппарат. Математическая биология, напротив, использует чрезвычайно широкую область математического знания; более того, вставал вопрос о создании специальной математики для описания биологических явлений, настолько они сложны. Эта сложность, а также необходимость производить большое количество вычислений, часто отпугивают биологов, привыкших преимущественно к конкретно-образному восприятию явлений. В последнее время появились средства, в большей мере снимающие эти трудности. ЭВМ, прежде всего персональные, постепенно становятся доступным инструментом, освобождающим исследователя от траты времени на монотонные вычисления. Более того, использование численных методов позволяет отказаться от решения сложных уравнений аналитическими методами, что кстати, не всегда возможно, и перейти к так называемому машинному эксперименту, при

котором "проигрываются" и фиксируются на бумаге различные варианты протекания биологических процессов при изменяемых исследователем значениях исходных данных. Однако все это не освобождает его от необходимости составления математических моделей. Как высокообразованный станочник на первоклассном станке без чертежа не сможет изготовить деталь, так и высококлассный программист на самом современном компьютере не сможет решить конкретную задачу, если она не облечена в математическую форму, если нет математической модели исследуемого явления. Создание модели биологического явления, как и составление чертежа инженером, требует глубокого знания объекта моделирования. Поэтому модель биологического явления должен создавать биолог, что, конечно не исключает, при необходимости, его консультирование с математиком.

Если для изучения программирования в настоящее время имеется достаточно большой набор учебных пособий, работают различные курсы, оно включено в учебные программы, то для обучения биологов математическому моделированию ничего подобного практически нет. Поэтому использование ЭВМ биологом в большинстве случаев ограничивается статобработкой, для которой имеются стандартные программы.

В начале нашего столетия, в основном благодаря обобщающим работам Д'Арси Томпсона, Лотка, Вольтерра, Рашевского и ряда других авторов, произошло формирование математической биологии, которая к настоящему времени разделилась на такие четко выраженные направления, как математическая генетика, математическая теория эволюции, математическая экология, математическая биофизика, кибернетика (применительно к биологическим объектам) и др.; продолжается становление математической биологии развития. Эти направления нашли отражение в большом числе работ, написанных на строгом языке математики, которые, к сожалению, остаются

недоступными для большинства биологов из-за слабого и формального знакомства их с математикой. Таким образом, освоение основной массой биологов уже созданных моделей, составление собственных моделей и работа с ними на ЭВМ сдерживаются недостаточным вниманием в вузах к вопросам математизации биологии, развитию у студентов математического стиля мышления.

Настоящая книга адресована прежде всего студентам с целью помочь им в составлении и анализе математических моделей биологических процессов. Большинство моделей составлено применительно к биологической кинетике как наиболее доступной для начального понимания области математической биологии. Если во многих ранее изданных учебных пособиях по математике примеры из биологии служили иллюстрацией плодотворности применения математических методов в биологии, то сейчас важность математизации последней мало кем оспаривается. Поэтому изложение материала дается в соответствии с логикой не математики, а биологии, в направлении от низшего молекулярного уровня к высшему, популяционному. Кроме того, рассмотрены некоторые вопросы моделирования из области прикладных дисциплин (биотехнологии, демографии и др.). С целью закрепления материала даются задачи и упражнения для самостоятельного решения. В приложении помещены сведения справочного характера из области математики и биологии, необходимые для работы с математическими моделями. Более подробные сведения читатель может получить в рекомендуемой литературе. Книга не претендует на полноту изложения накопленного в математической биологии материала. Автор будет признателен всем, кто пришлет свои замечания по адресу:

443011, г. Самара, ул. Академика Павлова, 1.

Госуниверситет

ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ ТЕОРИИ ПОДОБИЯ И МОДЕЛИРОВАНИЯ

§ I. Методы познания действительности, их место и роль в развитии естественных наук

Наиболее древним способом получения сведений об окружающей среде, общим для человека и животных, является непосредственно-чувственное восприятие действительности. Объем этих сведений зависит, с одной стороны, от рецепторной оснащенности организма (набор рецепторов для восприятия различных воздействий), диапазона воспринимаемых воздействий, совершенства анализаторов в целом, с другой — от набора и диапазона воздействий, поступающих из окружающей среды, на рецепторы. С непосредственно-чувственным восприятием действительности связано конкретно-образное мышление человека. От наблюдений в процессе трудовой деятельности, через специально организованные наблюдения с использованием различных приборов к тщательно планируемым экспериментам развивалось направление, основанное на непосредственном восприятии действительности.

Позднее, параллельно с этим, возникла и стала набирать силу абстрактная деятельность, которая заключается в следующем. С помощью анализа и синтеза сигналов, поступающих с рецепторов, в головном мозге создаются, постоянно обогащаясь и видоизменяясь, образы реально существующих объектов. В сознании человека образы начинают самостоятельную жизнь. Это и есть моделирование на уровне высшей нервной деятельности, при котором роль модели

играют образы объектов, сформировавшиеся в мозге. "Мысленный образ — это модель. Все наши решения и действия, — отмечает Дж. Форрестер, — определяются моделями". Мысленное моделирование позволило человеку проигрывать различные варианты реагирования на изменяющиеся условия среды, оно явилось альтернативой методу проб и ошибок, которые в реальной жизни могут дорого обойтись. Поскольку отобранный вариант реагирования служит для управления нашим поведением, то мысленное моделирование, являясь своеобразным, присущим только человеку элементом системы управления, не может существовать без получения и переработки информации. Если для неразумного существа платой за неправильный поступок может явиться его гибель, то у разумного существа "гибнут" лишь модели несовершенных действий. Естественный отбор организмов заменен на отбор моделей поведения.

Оба направления познавательной деятельности, снабжая человека сведениями о свойствах окружающих объектов и предупреждая события алгоритмами поведения, вначале служили лишь для обеспечения его жизненных потребностей. С возникновением и развитием науки, которая, при кажущейся ее оторванности от жизни, в конечном счете, служит этим же потребностям (но с перспективой, с упреждением), оба направления познавательной деятельности стали работать на науку. Наука — это осознанный опыт людей. Опыт человек получает при непосредственно-чувственном восприятии действительности, осознание опыта происходит при мысленном моделировании. Оба эти вида деятельности, один из которых непосредственно связан с объектом исследования и поставляет "пищу" для мозга, другой оперирует мысленными образами этих объектов, не могут длительно существовать друг без друга. Они работают совместно, подобно периферическому (рецепторному) и высшему (корковому) отделам анализатора в организме человека и высокоорганизо-

Ванных животных. Наблюдение, эксперимент, осмысление фактов стали основными методами исследования в науке, причем методы и научные результаты оказывают взаимное влияние, которое положительно сказывается на развитии науки. Вместе с наукой совершенствуются и ее методы.

Отмечая особенности мысленной деятельности Дж.Форрестер пишет: "Мысленная модель - не строгая, а "размытая". Она не совершенна... Человеческий ум в высшей степени приспособлен к анализу элементарных сил и действий, составляющих систему, и очень эффективен при идентификации структуры сложной ситуации. Но опыт показывает, что наш разум не приспособлен для оценок динамических последствий в тех случаях, когда части системы взаимодействуют друг с другом". С развитием средств общения между людьми модели мыслимые стали моделями зримыми, слышимыми. Рисунки животных и сцен охоты - это первые учебные модели объектов и процессов; скульптуры и картины, романы и кинофильмы - это объемные и плоские, статические и динамические модели, созданные человеком. Как и все человеческие творения, модели оказывают влияние на своего создателя. Они не только выражают результаты творческой деятельности, но и помогают ей, становятся ее инструментом. Наглядный пример тому - математические модели. Вооруженные приборами анализаторы - при непосредственном восприятии действительности, вооруженный компьютером мозг - при абстрактной мыслительной деятельности, - все это помогает человеку преодолеть отмеченные Дж.Форрестером недостатки мысленного моделирования, повысить его результативность.

Переходя к рассмотрению основных этапов развития естественных наук, в число которых входит биология, следует отметить, что каждая из них в своем "онтогенезе" в основных чертах повторяет историю становления познавательной деятельности человека, ее "филогенез". Все они в

своём развитии проходят сходные этапы. Однако, в силу различного рода обстоятельств, связанных с особенностями конкретных наук, потребностью в них общества, оказалось, что в настоящее время они находятся на разных этапах развития. Отсюда условное деление наук на точные и описательные. Такое деление относительно: когда-то и "царица" точных наук — математика, была описательной. Сейчас к точным наукам относят, кроме математики, науки физического цикла; все остальные, в том числе и биология, относятся к описательным, а точнее, к наукам, находящимся на описательном этапе своего развития. Принципиальным отличием точных наук, по мнению академика А.А. Дородницына, является их способность предвидеть с достаточной точностью развитие процессов на достаточно длительный промежуток времени или достаточно точно — свойства и соотношения изучаемых объектов. Описательные же науки представляют собой перечень фактов об изучаемых ими объектах и процессах, не связанных между собой или связанных некоторыми качественными соотношениями, иногда — разрозненными количественными связями. Ученый считает, что развитие науки происходит по ряду параллельных русел, которые начинаются в разное время, но, раз начавшись, всегда продолжают. Начинается наука с целеустремленного накопления информации. Одновременно или почти одновременно начинается процесс ее упорядочения, классификация объектов. Оба эти русла находятся в постоянном взаимодействии. Третьим руслом в развитии науки является установление связей и качественных или количественных соотношений между объектами, осуществляемое эмпирическим путем. Эти три русла характеризуют описательный период развития науки, который для различных дисциплин имеет свою продолжительность. В связи с колоссальным разнообразием биологических объектов и вследствие их высокой сложности описательный период в биологии затянулся на большой срок. Переход в разряд

точных наук начинается с появления двух новых русел: попытки построения математических моделей изучаемых процессов и установления величин. Наступлению точного периода в развитии науки соответствует время, когда выбранные величины и математические модели достаточно полно и точно согласуются с фактами, накопленными в третьем русле, с которым два последних русла непрерывно связаны. В точный период развития новые соотношения и свойства объектов наука может устанавливать не только эмпирически, но и теоретически дедуктивным путем.

Современная биология в силу отмеченных выше обстоятельств, задержавших ее на описательном этапе, дифференцирована по объектам исследования на великое множество дисциплин. Одни из них на пути к точным наукам продвинулись достаточно далеко, другие, в лучшем случае, делают первые шаги, третьи занимают промежуточное положение. Характерной особенностью развития современной биологии как науки, задержавшейся на описательном этапе, является возможность использовать хорошо развитый в процессе становления точных наук математический аппарат, а также материальную базу математики в виде различного рода ЭВМ. Это создает предпосылки для быстрой математизации биологии. Кстати, биотехнология своим стремительным развитием также обязана уже сложившейся базе (микробиология, молекулярная биология, биохимия, генетика, культура клеток и тканей, химическая технология и др.), с которой она стартовала.

Наибольшего применения математические методы, прежде всего моделирование, находят в последних двух руслах, где описательная наука превращается в точную. Это вовсе не означает, что использование математики на описательной стадии ограничивается статобработкой и планированием экспериментов. Применение комбинаторного анализа, в частности, способно повысить объективность классификации в систематике,

наиболее старой и сугубо описательной области биологии. Однако это уже выходит за рамки нашей темы — математического моделирования биологических процессов.

Таким образом, стремление некоторых биологов, ссылаясь на специфику своей науки, проигнорировать математику является попыткой, хотя и неосознанной, затормозить развитие биологии, "законсервировать" ее на описательной стадии.

§2. Подобие, модель и моделирование

Подобие—это сходство. В соответствии с научной терминологией, под подобием подразумевают взаимоднозначное соответствие между двумя объектами с известными функциями перехода. Существуют различные виды подобия: точное и приближенное; полное и неполное; физическое, структурное, функциональное, математическое, динамическое, вероятностное, геометрическое. Вопросы подобия занимается теория подобия, которая является учением о методах научного обобщения эксперимента, потому что, как правило, одним из двух подобных объектов является модель, с помощью которой изучается протекание процессов в природе (втором объекте).

Простейшим случаем подобия является известное со школы геометрическое подобие. В подобных многоугольниках все углы одного равны всем углам другого, а соответствующие стороны (a_1, b_1, c_1, \dots и a_2, b_2, c_2, \dots) взаимно пропорциональны. Коэффициент пропорциональности называют константой (коэффициентом) подобия k_1 . Для треугольника

$$k_1 = \frac{a_1}{a_2} = \frac{b_1}{b_2} = \frac{c_1}{c_2} .$$

Причиной "похожести" фотографии на объект съемки является геометрическое подобие. Если объектив

фотоаппарата дает большие искажения, подобие, а с ним и "схожесть", нарушаются. Геометрически подобными являются местность и карта или план местности, масштаб которых является константой подобия. Специфически подобными фигурами являются технические детали и их чертежи, причем уже здесь проявляется факт неполноты подобия, ибо полное подобие—это тождество между моделью и натурой, их неразличимость. Действительно, в приведенных примерах геометрическое подобие соблюдается лишь в отношении очертаний объектов, спроецированных на плоскость.

Подобие может быть охарактеризовано также инвариантами подобия, которые также безразмерны и равны отношению каких-либо двух размеров одной фигуры, например, сторон рассмотренных ранее геометрически подобных треугольников

$$i_1 = \frac{a_1}{b_1} = \frac{a_2}{b_2} .$$

При рассмотрении подобия достаточно сложных процессов инварианты подобия получают путем преобразования дифференциальных уравнений, описывающих этот процесс. Такие инварианты представляют собой выражения, которые содержат комплекс величин, влияющих на протекание процесса, и называются критериями подобия. Они обычно носят фамилии авторов. Так, в гидродинамике используются критерии Эйлера, Фруда, Рейнольдса, для массообменных процессов — критерии Галилея, Архимеда, для теплообменных процессов — критерий Нуссельта и т.д. Широко используемый критерий Рейнольдса $Re = wd\rho/\mu$, где w — скорость потока; d — диаметр трубопровода; ρ — плотность движущейся по трубопроводу жидкости; μ — вязкость жидкости, позволяет расчетным путем для каждого конкретного случая предсказать характер течения жидкости. К примеру, течение жидкости по прямым гладким трубам при $Re < 2320$ будет ламинарным (струйчатым), при $Re > 10\ 000$ устойчиво турбулентным (пульси-

рующим), в диапазоне $Re = 2320-10\ 000$ - неустойчиво турбулентным (переходным от ламинарного к турбулентному). Турбулентное движение связано с большой затратой энергии, которая расходуется на интенсивное перемешивание жидкости в потоке, а это способствует лучшему массо- и теплообмену. В биологии приходится встречаться с такого рода процессами.

Геометрическое подобие позволяет работать с моделями, которые значительно меньше по размеру, чем натурные объекты, а это снижает потребную рабочую площадь, расходы на материалы и трудозатраты.

Использование моделей позволяет сэкономить и время эксперимента; это возможно при соблюдении временного подобия. В геометрически подобных системах сходственные частицы, двигаясь по геометрически подобным траекториям, проходят геометрически подобные пути за промежутки

времени (τ_1 и τ'_1 , τ_2 и τ'_2 , τ_3 и τ'_3 и т.д.), отношение которых, называемое константой временного подобия k_τ , является постоянной величиной

$$k_\tau = \frac{\tau_1}{\tau'_1} = \frac{\tau_2}{\tau'_2} = \frac{\tau_3}{\tau'_3} = \dots$$

В модели процессы протекают в k_τ раз быстрее, чем в натурном объекте. Это дает возможность за короткий срок исследовать явления, в реальном масштабе занимающие очень длительный отрезок времени (тысячи, миллионы лет). Если соблюдаются геометрическое и временное подобия, то будет соблюдаться и подобие скоростей, так как скорость является производной пути по времени.

Таким образом, с позиции теории подобия модель - это нечто, обладающее некоторыми

свойствами, общими с исследуемым натурным объектом, и однозначно связанное с ним через функции перехода. Соответственно, моделирование представляет собой исследование модели с последующим распространением полученных результатов на натуральный объект через функции перехода. Реальные объекты, с которыми приходится иметь дело исследователю, обладают бесчисленным количеством свойств. Невозможно создать модель, адекватно отражающую все свойства оригинала. Как отметил Н.М.Амосов, "самая точная модель - это копия", а вернее - сам оригинал, так как вряд ли можно изготовить абсолютно точную копию сложного объекта. Исследователя, как правило, интересует лишь одно или несколько свойств, поэтому остальные он не принимает во внимание, они как бы не существуют. Такой объект, наделенный ограниченным числом свойств, в природе не встречается, но с его помощью исследователь получает возможность детально исследовать оригинал по частям. Для достаточно полного изучения реального объекта создается целый ряд моделей, каждая из которых отражает лишь одно или несколько свойств. Сведения, полученные на разных моделях, затем объединяют.

§3. Классификация моделей

В основу любой классификации закладываются определенные критерии (признаки); в зависимости от этого один и тот же круг объектов или процессов может быть классифицирован по-разному. Единая непротиворечивая классификация моделей отсутствует. Наиболее приемлемой, на наш взгляд, является классификация, основанная на учете комплекса признаков (рис. I. I).

Прежде всего, модели по способу реализации подразделяют на материальные (реальные) и идеальные (знаковые). В основе работы реальных моделей лежат процессы, качественно сходные с протекающими в оригинале (натурные модели), или

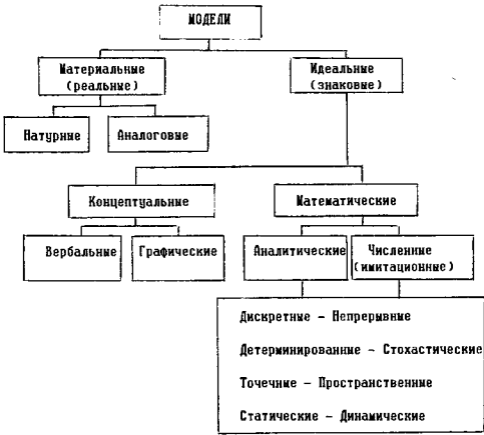


Рис. 1.1. Схема-классификация моделей (на основе кн.: В. Д. Федоров, Т. Г. Гильманов, Экология, М.: МГУ, 1980)

процессы иной физической природы, но описываемые сходными математическими формулами (аналоговые модели). Эти модели всегда имеют материальное воплощение. Идеальные модели представляют собой описание оригинала с помощью определенного набора символов и операций над ними.

Реальные модели, прежде всего натурные, широко распространены в науке и технике. Часто это уменьшенные копии технических устройств, на которых легко могут быть исследованы различные режимы работы. Реализация таких моделей обходится дешевле, чем оригинала. Экспериментируя, например, на модели проточного биохимического реактора, выполненной в линейном масштабе $1:10$, достаточно просто можно получить зависимость ряда параметров от скорости обновления содержимого реактора, интенсивности аэрации, температуры и т.д. Однако при переносе на оригинал данных, полученных в этих опытах, оказывается, что если соотношение линейных размеров модели и оригинала равно $1:10$, то соответствующие соотношения для поверхностей и объемов будут $1:100$ и $1:1000$, то есть константы линейного, поверхностного и объемного подобия сильно различаются. При этом часть параметров и процессов, протекающих в реакторе, связана с линейными размерами (например, градиенты концентраций), другие — с поверхностью (тепло- и массообмен), третьи — с объемом (обновление среды, производительность реактора). Справиться с возникшими трудностями помогает теория подобия. Благодаря использованию соответствующих критериев подобия данные, полученные в модельных опытах, могут быть распространены на работу оригинала. При исследовании биологических явлений в качестве моделей обычно используются хорошо изученные объекты: фаг лямбда, кишечная палочка, дрозофила, лабораторные мыши, крысы, лягушки, собаки, кролики, определенные культуры клеток и т.д. Объекты культивируют в регулируемых условиях *in vitro*, животных содержат при контролируемом

3-2928

режиме, используют фитотроны, климатикамеры, биотроны. Жизнь сообществ изучают в аквариумах, заповедниках, которые, по-сути, тоже являются моделями некогда естественно существовавших ареалов. К сожалению, здесь пока отсутствуют критерии подобия, аналогичные приведенным выше для физических процессов. Так, существуют нормы приема лекарств в расчете на 1 кг тела. В определенной мере оправданные для взрослых людей, у детей эти нормы уже несколько отличаются, а для животных они могут оказаться вовсе непригодными. Если ими руководствоваться, то дозой лекарства, нормальной для мыши, можно убить слона, поскольку интенсивность метаболизма и скорость выведения веществ из организма у него на несколько порядков ниже, чем у мыши. Следовательно, этот показатель не может быть использован в качестве константы подобия при распространении данных по воздействию химических веществ, полученных в опытах с модельным лабораторным животным, на крупное животное. Однако в отдельных случаях, в частности для характеристики биологического возраста организмов, по-видимому, можно в первом приближении использовать достаточно простые константы подобия. Так, если принять видовую продолжительность жизни (ВПЖ) человека за 100 лет, а лабораторной крысы - за 40 месяцев, то отношение этих величин, равное 30, можно считать константой временного подобия. Отношение календарного возраста человека и крысы к своей ВПЖ, являющееся инвариантой временного подобия, в первом приближении можно принять за безразмерную величину биологического возраста. Сопоставление продолжительности возрастных периодов для крысы (модель) и человека (оригинал), выполненное на основании литературных данных (см.: Биология старения. Л., Наука, 1982), выявило линейную связь между календарными возрастными моделями и оригинала, различную для неполовозрелых и взрослых организмов (рис. 1.2). Более адекватно

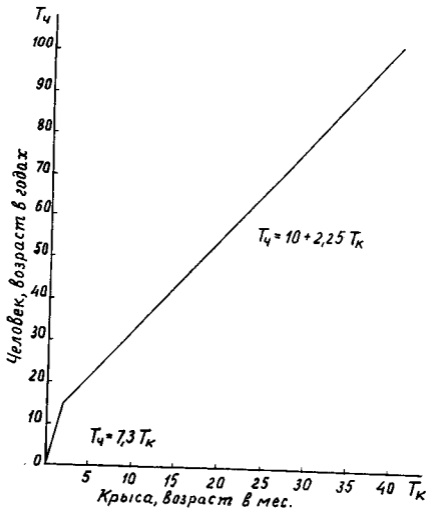


Рис. I.2. Связь между возрастом крысы ($T_к$) и человека ($T_ч$)

это соотношение можно установить путем определения биологического возраста паспортных животных и человека с помощью комплекса тестов. Поскольку оно изменяется с возрастом, выражение, эмпирически полученное для этого показателя и учитывающее возраст крысы (для пересчета на человека), можно будет рассматривать как интегральный возрастной критерий подобия. Такие критерии можно вывести и для отдельных систем и органов, что сделать проще, чем для интегрального критерия. Кстати, последний, например, можно рассчитать как среднее арифметическое из этих частных критериев подобия. Аналогично можно установить критерии подобия и для других биологических моделей.

В ряде случаев протекание сложных явлений экономичнее и эффективнее исследовать на моделях иной физической породы, чем оригинал. Это случай аналогового моделирования. Сущность его состоит в том, что в силу единства законов природы различные по физической сущности явления могут быть описаны с помощью системы однородных дифференциальных уравнений (свойство изоморфизма дифференциальных уравнений). Математический изоморфизм различных физических систем позволяет исследовать одни системы с помощью других. Большое распространение получили электрические модели тепловых, массообменных, гидродинамических процессов. В физиологии, в частности, с помощью таких моделей изучают работу отдельного нейрона и нейронных сетей.

Специфическим видом реальных моделей являются аналоговые вычислительные машины (АВМ). "Решение математических и инженерных задач на АВМ, — как считает А.С. Урмаев, — сводится к эксперименту с некоторой физической системой, которая сознательно построена таким образом, что ее математическое описание одинаково с задачей, подлежащей решению. В этом смысле решение задач на АВМ называют моделированием, а саму аналоговую вычислительную машину называют

моделью". Возможность создания таких моделей определяется сходством математического описания явлений, различных по своей физической сущности". Характерным для этого вида моделирования является то, что на АВМ -осуществляется моделирование аналитических математических моделей, их исследование, решение. В этом отношении модель, собранная из операционных блоков АВМ, специфическими техническими средствами выражает математическую модель, то есть является моделью модели. Это лишний раз свидетельствует о трудности создания непротиворечивой классификации моделей. АВМ можно рассматривать и как один из видов реальных (аналоговых) моделей, и как средство для анализа и решения аналитических математических моделей, которые являются связующим звеном между исследуемым оригиналом и АВМ-моделью, своего рода критерием подобия.

Таким образом, материальные модели имеют вещественное воплощение, и работа на них представляет собой эксперимент со всеми присущими ему особенностями. Формулы, если и применяются, то, как правило, не являются принадлежностью модели, а выполняют вспомогательную роль по переводу данных, полученных в модельных опытах, на оригинал.

Идеальные модели не требуют вещественного воплощения. В основе подразделения их на концептуальные и математические лежат степень наглядности, содержательность, возможности анализа и другие признаки. Концептуальные модели обладают высокой наглядностью, гибкостью, универсальностью, однако им присущи известная статичность, неоднозначность интерпретации и некоторые другие недостатки. Эти модели являются более формализованным вариантом традиционного описания изучаемых явлений. Концептуальные модели делят на вербальные (словесные) и графические. Вербальные модели представляют собой четкое словесное описание явления в терминах соответствующей науки, отражающее существенные

связи между взаимодействующими элементами системы. В графических моделях, которые обычно изображают в виде схем, таблиц, блок-схем и прочего иллюстративного материала, линиями, стрелками обозначается связь между взаимодействующими элементами системы, благодаря чему графические модели обладают высокой наглядностью.

Математические модели менее наглядны, чем концептуальные, однако они отражают строго количественно взаимоотношения между величинами, характеризующими моделируемое явление. В том случае, если связь между величинами выражена в форме уравнения или системы уравнений, имеет место аналитическая модель, важным достоинством которой является возможность анализа ее с помощью принятых в математике способов. Если же такие уравнения создать не удастся, но явление может быть описано количественно с помощью определенного алгоритма вычислений, модель будет называться численной, или имитационной. Анализ ее осуществляется по иным правилам, отличным от таковых для аналитических моделей. В настоящее время для анализа математических моделей часто используются численные методы, технически реализуемые на цифровых ЭВМ. В этом случае процедуры анализа аналитических и численных моделей сближаются. Более того, нередко аналитические уравнения (трансцендентные, многие дифференциальные, интегральные и др.) не имеют алгебраического решения. В этом случае исследователь вынужден использовать численные методы как единственно возможные. Такого рода анализ математических моделей на цифровой ЭВМ стал специфической процедурой, внешне напоминающей исследование с использованием материальных (реальных) моделей. Поэтому исследование математических моделей на ЭВМ называют порой машинным экспериментом. Однако моделирование с использованием как цифровых, так и аналоговых вычислительных машин принципиально отличается

от экспериментов с материальными моделями. В первом случае исследуется идеальная математическая конструкция, во втором — реальная, вещественная модель.

Как аналитические, так и численные модели могут быть дискретными и непрерывными, детерминированными и стохастическими, точечными и пространственными, статическими и динамическими. Если исследуемый показатель изменяется скачкообразно, то математическая модель, включающая такой показатель, будет дискретной; если же показатель изменяется плавно, модель будет непрерывной. Например, численность популяции клеток или животных во времени изменяется дискретно, а масса популяции — плавно, отсюда математическая модель, отражающая временную динамику численности популяции, будет дискретной, а изменение массы во времени — непрерывной. Математические уравнения для этих случаев различаются между собой. Если процесс абсолютно точно предсказуем, модель будет детерминированной, а если предсказуем с определенной, не 100%-й вероятностью, модель будет стохастической. Так, если бы клеточная популяция делилась синхронно и через строго постоянный промежуток времени, модель была бы детерминированной. Однако в силу различных причин этот промежуток времени не является строго постоянным, поэтому и динамика численности популяции может быть получена на модели с определенной степенью точности, с определенной вероятностью. С увеличением численности популяции предсказуемость стохастической модели возрастает, она приближается к детерминированной. Всякое явление протекает во времени и пространстве. Если пространственное распределение объектов системы не рассматривается, а определяющим фактором является, к примеру, только время, то модель называется точечной или моделью с сосредоточенными значениями. Например, временная зависимость численности популяции на определенной террито-

рии без учета характера распределения особей по этой территории (обитание в гнездах, норах, муравейниках и т.д.) — точечная модель. Если же учитывается пространственное положение элементов системы, создается модель с распределенными значениями. Модель, учитывающая только взаимосвязь между элементами системы, называется статической. Если же она отражает характер изменения параметров системы во времени, то модель называется динамической.

Описанные четыре альтернативных подразделения аналитических и численных моделей не являются взаимоисключающими, они являются четырьмя характеристиками одной модели. Например, аналитическая модель может одновременно быть дискретной, детерминированной, точечной и динамической.

В рассмотренном ряду моделей от натурной до аналитической наблюдается присущий эволюции процесса познания, логике развития науки и исследования конкретного явления постепенный отрыв от реального объекта, оригинала и перемещение в сторону абстрактных, идеальных моделей, наиболее совершенной из которых является аналитическая, причем отдельные виды моделей в этом ряду являются этапами на пути углубляющегося процесса познания.

§4. Математические модели, методология их построения и анализа

Учитывая многообразие форм, трудно надеяться на строгое, непротиворечивое определение математической модели, которое одновременно отражало бы общие свойства и глубинную сущность математического моделирования. В качестве примера приведу лишь одно из определений, данное академиком В.М. Глушковым с соавторами: "Математическая модель в общем смысле является множеством символических математических объектов и отношений между ними. Математическая модель будет воспроизводить выбранные стороны биоло-

гической ситуации, если будут установлены правила соответствия, связывающие специфические биологические объекты и отношения с определенными математическими объектами и отношениями". В этой формулировке верно отражена внешняя сторона процесса моделирования, но не говорится о той глубинной сути, связующей многообразие реально протекающих процессов с их математическими образами, не дается ответ на вопросы, как и почему формальные процедуры с математическими символами дают правильное отражение действительности. Протекающее по еще не выясненным законам в сознании человека "внутреннее" моделирование находит свое внешнее выражение и, по-видимому, дальнейшее развитие в трудовой, прежде всего творческой деятельности, где различного рода модели играют существеннейшую роль.

Истинная наука начинается с создания элементарных моделей, из которых затем создаются более сложные модели. Элементарная модель — это нечто, обладающее свойствами, которые согласуясь с наблюдаемой реальностью мы ему приписываем, это носитель определенных свойств. В математике такими элементарными моделями явились понятия точки, линии, плоскости, объема, числа и другие, причем смена моделей может привести к революции в науке (переход от евклидовой геометрии к неевклидовой, от физики Ньютона к физике Эйнштейна и т.д.). Характерным для математических моделей является их безразмерность, абстрактность, полная оторванность от физических проявлений свойств, присущих конкретным объектам. Все математические величины являются неизменными, и это их свойство придает универсальность математическим моделям, позволяет одни и те же формулы использовать для описания самых разных конкретных явлений. Безразмерность математических величин есть проявление еще непознанной глубинной сущности единства различных явлений, верно подмеченной математикой. Ма

тематический стиль мышления, правильно отражая действительность, позволил снять ограничения, свойственные "внутреннему" моделированию. Чувственно не воспринимаемые представления о бесконечности пространства и времени, исчезающе малых величинах, многомерном (свыше 4 измерений) пространстве, космологические теории находят логическое выражение на языке математики.

Физика материализовала свои модели, появились материальная точка, точечный заряд, точечный источник света, твердое тело, идеальные газы и жидкости, электромагнитное, магнитное, гравитационное поля, квантовая система и т.д. Свои модели имеет химия. Биология как наука о процессах более высокого уровня, в которые органически входят физические и химические явления, успешно использует уже существующие модели этих наук. "Организм, — по словам Ф.Энгельса, — есть, несомненно, *высшее единство, связывающее в себе в одно целое механику, физику и химию*, так что эту троицу нельзя больше разделить". Поэтому биологические науки несомненно должны иметь и свои специфические модели, отличные от физических, химических и прочих. Чем богаче набор элементарных моделей, тем больше возможностей для математизации науки. Наиболее богаты в этом отношении дисциплины физического цикла, откуда неудивительно высокий уровень развития теоретической физики и, в большой мере как следствие этого, внушительный практический результат. Среди биологических дисциплин математическое моделирование наиболее глубоко укоренилось в тех областях, где используются элементарные модели физики, химии (кинетика ферментативных реакций; биофизика, возникшая на стыке наук) или созданы свои (генетика, экология). Любая математическая модель отражает лишь какую-то одну сторону сложного биологического явления. Для достаточно полного его описания используется набор таких "однобоких" моделей. И несмотря на это, математические

модели не в состоянии точно, в деталях описать конкретные биологические процессы с присущей им индивидуальностью.

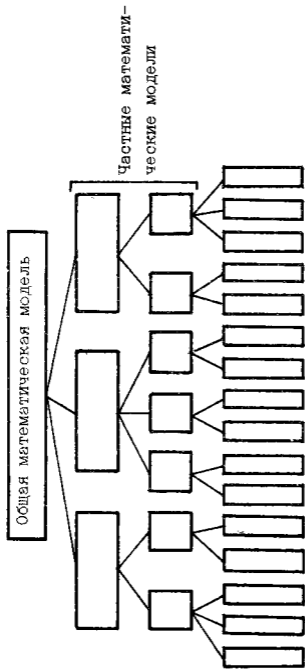
С учетом подразделения биосистем по сложности и соподчиненности на уровни организации (молекулярный, субклеточный, клеточный, тканевый, органный, организменный, популяционный) и среди математических моделей устанавливается определенная иерархия. А.А.Дородницын выделяет общую математическую модель, частные модели и модели конкретных явлений, причем в развитии науки процесс построения моделей, как правило, идет от нижнего уровня к верхнему (см.рис.1.3.).

Об иерархии, в частности, говорят и авторы книги "Принципы построения моделей" П.С.Краснощек-ков и А.А.Петров, которые являются противниками того, чтобы давать определения таким фундаментальным понятиям, как модель, система, принцип и т.д. Для них "и вся теоретическая физика - модель вполне конкретной реальности, и классическая механика, часть физики - модель определенной совокупности процессов и явлений физической реальности, и уравнения сплошной среды - модель движения жидкости, и математическое описание конкретной задачи, например, задачи определения подъемной силы крыла, - тоже модель"

На основании каких данных и как строить математическую модель?

Процесс создания математической модели, по сути, есть краткое повторение истории познавательной деятельности человека. Прежде чем начать построение модели, необходимо определиться в вопросе о ее назначении. Если модель будет служить прикладным целям, когда важно удобство пользования и не существенна биологическая интерпретация устанавливаемой зависимости, идут от фактов к модели. Так, в аллометрических исследованиях соотношение размера части тела (y) и размера организма в целом (x) часто удается весьма точно описать уравнением

$$y = bx^a,$$



Математические модели конкретных явлений

Рис. 1.3. Схема иерархии математических моделей.

где b и a — эмпирические коэффициенты, характерные для конкретного вида. Для нахождения b и a на группе биологических объектов производится замер сопряженных значений x и y , которые откладываются на плоскости в системе логарифмических координат $\lg x - \lg y$. Через полученные точки проводят прямую линию

$$\lg y = a \lg x + \lg b,$$

отсекающую от оси координат отрезок $\lg b$. Тангенс угла наклона прямой к оси абсцисс численно равен a . Коэффициенты a и b можно найти, не делая геометрического построения, с помощью известного из биометрии способа наименьших квадратов К. Гаусса.

Если же целью моделирования является более глубокое проникновение в сущность биологических процессов, построение математической модели начинается с анализа этой сущности, а факторы играют лишь вспомогательную роль, в частности используются для проверки адекватности модели. Применительно к этой ситуации и будем рассматривать порядок построения модели.

Первым этапом является постановка задачи, когда точно определяется, какие зависимости и для каких биологических объектов необходимо отразить в модели; выбираются критерии, характеризующие исследуемые свойства объектов; устанавливается предварительный набор необходимых элементарных моделей. Этот этап является ответственным и важным для выполнения всех последующих, поэтому для проработки его желательно привлечь математиков.

На втором этапе очерчивают границу и осуществляют первичную структуризацию изучаемой системы. В структуру включают наиболее существенные биологические объекты и факторы внешней среды, определяющие поведение системы. Всю отобранную совокупность объектов моделирования подразделяют на две группы: принадлежащие исследуемой биологической системе и входящие в состав внешней среды. Среди объектов

первой группы устанавливают иерархическую соподчиненность, во второй группе сложные факторы внешней среды разделяют на компоненты с указанием связи между ними.

Третий этап — составление модели, представляет трудно регламентируемый творческий процесс, ядро всей работы. Чтобы выразить с помощью языка математики связи, существующие внутри системы между элементами и между системой и окружающей средой, необходимо иметь определенный минимум добытых путем наблюдений и экспериментов сведений о предмете моделирования, хотя, справедливости ради, нужно отметить, что не всегда так обстоит дело. Пример тому — общая теория относительности, подтвержденная фактами уже после своего создания. Основное требование к экспериментальному материалу, необходимому для построения модели, — не многочисленность фактов, а их фундаментальность. П.С.Краснощеков и А.А.Петров считают, "что для построения моделей реальности объем экспериментального материала, по-видимому, сам по себе не имеет принципиального значения. Весь "дополнительный" экспериментальный материал, в лучшем случае, может быть использован для проверки возникшей теории, в худшем случае — оказаться бесполезным."

Осмыслив отобранные фундаментальные факторы, необходимо дать четкое словесное описание изучаемого явления с указанием взаимосвязи между входящими в него элементами, то есть составить вербальную модель. Параллельно можно построить графическую модель, например, в виде блок-схемы. Она особенно необходима при моделировании процессов регулирования. При составлении модели явления путем предварительного анализа доли, вносимой каждым блоком в изменение исследуемых параметров, в первом приближении с целью упрощения модели отбрасывают те блоки, влияние которых менее существенно. В этой связи академик А.А.Самарский отмечает: "Исследователь постоянно находится между Сциллой усложненности

и Харибдой недостоверности. С одной стороны, построенная им модель должна быть достаточно простой в математическом отношении, чтобы ее можно было подробно исследовать имеющимися средствами. С другой стороны, в результате всех упрощений она не должна утратить и "рациональное зерно", существо проблемы".

После этого необходимо приступить к выражению количественных соотношений между блоками, причем здесь возможны разные ситуации. Если для каждого блока имеются элементарные модели, выраженные в аналитической форме, то и все сложное моделируемое явление может быть описано также аналитически в виде связанной совокупности моделей блоков. Примером тому являются кинетические уравнения параллельно или последовательно протекающих химических реакций, роста численности смешанных популяций микроорганизмов в проточном реакторе. Это наиболее оптимальный вариант как для последующего математического анализа, так и для понимания сути протекающего процесса. Такие случаи, в силу ограниченного набора элементарных моделей, в биологии сейчас не очень часты. Другая ситуация — когда описать исследуемое явление аналитическими уравнениями не представляется возможным. Это характерно для сложных, еще не достаточно изученных и формализованных процессов, например в экологии, демографии. Модель в этом случае будет численной (имитационной), а само моделирование представляет набор процедур с табличными (матричными) данными.

Имитационные модели — дискретные, для их моделирования на ЭВМ часто можно найти алгоритм и составить программу. Дискретность в таких моделях нередко искусственная, полученная путем упорядочения непрерывно изменяющихся по неисследованному еще сложному закону параметров в интервальные ряды, как это, например, делается при построении вариационных рядов для мерных признаков в биометрии. Отсюда, как следствие,

меньшая точность имитационных моделей. Промежуточный вариант представлен сочетанием аналитических и имитационных блоков. В.М.Глушков с соавторами рассматривают имитационное моделирование как универсальное, "склеивающее" средство, которое соединяет в единое целое блоки — модели, поддающиеся аналитическому описанию, в таких комбинированных системах.

Математическое уравнение представляет собой совокупность безразмерных величин, связанных между собой знаками математических операций. Когда это уравнение (или система уравнений) становится моделью конкретного явления, то величины и символы операций приобретают конкретное содержание. Величины, в зависимости от того, какие параметры ими выражаются, могут быть непрерывными или дискретными, в частности принимающими целочисленные значения. Абсолютно непрерывных параметров не бывает, все объекты в нашем мире квантованные, но если величина этого "кванта" ничтожно мала по сравнению с величиной параметра, то дискретностью пренебрегают. Например, минимальное изменение количества вещества равно массе его молекулы, но поскольку реальные массы веществ, с которыми человек имеет в большинстве случаев дело, на много порядков выше массы одной молекулы, считают что этот параметр изменяется непрерывно. Если же речь идет о количестве завершённых органических образований, например, о количестве животных, растений, микроорганизмов, то используют дискретные целочисленные величины. Для оценки качественных показателей, не поддающихся количественной оценке (с помощью меры или счёта), используют балльную систему. Качественные параметры, оцениваемые по двухбалльной системе, называют булевыми. Систему баллов в этом случае обычно представляют цифры "1" и "0", означающие, соответственно, наступление или ненаступление какого-либо события. Все эти моменты обычно особо оговариваются, так как в самом

математическом уравнении непрерывность или дискретность величин не отражена, есть только символы величин.

Используя математические операции для составления модели конкретного, например биологического явления, необходимо представлять, какие биологические процессы они могут моделировать. Так, сложение и вычитание моделируют количественные приращения или убыль однородных объектов: со школы мы помним, что к столам стулья прибавлять нельзя. Однако к биологическим процессам это правило применяется с достаточной степенью условности. Трудно найти в природе два абсолютно одинаковых объекта, даже две молекулы одного вещества различаются, например кинетической энергией. Сложные объекты, в частности организмы, в математических моделях могут суммироваться и вычитаться, хотя между ними часто наблюдаются различия по возрасту, массе, физиологическому состоянию и т.д. Это один из источников некоторой приближенности при работе с дискретными величинами. Умножение часто используется в случае равномерного распределения параметра в пространстве и (или) времени, например для нахождения количества света постоянной интенсивности, падающего на определенную поверхность листа в течение какого-то отрезка времени; количества вещества в растворе, занимающем определенный объем; количества равномерно распределенных организмов на данной территории или в данном водоеме. Деление в приведенных случаях может быть использовано для нахождения величины концентрации или интенсивности этого равномерно распределенного параметра. Если параметр изменяется в пространстве или во времени, то для получения суммарной характеристики используют операцию интегрирования, а для нахождения градиента или мгновенной скорости изменения параметра — дифференцирование. Возведение в квадрат обычно связано с переходом от линейного параметра к поверхно-

стному, а возведение в куб - к объемному. Экспоненциальная зависимость (сложные проценты) используется для моделирования каскадных процессов, когда образующиеся структуры порождают себе подобных, например в случае с нелимитированным ростом микроорганизмов. Логарифмирование в таких моделях производится для нахождения величины параметра, характеризующего интенсивность протекания экспоненциального процесса. Сложные математические модели включают в различных сочетаниях рассмотренные выше и другие операции.

Построенные аналитические модели могут быть представлены в виде обыкновенных алгебраических, дифференциальных, интегральных, интегродифференциальных, интегральных разностных, детерминированно-стохастических и других уравнений или их сочетаний.

Следующим этапом, ответственным и часто не менее сложным, чем построение модели, является ее решение и анализ. Если модель получена в виде обыкновенного алгебраического уравнения, то к ней применяют известные из вузовского курса методы анализа (нахождение: экстремумов; предела, к которому стремится асимптотическая функция; диапазона варьирования параметра, в котором функция имеет биологический смысл; корней уравнения и т.д.). Для большей наглядности полученной зависимости она может быть представлена в графической форме. Если модель представлена в виде системы обычных алгебраических уравнений, то число уравнений должно быть равно количеству неизвестных параметров. Методы решения таких систем в математике описаны. Дифференциальные, интегральные, интегродифференциальные уравнения необходимо решить, превратив их тем самым в обыкновенные алгебраические уравнения, способы анализа которых известны. Однако, чаще всего, решить эти уравнения, т.е. превратить их в алгебраические не удастся. В таком случае применяют численные методы анализа, используют ЭВМ.

Решение имитационных моделей осуществляют численным методом: отправляются от начальных значений параметров, которые предполагаются известными, и, задаваясь определенным шагом времени, последовательно по установленному алгоритму определяют новые значения параметров.

Целью решения математических моделей является, прежде всего, проверка их соответствия действительности, оригиналу. Если между результатами, полученными расчетным путем и в опыте, в исследуемом диапазоне изменений параметров наблюдается небольшое расхождение, которым можно пренебречь, считают, что модель адекватна оригиналу. Если же расхождение велико, производят корректирование модели, затем вновь решение, и так до тех пор, пока не будет получено удовлетворительное соответствие моделируемому явлению.

В результате анализа такой выверенной модели получают информацию о протекании исследуемого явления во времени, характере зависимости его параметров от внешних факторов, устойчивости, регулируемости, наиболее эффективных способах воздействия на процесс и т.д. Таким образом, методами математического анализа модели решают чисто биологические задачи, без дополнительных экспериментов получают новую информацию, делают общебиологические выводы. Более того, математические модели и их анализ позволяют исследовать системы в ретроспективе (например, промоделировать альтернативные варианты ушедшей в прошлое эволюции) или "проиграть" ситуации, которые в эксперименте недопустимы (последствия ядерной войны, влияние снижения рождаемости и повышения смертности на численность населения).

ХИМИЧЕСКАЯ КИНЕТИКА**§ I. Модели химических явлений.
Закон действующих масс**

Ф.Энгельс, которому принадлежит первая научная классификация форм движения материи, как известно, выделил, в порядке усложнения, механическую, физическую, химическую, биологическую и социальную формы. Из известных нам в Солнечной системе небесных тел, где имеются все эти пять форм движения, в настоящее время с уверенностью можно назвать лишь нашу планету. Любопытно, что они появились на Земле неодновременно, а возникали последовательно, по ходу эволюции планеты. Вначале было механическое перемещение по космической траектории газопылевого облака, его гравитационное концентрирование, формирование планет. Сжатие и процесс радиоактивного распада элементов привели к разогреву планет, плавлению слагающих их пород. Солнце также сжалось до своей теперешней величины, стало ярким, светящимся, испускающим потоки радиации. Поверхность Земли имела не только высокую температуру, но и была зоной интенсивного воздействия таких физических факторов, как разного рода корпускулярные потоки и электромагнитные излучения в диапазоне от гамма лучей до оптических. Высокая энергетическая насыщенность физических процессов на поверхности Земли препятствовала протеканию разнообразных химических реакций, так как приводила к разрушению сложных молекул. После снижения температуры и образования водной оболочки создались условия для химического взаимодействия атомов и молекул, затем зарождения и развития жизни, появления социальных структур. Каждая из форм движения материи, раз возникнув на Земле, не исчезала и функциониро-

вание такой сложной системы, как биологическая, объединяет в себе взаимодействие всех форм движения, включая зачатки социальной.

По вопросу возникновения жизни на Земле существуют разные точки зрения. Согласно одной из них, жизнь была занесена на нашу планету из космоса, сторонники другой утверждают, что жизнь возникла на Земле и прошла долгий путь развития от сложных химических образований до современных организмов. Ф.Энгельс писал, что "химия подводит к органической жизни, и она продвинулась достаточно далеко вперед, чтобы гарантировать нам, что она одна объяснит нам диалектический переход к организму". Отвергая редукционизм, признавая несводимость более сложных форм движения к простым и в то же время учитывая общность фундаментальных принципов строения материи для всех ее структурных уровней, небезынтересно сделать попытку с помощью математических моделей проанализировать принципиальную возможность перехода от химической формы движения к биологической в ходе эволюции нашей планеты. Это одна из причин включения в монографию материала по химической кинетике. Вторая причина - протекание в организме ферментативных реакций, третья - историческая преемственность между химической и ферментативной кинетикой как родственными науками.

Прежде чем приступить к анализу специфических моделей кинетики, рассмотрим элементарные модели химических явлений (объектов и процессов), на основании которых создаются более сложные теоретические конструкции. В результате гениальных предвидений ученых глубокой древности и строгих исследований, выполненных в относительно недавнее время, было установлено, что все вещества состоят из атомов и молекул. Атом - это минимальная "порция" вещества, проявляющая свойства конкретного химического элемента, а молекула - это единичный экземпляр конструкции, состоящий из определен-

ным образом связанных между собой атомов и обладающий свойствами этого вещества. Пол-атома, полмолекулы вещества не существует, атомы и молекулы неделимы, в том смысле, что при делении на части становятся носителями уже иных свойств. Понятия атома и молекулы — это важнейшие химические модели, которые постоянно уточняются и обогащаются. Атомы и в большей степени молекулы являются носителями различных свойств вещества: физических, химических, и даже биологических. Важнейшим химическим свойством является способность атомов при образовании молекулы объединяться в строго определенных соотношениях. Это свойство связано с представлением о валентности элементов. Доказано, что атомы в молекулах имеют определенное пространственное расположение, а молекулы — определенную форму. Молекулы образуются из атомов в результате химических реакций. Последние по характеру взаимодействия подразделяют на реакции соединения, разложения, обмена, замещения и изомеризации. Взаимодействие элементов только в определенных количественных соотношениях, зависящих от валентностей, позволило с помощью символов записывать молекулы в виде химических формул, а в реакции — в виде химических уравнений. Эти формулы и уравнения представляют собой концептуальные модели химических объектов (молекул) и процессов (реакций).

Любое химическое образование как всякая система обладает устойчивостью. Чтобы эту систему изменить, т.е. осуществить химическую реакцию, нужно разрушить устойчивость, после чего система перейдет в новое устойчивое состояние. Мерой химической устойчивости атомов и молекул является энергия активации (см. рис. 2.1), и химическое превращение молекул возможно в том случае, если их свободная энергия превышает энергию активации, то есть молекулы в состоянии преодолеть энергетический барьер устойчивости. В любой атомно-молекуляр-

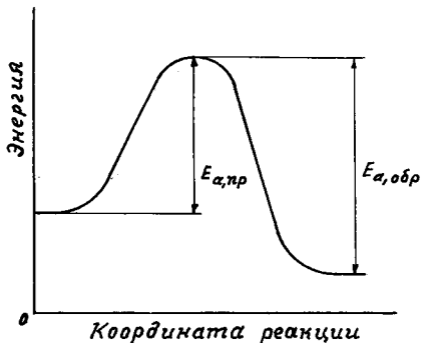


Рис.2.1. Изменение энергии реагирующей системы при протекании химической реакции. Энергия активации прямой реакции ниже энергии активации обратной реакции ($E_{a,пр} < E_{a,обр}$)

ной системе, находящейся при температуре, отличной от абсолютного нуля, все ее составные части находятся в непрекращающемся тепловом движении. Характер этого движения (поступательное, колебательное, вращательное) зависит от агрегатного состояния вещества, а общая энергия всех видов движения зависит от температуры. В результате взаимного столкновения частицы обмениваются энергией, и в атомно-молекулярной системе статистически устанавливается динамическое равновесие в соотношении частиц с разными значениями энергии. Для молекул идеального газа оно характеризуется распределением Максвелла-Больцмана (см. рис. 2.2), из которого следует, что для каждой температуры имеется своя доля "активных" молекул, способных преодолеть энергетический барьер; с ростом температуры эта доля увеличивается. Кинетическая энергия отдельных "активных" молекул в результате их столкновений реализуется в форме химического превращения.

Все эти свойства, часто отраженные в форме законов, позволяют составить вербальную химическую модель молекулы, в соответствии с которой последнюю можно рассматривать как частицу, которая имеет определенную массу, размер, форму (конформацию), находится в непрерывном хаотическом движении, обладает потенциальной возможностью вступить в химическое взаимодействие с другими молекулами в количественных соотношениях, определяемых валентностью; масса, размер, конформация, химические (и физические) свойства зависят от ее элементарного состава и взаимного расположения элементов в молекуле. Упрощенную вербальную модель химической реакции можно дать в следующей формулировке. Химическая реакция — это вероятностный процесс превращения молекул, протекающий в определяемых валентностью количественных соотношениях и реализуемый в результате столкновения молекул при условии, когда их

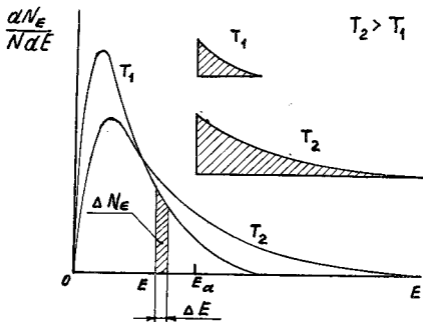


Рис.2.2. Распределение молекул ($\frac{dN_E}{N dE}$) по энергиям (E) при различных температурах (T). С увеличением температуры от T_1 до T_2 число молекул, превысивших энергию активации E_α , растёт (площади заштрихованных фигур над графиками). Число молекул ΔN_E , имеющих энергию в интервале от E до $E + \Delta E$, на графике выражается площадью заштрихованного столбца, общее число молекул N — всей площадью под кривой распределения

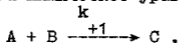
кинетическая энергия превышает энергию активации.

Химическая реакция — это сложный кванто-во-механический процесс, и исследовать можно разные его свойства, в частности энергетику, конформационные изменения молекул. Химическая кинетика, на примере которой мы рассмотрим порядок составления и анализа математических моделей на самом начальном, молекулярном уровне, изучает закономерности протекания химических процессов во времени. Важными параметрами, характеризующими протекание реакции, являются концентрации исходных веществ и продуктов реакции, а также мгновенные скорости реакции. В связи с этим возникает вопрос о единицах, в которых нужно измерять эти параметры. Существует большое количество единиц, применяемых для выражения концентрации вещества, из них наиболее приемлемой по своей сути, определяемой законом Авогадро, является молярная концентрация. При одинаковой молярной концентрации в равных объемах разных веществ содержится одинаковое количество молекул. Для оценки скорости химической реакции также существует целый набор единиц. В кинетике обычно используют для этой цели скорость изменения концентрации вещества за единицу времени, что позволяет исключить из рассмотрения величину реакционного объема. Поскольку единица концентрации уже определена, то размерностью скорости является отношение моль/

(л.мин), сокращенно М/мин или $M \text{ мин}^{-1}$. В качестве вещества, по которому определяется скорость реакции, можно брать любого из участников реакции (продукт, исходные вещества).

Исходя из теории столкновений, с позиции формальной кинетики, т.е. без детального анализа механизма химических реакций, рассмотрим подходы к составлению уравнения скорости реакции. Остановимся на случае, когда в

результате соударения молекул А и В (для математической модели, в силу ее универсальности, не обязательно указывать конкретные названия молекул) образуется молекула С. В принятых символах химическое уравнение записывается в форме



где стрелка указывает направление реакции, а k — константа скорости реакции (коэффициент пропорциональности).

При заданной температуре в реакционном объеме среди молекул А и В имеется определенная доля "активных", при взаимном столкновении которых возможно образование молекул С. Эта доля одинакова для А и В, так как распределение Максвелла-Больцмана не зависит от массы молекул. Для того чтобы произошла реакция, дополнительно нужна определенная взаимная ориентация "активных" молекул А и В в момент соударения, причем доля соударений с такой благоприятной ориентацией при данной температуре также величина постоянная. Обозначив кон-

центрации "активных" молекул через $[A^*]$ и $[B^*]$ и не учитывая "неактивные" молекулы, получаем ситуацию напоминающую случай с извлечением шаров из урны, часто рассматриваемый в теории вероятностей. Если уподобить столкновение двух молекул извлечению двух шаров из урны, то вероятности столкновений можно рассчитать по формуле

$$\left(\frac{[A^*]}{[A^*] + [B^*]} + \frac{[B^*]}{[A^*] + [B^*]} \right)^2 = (k[A^*] + k[B^*])^2 = k^2 ([A^*] + [B^*])^2 = k^2 ([A^*]^2 + 2[A^*][B^*] + [B^*]^2), \quad (2.1)$$

где $k = 1/([A^*] + [B^*])$. Учитывая постоянную

долю "активных" молекул, среднюю частоту столкновения молекул, неизменную при данной температуре и давлении, из (2.1) можно сделать вывод, что вероятности столкновений молекул А с А, А с В и В с В за любой отрезок времени и, соответственно, частоты этих столкно-

вений соотносятся как выражения $[A^*]^2 / 2[A^*] \cdot$

$[B^*] / [B^*]^2$. Столкновения A^* с A^* и B^* с B^* новых молекул не дают, а в результате столкно-

новения A^* и B^* образуется молекула С. Учитывая еще одну константу, отражающую долю благопри-

ятных ориентаций A^* и B^* при соударении, и объединяя все эти константы в величине константы скорости реакции k_{+1} , можно окончательно запи-

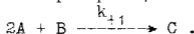
сать, что скорость реакции

$$v_{+1} = k[A^*][B^*] = k_{+1}[A][B] . \quad (2.2)$$

Таким образом, из теории столкновений, рассматривающей образование продукта С как результат случайного столкновения "активных"

молекул A^* и B^* с благоприятной ориентацией, в конечном счете следует, что скорость образования С прямо пропорциональна произведению концентраций $[A]$ и $[B]$. Прямая зависимость скорости реакции от концентраций $[A]$ и $[B]$ очевидна, но ведь можно было бы эту очевидность удовлетворить и в иной форме, однако использование биномиального уравнения свидетельствует о том, что в выражении скорости реакции нужно брать именно произведение концентраций реагирующих веществ.

Рассмотрим реакцию вида



Используя аналогию с извлечением шаров из урны, которую мы применяли в предыдущем случае, и учитывая, что в этой реакции имеет место трехкратное испытание (молекула С есть результат объединения трех молекул: $A + A + B$), для распределения вероятностей запишем формулу

$$\left(\frac{[A^*]}{[A^*] + [B^*]} + \frac{[B^*]}{[A^*] + [B^*]} \right)^3 = (p + q)^3 =$$

$$= p^3 + 3p^2q + 3pq^2 + q^3, \quad (2.3)$$

где p и q — соответственно доли молекул A^* и B^* в реакционном объеме.

Рассматриваемой реакции соответствует член

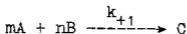
$3p^2q$, когда 2 молекулы A^* (им соответствует p^2) объединяются с одной молекулой B^* (ей соответствует q), а коэффициент 3 отражает число вариантов, различающихся последовательностью

соединения молекул A^* и B^* во времени: $A^* + A^* + B^*$; $A^* + B^* + A^*$; $B^* + A^* + A^*$. Учитывая

пропорциональность $[A^*]$ и $[B^*]$ концентрациям $[A]$ и $[B]$, можно заключить, что

$$v_{+1} = k_{+1} [A]^2 [B]. \quad (2.4)$$

Изменение коэффициента при A в уравнении химической реакции вызвало соответствующее изменение в показателе степени при концентрации $[A]$ в уравнении скорости химической реакции. Это свидетельствует о наличии вполне конкретной связи между химическим и математическим уравнениями. Рассмотрев для надежности еще несколько вариантов химических реакций и проанализировав их, можно прийти к заключению, что химической реакции вида



соответствует скорость

$$v_{+1} = k_{+1} [A]^m [B]^n. \quad (2.5)$$

К такому выводу пришли в конце прошлого века норвежские химики К. Гульдберг и П. Вааге, которые назвали его законом действующих масс. Закон утверждает, что скорость химической реакции прямо пропорциональна произведению концентраций реагирующих веществ, взятых в степенях, равных стехиометрическим коэффициентам при соответствующих веществах в уравнении реакции.

Таким образом, уравнение химической реакции и уравнение скорости реакции — это две разные модели одного химического процесса, выражающие его разные свойства. Уравнение химической реакции является концептуальной моделью, отражающей материальный баланс реакции; фактор времени в него не входит. Уравнение скорости реакции является аналитической моделью, включающей в себя фактор времени.

Если продолжить классификацию, то это непрерывная, детерминированная (хотя и основанная на теории вероятностей, но число молекул в исследуемом объеме астрономически велико), точечная, динамическая математическая модель. Она использует часть информации, заключенной в первой модели (число участников реакции, стехиометрические коэффициенты). Конкретные значения молярных концентраций задаются самим исследователем. Неопределенной остается константа скорости реакции, которая вносит в уравнение размерность времени, делает модель динамической. В принципе, используя математические модели физических процессов,

значение константы грубо ориентировочно можно рассчитать, однако его обычно находят экспериментально. Исходя из принятых размерностей концентрации и скорости реакции, в каждом конкретном случае можно определить ее размерность. Для этого пользуются анализом размерностей, согласно которому не только значения величин, стоящих в уравнении слева и справа от знака равенства, после вычисления должны быть равны, но и итоговые выражения размерности должны быть одинаковыми. Для размерностей обязательны те же математические операции, которые проводятся над величинами. Поскольку слева в уравнении скорости реакции стоит размерность М/мин, а справа — концентрации в степенях, различных для разных реакций, то, как отсюда следует, размерность константы скорости реакции будет также неодинаковой.

Математическая модель скорости химической реакции не только "однобока", так как позволяет анализировать лишь кинетические параметры, но и достаточно приближенна. Действительно, закон действующих масс был выведен для реакций, протекающих в газе; между тем, большинство интересующих исследователей, в том числе биологов, реакций протекает в жидких средах. В растворах молекулы расположены значительно ближе друг к другу, чем в газах. Кроме того, необходимо учитывать наличие молекул растворителя, часто не принимающих участия в реакции. Все это приводит к тому, что число столкновений молекул при переходе от газа к раствору возрастает приблизительно в 1000 раз. Молекулы растворителя могут взаимодействовать с исходными молекулами, что оказывает влияние на скорость реакции. Да и структура растворителя, в частности воды, оказалась не такой простой, как ранее предполагали. Поэтому не естественно сомнение в правомерности при

менения закона действующих масс и выводимых на его основе математических моделей для описания реакций в растворах. С другой стороны, в растворе, как и в газе, молекулы находятся в непрерывном хаотическом движении, о чем, в частности, свидетельствует броуновское движение. Молекулы жидкости сходным образом распределяются по значениям скоростей движения и свободных энергий. Благодаря этому оказалось возможным применить закон действующих масс к реакциям в растворах, а влияние всех особенностей протекания реакций в растворах количественно оценить через коэффициент скорости реакции. В основу рассматриваемых моделей скоростей химических реакций положена теория столкновений. Наряду с ней существует теория активного комплекса (переходного состояния). Элементарная химическая реакция — сложный процесс, детальный анализ которого невозможен без привлечения квантово-механических понятий и уравнений. Эти подходы не отменяют друг друга, как физика Эйнштейна не отменяет механику Ньютона. Они дополняют друг друга, позволяют более глубоко понять изучаемое явление. Для наших задач достаточной основой является теория столкновений.

§2. Простые химические реакции в замкнутых системах

Установив общий принцип построения математических моделей кинетики химических реакций с использованием закона действующих масс, рассмотрим ряд характерных примеров. Вначале остановимся на реакциях, протекающих в замкнутых системах, когда отсутствует материальный обмен с окружающей средой. В реакционный объем в начале процесса вводится определенное количество исходных веществ, которые претерпевают химическое превращение, но в ходе реакции ничего в

этот объем не вводится и ничего из него не выводится. Простыми условно будем называть такие химические реакции, в уравнении которых имеется две части, соединенных знаком равенства (одной или двумя стрелками). Сюда относятся реакции первого, второго и третьего порядков. Условность этого названия объясняется тем, что большинство простых реакций, в свою очередь, состоят из ряда элементарных реакций.

Односторонние реакции первого порядка

Односторонние реакции протекают в одном направлении. К реакциям первого порядка относятся

реакции изомеризации и разложения $A \xrightarrow{k_{+1}} B$

или $A \xrightarrow{k_{+1}} B + C$, в общем виде $A \xrightarrow{k_{+1}} P$ (продукт).

Молекулярный механизм реакций первого порядка не так прост, как это выглядит в приведенных уравнениях. В действительности он включает ряд взаимосвязанных стадий, и уравнение для скорости реакции получается достаточно сложным. Однако применительно к уравнению скорости

$$v_{+1} = k_{+1} [A] \quad (2.6)$$

можно дать упрощенную концептуальную модель, согласно которой молекулы A в процессе хаотического движения обмениваются своей кинетической энергией. В результате этого происходит перераспределение энергии между молекулами, причем создается пул молекул, имеющих после соударения колебательную энергию, превышающую величину энергии активации, то есть достаточную для разрыва связи или осуществления процесса изомеризации. Доля таких возбужденных молекул A при постоянной температуре раствора постоянна, а число их прямо пропорционально концентрации $[A]$. Следовательно, и скорость химичес-

кой реакции будет прямо пропорциональна концентрации молекул А.

Для этого случая зависимость скорости реакции от концентрации А линейная (см. рис. 2.3). Чтобы установить, как будет изменяться концентрация исходного вещества А (или, соответственно, продукта Р) в замкнутой системе с течением времени, то есть чтобы дать полное кинетическое описание реакции, представим уравнение скорости в дифференциальной форме

$$v_{+1} = \frac{d[P]}{dt} = - \frac{d[A]}{dt} = k_{+1}[A], \quad (2.7)$$

по исходному веществу

$$\frac{d[A]}{dt} = - k_{+1}[A] \quad (2.8)$$

Решим уравнение (2.8), разделив переменные и проинтегрировав его с учетом начального условия: $t=0$, $[A] = [A_0]$

$$\int_{[A_0]}^{[A]} \frac{d[A]}{[A]} = -k_{+1} \int_0^t dt ;$$
$$\ln[A] = \ln[A_0] - k_{+1} t, \quad (2.9)$$

или в виде десятичных логарифмов

$$\lg[A] = \lg[A_0] - 0,434 k_{+1} t. \quad (2.10)$$

Удобна и другая логарифмическая форма записи кинетического уравнения

$$\ln \frac{[A_0]}{[A]} = k_{+1} t, \text{ или } 2,303 \lg \frac{[A_0]}{[A]} = k_{+1} t. \quad (2.11)$$

После потенцирования логарифмического уравнения (потенцирование - нахождение числа по логарифму, то есть действие, обратное логарифмированию) получаем экспоненциальную форму кине-

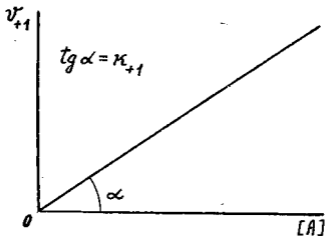


Рис.2.3. Зависимость скорости односторонней реакции первого порядка от концентрации исходного вещества А

тического уравнения

$$\frac{[A_0]}{[A]} = e^{k_{+1}t}, \text{ или } [A] = [A_0]e^{-k_{+1}t}. \quad (2.12)$$

Концентрация продукта

$$[P] = [A_0] - [A] = [A_0](1 - e^{-k_{+1}t}). \quad (2.13)$$

Чтобы не писать уравнение "в два этажа", часто используют следующую форму выражения экспоненциальной зависимости

$$[A] = [A_0]\exp(-k_{+1}t),$$

или $[A] = [A_0]/\exp k_{+1}t. \quad (2.14)$

Кинетические уравнения, записанные в логарифмической или экспоненциальной форме, являются решениями исходного дифференциального уравнения.

Следующим этапом является анализ полученных алгебраических выражений. На графике (рис. 2.4), построенном в полулогарифмических координатах, зависимости (2.9) и (2.10) изображены в виде прямых линий. Такая форма представления материала удобна для проверки полученных экспериментальных данных на соответствие уравнению первого порядка. Если экспериментальные точки располагаются вдоль прямой, то имеет место химическая реакция первого порядка. По углу наклона графика можно определить значение константы скорости реакции k_{+1} . Можно ее и вы-

числить по формуле

$$k_{+1} = \frac{2.303}{t} \lg \frac{[A_0]}{[A]}. \quad (2.15)$$

Для реакции первого порядка характерной величиной является время полупревращения $\tau_{1/2}$, за которое концентрация исходного вещества снижается наполовину. Это время еще называют, по аналогии с радиоактивным распадом, периодом полураспада. Приняв $t = \tau_{1/2}$, $[A] = 0.5 [A_0]$,

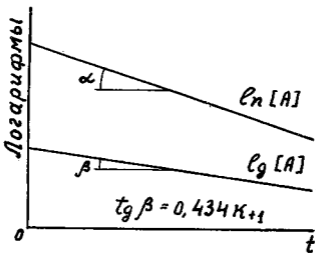


Рис.2.4. Изменение концентрации исходного вещества А в ходе односторонней реакции первого порядка. Зависимость выражена в полулогарифмических осях

Находим

$$\tau_{1/2} = \frac{-\ln 2}{k_{+1}} = \frac{-2,303 \lg 2}{k_{+1}} = \frac{0,693}{k_{+1}}. \quad (2.16)$$

Таким образом, для реакции первого порядка время полупревращения не зависит от исходной концентрации вещества и является постоянной величиной.

Экспоненциальное уравнение (2.14) на графике, соответственно, представлено экспонентой (см. рис. 2.5), которую легко построить, зная значение $\tau_{1/2}$. Сходство в написании уравнений для убыли количества исходного вещества в химической реакции первого порядка и при радиоактивном распаде свидетельствует об изоморфности этих уравнений.

Изменение абсолютной скорости снижения концентрации вещества А во времени

$$\frac{d[A]}{dt} = -k_{+1}[A] = -k_{+1}[A_0]e^{-k_{+1}t}. \quad (2.17)$$

если ее брать без учета знака, происходит по убывающей экспоненте; как и концентрация [А] эта скорость при бесконечном увеличении времени стремится к нулю. Начальное значение скорости определяется величиной [А₀].

Каков смысл коэффициента скорости реакции? Из уравнения (2.8)

$$k_{+1} = -\frac{d[A]}{[A]dt}. \quad (2.18)$$

Таким образом, коэффициент скорости реакции численно равен относительной скорости изменения концентрации вещества А, то есть говорит о том, какая доля молекул А распадается в единицу времени. Этим объясняется и его размерность

мин⁻¹, в которую не входит концентрация. Доля эта для данной реакции постоянна. С периодом полупревращения коэффициент k_{+1} связан гипер-

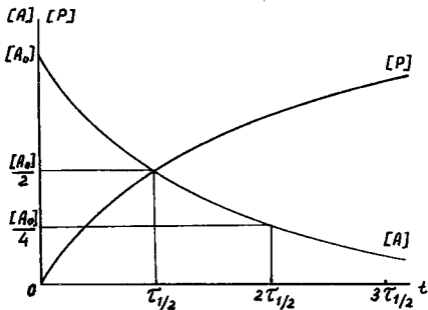


Рис.2.5. Изменение концентрации исходного вещества А и продукта Р в ходе односторонней реакции первого порядка

большеской (обратной) зависимостью

$$k_{+1} \tau_{1/2} = 0,693. \quad (2.19)$$

По графику (рис.2.6), зная одну из этих величин, легко найти значение другой. Таким образом, если абсолютная скорость изменения концентрации вещества А зависит от времени протекания реакции, то относительная скорость от времени реакции не зависит, ее значение определяется лишь видом химической реакции и некоторыми условиями ее протекания, в частности температурой.

Поскольку в замкнутой системе в любой момент времени $[A] + [P] = [A_0]$, то кривая возрастания концентрации продукта Р является зеркальным отражением кривой уменьшения концентрации вещества А (рис.2.5). График изменения $[P]$ во времени асимптотически приближается к значению $[A_0]$. В связи с тем, что $d[P]/dt = -d[A]/dt$, графики изменения абсолютной скорости для концентраций $[A]$ и $[P]$ являются зеркальным отражением друг друга (см.рис.2.7). Относительная скорость возрастания концентрации

продукта

$$\frac{d[P]}{[P]dt} = \frac{k_{+1} [A_0] e^{-k_{+1} t}}{[A_0] (1 - e^{-k_{+1} t})} \quad (2.20)$$

После несложных преобразований относительная скорость образования продукта

$$\frac{d[P]}{[P]dt} = \frac{k_{+1}}{e^{-k_{+1} t} - 1} \quad (2.21)$$

Она не зависит от исходной концентрации вещества А, в начальный момент (при $t = 0$) бесконечно велика, при увеличении времени стремится к нулю (см.рис.2.8). Ее график можно построить по эмпирическим данным, взяв любую исходную кон-

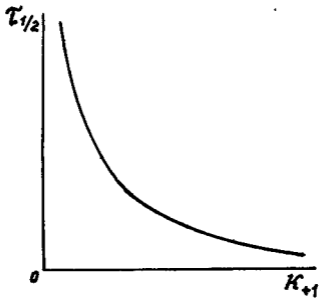


Рис.2.6. Связь между периодом полупревращения и коэффициентом скорости односторонней реакции первого порядка

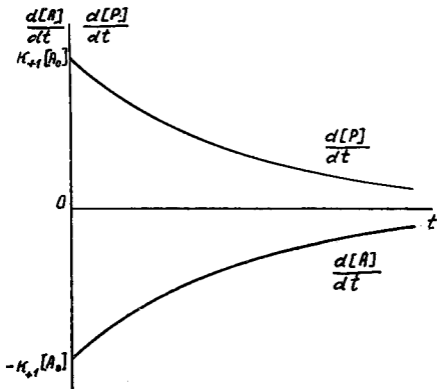


Рис.2.7. Изменение абсолютной скорости односторонней реакции первого порядка во времени

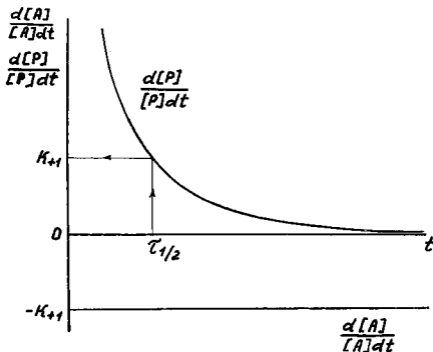


Рис.2.8. Изменение относительной скорости односторонней реакции первого порядка во времени

центрацию $[A_0]$, при этом всегда будет получать-
 ся одна и та же кривая. Определив в реакцион-
 ной смеси концентрации молекул А и Р, легко
 рассчитать время, прошедшее с начала реакции,
 когда $[A]$ была равна $[A_0]$, а $[P_0]$ - нулю. Для
 этого можно использовать различные уравнения, в
 частности

$$t = \frac{2,303}{k_{+1}} \lg \frac{[A_0]}{[A]} = \frac{2,303}{k_{+1}} \lg \frac{[A] + [P]}{[A]}, \quad (2.22)$$

однако предварительно нужно найти (или знать)
 значение k_{+1} .

Поскольку в реакционной смеси молекулы А
 постепенно превращаются в продукт Р, время жиз-
 ни молекул А разное. Несложно доказать, что
 среднее время жизни молекул А в замкнутой
 системе от начала реакции до ее завершения
 (при $t \rightarrow \infty$) равно площади под кривой $[A] - t$,
 деленной на исходную концентрацию $[A_0]$ (см.
 рис. 2.9). Аналитически среднее время жизни мо-
 лекулы А можно определить по формуле

$$\bar{T}_A = \frac{\int_0^{\infty} [A_0] e^{-k_{+1}t} dt}{[A_0]} = \int_0^{\infty} e^{-k_{+1}t} dt = \frac{1}{k_{+1}}. \quad (2.23)$$

Следовательно, среднее время жизни молекул А в
 замкнутой системе не зависит от их исходной
 концентрации. Сопоставив полученное выражение
 (2.23) с ранее полученным значением времени
 полупревращения (2.16), находим соотношение меж-
 ду \bar{T}_A и $\tau_{1/2}$ для односторонней реакции первого
 порядка, протекающей в замкнутом объеме

$$\bar{T}_A = \tau_{1/2} / 0,693. \quad (2.24)$$

Это значит, что если бы все молекулы А вдруг
 превратились через время \bar{T}_A в продукт Р, то
 суммарное время жизни молекул в такой гипотети-

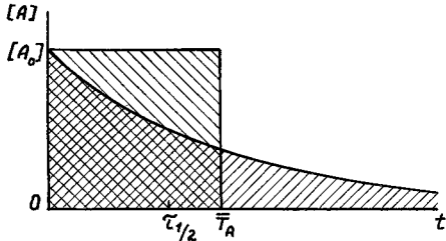


Рис. 2.9. Период полупревращения и среднее время жизни молекул исходного вещества А в односторонней реакции первого порядка

ческой системе $T_A[A_0]$ оказалось бы равным суммарному времени жизни молекул в реальной системе

$$\int_0^{\infty} [A_0] e^{-k_{+1}t} dt \quad (\text{см. рис. 2.9}).$$

На примере с односторонней химической реакцией первого порядка мы последовательно проделали все операции математического моделирования: создание концептуальной модели реакции; построение математической модели в форме дифференциального уравнения; решение его и получение алгебраического уравнения; математический анализ алгебраического уравнения. Очень простая вербальная модель, основанная на представлениях молекулярно-кинетической теории в сочетании с элементарными моделями химии, превратилась в математическую модель. Анализ этой модели проводился "на кончике пера", только методами математики, однако выводы сделаны химические, и не только теоретического плана, но и методические, указывающие, как в эксперименте определить те или иные параметры химической системы.

Обратимые реакции первого порядка

Переход молекул в процессе химической реакции из одного устойчивого состояния в другое связан с преодолением энергетического барьера. Энергия активации расходуется на образование неустойчивого промежуточного состояния, называемого активированным комплексом. В результате протекания реакции свободная энергия молекул может уменьшиться (экзергоническая реакция), увеличиться (эндергоническая реакция) или остаться неизменной (см. рис. 2.10). Поскольку энергетический барьер разделяет два устойчивых состояния системы, нет принципиального препят-

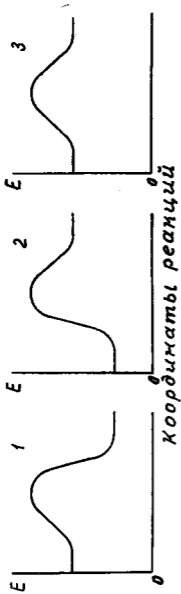
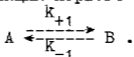


Рис.2.10. Изменение свободной энергии E химической системы в ходе экзергонической (1), эндергонической (2) и протекающей с сохранением исходного уровня (3) реакции

ствия для протекания химических реакций в обоих направлениях—как в прямом, так и в обратном. Реакция идет преимущественно в одном направлении (является односторонней) в тех случаях, когда образующийся продукт практически выводится из реакции (выделяется в виде газа, выпадает в труднорастворимый осадок, слабо диссоциирует, используется сразу же в другой реакции и т.д.) или если значения энергий активации прямой и обратной реакций по величине сильно различаются между собой: реакция будет идти с большей скоростью в том направлении, для которого энергия активации ниже.

Обратимые реакции первого порядка протекают по уравнению



Для того чтобы определить концентрации молекул А и В в замкнутой системе, необходимо учитывать одновременное протекание прямой и обратной реакции. При этом нужно руководствоваться принципом независимости реакций, согласно которому при одновременном протекании в системе нескольких реакций скорость каждой из них прямо пропорциональна концентрации реагирующих веществ и не зависит от других реакций. Поскольку как прямая, так и обратная реакция являются реакциями первого порядка, то в соответствии с их химическим уравнением и законом действующих масс

$$v_{+1} = k_{+1}[A]; \quad v_{-1} = k_{-1}[B]. \quad (2.25)$$

В начальный момент ($t = 0$) концентрации $[A] = [A_0]$, $[B] = [B_0]$. Обозначив через x величину, на которую изменятся исходные концентрации $[A_0]$ и $[B_0]$ через отрезок времени t , запишем уравнение скорости реакции

$$\frac{dx}{dt} = v_{+1} - v_{-1} = k_{+1}([A_0] - x) - k_{-1}([B_0] + x) =$$

$$= k_{+1}[A_0] - k_{-1}[B_0] - (k_{+1} + k_{-1})x. \quad (2.26)$$

Разделим в нем переменные

$$\frac{dx}{k_{+1}[A_0] - k_{-1}[B_0] - (k_{+1} + k_{-1})x} = dt. \quad (2.27)$$

Обозначим знаменатель в левой части уравнения через u . Тогда $du = -(k_{+1} + k_{-1})dx$, откуда

$$dx = -\frac{du}{k_{+1} + k_{-1}}.$$

Подставляем новые переменные в исходное уравнение и интегрируем его

$$\begin{aligned} & -\frac{1}{k_{+1} + k_{-1}} \int \frac{du}{u} = \int dt \\ & -\frac{1}{k_{+1} + k_{-1}} \ln \left\{ k_{+1}[A_0] - k_{-1}[B_0] - (k_{+1} + k_{-1})x \right\} \Big|_0^x = t \\ & \ln \frac{k_{+1}[A_0] - k_{-1}[B_0] - (k_{+1} + k_{-1})x}{k_{+1}[A_0] - k_{-1}[B_0]} = -(k_{+1} + k_{-1})t \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} k_{+1}[A_0] - k_{-1}[B_0] - (k_{+1} + k_{-1})x &= (k_{+1}[A_0] - k_{-1}[B_0])e^{-(k_{+1} + k_{-1})t}, \quad \text{откуда} \\ k_{-1}[B_0]e^{-(k_{+1} + k_{-1})t} & \end{aligned}$$

$$x = \frac{k_{+1}[A_0] - k_{-1}[B_0]}{k_{+1} + k_{-1}} \left[1 - e^{-(k_{+1} + k_{-1})t} \right]. \quad (2.28)$$

Учитывая, что константа равновесия $K = k_{+1}/k_{-1}$, после деления числителя и знаменателя на k_{-1} получим

$$x = \frac{K[A_0] - [B_0]}{K + 1} \left[1 - e^{-(k_{+1} + k_{-1})t} \right]. \quad (2.29)$$

Концентрация реагирующих веществ

$$\begin{aligned}
 [A] &= [A_0] - x = [A_0] - \frac{K[A_0] - [B_0]}{K+1} \cdot \\
 \cdot \left(1 - e^{-(k_{+1} + k_{-1})t} \right) &= \frac{[A_0] + [B_0]}{K+1} + \\
 + \frac{K[A_0] - [B_0]}{K+1} e^{-(k_{+1} + k_{-1})t} & \quad (2.30) \\
 [B] &= [B_0] + x = [B_0] + \frac{K[A_0] - [B_0]}{K+1} \cdot
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \cdot \left(1 - e^{-(k_{+1} + k_{-1})t} \right) &= \frac{K}{K+1} ([A_0] + [B_0]) - \\
 - \frac{K[A_0] - [B_0]}{K+1} e^{-(k_{+1} + k_{-1})t} & \quad (2.31)
 \end{aligned}$$

Естественно, в любой момент времени $[A] + [B] = [A_0] + [B_0]$.

Из анализа полученных уравнений следует, что с течением времени скорость изменения концентраций А и В убывает и в пределе становится равной нулю. Состояние, к которому стремится при этом система, называется равновесным. Концентрации молекул А и В в равновесном состоянии находим из (2.30 и 2.31), принимая $t = \infty$. Их называют равновесными концентрациями, а для обозначения над названием молекулы ставят знак " ~ " (тильда)

$$\tilde{[A]} = \frac{[A_0] + [B_0]}{K+1}; \quad \tilde{[B]} = \frac{K}{K+1} ([A_0] + [B_0]). \quad (2.32)$$

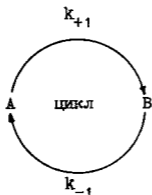
В состоянии равновесия, которое является динамическим, $dx/dt = v_{+1} - v_{-1} = 0$, то есть $v_{+1} = v_{-1}$.

Отсюда $k_{+1} [\tilde{A}] = k_{-1} [\tilde{B}]$, а константа равновесия

$$K = \frac{k_{+1}}{k_{-1}} = \frac{[\tilde{B}]}{[\tilde{A}]} \quad (2.33)$$

На графике (рис.2.II) концентрации А и В асимптотически приближаются к своим равновесным значениям.

Обратимую реакцию первого порядка можно рассматривать как цикл химического взаимопревращения молекул А и В



Поскольку в любой момент времени $v_{+1} = k_{+1} [A]$; $v_{-1} = k_{-1} [B]$, среднее время жизни молекул

$$\tau_A = \frac{[A]}{v_{+1}} = \frac{1}{k_{+1}}; \quad \tau_B = \frac{[B]}{v_{-1}} = \frac{1}{k_{-1}} \quad (2.34)$$

Полное время цикла, в течение которого молекула А через состояние молекулы В вновь станет молекулой А

$$\tau = \tau_A + \tau_B = \frac{k_{-1} + k_{+1}}{k_{-1} k_{+1}} \quad (2.35)$$

Оно не зависит от концентрации молекул и от состояния системы (равновесного или неравновесного).

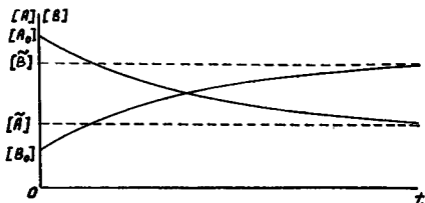
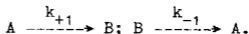


Рис. 2. II. Изменение концентрации участников обратимой реакции первого порядка, протекающей в замкнутых условиях

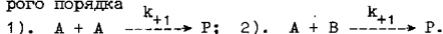
При анализе полученного решения математической модели кинетики обратимой реакции первого порядка принцип независимости реакций проявился, в частности, в том, что как и в односторонней реакции концентрации обоих видов молекул асимптотически приближаются к состоянию равновесия, а среднее время жизни молекул каждого вида такое же, как для случая односторонней реакции



Коэффициенты скоростей реакций выражают относительную скорость обновления молекул своих популяций.

Односторонние реакции второго порядка

К реакциям второго порядка относятся реакции соединения, обмена и замещения. В образовании продуктов реакции P принимают участие две молекулы. Эти молекулы могут быть одинаковыми или разными, отсюда два варианта реакций второго порядка



Для первого варианта скорость реакции

$$v_{+1} = -d[A]/dt = k_{+1}[A]^2. \quad (2.36)$$

Её зависимость от концентрации A квадратическая. Изменение концентрации во времени (рис. 2.12) находим путем решения дифференциального уравнения

$$\frac{d[A]}{dt} = -k_{+1}[A]^2; \quad \int_{[A_0]}^{[A]} \frac{-d[A]}{[A]^2} = -k_{+1} \int_0^t dt;$$

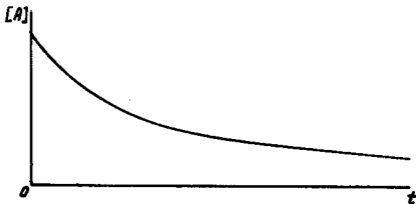


Рис. 2.12. Кинетическая кривая для односторонней реакции вида $A + A \longrightarrow P$

$$-\frac{1}{[A]} \frac{d[A]}{dt} = -k_{+1}t; \quad \frac{1}{[A]} = \frac{1}{[A_0]} + k_{+1}t;$$

$$[A] = \frac{[A_0]}{1 + [A_0]k_{+1}t}. \quad (2.37)$$

Период полупревращения молекул А находят из уравнения (2.37), подставив в него значения $t = \tau_{1/2}$, $[A] = 0,5[A_0]$

$$\tau_{1/2} = \frac{1}{k_{+1}[A_0]}. \quad (2.38)$$

Таким образом, как это ни парадоксально, величина периода полупревращения обратно пропорциональна начальной концентрации молекул А, то есть чем больше молекул в реакционном объеме, тем быстрее их количество убудет наполовину.

Для второго варианта

$$v_{+1} = -d[A]/dt = -d[B]/dt = k_{+1}[A][B]. \quad (2.39)$$

Дифференциальное уравнение составляют исходя из того, что в момент времени t концентрации молекул А и В снизятся на одну величину x , то есть станут $[A] = [A_0] - x$, $[B] = [B_0] - x$.

Тогда скорость реакции

$$v_{+1} = dx/dt = k_{+1}([A_0] - x)([B_0] - x). \quad (2.40)$$

Произведем разделение переменных и проинтегрируем уравнение

$$\frac{1}{k_{+1}} \int_0^x \frac{dx}{([A_0] - x)([B_0] - x)} = \int_0^t dt. \quad (2.41)$$

Представим выражение, стоящее под знаком левого интеграла, в виде суммы

$$([\bar{A}_0] - \bar{x})([B_0] - \bar{x}) = \frac{a}{[A_0] - \bar{x}} + \frac{b}{[B_0] - \bar{x}} \quad (2.42)$$

Приведем к общему знаменателю записанное тождество и найдем значения величин a и b

$$a([B_0] - x) + b([A_0] - x) = 1$$

$$a[B_0] + b[A_0] - x(a + b) = 1.$$

Это тождество будет справедливо, если $a + b = 0$, то есть $a = -b$, и $a[B_0] + b[A_0] = 1$. Подставив в последнее равенство значение $a = -b$, найдём

$$b = \frac{1}{[A_0] - [B_0]}, \text{ соответственно } a = -\frac{1}{[A_0] - [B_0]}.$$

Запишем в уравнении (2.41) левую часть в виде суммы двух интегралов

$$[\bar{A}_0]^{-1} - [\bar{B}_0]^{-1} \left[-\int_0^x \frac{dx}{[A_0] - \bar{x}} + \int_0^x \frac{dx}{[B_0] - \bar{x}} \right] = k_{+1} \int_0^t dt$$

$$[\bar{A}_0]^{-1} - [\bar{B}_0]^{-1} \left\{ \ln([A_0] - x) \Big|_0^x - \ln([B_0] - x) \Big|_0^x \right\} = k_{+1} t$$

$$k_{+1} ([A_0] - [B_0]) t = \ln \frac{[B_0]([A_0] - x)}{[A_0]([B_0] - \bar{x})} \quad (2.43)$$

Заменив в этом уравнении x на выражение $[A_0] - [A]$, получим

$$k_{+1} ([A_0] - [B_0]) t = \ln \frac{[B_0][A]}{[A_0]([B_0] - [A_0] + [A])} \quad (2.44)$$

После потенцирования

$$[A_0]([B_0] - [A_0] + [A]) e^{k_{+1} ([A_0] - [B_0]) t} = [B_0][A]$$

$$[A_0] ([B_0] - [A_0]) e^{k_{+1}([A_0] - [B_0])t} =$$

$$[A] \left([B_0] - [A_0] e^{k_{+1}([A_0] - [B_0])t} \right),$$

откуда

$$[A] = \frac{[A_0]([B_0] - [A_0])e^{k_{+1}([A_0] - [B_0])t}}{[B_0] - [A_0]e^{k_{+1}([A_0] - [B_0])t}}.$$

После деления числителя и знаменателя на

$$e^{k_{+1}([A_0] - [B_0])t}$$

$$[A] = \frac{[A_0]([B_0] - [A_0])}{[B_0]e^{k_{+1}([B_0] - [A_0])t} - [A_0]}. \quad (2.45)$$

Аналогично, заменив в (2.43) x на выражение $[B_0] - [B]$, получим после преобразования уравнение для нахождения $[B]$, хотя, учитывая, что молекулы А и В участвуют в реакции "на равных", это уравнение можно получить непосредственно из (2.45), поменяв в нем местами символы "В" и "А"

$$[B] = \frac{[B_0]([A_0] - [B_0])}{[A_0]e^{k_{+1}([A_0] - [B_0])t} - [B_0]}. \quad (2.46)$$

Таким образом, и в этом случае при $t \rightarrow \infty$ концентрации молекул А и В (рис. 2.13) будут асимптотически приближаться к пределам: [В] к нулю, [А] к оставшейся не израсходованной концентрации $[A_0] - [B_0]$. По аналогии, в частном случае при $[A_0] = [B_0]$ концентрации молекул А и В должны в пределе стремиться к нулю. Однако эту динамику установить с помощью уравнений (2.45) и (2.46) не представляется возможным, так как в них числитель и знаменатель постоянно равны нулю, то есть имеет место неопределенность вида 0/0. Это связано с тем, что в исходном уравнении

$$\frac{1}{k_{+1}} \int_0^x \frac{dx}{([A_0] - x)([B_0] - x)} = \int_0^t dt$$

при $[A_0] = [B_0]$ подынтегральная функция имеет другой вид, и уравнение решают по другой формуле

$$\frac{1}{k_{+1}} \int_0^x \frac{dx}{([A_0] - x)^2} = \int_0^t dt.$$

Обозначим $u = [A_0] - x$, $dx = -du$, тогда

$$- \frac{1}{k_{+1}} \int \frac{du}{u^2} = \int dt,$$

откуда

$$\frac{1}{[A_0] - x} \Big|_0^x = k_{+1} t.$$

Заменив x на выражение $[A_0] - [A]$, получим

$$[A] = \frac{[A_0]}{1 + [A_0] k_{+1} t}. \quad (2.47)$$

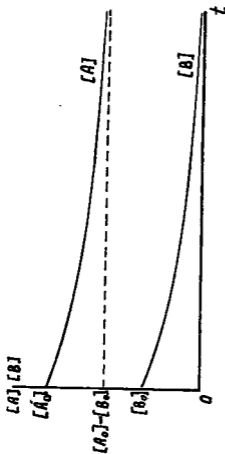


Рис. 2.13. Кинетические кривые для односторонней реакции вида $A + B \rightarrow P$

$$[B] = \frac{[B_0]}{1 + [B_0]k_{+1}t} \quad (2.48)$$

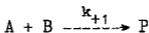
при этом $[A] = [B]$. Таким образом, в зависимости от начальных условий (соотношений исходных концентраций молекул А и В) кинетика одной и той же химической реакции описывается разными уравнениями (экспоненциальным или гиперболическим).

Увеличение концентрации продукта в процессе протекания односторонней химической реакции второго порядка можно найти, введя коэффициент $Y_{P/S}$, показывающий, сколько молей продукта Р образуется из I моля субстрата S (вещества А или В). В этом случае

$$[P] = Y_{P/A} ([A_0] - [A])$$

$$\text{или } [P] = Y_{P/B} ([B_0] - [B]). \quad (2.49)$$

Значения коэффициентов $Y_{P/A}$ и $Y_{P/B}$ определяют из уравнения химической реакции. Так, для уравнения



коэффициенты $Y_{P/A}$ и $Y_{P/B}$ равны I.

Период полупревращения $\tau_{1/2}$ находим из уравнения (2.43) при условии для молекул А :

$$[B_0] > [A_0], \quad t = \tau_{1/2}, \quad x = 0,5[A_0]$$

$$\tau_{1/2}^A = \frac{\ln \frac{0,5[B_0]}{[B_0] - 0,5[A_0]}}{k_{+1}([A_0] - [B_0])} =$$

$$= \frac{0,693 + \ln(1 - 0,5[A_0]/[B_0])}{k_{+1}([B_0] - [A_0])}. \quad (2.50)$$

Аналогично, поменяв местами символы "А" и "В", находим $\tau_{1/2}^B$ при условии $[A_0] > [B_0]$.

При большом избытке молекул В, то есть при $[B_0] \gg [A_0]$

$$\tau_{1/2}^A \approx \frac{0,693}{k_{+1}[B_0]}$$

(сравни с периодом полупревращения в односторонней реакции первого порядка).

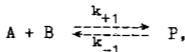
Используя уравнение (2.43), эмпирическим путем можно найти значение константы скорости реакции

$$k_{+1} = \frac{1}{([A_0] - [B_0])t} \ln \frac{[B_0]([A_0] - x)}{[A_0]([B_0] - x)} =$$

$$= \frac{2,303}{([A_0] - [B_0])t} \lg \frac{[B_0]([A_0] - x)}{[A_0]([B_0] - x)}. \quad (2.51)$$

Обратимые реакции второго порядка

Существует несколько вариантов такого рода реакций, так как название им дается по высшему порядку хотя бы одной из реакций. Рассмотрим вариант



для которого скорости прямой и обратной реакций выглядят соответственно

$$v_{+1} = k_{+1}[A][B]; \quad v_{-1} = k_{-1}[P].$$

Обозначив, как и прежде, убыль концентрации молекул А и В и прирост молекул Р к моменту времени t через x , а также принимая за начальные концентрации их значения $[A_0]$, $[B_0]$ и $[P_0]$, исходя из принципа независимости прямой и обратной реакций, запишем уравнение скорости

$$dx/dt = k_{+1}([A_0] - x)([B_0] - x) - k_{-1}([P_0] + x). \quad (2.52)$$

Как и всякая обратимая реакция, протекающая в замкнутом объеме, она через длительный срок придет в состояние равновесия, при котором $dx/dt = 0$, то есть

$$k_{+1}([A_0] - \tilde{x})([B_0] - \tilde{x}) - k_{-1}([P_0] + \tilde{x}) = 0, \quad (2.53)$$

где \tilde{x} - равновесное значение изменения концентрации, или

$$k_{+1}[\tilde{A}][\tilde{B}] - k_{-1}[\tilde{P}] = 0, \quad (2.54)$$

где равновесные значения концентраций

$$[\tilde{A}] = [A_0] - \tilde{x}; \quad [\tilde{B}] = [B_0] - \tilde{x}; \quad [\tilde{P}] = [P_0] + \tilde{x}.$$

Константа равновесия

$$K = \frac{k_{+1}}{k_{-1}} = \frac{[P_0] + \tilde{x}}{([A_0] - \tilde{x})([B_0] - \tilde{x})}. \quad (2.55)$$

Значение \tilde{x} находят в эксперименте или, при известных значениях k_{+1} и k_{-1} , путем решения

квадратного уравнения, получаемого из (2.55)

$$k_{+1} \tilde{x}^2 - \{ k_{+1} ([A_0] + [B_0]) + k_{-1} \} \tilde{x} + k_{+1} [A_0][B_0] - k_{-1} [P_0] = 0.$$

Значения корней этого уравнения находят по известной формуле

$$\tilde{x}_{1,2} = \frac{-b \pm \sqrt{b^2 - 4ac}}{2a},$$

где $a = k_{+1}$; $b = -\{k_{+1} ([A_0] + [B_0]) + k_{-1}\}$;
 $c = k_{+1} [A_0][B_0] - k_{-1} [P_0]$.

Известно, что квадратный трехчлен может быть разложен на сомножители

$$ax^2 + bx + c = a(x - \tilde{x}_1)(x - \tilde{x}_2).$$

Отсюда при решении уравнения (2.52) интеграл

$$\int \frac{dx}{k_{+1} x^2 - \{ k_{+1} ([A_0] + [B_0]) + k_{-1} \} x + k_{+1} ([A_0][B_0] - k_{-1} [P_0])}$$

может быть представлен в виде

$$\frac{1}{k_{+1}} \int \frac{dx}{(x - x_1)(x - x_2)}.$$

По аналогии с ранее рассмотренным уравнением (2.41) этот интеграл равен

$$\frac{1}{k_{+1}(x_1 - x_2)} \ln \left| \frac{x - x_1}{x - x_2} \right|.$$

Подставив в это выражение значения пределов интегрирования, получим

$$\frac{1}{k_{+1}(x_1 - x_2)} \ln \left| \frac{x - \tilde{x}_1}{x - x_2} \right| \Big|_0^x =$$

$$= \frac{1}{k_{+1}(x_1 - x_2)} \ln \left| \frac{\tilde{x}_2}{x_1} \cdot \frac{x - \tilde{x}_1}{x - x_2} \right| = t. \quad (2.56)$$

После потенцирования и разрешения относительно x уравнение (2.56) можно переписать в виде

$$x = \tilde{x}_1 \tilde{x}_2 \frac{e^{k_{+1}(\tilde{x}_2 - \tilde{x}_1)t}}{\tilde{x}_2 e^{k_{+1}(\tilde{x}_2 - \tilde{x}_1)t} - \tilde{x}_1}. \quad (2.57)$$

Нетрудно показать, что для этого уравнения безразлично, какому из полученных значений корней присваивать символы \tilde{x}_1 и \tilde{x}_2 . При $t \rightarrow \infty$ выявляем то значение корня (\tilde{x}_1 или \tilde{x}_2), которое имеет физический смысл применительно к рассматриваемому случаю. Графики изменения концентраций молекул А, В, Р асимптотически приближаются к своим равновесным концентрациям $[\tilde{A}]$, $[\tilde{B}]$, $[\tilde{P}]$ и имеют одинаковую конфигурацию (см. рис. 2.14), определяемую единым уравнением (2.57).

В связи с тем, что для любого из 8 возможных вариантов обратимых реакций второго порядка уравнение скорости реакции имеет общий вид

$$-\frac{dx}{dt} = ax^2 + bx + c = a(x - \tilde{x}_1)(x - \tilde{x}_2), \quad (2.58)$$

то и интеграл, получаемый после разделения переменных,

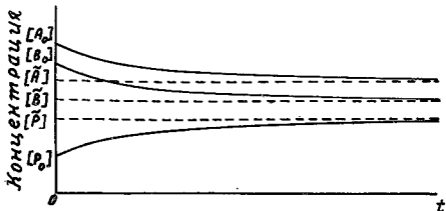


Рис. 2.14. Изменение концентрации участников обратимой реакции второго порядка, протекающей в замкнутом объёме

$$\int \frac{dx}{a(x-\tilde{x}_1)(x-\tilde{x}_2)} = \frac{1}{a(\tilde{x}_1-\tilde{x}_2)} \ln \left| \frac{x-\tilde{x}_1}{x-\tilde{x}_2} \right|. \quad (2.59)$$

С учётом пределов интегрирования (при $t = 0$, $X = 0$) решение уравнения (2.58) может быть записано в логарифмической форме

$$\frac{1}{a(\tilde{x}_1-\tilde{x}_2)} \ln \left| \frac{\tilde{x}_2}{\tilde{x}_1} \cdot \frac{x-\tilde{x}_1}{x-\tilde{x}_2} \right| = t. \quad (2.60)$$

После его потенцирования

$$x = \tilde{x}_1 \tilde{x}_2 \frac{e^{a(\tilde{x}_2-\tilde{x}_1)t} - 1}{\tilde{x}_2 e^{a(\tilde{x}_2-\tilde{x}_1)t} - \tilde{x}_1}. \quad (2.61)$$

Каждому варианту реакции соответствует свое значение a .

Математическая модель позволяет по исходным значениям концентраций молекул и величине \tilde{X} (определенной по изменению концентрации любого из веществ) определить величины K , k_{+1} и k_{-1} . Так, для рассматриваемого случая K находим по (2.55), значение второго корня, согласно теореме Виета, из уравнения $\tilde{x}_1 + \tilde{x}_2 = -\frac{b}{a} =$

$$= \frac{K([A_0] + [B_0]) + 1}{K}.$$

После этого, из уравнения (2.56) вычисляем k_{+1} , а зная K , находим k_{-1} .

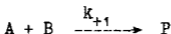
Таким образом, рассмотренные математические модели химических реакций позволяют вычислять для любого момента времени кинетические параметры системы, а также указывают, как рационально провести эксперимент, чтобы определить

эмпирические показатели. В этом проявляется упоминавшаяся выше взаимосвязь эмпирических и теоретических методов познания.

§3. Концентрация исходных веществ и скорость химической реакции

Из формального анализа кинетических уравнений следует, что чем выше порядок реакции, тем сильнее сказывается изменение концентрации исходных веществ на скорость реакции. Например, увеличение концентрации молекул А в 2 раза повышает скорость реакций $A \rightarrow P$, $2A \rightarrow P$, $3A \rightarrow P$ соответственно в 2, 4 и 8 раз. Однако сами значения скоростей обратно пропорциональны порядку реакции.

Рассмотрим, как сказывается на скорости реакции соотношение концентраций реагирующих веществ, при этом будем считать, что их суммарная концентрация остается неизменной и равной С. Для реакции



согласно этому условию $[A] + [B] = C$, и скорость реакции

$$v_{+1} = k_{+1}[A][B] = k_{+1}[A](C - [A]). \quad (2.62)$$

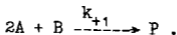
Чтобы установить, при каком соотношении концентраций А и В скорость реакции будет максимальной, найдем первую производную этой функции и приравняем ее к нулю

$$v_{+1}' = k_{+1}(C - 2[A]) = 0, \quad (2.63)$$

откуда следует, что $[A] = C/2$, то есть $[A] = [B]$. Что при этом условии скорость будет максимальной, убеждает отрицательное значение второй производной

$$v_{+1}'' = -2k_{+1} < 0.$$

Теперь рассмотрим реакцию третьего порядка



для которой

$$v_{+1} = k_{+1}[A]^2[B] = k_{+1}[A]^2(C - [A]), \quad (2.64)$$

$v_{+1}' = 2k_{+1}C[A] - 3k_{+1}[A]^2 = k_{+1}[A](2C - 3[A]) = 0$,
откуда $[A] = 2C/3$, и, соответственно, $[B] = C/3$,
то есть $[A]/[B] = 2/1$. Подставив в выражение
для второй производной эти значения

$$v_{+1}'' = k_{+1}(2C - 6[A]) = k_{+1}(2C - 4C) = -2k_{+1}C < 0, \quad (2.65)$$

убеждаемся, что скорость при таком соотношении
концентраций будет максимальной.

Можно таким способом исследовать другие
виды химических реакций и убедиться, что макси-
мальная скорость будет в том случае, когда зна-
чения концентраций реагирующих веществ отно-
сятся друг к другу как величины стехиометри-
ческих коэффициентов в уравнении химической
реакции. При таком исходном соотношении концен-
траций реакция идет нацело, без остатка какого-
либо из исходных веществ после ее окончания,
при этом в ходе реакции заданное соотношение
концентраций реагирующих веществ не изменяет-
ся. Таким образом, реакции, идущие с максимальной
скоростью, являются не только наиболее эффек-
тивными, но и наиболее экономичными, не требу-
ющими последующей очистки продукта от исходных
веществ.

При сильно различающихся концентрациях ис-
ходных веществ, например в случае $[A] \gg [B]$,
одинаковое изменение скорости реакции $A +$
 $+B \rightarrow P$ можно получить при разном абсолютном
изменении концентраций исходных веществ. Чтобы
увеличить скорость реакции в 2 раза, нужно уве-
личить в 2 раза произведение $[A][B]$. Самым
эффективным в отношении количества добавляемых
в реакционную смесь молекул является вариант
увеличения концентрации B в 2 раза при сохра-

нении неизменной концентрации А, то есть регулирование скорости реакции при сильно различающейся концентрации ее участников наиболее эффективно осуществлять через изменение концентрации вещества, находящегося в минимальной концентрации (если это практически возможно).

Вернемся теперь к константе скорости реакции k_{+1} . Ее величина зависит от многих факторов, одним из которых является доля столкновений молекул исходных веществ, способных дать продукт, по отношению к общему числу столкновений. Будем рассматривать случай с оптимальным соотношением концентраций реагирующих веществ, при котором скорости реакций будут максимальными при одинаковой суммарной концентрации молекул исходных веществ.

Для реакции второго порядка $A + B \rightarrow P$ возможны следующие варианты столкновений

$$(A + B)^2 = A^2 + 2AB + B^2, \quad (2.66)$$

причем продукт дают только столкновения молекул А с В. Подставляя в выражение 2AB доли молекул А и В, равные $\frac{1}{2}$, получаем долю столкновений, потенциально способных дать продукт

$$2AB = 2 \cdot \frac{1}{2} \cdot \frac{1}{2} = \frac{1}{2}.$$

В реакции третьего порядка $A + B + C \rightarrow P$ возможно еще большее число вариантов столкновения молекул, которое можно установить, раскрывая выражение $(A + B + C)^3$. Потенциально способна дать молекулы продукта доля столкновений, выражающаяся произведением 6ABC, которое является одним из слагаемых, полученных после возведения в куб трехчлена $A + B + C$. При одинаковых концентрациях молекул А, В и С доля потенциально результативных столкновений равна произведению их долей на число комбинаций

$$6 \cdot \frac{1}{3} \cdot \frac{1}{3} \cdot \frac{1}{3} = \frac{2}{9}.$$

При одинаковой суммарной концентрации исходных веществ в рассмотренных реакциях второго и третьего порядка и одинаковой температуре общее число столкновений молекул в единицу времени в равных объемах также будет одинаковым. Следовательно, абсолютное число потенциально результативных столкновений в реакции третьего порядка будет в $-\frac{1}{2} : \frac{2}{9} = 2,25$ раза меньше, чем в реакции второго порядка. Необходимо также учитывать, что при образовании продукта в реакции третьего порядка небезразлична последовательность столкновений молекул. Предположим, что она такая, как это отражено в уравнении химической реакции, то есть сперва сталкиваются молекулы А и В и дают промежуточный активированный комплекс AB^* , который затем, сталкиваясь с молекулой С, образует новый активный комплекс ABC^* , а он превращается в продукт Р. Лишь 2 варианта столкновений ($A+B+C$ и $B+A+C$) из 6 возможных (6 – коэффициент в выражении $6ABC$) удовлетворяют принятому условию образования продукта. Следовательно, число потенциально результативных столкновений для реакции третьего порядка будет меньше уже не в 2,25 раза, а в $2,25 \cdot \frac{6}{2} = 6,75$. И еще, по крайней мере одно обстоятельство нужно принимать во внимание. Комплекс AB^* нестоек, и если за короткий промежуток его существования не происходит его столкновение с молекулой С, то комплекс распадается на исходные молекулы А и В. Это дополнительно во много раз снижает результативность образования продукта Р.

Таким образом, даже очень поверхностный анализ зависимости скорости реакции с позиции теории столкновений с привлечением некоторых положений теории активного (активированного) комплекса показывает, что с повышением порядка скорость реакции не растет, как это, казалось

бы, должно быть при формальном анализе закона действующих масс ($v_1 \sim [A]$; $v_2 \sim [A]^2$; $v_3 \sim [A]^3$), а снижается за счет уменьшения константы скорости реакции. Поэтому реакции третьего порядка встречаются очень редко, а реакции более высоких порядков вообще не встречаются. Сложные химические реакции реально протекают не одновременно, а в несколько этапов, представляющих из себя реакции более низких порядков (обычно второго и первого).

§4. Сложные химические реакции в замкнутых системах

Если в общем объеме одновременно протекают две или более простые реакции, связанные между собой, то их совокупность называют сложной реакцией. В соответствии с принципом независимости реакций для каждой из них можно представить свое уравнение скорости. Таким образом, математическая модель скорости сложной реакции оказывается состоящей из совокупности взаимосвязанных приведенных выше моделей простых реакций. Любую сложную реакцию можно рассматривать как набор попарно связанных реакций, представляющих простейшие варианты сложных реакций. Рассмотрим их.

Если в двух реакциях имеется хотя бы один общий участник, они являются связанными между собой, равно как и уравнения их скоростей. Когда продукт одной реакции является субстратом для другой, их называют последовательными. Если же у двух реакций имеется общий субстрат, они называются параллельными. С этих позиций простую обратимую реакцию можно рассматривать как особого рода сложную, состоящую из двух последовательных необратимых реакций, образующих замкнутую систему. Сложная реакция смешанного типа, включающая последовательные и параллельные сочетания простых реакций, возможна при общем числе последних не менее трех. Нап-

пример, в смешанной системе

1) $A \rightarrow B$; 2) $A + C \rightarrow D$; 3) $D \rightarrow F$
реакции 1) и 2) являются параллельными, а 2) и 3) -- последовательными. Сложные реакции могут быть разветвленными, включать циклы. Такого рода сети реакций широко распространены в клеточном метаболизме.

Какими бы сложными ни были эти сети, их математические модели строятся достаточно однообразно. Для каждого вида молекул составляется уравнение скорости изменения концентрации. Число уравнений должно быть равно числу видов молекул (участников реакции). При решении полученной системы дифференциальных уравнений за начальные условия принимаются концентрации молекул в начальный момент времени.

Как говорилось выше, простые реакции могут быть односторонними (необратимыми) и двухсторонними (обратимыми) реакциями первого, второго и третьего порядка, причём внутри каждого порядка возможны различные варианты. Даже сопарное сочетание их в последовательных и параллельных реакциях даёт большое многообразие комбинаций, детальный анализ которых нам не позволяет сделать ограниченный объём книги. Поэтому оставим их для самостоятельного решения и рассмотрим лишь небольшое число типичных случаев.

Кинетика последовательных реакций

Простейшим случаем является сочетание двух односторонних реакций первого порядка. Этому химическому процессу можно уподобить материальную гидравлическую модель с резервуарами, из которых вытекает жидкость со скоростью линейно пропорциональной высоте жидкости в резервуаре (см. рис. 2.15). Объёмная скорость вытекания жидкости уподобляется скорости химической реакции, сечение переточных труб -- коэффициентам скорости реакций, начальные высоты наполнения

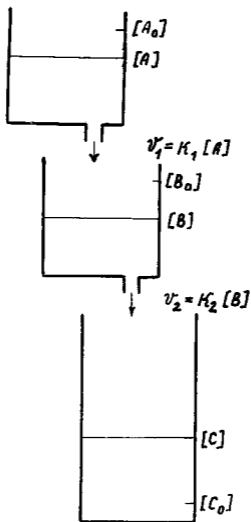
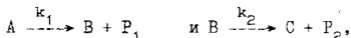


Рис. 2.15. Гидродинамическая модель двух последовательных односторонних реакций первого порядка

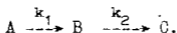
резервуаров - начальным концентрациям молекул, а текущие высоты - текущим концентрациям.

Вербальная модель рассматриваемых реакций: необратимо образующийся в первой реакции продукт (или один из продуктов, если их образуется несколько) испытывает необратимое превращение во второй реакции с образованием одного или нескольких новых продуктов.

В качестве примера возьмем реакции вида



которые могут иметь место при последовательном отщеплении от сложной молекулы А фрагментов P_1 и P_2 . Поскольку связь между этими молекулами осуществляется через общие молекулы В, сложную реакцию можно записать в виде концептуальной модели



Рассматриваемому случаю соответствует система взаимосвязанных уравнений, которая по отношению к уравнению отдельной реакции является моделью более высокого уровня

- 1) $d[A]/dt = -k_1[A]$
- 2) $d[B]/dt = k_1[A] - k_2[B]$ (2.67)
- 3) $d[C]/dt = k_2[B]$.

В начальный момент ($t = 0$) концентрации молекул имели значения $[A_0]$, $[B_0]$, $[C_0]$. Изменение концентрации А будет происходить в соответствии с выведенным ранее уравнением (2.18)

$$[A] = [A_0] e^{-k_1 t}. \quad (2.68)$$

Уравнение 2) системы (2.67), отражающее динамику концентрации молекул В, является линейным,

первого порядка. Решается оно следующим образом.

Рассмотрим вначале уравнение без члена $k_1[A]$, то есть

$$d[B]/dt = -k_2[B], \quad (2.69)$$

решением которого будет

$$[B] = Ce^{-k_2 t}. \quad (2.70)$$

Воспользуемся методом изменения произвольной постоянной (заменяем C на переменную u) и будем искать решение исходного уравнения (2.69) в форме

$$[B] = ue^{-k_2 t}. \quad (2.71)$$

Дифференцируя (2.71), находим

$$\frac{d[B]}{dt} = -\frac{du}{dt} e^{-k_2 t} - k_2 u e^{-k_2 t}. \quad (2.72)$$

Подставляем в уравнение 2) системы (2.67) полученные значения $[A]$, $[B]$ и $d[B]/dt$

$$\begin{aligned} \frac{du}{dt} e^{-k_2 t} - k_2 u e^{-k_2 t} &= k_1 [A_0] e^{-k_1 t} - k_2 u e^{-k_2 t} \\ \frac{du}{dt} e^{-k_2 t} &= k_1 [A_0] e^{-k_1 t} \\ du &= k_1 [A_0] e^{(k_2 - k_1)t} dt, \end{aligned} \quad (2.73)$$

откуда

$$u = [A_0] \frac{k_1}{k_2 - k_1} e^{(k_2 - k_1)t} + C. \quad (2.74)$$

Подставляя это значение в уравнение (2.71), получим

$$[B] = \left([A_0] \frac{k_1}{k_2 - k_1} e^{(k_2 - k_1)t} + C \right) e^{-k_2 t} =$$

$$= [A_0] \frac{k_1}{k_2 - k_1} e^{-k_1 t} + C e^{-k_2 t}. \quad (2.75)$$

Найдем значение постоянной интегрирования C , исходя из начального условия: $t=0$, $[B]=[B_0]$

$$[B_0] = [A_0] \frac{k_1}{k_2 - k_1} + C, \text{ откуда}$$

$$C = [B_0] - [A_0] \frac{k_1}{k_2 - k_1}.$$

Подставив в уравнение (2.75) значение C , в окончательном виде получим

$$[B] = [B_0] e^{-k_2 t} + [A_0] \frac{k_1}{k_2 - k_1} (e^{-k_1 t} - e^{-k_2 t}). \quad (2.76)$$

Скорость изменения концентрации вещества C находим, подставляя в уравнение 3) системы (2.67) найденное значение $[B]$ и интегрируя с учетом начального условия: $t=0$, $[C] = [C_0]$, получим

$$\begin{aligned} [C] = [C_0] + [B_0] (1 - e^{-k_2 t}) + [A_0] \frac{k_1 k_2}{k_2 - k_1} \left\{ -\frac{1}{k_1} e^{-k_1 t} + \right. \\ \left. + \frac{1}{k_1} + \frac{1}{k_2} e^{-k_2 t} - \frac{1}{k_2} \right\} = [C_0] + [B_0] (1 - e^{-k_2 t}) + \\ + [A_0] \left(1 + \frac{k_1}{k_2 - k_1} e^{-k_2 t} - \frac{k_2}{k_2 - k_1} e^{-k_1 t} \right). \quad (2.77) \end{aligned}$$

По мере продвижения вдоль направления рассматриваемой сложной реакции, выражения для концентраций (2.68), (2.76) и (2.77) усложняются, а картина их изменения полностью определяется начальными условиями и значениями констант скоростей реакций. При любых значениях этих параметров концентрация A будет непрерывно понижаться до нуля, молекул C — непрерывно

повышаться до величины $[A_0] + [B_0] + [C_0]$, а концентрация промежуточного вещества В, хотя в конечном счёте и станет равной нулю, изменяться может не монотонно, а по сложному закону с наличием экстремума (максимума). Координаты этой точки находят по общепринятым методам математического анализа уравнения (2.76). В зависимости от начальных значений концентраций возможны частные случаи для этих последовательных реакций. Так, если в начальный момент $[A] = [A_0]$, $[B_0] = 0$ и $[C_0] = 0$, то есть сложная реакция начинается с простой, концентрация молекул, согласно (2.68), (2.76) и (2.77)

$$[A] = [A_0] e^{-k_1 t} \quad (2.78)$$

$$[B] = [A_0] \frac{k_1}{k_2 - k_1} (e^{-k_1 t} - e^{-k_2 t}) \quad (2.79)$$

$$[C] = [A_0] \left(1 + \frac{k_1}{k_2 - k_1} e^{-k_2 t} - \frac{k_2}{k_2 - k_1} e^{-k_1 t} \right). \quad (2.80)$$

Концентрация исходного вещества А непрерывно снижается, конечного вещества С - повышается, а для промежуточного вещества В имеется максимум (см. рис. 2.16, т. R). Для нахождения координат этой точки приравняем к нулю первую производную

$$\frac{d[B]}{dt} = [A_0] \frac{k_1}{k_2 - k_1} (k_2 e^{-k_2 t} - k_1 e^{-k_1 t}) = 0. \quad (2.81)$$

Это равенство будет справедливо при $k_2 e^{-k_2 t} = k_1 e^{-k_1 t}$, откуда после логарифмирования

$$t_R = \frac{\ln(k_2/k_1)}{k_2 - k_1} = \frac{\ln(k_2/k_1)}{\left(\frac{k_2}{k_1} - 1\right)k_1} = \frac{\ln r}{(r-1)k_1}, \quad (2.82)$$

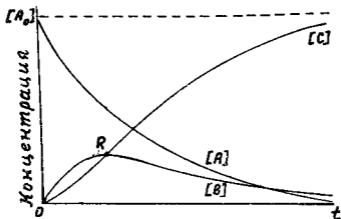


Рис. 2.16. Кинетические кривые для двух последовательных односторонних реакций, протекающих в замкнутом объеме

где $r = k_2/k_1$. Подставив значение t_R в выражение для $[B]$, получим величину

$$[B]_{\max} = \frac{[A_0]}{r-1} \left(e^{-\frac{\ln r}{r-1}} - e^{-\frac{r \ln r}{r-1}} \right) \quad (2.83)$$

Если $k_1 = k_2 = k$, то в формуле (2.73) значение $du = k[A_0]dt$, откуда

$$u = k[A_0]t + C \quad (2.84)$$

Подставив это значение в уравнение (2.71), получим

$$[B] = (k[A_0]t + C)e^{-kt} \quad (2.85)$$

Исходя из начальных условий: $t=0$, $[B]=[B_0]$, найдём $C = [B_0]$.

Окончательно

$$[B] = (k[A_0]t + [B_0])e^{-kt} \quad (2.86)$$

При $[B_0] = 0$

$$[B] = k[A_0]te^{-kt} \quad (2.87)$$

и значение координат точки максимум находим, приравнявая $d[B]/dt$ к нулю

$$\begin{aligned} \frac{d[B]}{dt} &= k[A_0]e^{-kt} - k^2 [A_0] te^{-kt} = \\ &= k[A_0]e^{-kt}(1-kt) = 0, \end{aligned} \quad (2.88)$$

откуда $t_R = 1/k$, а $[B]_{\max} = [A_0]/e$. Таким образом, для случая $k_1 = k_2$ абсцисса t_R зависит от k , а ордината $[B]_{\max}$ лишь от начальной концентрации $[A_0]$.

Концентрацию вещества C находим из уравнения 3) системы (2.67), в которое подставляем значение $[B]$ из (2.87)

$$\frac{d[C]}{dt} = k[B] = k^2[A_0]te^{-kt}, \quad (2.89)$$

откуда после интегрирования (см. Приложение П2-10)

$$\begin{aligned} [C] &= [C_0] + k^2[A_0] \int_0^t te^{-kt} dt = \\ &= [C_0] + k^2[A_0]e^{-kt} \left[-\frac{t}{k} - \frac{1}{k^2} \right]_0^t = [C_0] + \\ &+ [A_0] \{1 - e^{-kt} (1 + kt)\}. \end{aligned} \quad (2.90)$$

Несложно показать, что при $[B]=[B_{\max}]$ скорость накопления конечного продукта С максимальна, то есть при $t_R=1/k$ кривая для С имеет точку перегиба. Действительно,

$$\begin{aligned} -\frac{d^2[C]}{dt^2} &= k^2[A] \{e^{-kt} - kte^{-kt}\} = k^2[A]e^{-kt}(1-kt) = 0 \\ \text{при } t &= 1/k = t_R. \end{aligned} \quad (2.91)$$

Если $[C_0] = 0$, то для всех участников реакции окончательно получим уравнения

$$[A] = [A_0]e^{-kt} \quad (2.92)$$

$$[B] = k[A_0]te^{-kt} \quad (2.93)$$

$$[C] = [A_0] \{1 - e^{-kt}(1 + kt)\} = [A_0] - [A] - [B]. \quad (2.94)$$

Поскольку при протекании последовательных реакций могут образовываться продукты P_1 и P_2 , возникает вопрос о динамике их накопления. Скорость образования P_1 численно равна скорости распада молекул А

$$\frac{d[P_1]}{dt} = -\frac{d[A]}{dt}, \quad (2.95)$$

а концентрация, в соответствии с уравнением

для односторонней односубстратной реакции

$$[P] = [A_0](1 - e^{-k_1 t}). \quad (2.96)$$

Скорость образования P_2 равна скорости образования молекул C

$$\frac{d[P_2]}{dt} = \frac{d[C]}{dt}. \quad (2.97)$$

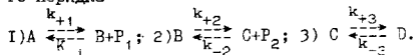
Концентрация P_2 в любой момент времени будет такой же, как молекул C , за вычетом начальной концентрации $[C_0]$ (см./2.77/)

$$[P_2] = [B_0](1 - e^{-k_2 t}) + [A_0]\left(1 + \frac{k_1}{k_2 - k_1} e^{-k_2 t} - \frac{k_2}{k_2 - k_1} e^{-k_1 t}\right). \quad (2.98)$$

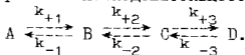
При увеличении времени реакции концентрация P_1 будет асимптотически приближаться к $[A_0]$, а P_2 - к значению $[A_0] + [B_0]$. Если в начале реакции (при $t = 0$) концентрации продуктов P_1 и P_2 не были равны нулю, то кривые изменения этих концентраций на графике необходимо поднять соответственно на высоты, равные значениям начальных концентраций $[P_{1,0}]$ и $[P_{2,0}]$.

Аналогичным образом находят скорости реакций и концентрации молекул для трех и более последовательных односторонних реакций.

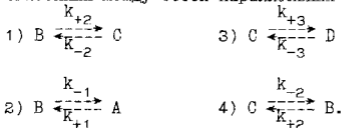
Рассмотрим сложную реакцию, состоящую из трех последовательных обратимых реакций первого порядка



учитывая, что продукты P_1 и P_2 не являются связующими в цепи последовательных реакций, будем анализировать последовательность



Любопытно, что эту систему химических реакций можно представить как совокупность двух пар связанных между собой параллельных реакций



Равновесные концентрации веществ (при $t \rightarrow \infty$) можно найти путем последовательного обхода цепи, начиная с одной из крайних реакций (левой или правой). При этом учитываем, что, как и для ранее рассмотренного равновесия одной обратимой реакции, в случае равновесия сложной системы обратимых реакций скорость распада любого вещества равна скорости его образования.* Математическая модель для сложной системы реакций в рассматриваемом случае представляет собой систему уравнений

$$\begin{array}{l} 1) k_{+1} [\tilde{A}] = k_{-1} [\tilde{B}] \\ 2) (k_{-1} + k_{+2}) [\tilde{B}] = k_{+1} [\tilde{A}] + k_{-2} [\tilde{C}] \\ 3) (k_{-2} + k_{+3}) [\tilde{C}] = k_{+2} [\tilde{B}] + k_{-3} [\tilde{D}] \\ 4) k_{-3} [\tilde{D}] = k_{+3} [\tilde{C}]. \end{array} \quad (2.99)$$

Из уравнения 1) системы (2.99)

$$[\tilde{B}]/[\tilde{A}] = k_{+1}/k_{-1} = K_1 \quad \text{и} \quad [\tilde{B}] = [\tilde{A}] K_1, \quad (2.100)$$

где K_1 — константа равновесия первой реакции. Подставим значение $[\tilde{B}]$ в уравнение 2) и найдём из него отношение

$$[\tilde{C}]/[\tilde{A}] = K_1 K_2. \quad (2.101)$$

Подставим в уравнение 3) значения $[\tilde{B}] = [\tilde{A}] K_1$ и $[\tilde{C}] = [\tilde{A}] K_1 K_2$, после чего найдём отношение $[\tilde{D}]/[\tilde{A}] = K_1 K_2 K_3$.

$$[\tilde{D}]/[\tilde{A}] = K_1 K_2 K_3. \quad (2.102)$$

Наконец, подставим в уравнение 4) значения $[\tilde{D}] = [\tilde{A}] K_1 K_2 K_3$ и $[\tilde{C}] = [\tilde{A}] K_1 K_2$, убеждаемся в его тождественности. Таким образом, соотношение равновесных концентраций в цепи

$$[\tilde{A}]/[\tilde{B}]/[\tilde{C}]/[\tilde{D}] = 1/K_1 / K_1 K_2 / K_1 K_2 K_3. \quad (2.103)$$

По методу индукции можно заключить, что если вещество D обратимо превращается в вещество E с константами K_{+4} и K_{-4} , то

$$[\tilde{E}] = [\tilde{A}] K_1 K_2 K_3 K_4. \quad (2.104)$$

Соотношение же концентраций двух непосредственно взаимодействующих между собой веществ, как нетрудно убедиться, равно константе равновесия данной реакции, например $[\tilde{C}]/[\tilde{B}] = K_2$.

Как найти абсолютные значения равновесных концентраций? Для этого необходимо знать начальные значения концентраций этих веществ $[A_0]$, $[B_0]$, $[C_0]$ и $[D_0]$. Поскольку в замкнутой системе суммарная концентрация веществ не изменяется, из пропорции (2.103)

$$1) [\tilde{A}] = \frac{[A_0] + [B_0] + [C_0] + [D_0]}{1 + K_1 + K_1 K_2 + K_1 K_2 K_3} = I R$$

$$2) [\tilde{B}] = K_1 R$$

$$3) [\tilde{C}] = K_1 K_2 R \quad (2.105)$$

$$4) [D] = K_1 K_2 K_3 R,$$

$$\text{где } R = ([A_0] + [B_0] + [C_0] + [D_0]) / (1 + K_1 + K_1 K_2 + K_1 K_2 K_3).$$

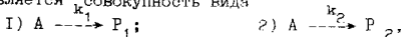
Если реакция начинается с вещества А, то есть при $t = 0$, $[A] = [A_0]$, а $[B_0]$, $[C_0]$ и $[D_0]$ равны нулю, то в числителе приведенных выражений (2.105) вместо суммы исходных концентраций будет стоять лишь $[A_0]$.

Интересно, что соотношение равновесных концентраций и в сложной реакции не зависит от исходных концентраций и полностью определяется значениями констант равновесия.

Случай, когда в цепи обратимых последовательных реакций наряду с обратимыми имеются необратимые реакции, предлагается рассмотреть самостоятельно.

Кинетика параллельных реакций

Если в каждой из химических реакций, протекающих в общем объеме, принимает участие одно и то же исходное вещество, их называют параллельными. Простейшим случаем таких реакций является совокупность вида



когда сложная молекула A распадается или видоизменяется разными путями с образованием неодинаковых продуктов.

Параллельно протекающие реакции рассматриваемого вида можно уподобить гидравлической модели с резервуарами (рис. 2.17) или электрической модели с параллельно включенными конденсаторами, разряжающимися через активные сопротивления.

Скорость убывания концентрации исходного вещества

$$\frac{d[A]}{dt} = -k_1[A] - k_2[A] = -(k_1 + k_2)[A]. \quad (2.106)$$

После разделения переменных и интегрирования получаем уравнение

$$[A] = [A_0] e^{-(k_1 + k_2)t}, \quad (2.107)$$

которое напоминает (2.12), выведенное для односторонней реакции первого порядка. Динамика увеличения концентрации продуктов легко находится исходя из уравнения материального баланса

$$[P_1] + [P_2] = [A_0] - [A] \quad (2.108)$$

и соотношения скоростей образования продуктов

$$\frac{d[P_1]}{dt} / \frac{d[P_2]}{dt} = k_1 / k_2$$

$$[P_1] = \frac{k_1}{k_1 + k_2} [A_0] (1 - e^{-(k_1 + k_2)t}) \quad (2.109)$$

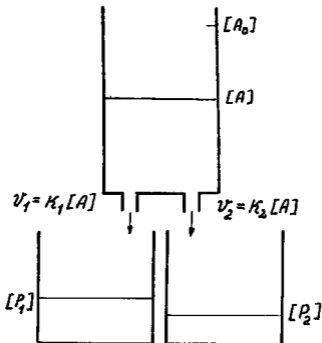


Рис. 2.17. Гидродинамическая модель двух параллельно протекающих химических реакций

$$[P_2] = \frac{k_2}{k_1 + k_2} [A_0] (1 - e^{-(k_1 + k_2)t}). \quad (2.110)$$

Происходит экспоненциальное снижение концентрации А до нуля и асимптотическое нарастание концентрации продуктов (рис. 2.18) до значений

$$[\tilde{P}_1] = \frac{k_1}{k_1 + k_2} [A_0] \text{ и } [\tilde{P}_2] = \frac{k_2}{k_1 + k_2} [A_0]. \quad (2.111)$$

Рассмотрим кинетику двух параллельных односторонних реакций второго порядка



Вербально (словесно) эту систему можно описать следующим образом. В реакционном объёме имеются три вида реагирующих молекул. Хаотически двигаясь, они сталкиваются между собой, причем в случае столкновения молекулы А с молекулой В или С возможно химическое взаимодействие с образованием соответственно продуктов P_1 или P_2 . Химическое взаимодействие произойдёт при благоприятной ориентации соударяющихся "активных" молекул названных видов.

Запишем уравнения, описывающие скорости расходования молекул В и С

$$\begin{aligned} 1) \quad d[B]/dt &= -k_1 [A][B]; \\ 2) \quad d[C]/dt &= -k_2 [A][C]. \end{aligned} \quad (2.112)$$

Разделим второе уравнение на первое

$$\frac{d[C]}{d[B]} = \frac{k_2}{k_1} \cdot \frac{[C]}{[B]},$$

откуда

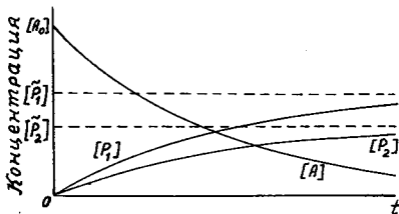


Рис. 2.18. Кинетические кривые для двух параллельных односторонних реакций, протекающих в замкнутом объеме

$$k_2 \frac{d[C]}{[C]} = k_1 \frac{d[B]}{[B]} \quad (2.113)$$

Решим полученное дифференциальное уравнение и выразим концентрацию [C] через [B]

$$\frac{1}{k_2} \ln \frac{[C]}{[C_0]} = \frac{1}{k_1} \ln \frac{[B]}{[B_0]}, \quad (2.114)$$

$$([C]/[C_0])^{1/k_2} = ([B]/[B_0])^{1/k_1}, \quad (2.115)$$

$$\begin{aligned} [C]/[C_0] &= ([B]/[B_0])^{k_2/k_1}; \\ [C] &= [C_0] ([B]/[B_0])^{k_2/k_1}, \end{aligned} \quad (2.116)$$

где $[A_0]$, $[B_0]$, $[C_0]$ - начальные концентрации реагирующих молекул. С другой стороны, в соответствии с материальным балансом

$$[A_0] - [A] = [B_0] - [B] + [C_0] - [C]. \quad (2.117)$$

Подставив в это уравнение полученное ранее выражение для [C], найдем текущее значение концентрации молекул А

$$[A] = [A_0] - [B_0] + [B] - [C_0] + [C_0] \left(\frac{[B]}{[B_0]} \right)^{k_2/k_1} \quad (2.118)$$

Подставив значение [A] в уравнение I) системы (2.112), получим дифференциальное уравнение с разделяющимися переменными

$$\frac{d[B]}{dt} = -k_1 \left\{ [A_0] - [B_0] + [B] - [C_0] + [C_0] \left(\frac{[B]}{[B_0]} \right)^{k_2/k_1} \right\} [B]. \quad (2.119)$$

После интегрирования получим уравнение кинетической кривой, разрешенное относительно t, которое не может быть решено в аналитической форме

$$t = \frac{1}{k_1} \int_{[B]}^{\frac{[B_0]}{[B]}} \frac{d[B]}{[B] \left\{ [A_0] - [B_0] + [B] - [C_0] + [C_0] \left(\frac{[B]}{[B_0]} \right)^{k_2/k_1} \right\}}$$

$$\cdot \left(\frac{[B]}{[B_0]} \right)^{k_2/k_1} \} [B].$$

Аналогичным образом можно вывести уравнение для концентрации $[C]$ (предлагается это сделать самостоятельно). Полученные уравнения решают методами численного интегрирования, в результате чего находят зависимость $[B]$ и $[C]$ от времени t . На основании полученных данных устанавливают зависимости $[A]$, $[P_1]$ и $[P_2]$ от времени.

Такой же результат можно получить и путем решения системы дифференциальных уравнений (2.112), используя рекуррентную формулу. Примем:

$$[A_0] = 0,6 \text{ М (моль/литр)}; [B_0] = 0,3 \text{ М}; [C_0] = 0,2 \text{ М};$$

$$k_1 = 0,04 \text{ М}^{-1} \text{ мин}^{-1}; k_2 = 0,02 \text{ М}^{-1} \text{ мин}^{-1}.$$

Зададим интервал $\Delta t = 10$ мин (в дальнейшем его величину можно изменять, например увеличивать). Вычислим изменение концентрации веществ $[A]$, $[B]$, $[C]$ за время 10 мин

$$\Delta[B_1] = -k_1 [A_0] [B_0] \Delta t = -0,04 \cdot 0,6 \cdot 0,3 \cdot 10 = -0,0720$$

$$\Delta[C_1] = -k_2 [A_0] [C_0] \Delta t = -0,02 \cdot 0,6 \cdot 0,2 \cdot 10 = -0,0240$$

$$\Delta[A_1] = \Delta[B_1] + \Delta[C_1] = -0,0720 - 0,0240 = -0,0960.$$

Концентрации этих веществ через 10 мин протекания реакций

$$[B_1] = [B_0] + \Delta[B_1] = 0,3000 - 0,0720 = 0,2280$$

$$[C_1] = [C_0] + \Delta[C_1] = 0,2000 - 0,0240 = 0,1760$$

$$[A_1] = [A_0] + \Delta[A_1] = 0,6000 - 0,0960 = 0,5040.$$

Затем вычисляем изменение концентраций веществ за следующие 10 мин

$$\Delta[B_2] = -k_1 [A_1] [B_1] \Delta t = -0,04 \cdot 0,5040 \cdot 0,2280 \cdot 10 =$$

$$= -0,0460$$

$$\Delta[C_2] = -k_2 [A_1] [C_1] \Delta t = -0,02 \cdot 0,5040 \cdot 0,1760 \cdot 10 =$$

$$= -0,0180$$

$$\Delta[A_2] = \Delta[B_2] + \Delta[C_2] = -0,0460 - 0,0180 = -0,0640.$$

Концентрации веществ через 20 мин

$$[B_2] = [B_1] + \Delta[B_2] = 0,2280 - 0,0460 = 0,1820$$

$$[C_2] = [C_1] + \Delta[C_2] = 0,1760 - 0,0180 = 0,1580$$

$$[A_2] = [A_1] + \Delta[A_2] = 0,5040 - 0,0640 = 0,4400.$$

Результаты вычисления концентраций, изменяющихся в течение 3 часов протекания реакций, представлены в таблице 2.1 и на рис.2.19.

Кинетические модели смешанных (последовательно-параллельных) реакций составляют и анализируют в том же порядке, как это делалось в рассмотренных примерах для последовательных и параллельных реакций в отдельности.

Большой интерес у биологов вызывают цепные реакции, представляющие собой химические процессы, в которых превращение исходных веществ в конечные продукты происходит путём регулярного чередования нескольких реакций свободных радикалов, идущих с сохранением свободной валентности. Развитие цепных реакций носит циклический характер. Тормозят развитие цепных реакций ингибиторы. Цепные реакции и их ингибирование являются сложными процессами, включающими последовательные и параллельные реакции. По этим вопросам имеется обширная литература; начальные сведения о механизмах цепных реакций, их кинетике и ингибировании имеются в рекомендуемом учебном пособии Н.М.Эмануэля и Д.Г.Кнорре (1984).

§5. Кинетика химических реакций в открытых системах

Открытыми называются системы, через границы которых происходит материальный обмен с окружающей средой. Если имеют дело с химическим производством, то представляют интерес два

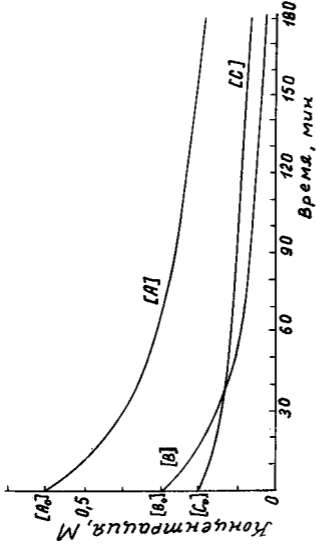


Рис. 2.19. Изменение концентрации участников двух параллельных односторонних реакций второго порядка, протекающих в замкнутом объеме.

крайних случаях: когда процесс протекает в трубчатом реакторе или в реакторе полного (идеального) смешения. Характерным для процессов, протекающих в реакторах, является сочетание двух форм движения материи — механической и химической. Соответственно и кинетические модели, описывающие работу реакторов, представляют собой совокупность моделей механических и химических процессов.

В трубчатом реакторе, имеющем форму длинной трубы постоянного сечения, на вход подаются исходные компоненты реакции (см. рис. 2.20). Считается, что скорость потока по всему сечению трубы одинакова и постоянна во времени. Если площадь поперечного сечения трубы F , а объемная скорость потока u , то линейная скорость $v = u/F$. Рассмотрим объем реакционной смеси, заключенный между двумя поперечными сечениями, расстояние между которыми равно ΔX . Путь X этот объем прошёл за время $t = X/v$. Поскольку линейная скорость потока v постоянна (так как постоянно сечение F), то величина пути, пройденного объемом реакционной смеси, линейно связана со временем, то есть каждому значению длины X соответствует строго постоянное значение времени t . Таким образом, в трубчатом реакторе мы имеем как бы временную развертку химического процесса в пространстве (вдоль оси X).

Для реакции вида $A \xrightarrow{k_1} B$ изменение концентрации молекул A и B будет таким же, как для случая с замкнутой системой (рис. 2.19), только в трубчатом реакторе роль временного фактора выполняет длина x . Для любого сечения реактора $[A] + [B] = [A_0]$. Все сказанное справедливо для установившегося режима.

Если исследование (или отбор проб) проводится на постоянном расстоянии x от входа в реактор, то представленную на графике зависимость концентраций (рис. 2.19) можно получить при неустановившемся режиме, изменяя во време-

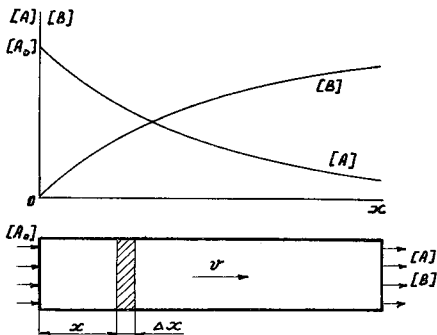


Рис.2.20. Кинетические кривые для односторонней реакции первого порядка, протекающей в трубчатом реакторе

ни по линейному закону скорость потока. В случае её замедления от максимального значения до минимума будет наблюдаться прямая последовательность протекания реакции (от X/v_{\max} до X/v_{\min}), а в случае изменения скорости от v_{\min} до v_{\max} картина протекания реакции будет регистрироваться в обратном порядке, как при исследовании смеси в направлении от выхода реактора ко входу при постоянной скорости потока. Всё сказанное выше относится к любому типу химической реакции, протекающей в трубчатом реакторе.

Реактор полного смешения представляет собой резервуар с мешалкой, в который подаётся реакционная смесь. После определённого времени пребывания в реакторе смесь выводится.

Если в реактор с постоянной объёмной скоростью и непрерывно подаётся реакционная смесь, и с такой же скоростью содержимое реактора выводится, его называют реактором непрерывного действия (рис. 2.21). Благодаря равенству скоростей входа и выхода объём реакционной смеси V поддерживается на постоянном уровне. Если длительное время в реактор подавать вещество с неизменной концентрацией $[A_0]$, уча-

ствующее в реакции $A \xrightarrow{k_1} B$, внутри реактора установится стационарное состояние. Поскольку поступающий раствор мгновенно перемешивается с находящейся в реакторе средой, концентрация вещества A усредняется и принимает значение $[A_{\text{ст}}]$. В соответствии с материальным балансом, концентрация продукта $[B_{\text{ст}}] = [A_0] - [A_{\text{ст}}]$.

Гидромеханическая модель, как и в трубчатом реакторе, даёт возможность определить значение временного фактора. Составим уравнение материального баланса по веществу A в целом для реактора. В единицу времени в него поступает

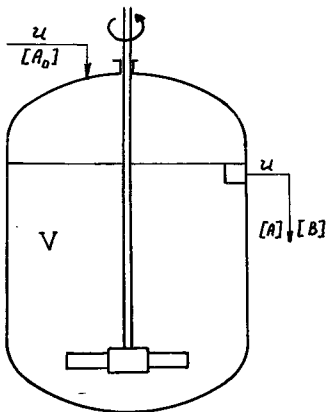


Рис.2.21. Схема реактора непрерывного действия с полным (идеальным) смешением

и $[A_0]$ молей А, выходит - и $[A_{CT}]$, превращается в продукт В - $k_1[A_{CT}]V$. Отсюда

$$u[A_0] = u[A_{CT}] + k_1[A_{CT}]V, \quad (2.121)$$

и величина стационарной концентрации А

$$[A_{CT}] = \frac{u[A_0]}{u + k_1V}. \quad (2.122)$$

После деления числителя и знаменателя на u

$$[A_{CT}] = \frac{[A_0]}{1 + k_1\bar{\tau}}, \quad (2.123)$$

где $\bar{\tau} = V/u$ - среднее время пребывания реакционной смеси в аппарате (от поступления до выхода). Это и есть тот временной фактор, который определяется гидромеханическими процессами. Они же обеспечивают полное (в идеале) смешение поступающей жидкости с находящейся в реакторе. Часто используют величину, обратную среднему времени $\bar{\tau}$, которую называют скоростью разбавления $D = u/V$. Она показывает, сколько раз в единицу времени заменяется среда в реакторе. Её можно рассматривать как объёмную скорость поступления смеси в реактор (и вывода из него), у которой объём выражен в единицах, равных заполненной ёмкости реактора. Размерность скорости разбавления - время⁻¹. С учетом сказанного уравнение (2.123) перепишем в виде

$$[A_{CT}] = \frac{[A_0]}{1 + k_1/D}, \quad (2.124)$$

соответственно

$$[B_{CT}] = [A_0] - [A_{CT}] = [A_0] \frac{k_1}{D + k_1}. \quad (2.125)$$

Анализ уравнения (2.124) показывает, что при $D \rightarrow \infty$, то есть при очень большой скорости u , концентрация $[A_{CT}] \rightarrow [A_0]$, а при $D \rightarrow 0$ концентрация $[A_{CT}] \rightarrow 0$. Случаю $u = 0$ соот-

ветствуют замкнутые системы. Реакторы полного смешения, подобные изображенному на рис.2.21, которые вначале заполняются раствором с концентрацией $[A_0]$ до объема V , а затем, после достижения продуктом B достаточно высокой концентрации, полностью опорожняются, с тем, чтобы вновь повторить этот цикл, называются реакторами периодического действия. Кинетика протекающих в них процессов полностью описывается уравнениями для химических реакций, совершающихся в замкнутых системах.

Производительность реактора полного смешения по продукту B

$$R = u[B_{CT}] = u[A_0] \frac{k_1}{D + k_1} \quad (2.126)$$

Удельная производительность (в пересчете на единицу рабочего объема реактора)

$$R_{уд} = \frac{u}{V} [A_0] \frac{k_1}{D + k_1} = [A_0] \frac{D k_1}{D + k_1} \quad (2.127)$$

С увеличением D производительность реактора возрастает от 0 до максимального значения, равного $k_1 [A_0]$, к которому кривая (рис.2.22) асимптотически приближается. Однако при этом на выходе из реактора увеличивается доля непрореагировавших молекул A , и от 1 до 0 снижается степень их превращения в продукт B

$$X_A = \frac{[A_0] - [A_{CT}]}{[A_0]} = 1 - \frac{[A_{CT}]}{[A_0]} = \frac{k_1}{D + k_1} \quad (2.128)$$

Из (2.127) и (2.128) следует, что

$$R_{уд} = [A_0] \cdot D \cdot X_A \quad (2.129)$$

Поскольку затраты на получение продукта B обратно пропорциональны удельной производительности реактора и степени превращения субстрата A , а оба эти показателя с увеличением D изменяются в противоположных направлениях (рис.2.22), должно существовать оптимальное

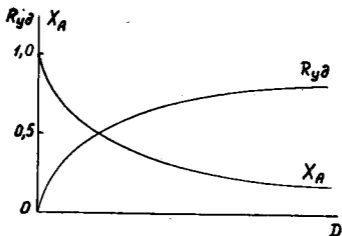


Рис. 2.22. Зависимость удельной производительности и степени превращения исходных молекул в продукт от скорости разбавления для реактора непрерывного действия с полным смешением

значение D_{opt} , при котором общие затраты (S), равные сумме затрат на получение продукта B в реакторе (S_R) и очистку его от остатка субстрата A в специальном аппарате (S_x), будут минимальными. Для решения этой задачи необходимо уравнения (2.127) и (2.128) дополнить коэффициентами и функциями, отражающими связь $R_{уд}$ и X_A с величинами затрат. Полученная таким образом экономическая модель автоматически включает в себя гидромеханическую и химическую модели. Учитывая, что экономика отражает важнейшие черты социального бытия человека, на потребности которого оказывает влияние и его биологическая природа, можно заключить: частная математическая модель стоимости получения химического продукта, например удобрения, отражая одно из конкретных проявлений высшей формы движения — социальной, включает в себя прямо или косвенно, в неявном виде (через потребительскую стоимость) модели всех более низких форм движения. Это подтверждает на языке математики общеизвестный факт взаимосвязи форм движения материи.

Таким образом, в рассмотренных уравнениях, отражающих работу реактора полного смешения, химическая и гидромеханическая модели объединены, причем последняя представлена величиной D , которая исключает конкретные значения объема V и скорости u и является своего рода критерием подобия.

Если в реакционном объеме V протекает обратимая реакция $A \xrightleftharpoons[k_{-1}]{k_{+1}} B$, кинетическая модель химического процесса строится следующим образом. Предположим, что скорость $u = 0$, то есть реактор работает в периодическом режиме с исходной концентрацией $[A_0]$. Динамика изменения концентраций в реакторе описывается системой

уравнений:

$$1) \frac{d[A]}{dt} = -k_{+1}[A] + k_{-1}[B],$$

$$2) \frac{d[B]}{dt} = k_{+1}[A] - k_{-1}[B].$$

Если необходимо отразить динамику изменения количества веществ А и В в реакционном объёме, то в оба уравнения необходимо ввести объём V. Для этого достаточно все их члены перемножить на величину V. Действительно, поскольку содержание вещества А в реакторе равно произведению [A]V, то скорость изменения количества вещества $\frac{d([A]V)}{dt} = V \frac{d[A]}{dt}$.

Чтобы сохранилось равенство в уравнении 1) системы, слагаемые правой части также необходимо умножить на величину V. Аналогичным образом поступаем и с уравнением 2). Теперь предположим, что реактор работает в непрерывном режиме с постоянной скоростью потока u. Уравнения, отражающие динамику изменения количества веществ А и В в замкнутой системе, необходимо дополнить членами, учитывающими поступление в реактор и вынос из него веществ

$$1) V \frac{d[A]}{dt} = -k_{+1}[A]V + k_{-1}[B]V + u[A_0] - u[A],$$

$$2) V \frac{d[B]}{dt} = k_{+1}[A]V - k_{-1}[B]V - u[B], \quad (2.130)$$

где $[A_0]$ - концентрация раствора на входе в реактор. Поделив все члены уравнений на V, получим систему, отражающую динамику изменения концентраций веществ в открытой системе

$$1) \frac{d[A]}{dt} = k_{-1}[B] - (k_{+1} + D)[A] + D[A_0],$$

$$2) \frac{d[B]}{dt} = k_{+1}[A] - (k_{-1} + D)[B]. \quad (2.131)$$

Из этих уравнений нетрудно найти стационарные концентрации $[A_{ст}]$ и $[B_{ст}]$, а также отношение

$[B_{ст}]/[A_{ст}]$, которое по аналогии с коэффициентом равновесия K назовём коэффициентом стационарности $K_{ст}$. При $t \rightarrow \infty$ рассматриваемая открытая система придёт к стационарному состоянию, для которого характерно равенство нулю производных $d[A]/dt$ и $d[B]/dt$. Значения $K_{ст}$ и стационарных концентраций можно определить, не решая систему дифференциальных уравнений (2.131). Выражение для $K_{ст}$ находим непосредственно из уравнения 2) системы (2.131)

$$k_{+1}[A_{ст}] - (k_{-1} + D)[B_{ст}] = 0,$$

откуда

$$K_{ст} = \frac{[B_{ст}]}{[A_{ст}]} = \frac{k_{+1}}{k_{-1} + D}, \quad (2.132)$$

$$[B_{ст}] = [A_{ст}] \frac{k_{+1}}{k_{-1} + D}. \quad (2.133)$$

Подставляя значение $[B_{ст}]$ в уравнение 1) системы (2.131) и решая его, находим $[A_{ст}]$:

$$\frac{k_{-1}}{k_{-1} + D} \frac{k_{+1}}{k_{-1} + D} [A_{ст}] - (k_{+1} + D)[A_{ст}] + D[A_0] = 0, \quad (2.134)$$

откуда

$$[A_{ст}] = \frac{[A_0](k_{-1} + D)}{k_{+1} + k_{-1} + D}. \quad (2.135)$$

Подставляя найденное значение $[A_{ст}]$ в (2.133), получим выражение для $[B_{ст}]$. Константа стационарности $K_{ст}$ зависит от скорости разбавления D : чем больше D , тем меньше $K_{ст}$, то есть тем сильнее смещается состав реакционной смеси в сторону более высоких концентраций $[A]$ и при $D \rightarrow \infty$ значение $[A] \rightarrow [A_0]$. При $D = 0$, то есть в условиях отсутствия потока, система становится замкнутой, а $K_{ст}$ - равным константе рав-

новесия $K = k_{+1}/k_{-1}$.

Чтобы исследовать динамику изменения концентраций молекул А и В в предстационарный период, необходимо решить систему уравнений (2.131). Сделаем это, оставив случай с динамикой

концентраций в односторонней реакции $A \xrightarrow{k_1} B$ для самостоятельного задания.

Решение начинают с того, что из 1) находят выражение для [В], которое вместе со значением производной $d[B]/dt$ подставляют в 2) и получают после преобразований дифференциальное уравнение

$$\frac{d^2[A]}{dt^2} + (k_{+1} + k_{-1} + 2D) \frac{d[A]}{dt} + D(k_{+1} + k_{-1} + D)[A] = D[A_0](k_{-1} + D). \quad (2.136)$$

Это линейное неоднородное уравнение с постоянными коэффициентами. Найдём корни характеристического уравнения

$$r^2 + (k_{+1} + k_{-1} + 2D)r + D(k_{+1} + k_{-1} + D) = 0, \quad (2.137)$$

которые равны

$$r_1 = -(k_{+1} + k_{-1} + D), \quad r_2 = -D.$$

Отсюда общее решение однородного уравнения

$$\frac{d^2[A]}{dt^2} + (k_{+1} + k_{-1} + 2D) \frac{d[A]}{dt} + D(k_{+1} + k_{-1} + D)[A] = 0 \quad (2.138)$$

$$[A] = C_1 e^{-(k_{+1} + k_{-1} + D)t} + C_2 e^{-Dt}. \quad (2.139)$$

Найдём частное решение неоднородного уравнения (2.136), для чего воспользуемся методом вариации постоянных C_1 и C_2 . Будем искать частное решение неоднородного уравнения в виде

суммы

$$C_1(t)e^{-(k_{+1}+k_{-1}+D)t} + C_2(t)e^{-Dt},$$

где $C_1(t)$ и $C_2(t)$ - некоторые непрерывно дифференцируемые функции, которые нужно найти. Делают это путём решения системы уравнений

$$C_1'(t)e^{-(k_{+1}+k_{-1}+D)t} + C_2'(t)e^{-Dt} = 0, \quad (2.140)$$

$$C_1'(t)(e^{-(k_{+1}+k_{-1}+D)t})' + C_2'(t)(e^{-Dt})' = D[A_0](k_{-1}+D). \quad (2.141)$$

Последнее уравнение после дифференцирования примет вид

$$-(k_{+1}+k_{-1}+D)C_1'(t)e^{-(k_{+1}+k_{-1}+D)t} - DC_2'(t)e^{-Dt} =$$

$$D[A_0](k_{-1}+D). \quad (2.142)$$

После совместного решения уравнений (2.140) и (2.142) находим значения

$$C_1'(t) = - \frac{D(k_{-1}+D)[A_0]e^{(k_{+1}+k_{-1}+D)t}}{k_{+1}+k_{-1}}, \quad (2.143)$$

$$C_2'(t) = \frac{D(k_{-1}+D)[A_0]e^{Dt}}{k_{+1}+k_{-1}}, \quad (2.144)$$

они различаются только знаком и показателями степени при e . После интегрирования этих выражений получаем значения величин искоемых функций

$$C_1(t) = - \frac{D(k_{-1}+D)[A_0]e^{(k_{+1}+k_{-1}+D)t}}{(k_{+1}+k_{-1})(k_{+1}+k_{-1}+D)}, \quad (2.145)$$

$$C_2(t) = \frac{(k_{-1} + D)[A_0]e^{-Dt}}{k_{+1} + k_{-1}} \quad (2.146)$$

Частное решение неоднородного дифференциального уравнения

$$\begin{aligned} C_1(t)e^{-(k_{+1} + k_{-1} + D)t} + C_2(t)e^{-Dt} &= \\ &= -\frac{D(k_{-1} + D)[A_0]}{(k_{+1} + k_{-1})(k_{+1} + k_{-1} + D)} + \frac{(k_{-1} + D)[A_0]}{k_{+1} + k_{-1}} = \\ &= \frac{(k_{-1} + D)[A_0]}{k_{+1} + k_{-1} + D} \quad (2.147) \end{aligned}$$

Общее решение исходного неоднородного уравнения (2.136) равно сумме решений общего однородного (2.139) и частного неоднородного (2.147), то есть

$$[A] = C_1 e^{-(k_{+1} + k_{-1} + D)t} + C_2 e^{-Dt} + \frac{(k_{-1} + D)[A_0]}{k_{+1} + k_{-1} + D} \quad (2.148)$$

Из этого уравнения при условии $t \rightarrow \infty$ находим стационарную концентрацию

$$[A]_{ст} = \frac{(k_{-1} + D)[A_0]}{k_{+1} + k_{-1} + D} \quad (2.149)$$

Подставляя в уравнение 1) системы (2.131) значения $[A]$ (2.148) и её производной, получим выражение для концентрации продукта B

$$\begin{aligned} [B] &= -\frac{1}{k_{-1}} \left\{ \frac{d[A]}{dt} + (k_{+1} + D)[A] - D[A_0] \right\} = \\ &= -\frac{1}{k_{-1}} \left\{ -C_1(k_{+1} + k_{-1} + D)e^{-(k_{+1} + k_{-1} + D)t} \right. \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 & -DC_2 e^{-Dt} + (k_{+1} + D)(C_1 e^{-(k_{+1} + k_{-1} + D)t} + C_2 e^{-Dt} + \\
 & + [A_{\text{CT}}]) - D[A_0] \} = -C_1 e^{-(k_{+1} + k_{-1} + D)t} + \frac{k_{+1}}{k_{-1}} C_2 e^{-Dt} + \\
 & + \frac{k_{+1}[A_0]}{k_{+1} + k_{-1} + D} \cdot \quad (2.150)
 \end{aligned}$$

Стационарная концентрация (при $t \rightarrow \infty$)

$$[B_{\text{CT}}] = \frac{k_{+1}[A_0]}{k_{+1} + k_{-1} + D} \cdot \quad (2.151)$$

Поскольку в реактор поступает только вещество А с концентрацией $[A_0]$, должно соблюдаться тождество $[A_{\text{CT}}] + [B_{\text{CT}}] = [A_0]$, (2.152)

что и получается, если в (2.152) подставить значения стационарных концентраций из (2.149) и (2.151).

Определим значения постоянных C_1 и C_2 . Для начальных условий ($t = 0$, $[A] = [A_0]$, $[B] = 0$) из (2.148) и (2.150) соответственно получаем систему уравнений: (2.153)

$$1) C_1 + C_2 + [A_{\text{CT}}] = [A_0], \quad 2) kC_2 - C_1 + [B_{\text{CT}}] = 0.$$

Решая её, находим:

$$C_2 = 0; \quad C_1 = [B_{\text{CT}}] = \frac{k_{+1}[A_0]}{k_{+1} + k_{-1} + D} \cdot$$

Подставляя эти значения в (2.148) и (2.150), получаем уравнения

$$[A] = [B_{\text{CT}}] e^{-(k_{+1} + k_{-1} + D)t} + [A_{\text{CT}}] =$$

$$= [A_0] \frac{k_{+1} e^{-(k_{+1} + k_{-1} + D)t}}{k_{+1} + k_{-1} + D}, \quad (2.154)$$

$$[B] = [B_{CT}] (1 - e^{-(k_{+1} + k_{-1} + D)t}) =$$

$$= \frac{k_{+1} [A_0]}{k_{+1} + k_{-1} + D} (1 - e^{-(k_{+1} + k_{-1} + D)t}). \quad (2.155)$$

Оба выражения для стационарных концентраций совпадают с ранее найденными, что, наряду с проверкой уравнений (2.149) и (2.151) на соответствие граничным условиям, подтверждает правильность решения системы уравнений (2.131).

В связи с тем, что решаемые уравнения часто достаточно громоздки, никогда не следует пренебрегать представляющимися случаями для проверки правильности получаемых результатов. Проверять можно по соответствию граничным условиям, соблюдению материального баланса, по ранее установленному соотношению равновесных концентраций, путём подстановки полученных результатов в исходные дифференциальные уравнения и т.д. Необходимо также обращать внимание на размерности величин и выражений. Так, например,

для реакции вида $A \xrightleftharpoons[k_{-1}]{k_{+1}} B$ выражение $k_{+1} + k_{-1} + D$

допустимо, ибо слагаемые имеют одинаковую раз-

мерность, а для реакции вида $A + B \xrightleftharpoons[k_{-1}]{k_{+1}} C$ та-

кое выражение может получиться только при

ошибке в выводе формулы, так как слагаемое k_{+1} отличается размерностью от слагаемых k_{-1} и D .

Возвращаясь к случаю протекания обратимых реакций первого порядка в открытых системах, следует отметить, что в уравнениях (2.154) и (2.155) параметр гидромеханического процесса D органически слит с факторами, характеризующими химический процесс (концентрации веществ, константы скоростей реакций). Разделить сложную модель на составляющие - гидромеханическую и химическую возможно только в случае исключения из уравнения одного из процессов. Так, приняв $D = 0$, получим уравнения (математическую модель) только химического процесса. Исключив же химическую реакцию (приняв k_{+1} и k_{-1} равными нулю), получим результат, который соответствует только гидромеханическому процессу: в реакторе при любом значении D концентрация $[A] = [A_0]$ и $[B] = 0$. В сложной "работающей" модели (2.154 и 2.155) параметры, характеризующие гидромеханический и химический процессы (величины D, k_{+1}, k_{-1}), аналитически полностью не разделимы. Сделать это можно, пожалуй, лишь для переменного сомножителя, описывающего предстационарный процесс, его удаётся представить в виде двух сомножителей, каждый из которых в отдельности зависит от гидромеханического и химических параметров

$$e^{-(k_{+1} + k_{-1} + D)t} = e^{-(k_{+1} + k_{-1})t} \cdot e^{-Dt}. \quad (2.157)$$

Для того чтобы увеличить степень превращения субстрата X_A при неизменной скорости потока, необходимо увеличить рабочий объём V , причём сделать это можно двояким образом: увеличив ёмкость одного реактора или используя каскад из нескольких реакторов меньшей ёмкости. Выведенные ранее формулы позволяют легко расчитать увеличенный объём реактора примени-

тельно к новому значению X_A и описать кинетику изменения концентрации веществ в предстационарный период. Для случая последовательно работающих реакторов стационарные концентрации рассчитываются последовательно, начиная с первого, причём его стационарные концентрации будут являться концентрациями входа для второго и т.д. Объёмная скорость u , а также скорость разбавления D (при одинаковых объёмах реакторов) будут всюду одинаковы. Особенностью кинетики предстационарного состояния второго и последующих реакторов является то, что пока в предшествующем реакторе не установится стационарное состояние, в последующий реактор будет поступать реакционная смесь с изменяющейся во времени концентрацией компонентов. Изменения концентраций, возникающие в работе любого реактора, сказываются на функционировании лишь последующих, так как связь между ними односторонняя, поэтому новое стационарное состояние в батарее реакторов после изменения параметров на входе будет устанавливаться последовательно в направлении от первого к последнему.

В случае протекания в открытой системе сложных химических реакций принцип исследования кинетики остаётся неизменным, так как математической моделью по-прежнему остаётся система дифференциальных уравнений, подобных рассмотренным ранее.

Всё сказанное выше о процессах в открытых системах относилось к области химической технологии. Использование в качестве примера протекание химических процессов в реакторах разных типов связано с тем, что в них, как в реальных моделях, сконструированных и построенных человеком для производственных целей, по замыслу с наибольшим приближением к идеалу реализованы принципы полного вытеснения и полного смешения. Идеальные процессы легче рассчитывать, они более предсказуемы, чем реальные.

Однако и в естественных условиях встреча-

ется немало случаев протекания химических реакций в открытых системах. Примером могут служить реакции между компонентами неочищенных стоков химических предприятий, выпадающих в природные водоёмы. Так, если сброс осуществляется в реку (рис. 2.23а), кинетика химических реакций напоминает картину, имеющую место в трубчатом реакторе, причём это сходство тем

ближе, чем уже река. Если же сброс осуществляется в реку перед водохранилищем (рис. 2.23б), ситуация напоминает случай с реактором идеального перемешивания, хотя, поскольку идеального перемешивания в водоёме не происходит, кинетика ближе к промежуточному между этими крайними типами случаю. Непрореагировавшие в водохранилище молекулы А и В (реакция идёт медленно из-за сильного разведения) после выхода из него будут взаимодействовать, причём распределение концентраций участников реакции по длине реки будет как в трубчатом реакторе.

§6. Каталитические реакции

Катализом называется повышение скорости химической реакции под действием вещества, называемого катализатором, содержание которого в системе остаётся неизменным. Катализатор участвует в реакции, вступая в промежуточное химическое взаимодействие с молекулами реакционной смеси, однако по окончании каталитического акта он восстанавливает свой химический состав. Каталитический процесс включает две стадии: быструю обратимую реакцию образования промежуточного соединения из молекул исходного вещества (субстрата) и катализатора и более медленную необратимую реакцию распада промежуточного соединения на молекулы продукта реакции и катализатора. Если молекулы катализатора и исходного вещества (или веществ) находятся в одной фазе, обычно в растворе, катализ называют

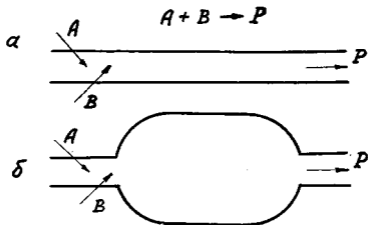
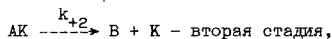
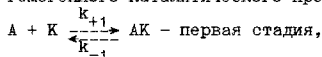


Рис. 2.23. Сброс неочищенных стоков в русло реки (а) и в место впадения её в водохранилище (б)

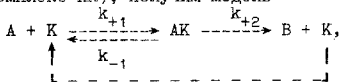
гомогенным; когда между катализатором и исходным веществом имеется граница раздела, и реакция протекает на ней, катализ называют гетерогенным. Обычно гетерогенные каталитические реакции протекают на поверхности твердого катализатора.

На основании этой вербальной модели для необратимой реакции первого порядка $A \rightarrow B$ может быть составлена концептуальная модель гомогенного каталитического процесса:



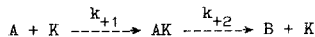
K - катализатор.

Объединяя эти одновременно идущие реакции (общим для них является промежуточное соединение, или комплекс AK), получим модель

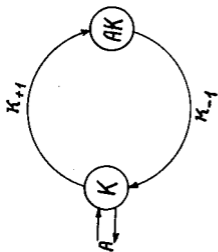


в которой чётко прослеживается циклический характер функционирования катализатора, причём последний участвует в двух циклах (рис.2.24) - малом (холостом, непродуктивном) и большом (продуктивном).

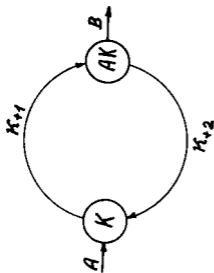
Если рассматривать прямую и обратную реакции первой стадии отдельно, то сложный каталитический процесс можно представить как сочетание последовательно



и параллельно

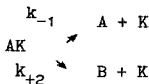


Непродуктивный
цикл

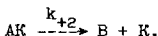


Продуктивный
цикл

Рис. 2.24. Схема протекания каталитической реакции



протекающих реакций с общей простой реакцией



При заданных постоянных концентрациях молекул $[A]$ и $[K_0]$ скорость образования промежуточного комплекса AK равна сумме скоростей его распада

$$k_{+1}[A][K] = [AK](k_{-1} + k_{+2}). \quad (2.158)$$

Учитывая, что сумма концентраций свободного $[K]$ и связанного $[AK]$ катализатора равна исходной концентрации $[K_0]$, подставляем в (2.158) значение $[K] = [K_0] - [AK]$

$$(2.159)$$

и после преобразования находим

$$[AK] = \frac{k_{+1}[K_0][A]}{k_{-1} + k_{+2} + k_{+1}[A]}. \quad (2.160)$$

Скорость образования продукта

$$v_{+2} = k_{+2}[AK] = \frac{k_{+2}k_{+1}[K_0][A]}{k_{-1} + k_{+2} + k_{+1}[A]}. \quad (2.161)$$

Графически эта зависимость выражается гиперболой (рис. 2.25), асимптотически приближающейся к значению $v_{\max} = k_{+2}[K_0]$.

В соответствии с ранее рассмотренной моделью химической реакции скорость последней при неизменных концентрациях реагирующих веществ может быть повышена за счёт увеличения доли "активных" молекул. Это можно сделать двумя путями: за счёт увеличения температуры T при неизменном значении энергии активации E_a (см.

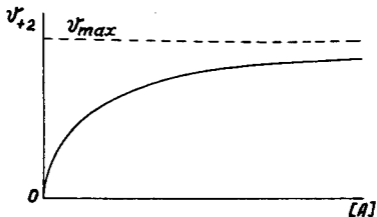


Рис. 2.25. Зависимость скорости протекания каталитической реакции от концентрации исходного вещества

рис.2.2 и 2.26а) или понижения E_{α} при неизменной температуре (см.рис.2.26б). Возможно сочетание этих путей. Указанные способы повышения скорости реакции вытекают из уравнения Аррениуса, согласно которому константа скорости реакции

$$k = k_0 e^{-\frac{E_{\alpha}}{RT}}, \quad (2.162)$$

где k_0 - предэкспоненциальный множитель (предэкспонента); $R = 1,987$ кал/моль.град - газовая постоянная. Действие катализатора на скорость реакции связано с уменьшением энергии активации E_{α} .

Специфические кинетические закономерности обнаруживаются в случае, когда каталитическое действие на реакцию оказывает какой-либо из её продуктов. Такое явление называют автокатализом, а реакции - автокаталитическими. В отличие от обычной каталитической реакции, при которой концентрация катализатора не изменяется, автокаталитическая реакция протекает при непрерывно нарастающей концентрации катализатора. Автокаталитический процесс может начаться в том случае, если возможно некаталитическое превращение исходных молекул с образованием продукта - катализатора или когда в реакционную среду в начальный момент добавлено хотя бы незначительное количество этого продукта (затравка).

В случае автокаталитической реакции первого порядка $A \xrightarrow{k} B$ с начальной затравкой $[B_0]$ скорость образования продукта

$$\frac{d[B]}{dt} = k [A][B]. \quad (2.163)$$

Обозначая, как и прежде, через x прирост продукта B и, соответственно, убыль исходного вещества A , для момента времени t получим скорость реакции

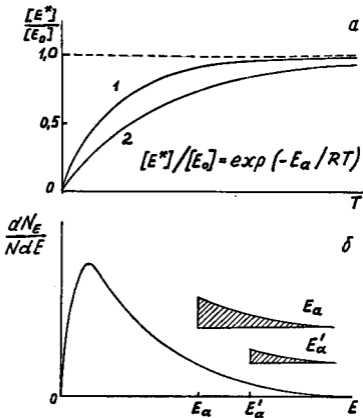


Рис. 2.26. Два пути повышения доли "активных" молекул в реакционном объеме (с помощью температуры и катализатора):
 а. Влияние температуры T на долю "активных" молекул $[E^*]/[E_0]$ при различных значениях энергии активации E_a . Кривая 1 соответствует случаю с меньшим значением E_a ;
 б. Влияние энергии активации E_a на долю "активных" молекул (заштрихованные фигуры) при неизменной температуре

$$\frac{dx}{dt} = k([A_0] - x)([B_0] + x). \quad (2.164)$$

Разделяем переменные

$$\frac{dx}{([A_0] - x)([B_0] + x)} = k dt \quad (2.165)$$

и интегрируем выражение вида

$$-\int \frac{dx}{ax^2 + bx + c},$$

где $a = 1$, $b = [B_0] - [A_0]$, $c = -[A_0] \cdot [B_0]$.

Для него табличное значение (см. Приложение П2-26, П2-27) при условии $b^2 > 4ac$ (оно выполняется, так как c - отрицательное) равно

$$\frac{1}{\sqrt{b^2 - 4ac}} \ln \frac{2ax + b - \sqrt{b^2 - 4ac}}{2ax + b + \sqrt{b^2 - 4ac}} = \frac{1}{[A_0] + [B_0]} \ln \left| \frac{x + [B_0]}{x - [A_0]} \right|.$$

С учётом пределов интегрирования решение принимает вид

$$kt = \frac{1}{[A_0] + [B_0]} \ln \left(\frac{[B_0] + x}{[A_0] - x} \cdot \frac{[A_0]}{[B_0]} \right), \quad (2.166)$$

а после потенцирования

$$e^{k([A_0] + [B_0])t} = \frac{[A_0]([B_0] + x)}{[B_0]([A_0] - x)}. \quad (2.167)$$

В форме, разрешённой относительно x ,

$$x = \frac{[B_0](e^{k([A_0] + [B_0])t} - 1)}{1 + \frac{[B_0]}{[A_0]} e^{k([A_0] + [B_0])t}}. \quad (2.168)$$

Если автокаталитическая реакция начинается не с затравки, а благодаря образованию продукта в результате медленной некаталитической ре-

акции $A \xrightarrow{k_{+1}} B$, то скорость реакции с учётом автокатализа

$$\frac{d[B]}{dt} = k[A][B] + k_{+1}[A] = [A](k[B] + k_{+1}). \quad (2.169)$$

Поскольку в начальный момент $[A] = [A_0]$ и $[B_0] = 0$

$$\frac{dx}{dt} = ([A_0] - x)(kx + k_{+1}) = k([A_0] - x)(x + k_{+1}/k). \quad (2.170)$$

Это уравнение напоминает (2.164), в котором вместо k_{+1}/k стоит $[B_0]$. С учётом сказанного

окончательное решение (2.170) примет следующий вид

$$x = \frac{\frac{k_{+1}}{k} \left[e^{(k[A_0] + k_{+1})t} - 1 \right]}{1 + \frac{k_{+1}}{k[A_0]} e^{(k[A_0] + k_{+1})t}}. \quad (2.171)$$

Для данного случая зависимость концентрации продукта $[B] = x$ от времени реакции представлена S-образной кривой, в которой выход на плато обусловлен исчерпанием субстрата А (рис. 2.27). Начальный период автокаталитической реакции,

когда скорость $-\frac{d[B]}{dt}$ неизмеримо мала, называется периодом индукции. Он сменяется периодом быстрого увеличения скорости реакции. Максимальное значение скорости будет приблизительно в момент времени, когда $[A] = [A_0]/2$. Действительно, если в уравнениях (2.164) и (2.170)

вторые производные d^2x/dt^2 приравнять к нулю, значения x соответственно окажутся равными $([A_0] - [B_0])/2$ и $([A_0] - k_{+1}/k)/2$. Величины $[B_0]$ и k_{+1}/k обычно значительно меньше $[A_0]$, и ими в первом приближении можно пренебречь.

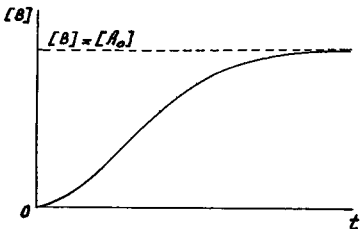


Рис.2.27. Кинетическая кривая для автокатали-
тической реакции первого порядка

В гетерогенных каталитических реакциях особую важность приобретает транспорт реагирующих молекул к поверхности катализатора, поэтому математическую модель кинетики химической реакции дополняют моделью кинетики физического процесса диффузии, который описывается законом Фика. В отличие от гомогенного катализа гетерогенная каталитическая реакция может протекать только при условии непрерывной диффузии реагирующих веществ к границе раздела фаз и обратной диффузии образующихся продуктов. В случае преобладания скорости реакции над скоростью диффузии последняя будет являться лимитирующим фактором сложного каталитического процесса. Кроме того, свой вклад в усложнение картины вносит физико-химический процесс адсорбции молекул на поверхности катализатора, который описывается теорией Ленгмюра и должен быть отражен в математической модели кинетики гетерогенного катализа. В случае адсорбции продуктов реакции на поверхности катализатора происходит уменьшение поверхности, занятой реагирующим веществом, то есть появляется процесс торможения каталитической реакции образующимися продуктами. Изменение температуры влияет как на скорость химической реакции (уравнение Аррениуса), так и на процессы диффузии, адсорбции и десорбции. Скорость диффузии в микропорах увеличивается с повышением температуры приближенно по закону, аналогичному уравнению Аррениуса, в свободном растворе — по линейному закону (уравнение Эйнштейна — Смолуховского). Константа скорости адсорбции $k_1 = c' / \sqrt{T}$, а константа десорбции $k_2 = c'' e^{-\lambda / RT}$, где c' и c'' — постоянные величины, λ — теплота адсорбции. Хотя математическая модель кинетики, учитывающая влияние всех этих факторов, достаточно сложна, решать и анализировать ее нужно, так как гетерогенные каталитические процессы чрезвычайно широко распространены в современной химической технологии.

§7. Влияние катализа и температуры на равновесное состояние замкнутых систем

Уравнение Аррениуса (2.162) отражает совместное влияние на константу скорости реакции K двух изменяющихся параметров: энергии активации E_a и температуры T . Из анализа этого уравнения следует, что одно и то же изменение K можно получить, увеличив в одинаковое число раз величину энергии активации или уменьшив температуру. Одновременное изменение обоих факторов в одинаковое число раз константу скорости реакции не изменит. Использование катализатора уменьшает энергию активации на величину ΔE_a (см. рис. 2.28). Значение константы скорости реакции изменится тоже до величины

$$k' = k_0 e^{-\frac{(E_a - \Delta E_a)}{RT}} = k_0 e^{-\frac{E_a}{RT}} \cdot e^{-\frac{\Delta E_a}{RT}} = k e^{-\frac{\Delta E_a}{RT}} \quad (2.172)$$

Следовательно, константа скорости реакции увеличится, и кратность увеличения не зависит от величины E_a . Отсюда вытекает, что константы скоростей прямой (k_{+1}) и обратной (k_{-1}) реакций при уменьшении энергетического барьера на величину ΔE_a возрастут в одинаковое число раз

$$k'_{+1} = k_{+1} e^{-\frac{\Delta E_a}{RT}} ; k'_{-1} = k_{-1} e^{-\frac{\Delta E_a}{RT}} \quad (2.173)$$

Таким образом, константы равновесия реакции, протекающей в присутствии катализатора (K') и без него (K), будут одинаковыми по величине

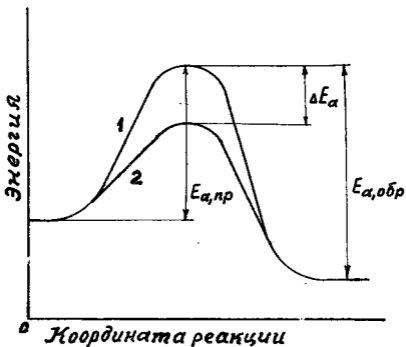


Рис. 2.28. Снижение энергии активации с помощью катализатора. Кривая 1 соответствует случаю протекания некаталитической реакции, кривая 2 – каталитической

$$K' = \frac{k'_{+1}}{k'_{-1}} = \frac{k_{+1} e^{-\frac{\Delta E_a}{RT}}}{k_{-1} e^{-\frac{\Delta E_a}{RT}}} = K.$$

Катализатор не оказывает влияния на константу равновесия.

Увеличение температуры на величину ΔT изменит константу скорости реакции до величины k'

$$k' = k_0 e^{-\frac{E_a}{R(T+\Delta T)}} = k_0 \left(e^{-\frac{E_a}{R}} \right)^{-\frac{1}{T+\Delta T}}. \quad (2.174)$$

Кратность увеличения константы скорости реакции

$$\frac{k'}{k} = \frac{k_0 \left(e^{-\frac{E_a}{R}} \right)^{-\frac{1}{T+\Delta T}}}{k_0 \left(e^{-\frac{E_a}{R}} \right)^{-\frac{1}{T}}} = \left(e^{-\frac{E_a}{R}} \right)^{\frac{\Delta T}{(T+\Delta T)T}}. \quad (2.175)$$

Если $\Delta T \ll T$, то

$$\frac{k'}{k} = \left(e^{-\frac{E_a}{R}} \right)^{\frac{\Delta T}{T^2}}, \quad (2.176)$$

$$k' = k \left(e^{-\frac{E_a}{R}} \right)^{\frac{\Delta T}{T^2}}. \quad (2.177)$$

Константа равновесия

$$K = \frac{k_{+1}}{k_{-1}} = \frac{k_0 e^{-E_{a,пр}/RT}}{k_0 e^{-E_{a,обр}/RT}} = e^{-\frac{E_{a,обр} - E_{a,пр}}{RT}}. \quad (2.178)$$

При увеличении температуры на величину ΔT

$$K' = e^{-\frac{E_{a,обр} - E_{a,пр}}{R(T+\Delta T)}} \quad (2.179)$$

Отношение

$$\frac{K'}{K} = e^{-\frac{E_{a,обр} - E_{a,пр}}{R} \left(-\frac{1}{T+\Delta T} - \frac{1}{T} \right)} =$$

$$= e^{-\frac{E_{a,обр} - E_{a,пр}}{RT} \left(-\frac{\Delta T}{T+\Delta T} \right)} = K^{-\frac{\Delta T}{T+\Delta T}} \quad (2.180)$$

При $\Delta T \ll T$

$$\frac{K'}{K} = K^{-\frac{\Delta T}{T}} \quad (2.181)$$

откуда

$$K' = K^{1 - \frac{\Delta T}{T}} \quad (2.182)$$

Для случая $k_{+1} > k_{-1}$, когда $K > 1$, подвод тепла к системе сдвигает равновесие в сторону преобладания обратной реакции, идущей с поглощением энергии ($K' < K$). Для случая $k_{+1} < k_{-1}$, когда $K < 1$, подвод тепла к системе сдвигает равновесие в сторону преобладания идущей с затратой энергии прямой реакции ($K' > K$). Этот вывод согласуется с известным принципом Ле Шателье - Брауна, который гласит, что, если на систему, находящуюся в равновесии, оказывается внешнее воздействие, то оно благоприятствует протеканию той из двух противоположных реакций, которая уменьшает воздействие. Для частного случая $K = 1$ изменение температуры не сказывается на состоянии равновесия.

Поскольку действие катализатора и повышение температуры увеличивают скорость реакции (как прямой, так и обратной), то нетрудно показать, что каждое из этих воздействий сокращает время наступления равновесия.

Интересный вывод вытекает из уравнения (2.177): чем выше энергия активации, тем сильнее сказывается влияние температуры на скорость данной реакции, так как с увеличением

E_a растёт величина $e^{E_a/R}$. Следовательно, изменение температуры сильнее сказывается на реакции, протекающей без участия катализатора, нежели на той же реакции, протекающей с участием катализатора.

При анализе влияния катализа и температуры на равновесие замкнутых систем на основе уравнения Аррениуса предполагалось, что значения предэкспоненты k_0 и энергии активации E_a не зависят от температуры. В действительности температура в определённой мере сказывается на значениях k_0 и E_a , однако сделанные при анализе выводы остаются в силе.

§8. У истоков биохимических превращений

Между тем, что принято называть живой и неживой природой, живыми и неживыми телами, в большинстве случаев обнаруживаются достаточно очевидные границы, хотя попытки дать научное, основанное на существенности различий, определение понятиям жизнь, живая материя, к сожалению, до настоящего времени не увенчались успехом. Тем не менее, преобладающим является представление о том, что живое в процессе длительной эволюции произошло из неживого, и что у истоков самого низкого и эволюционно самого древнего уровня биологической организации — молекулярного, биохимического, находились обычные, без добавки "био", химические реакции, с рассмотрения кинетики которых мы начали осваивать технологию составления и анализа математических моделей.

Существенной особенностью процесса развития, будь им онтогенез или филогенез, является то, что он не оставляет после себя "дневниковых записей", в лучшем случае обнаруживают лишь следы в виде ископаемых остатков. Однако, чем дальше в глубину времени уходят эти сле-

ды, тем меньше их сохранность. Катастрофически сокращает сроки сохранности органических веществ, особенно важных в биологическом отношении, повышенная температура. По данным одного из крупнейших биохимиков США М.Кальвина, для органических молекул тепловая стабильность повышается в следующей последовательности: углеводы - аминокислоты - каротиноиды - порфирины - углеводороды. Время жизни углеводов значительно меньше, чем у аминокислот. Время, необходимое для уменьшения количества аланина в e раз при комнатной температуре (300°K), по расчётным данным Абельсона, составляет около 10^9 лет, однако при температуре 400°K это время сокращается до 10^3 лет. В отношении срока жизни углеводородов было показано, что не только углеродный скелет молекулы, но и связанные с ним атомы водорода при 400°K сохраняются в течение времени, превышающего возраст Земли. Таким образом, молекулярная палеонтология обладает ограниченными возможностями, особенно по отношению к эволюции сложных органических молекул и её очень отдаленным периодам. Тем не менее, различные аналитические методы, используемые в молекулярной палеонтологии, подводят к мысли, что со времени образования Земли до появления сложных живых организмов, предполагаемые остатки которых были исследованы с помощью этих методов, прошло всего лишь 1,5 млрд лет, менее третьей части возраста планеты. По мнению ряда ученых, этого времени недостаточно для совершения эволюционного перехода от химической формы движения к биологической, в связи с чем возникло предположение о заносе на Землю с пылью микроорганизмов. Такое предположение путём исключения из эволюции жизни на Земле периода перехода от химической формы движения

к биологической, с одной стороны, позволяет обойти отмеченное несоответствие между сложностью этого периода и недостаточностью срока 1,5 млрд лет, с другой — ставит целый ряд новых проблем. Поэтому, возвращаясь к модели земного происхождения жизни, следует поискать пути, которые позволили бы за полтора миллиарда лет осуществить такой переход.

Логично, в частности, применить к этому периоду вывод, сделанный на более изученном материале и сформулированный в законе Геккеля — Мюллера. Действительно, если формообразовательные процессы, имеющие место в онтогенезе, в определенной мере повторяют филогенез, то почему бы не предположить, что ассимиляция ныне существующими организмами из окружающей среды целого спектра неорганических веществ (углекислый газ, вода, кислород, микроэлементы и др.) является своеобразным отражением имевшего место в чрезвычайно отдаленные времена процесса перехода от химической формы движения к биологической?

Мосты, некогда соединявшие неживую и народившуюся живую природу, давно сгорели в огне времени. Чтобы их мысленно навести, используют косвенные подходы. Это, прежде всего эксперименты на реальных моделях. Так, для моделирования путей образования простых органических молекул на самом раннем этапе предбиологической эволюции, проводили опыты с воздействием на смесь неорганических молекул искрового разряда (в аппарате Юри — Миллера), УФ — лучей, гамма — облучения и других физических факторов. Более поздний период эволюции исследуется в экспериментах с коацерватами.

Немаловажную роль в установлении связи между процессами, протекающими в живой и неживой природе, может сыграть сравнительный анализ их математических и концептуальных моделей. Многие десятки лет исследователи наблюдают и изучают превращение оплодотворенной

яйцеклетки в многоклеточный организм, а внутренняя логика этого явления ещё далека от разрешения. И это несмотря на то, что здесь учёный имеет редкую возможность в природе наблюдать весь процесс развития, в отличие от ушедших в прошлое процессов становления живого на Земле. Сравнение чувственно воспринимаемых объектов, например скелетов разных животных или цветков растений, математик заменяет сравнением аналитических моделей, отражающих исследуемые явления. Перспективность такого подхода обусловлена тем, что математическая модель представляет собой уже осмысленный образ объекта, а чувственно — воспринимаемый объект ещё предстоит осмыслить. Чтобы в дальнейшем было удобнее сравнивать между собой модели биологических и химических явлений, отметим наиболее важные, на наш взгляд, моменты, присущие последним.

Прежде всего следует отметить, что при рассмотрении кинетики как простых, так и сложных реакций оправдал себя способ построения математических моделей, основанный на теории столкновений. Кинетика последовательных, параллельных и смешанных реакций, особенно при большом числе звеньев, носит сложный характер.

Математическое описание открытых систем потребовало дополнительного привлечения простейшей модели гидромеханического процесса, а при построении математических моделей гетерогенных каталитических реакций возникает необходимость дополнить модели химических реакций моделями физических и физико-химических процессов.

Характерной формой количественной связи между концентрациями молекул и временем химического превращения является экспоненциальная зависимость, которая вытекает из решения дифференциальных уравнений.

Значения стационарных концентраций в от-

крытых системах отличаются от равновесных концентраций для таких же реакций, протекающих в замкнутых системах. Равновесные химические системы обладают устойчивостью (принцип Ле Шателье - Брауна). В то же время химические реакции являются регулируемыми процессами.

Химические системы способны трансформировать световую энергию в энергию химических связей (фотохимические реакции). Между химическими реакциями, одновременно протекающими в общем объеме, может осуществляться обмен свободной энергией. Это явление лежит в основе сопряженных реакций, при которых реакция, идущая с увеличением свободной энергии продукта, протекает за счёт энергии, выделяющейся в ходе реакции, которая сопровождается понижением свободной энергии.

Физические факторы (свет, радиация, температура) могут индуцировать цепные свободнорадикальные процессы. Ускоряют химические реакции катализаторы, причём при гомогенном катализе в ряде случаев продукты реакции способны вызвать автокатализ, а при гетерогенном - торможение реакции. Катализ не изменяет состояние равновесия в замкнутых системах. Температура изменяет как скорость реакции, так и положение равновесия химической системы.

В химических системах могут возникать автоколебательные явления (реакции Белоусова - Жаботинского), сопровождающиеся циклическим изменением концентрации компонентов реакционной смеси во времени и в пространстве.

Не все из перечисленных особенностей химических процессов были нами проанализированы с помощью математического моделирования: сделать это не позволяет ограниченный объём книги, да и цель её написания иная. А познакомиться с нерассмотренными вопросами можно в специальной литературе, указанной в списке.

ФЕРМЕНТАТИВНАЯ КИНЕТИКА

§ I. Биологические катализаторы

В основе всего многообразия биологических явлений лежат молекулярные процессы, подавляющая часть которых осуществляется при участии биологических катализаторов — ферментов, или энзимов. Особым образом организованные системы ферментативных реакций являются молекулярными двигателями жизни, обеспечивающими энергетические и пластические потребности организмов. Молекулярный уровень живой материи эволюционно наиболее близок к химической форме движения, произошёл от неё. В связи с этим интересно сравнить характер протекания биохимических процессов с химическими, а поскольку ферменты, ускоряющие биохимические реакции и направляющие их по определённому руслу, играют важнейшую роль в метаболизме, сопоставить их с катализаторами небиологической природы.

По химическому составу небиологические гомогенные катализаторы представляют собой кислоты, основания, ионы переходных металлов и их комплексы, некоторые органические соединения, а гетерогенные катализаторы — обычно металлы, их окислы, нанесённые в виде тонкого слоя на каталитически неактивный носитель с высокоразвитой поверхностью. Биологические катализаторы являются белками, простыми или сложными, часто металлосодержащими. Таким образом, хотя по химической природе ферменты и катализаторы небиологической природы существенно различаются, включение ионов металлов в состав ряда ферментов, ответственных за чрезвычайно важные функции, в частности за энергообеспечение, а также активирующее влияние ио-

нов металлов на работу ферментов, свидетельствуют, по-видимому, об эволюционном родстве этих двух групп катализаторов.

Ферменты, как и небиологические катализаторы, могут осуществлять гомогенный и гетерогенный катализ. Гомогенный катализ происходит в цитозоле под действием растворённых в нём ферментов, гетерогенный — под действием ферментов, связанных с биологическими мембранами. Характерно, что небиологические катализаторы являются продуктом химической формы движения, а ферменты и их носители при гетерогенном катализе — мембраны, способны создаваться только с участием биологических механизмов.

Важнейшим участком молекулы фермента является активный центр, который состоит из зоны связывания с субстратом и зоны каталитического превращения субстрата. Как и небиологический катализатор, молекула фермента, соединяясь с субстратом, образует короткоживущий активный комплекс, который затем распадается на продукт и свободный фермент. Реакция образования такого фермент-субстратного комплекса (ФСК) обратима и протекает очень быстро, а распад его с образованием продукта, как правило, значительно медленнее, поэтому последняя стадия, как и при небиологическом катализе, является лимитирующей. Образование ФСК снижает энергию активации ферментативного процесса по сравнению с такой же неферментативной реакцией.

Ферменты, как и небиологические катализаторы, одновременно в равной степени ускоряют как прямую, так и обратную реакции; они не в состоянии осуществить термодинамически невозможный процесс.

Каталитическая активность и специфичность действия ферментов значительно выше, чем небиологических катализаторов, однако эти преимущества достигаются иным, чисто биологическим путём.

Ферментативные реакции могут быть как замедлены, так и ускорены молекулами продукта, субстрата или других веществ — ингибиторов и активаторов. Однако регулирующее влияние таких веществ в молекуле фермента осуществляется через особый участок — аллостерический центр, расположенный отдельно от активного центра. Благодаря совместному функционированию этих двух центров стало возможным регулирование скорости реакции с участием прямой и обратной связи.

В процессе работы как ферменты, так и небиологические катализаторы постепенно теряют свою активность вследствие неблагоприятного воздействия некоторых физических факторов и посторонних химических веществ, однако, в отличие от небиологических катализаторов, ферменты в клетке непрерывно обновляются, и их каталитический потенциал постоянно поддерживается на необходимом уровне. При возрастании биомассы наблюдается явление, в определённой мере напоминающее небиологический автокатализ: молекулы ферментов, осуществляя специфические функции, где напрямую, где косвенно способствуют увеличению числа своих копий. Однако в настоящее время обновление молекул ферментов и их расширенное воспроизводство наблюдаются лишь внутри клетки.

Общепринято рассматривать жизнь как взаимодействие трёх потоков: энергии, материи и информации. На химическом уровне взаимодействие трёх потоков также имеет место, однако у них общий носитель — молекулы реагирующих веществ. Действительно, при химической реакции, идущей в определённых условиях, субстратом (материальный поток), носителем энергии, реализуемой в процессе реакции, и информации, определяющей, в конечном счёте, направление реакции и строение образующихся продуктов, являются молекулы, участвующие в реакции. Это их свойства определяют качественную и количествен-

венную сторону химической реакции. Уже на низшем, молекулярном уровне биологической формы движения эти три потока, в силу присущей живому тенденции к дифференциации, пространственно разделились и стали реализовываться с помощью специализированных молекул. Материальный поток, осуществляющий пластические функции, представляют такие строительные блоки — мономеры как аминокислоты, моносахара, пуриновые и пиримидиновые основания, нуклеотиды, жирные кислоты и др. Энергия запасается и доставляется к месту протекания химической реакции в форме молекул, содержащих макроэргические связи, прежде всего, молекул АТФ. Информационный поток начинается от молекул ДНК и заканчивается на ферментах, которые непосредственно реализуют эту информацию, направляя биохимическую реакцию по пути, определяемому их специфичностью. Все эти потоки организуются структурами более высокого уровня (ядром, митохондриями, рибосомами, лизосомами и др.). Не во всех конкретных биологических процессах происходит пересечение траекторий всех трёх специализированных потоков. Так, в катаболической реакции гидролиза белковой молекулы подвод энергии в специализированной форме не требуется, и взаимодействуют всего два потока: материи (субстрат) и информации (фермент, определяющий какую пептидную связь разорвать). Однако практически ни одна биохимическая реакция не обходится без потока информации, "работающим" носителем который является фермент. Отсюда и большой интерес исследователей к строению и функционированию ферментов.

В метаболизме клеток и организмов происходит сложное переплетение всех трёх потоков, даже материальные носители энергии и информации в своём составе имеют общие химические блоки.

При всём отличии ферментативных реакций от каталитических, совершающихся в неживой

природе, в основе и тех и других лежит химический процесс. Это даёт основание использовать математические модели, полученные в химической кинетике, для описания ферментативных реакций. В то же время, модели ферментативной кинетики в связи с наличием механизма регуляции активности, описываются более сложными зависимостями. К тому же молекулы многих ферментов состоят из нескольких субъединиц, каждая из которых имеет активный центр, и молекула фермента, таким образом, содержит несколько активных центров. Сродство молекул субстрата к ферменту при этом изменяется (растёт) по мере заполнения ими активных центров. Это также усложняет математическую модель.

Всё сказанное выше позволяет сделать вывод о том, что для случая протекания реакции, катализируемой ферментом с одним активным центром, применимы математические модели кинетики, описывающие небιологические каталитические реакции. Если молекула фермента имеет два или более активных центра, проявляется, так называемый, кооперативный эффект. Этому случаю соответствуют иные модели (вербальные и математические), отличные от моделей кинетики небιологического катализа. Отпечаток на модели накладывает и процесс регулирования активности ферментов.

§2. Односубстратные реакции

Тысячи биохимических реакций, протекающих в клетках различных организмов, осуществляются своими ферментами, и всё это великое множество ферментов в соответствии с характером катализируемых ими реакций подразделяют на 6 классов: оксидоредуктазы (окислительно - восстановительные реакции), трансферазы (перенос группировок с одного соединения на другое), гидролазы (гидролитическое расщепление ве-

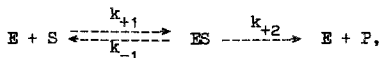
ществ), лиазы (негидролитическое расщепление с образованием двойной связи или присоединение по двойным связям), изомеразы (изомеризация молекул) и лигазы, или синтетазы (синтез с использованием энергии макроэргических соединений). Классы делятся на подклассы, последние — на группы, внутри которых ферментам присвоен порядковый номер. Номера класса, подкласса, группы и фермента, разделённые точками, составляют его шифр.

Эта биохимическая классификация ферментов и катализируемых ими реакций может быть без труда приведена в соответствие с используемой нами химической классификацией реакций, более удобной для кинетического исследования. Как и в химической кинетике, ферментативные реакции могут быть подразделены по молекулярности, то есть по числу молекул, одновременно участвующих в реакции, не считая фермент. В биохимии мономолекулярные реакции чаще называют односубстратными, а бимолекулярные — двухсубстратными. Порядок реакции может не совпадать с молекулярностью. Так, при избытке субстрата скорость реакции может не зависеть от его концентрации, и порядок реакции в этом диапазоне концентраций субстрата будет нулевым, но только по отношению к субстрату, по отношению же к концентрации фермента порядок будет первым. При избытке одного из субстратов, например воды при ферментативном гидролизе веществ, бимолекулярная реакция будет относиться к реакциям первого порядка. Большинство бимолекулярных реакций являются реакциями второго порядка, их скорость пропорциональна произведению концентраций двух субстратов или квадрату концентрации одного (если взаимодействуют одинаковые молекулы). Однако, как будет показано ниже, такие значения порядка будут приблизительно наблюдаться лишь в узком диапазоне концентраций субстрата, в основном же он дробный и изменяется по мере протекания реакции

вместе с изменением концентрации субстрата. Такой сложный характер зависимости связан с тем, что даже самая простая из ферментативных реакций — односубстратная односторонняя, представляет собой совокупность реакций, включающую быстропротекающие обратимые реакции образования ФСК и распада его до исходных молекул и медленнопротекающую одностороннюю реакцию распада ФСК с образованием продукта.

Ферментативные реакции потенциально двухсторонние (обратимые). Действительно, пептидгидролазы, осуществляющие гидролиз пептидов, в условиях *in vitro* способны осуществлять и их синтез из аминокислот. Однако, поскольку образование пептидной связи — процесс энергозависимый, равновесие сдвинуто в сторону гидролиза. Кроме того, беспорядочный синтез полипептидов лишён биологической целесообразности, а в организме синтезируются полипептиды со строго определённой последовательностью аминокислот, что возможно лишь в энергозависимом процессе матричного синтеза. В клетке прямая и обратная реакции чаще всего осуществляются разными ферментами. Однако в тех случаях, когда коэффициенты скорости прямой и обратной реакций соизмеримы, в начальный момент реакцию в целом можно считать односторонней, так как скорость обратной реакции мала из-за ничтожной концентрации образовавшегося продукта. То же можно сказать и об обратимой стадии этой реакции, если в качестве субстрата выступает продукт и рассматривается лишь начальный момент проведения реакции. Практически односторонней можно считать реакцию и в том случае, если продукт сразу же выводится из реакции, например выделяется в виде газа, выпадает в осадок, используется в качестве субстрата в одновременно идущей другой ферментативной реакции.

Концептуальная модель односубстратной односторонней реакции может быть представлена в виде химической формулы



где E - фермент (энзим), S - субстрат, P - продукт, ES - ФСК. Считаем, что молекула фермента имеет один активный центр, исходная концентрация фермента $[E_0]$ в течение эксперимента сохраняется неизменной, концентрация субстрата поддерживается на постоянном уровне, а молекулы продукта сразу же выводятся из реакционного объема. Такая ситуация, называемая стационарным состоянием, может сложиться в открытых системах, например в клетках. В замкнутой системе, где с начала реакции концентрация субстрата убывает, а продукта - повышается, это условие в принципе невыполнимо, однако в первом приближении можно считать состояние стационарным в течение небольшого отрезка времени, за который концентрация субстрата уменьшается незначительно. Поскольку обратимая реакция образования и распада ФСК протекает быстро, в системе устанавливается состояние равновесия, при котором концентрация ФСК практически остаётся неизменной. Для этого стационарного состояния, когда $d[ES]/dt = 0$, можно записать уравнение баланса скоростей

$$v_{+1} = v_{-1} + v_{+2}, \text{ или}$$

$$k_{+1}[E][S] = (k_{-1} + k_{+2})[ES]. \quad (3.1)$$

Для того чтобы установить зависимость скорости образования продукта

$$v_{+2} = k_{+2}[ES] \quad (3.2)$$

от концентрации субстрата и фермента, необходимо из уравнения (3.1) найти значение концентрации ФСК. Поскольку суммарная концентрация связанных и свободных молекул фермента в замкнутой системе равна исходной концентрации $[E_0]$, заменим в левой части уравнения (3.1) концентрацию $[E]$ на выражение $[E_0] - [ES]$ и после преобразования получим

$$[ES] = \frac{k_{+1}[E_0][S]}{k_{-1} + \frac{k_{+2}}{k_{+1}}[S]} \quad (3.3)$$

Разделим числитель и знаменатель правой части на k_{+1}

$$[ES] = \frac{[E_0][S]}{(k_{-1} + \frac{k_{+2}}{k_{+1}})/k_{+1} + [S]} = \frac{[E_0][S]}{K_M + [S]}, \quad (3.4)$$

где $K_M = (k_{-1} + k_{+2})/k_{+1}$ называют константой Михаелиса.

Скорость образования продукта

$$v_{+2} = k_{+2}[ES] = \frac{k_{+2}[E_0][S]}{K_M + [S]} = \frac{v[S]}{K_M + [S]} \quad (3.5)$$

Это выражение для скорости реакции в кинетике известно под названием уравнения Михаелиса - Ментен. Максимальному значению скорости

$$V = k_{+2}[E_0] \quad (3.6)$$

соответствует случай с насыщающей концентрацией субстрата, когда практически все молекулы

фермента находятся в связанном состоянии ($[ES] = [E_0]$), а свободные молекулы отсутствуют ($[E] = 0$).

Уравнение Михаэлиса - Ментен изоморфно ранее полученному уравнению для небиологического катализатора (2.160), которое после деления числителя и знаменателя на коэффициент K_{+1} преобразуется в сходную с (3.4) форму. Соответственно и график зависимости v_{+2} от $[S]$ будет аналогичен рис.2.25.

Проанализируем уравнение Михаэлиса - Ментен. Поскольку при $[S] \rightarrow \infty$ величина $v_{+2} \rightarrow V$, оно выражает процесс с насыщением и напоминает известное выражение для адсорбции, а график соответственно изотерму Ленгмюра. В математическом отношении график, соответствующий уравнению Михаэлиса - Ментен, является частью одной из ветвей равнобочной гиперболы, построенной для положительных значений $[S]$ (от 0 до $+\infty$) и расположенной в первом квадрате. По сравнению с известным уравнением гиперболы вида $y = k/x$ в уравнении Михаэлиса - Ментен ось абсцисс поднята над осью x на длину отрезка V , а ось ординат сдвинута влево на длину отрезка K_M (рис.3.1). Действительно, чтобы поднять график вверх на величину V , необходимо в уравнении $y = k/x$ прибавить к правой части V , а для сдвига влево - прибавить к знаменателю K_M

$$y = \frac{k}{x + K_M} + V.$$

Значение k находим из условия, что при $x = 0$ также и $y = 0$. Тогда $-\frac{k}{K_M} + V = 0$, откуда $k = -K_M V$.

В окончательном виде уравнение этой гиперболы

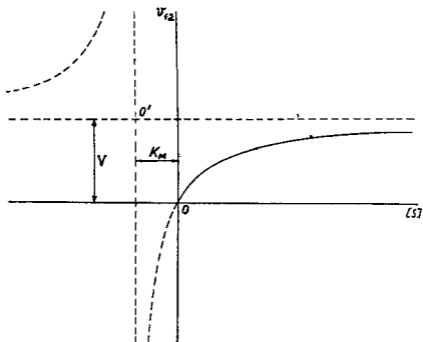


Рис.3.1. Гиперболический характер зависимости скорости ферментативной реакции от концентрации субстрата

запишется в виде

$$y = \frac{-K_M V}{x + K_M} + V = \frac{Vx}{K_M + x} \quad (3.7)$$

Подставляя вместо x концентрацию $[S]$; а вместо y - скорость v_{+2} , убеждаемся в идентичности уравнений (3.5) и (3.7), что подтверждает вывод о гиперболическом характере уравнения Михаэлиса - Ментен. Возникает парадоксальная ситуация, когда прямо пропорциональная зависимость между концентрацией субстрата и скоростью реакции описывается гиперболой, которая обычно отражает обратно пропорциональную зависимость.

Анализ уравнения Михаэлиса - Ментен показывает, что независимо от концентрации субстрата связь между скоростью реакции и концентрацией фермента линейная (рис.3.2). Кривую зависимости скорости от концентрации субстрата (рис.3.3) условно можно разделить на три участка: первый - когда $[S] \ll K_M$, третий - когда $[S] \gg K_M$ и второй - промежуточный. Для первого участка

$$v_{+2} \approx \frac{V[S]}{K_M} \quad , \quad (3.8)$$

то есть зависимость скорости от концентрации субстрата практически линейная, реакция - первого порядка по субстрату. Для третьего участка $v_{+2} \approx V$, скорость практически не зависит от концентрации субстрата, реакция нулевого порядка. Второму участку соответствуют реакции смешанного, дробного порядка, промежуточного

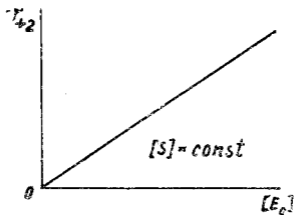


Рис.3.2. Зависимость скорости ферментативной реакции от концентрации фермента

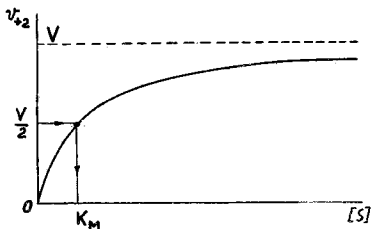


Рис.3.3. Зависимость скорости ферментативной реакции от концентрации субстрата

между O и I , изменяющегося с концентрацией субстрата.

Чтобы написать уравнение скорости конкретной реакции, необходимо определить значения V и K_M . Если по экспериментальным значениям v_{+2} , полученным для фиксированных концентраций $[S]$, построить гиперболическую кривую, то по ней графически можно найти значения V и K_M . Действительно, V — это асимптота, то есть значение скорости на третьем участке графика, при насыщающих концентрациях субстрата. Значение K_M численно равно концентрации субстрата, при которой $v_{+2} = V/2$. На самом деле, для этих условий из уравнения (3.5) следует

$$\frac{v}{2} = \frac{V[S]}{K_M + [S]}, \quad (3.9)$$

откуда $[S] = K_M$.

Однако в практическом отношении такой способ нахождения V и K_M неудобен, так как трудно точно определить V , а отсюда — и K_M . Поэтому обычно используют линеаризацию уравнения Михаелиса — Ментен и построение графика Лайнуивера — Берка. Суть преобразования уравнения Михаелиса — Ментен сводится к записи его в обратном, "перевёрнутом" виде

$$\frac{1}{v_{+2}} = \frac{K_M}{V} \cdot \frac{1}{[S]} + \frac{1}{V}. \quad (3.10)$$

Принимая $x = 1/[S]$ и $y = 1/v_{+2}$, получим уравнение прямой линии вида $y = ax + b$. По этому графику (рис.3.4), построенному в обратных координатах $1/[S]$ и $1/v_{+2}$, легко определить V . Действительно, при $1/[S] = 0$ имеем $1/v_{+2} = 1/V$,

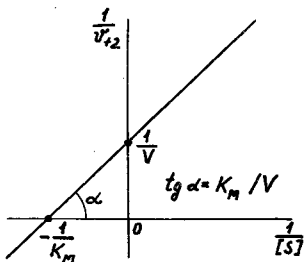


Рис.3.4. Связь между скоростью ферментативной реакции и концентрацией субстрата в осях Лайнуивера-Берка

а при $I/v_{+2} = 0$ всегда $I/[S] = -I/K_M$.

Существуют и другие способы линеаризации уравнения Михаэлиса-Ментен. Поскольку V зависит от исходной концентрации фермента $[E_0]$ и не является характеристической константой, из уравнения (3.6) по найденному значению V и заданной концентрации $[E_0]$ вычисляют константу скорости образования продукта $k_{+2} = V/[E_0]$.

В процессе реакции, протекающей в замкнутой системе, происходит убывание концентрации субстрата со скоростью

$$\frac{d[S]}{dt} = - \frac{V[S]}{K_M + [S]} \quad (3.11)$$

Приведём это уравнение к виду с разделёнными переменными

$$\left(\frac{K_M}{[S]} + 1 \right) d[S] = -V dt, \quad (3.12)$$

откуда

$$K_M \int_{[S_0]}^{[S]} \frac{d[S]}{[S]^2} + \int_{[S_0]}^{[S]} d[S] = -Vt. \quad (3.13)$$

После интегрирования получаем уравнение, разрешённое относительно t

$$t = \frac{[S_0] - [S]}{V} + \frac{K_M}{V} \ln \frac{[S_0]}{[S]}. \quad (3.14)$$

Период полупревращения

$$\tau_{1/2} = \frac{0,5 [S_0] + K_M \ln 2}{k_{+2} [E_0]} \quad (3.15)$$

Чтобы построить график изменения концентрации субстрата во времени, зададимся определённым шагом $\Delta[S]$ и для соответствующих значений $[S]$ вычислим t . Прирост продукта P равен убыли субстрата S . Скорость убыли субстрата численно равна тангенсу угла наклона касательной к кривой $[S] = f(t)$, она снижается со временем (рис.3.5). Если подставить в уравнение Михаэлиса - Ментен значения $[S]$, используемые при построении графика зависимости $[S]$ от t , то будут получены данные для построения графика зависимости скорости реакции от времени.

Скорость реакции прямо пропорциональна выражению $[S] / (K_M + [S])$. При большой концентрации субстрата ($[S] \gg K_M$) это выражение практически равно 1, скорость $v_{+2} = V$, что свидетельствует о полном использовании каталитических возможностей фермента. При насыщающих концентрациях субстрата каждая молекула фермента постоянно находится в форме ФСК, то есть, едва образовав продукт, сразу же оказывается связанной с новой молекулой субстрата. Назовём выражение $[S] / (K_M + [S])$ коэффициентом использования фермента (КИФ). Из уравнения Михаэлиса - Ментен

$$\text{КИФ} = v_{+2} / V \quad (3.16)$$

При протекании реакции в замкнутом объёме КИФ, как и $[S]$, неуклонно снижается и стремится к нулю (см.рис.3.5).

Большой (продуктивный) цикл работы фермента, имеющего один активный центр, можно

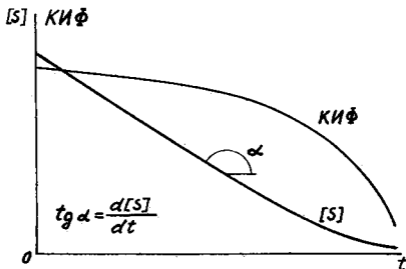


Рис.3.5. Изменение концентрации субстрата и величины $KИФ$ при протекании односторонней односубстратной реакции в замкнутом объеме

представить в виде линейного графика (рис. 3.6). Полная продолжительность продуктивного цикла T складывается из времени работы t_{ES} и времени "простоя" t_E фермента. Среднее время нахождения молекулы фермента в рабочем состоянии (время работы) равно времени обновления пула ФСК, то есть

$$t_{ES} = \frac{[ES]}{\bar{v}_{+2}} = \frac{[ES]}{K_{+2}[ES]} = \frac{1}{K_{+2}}. \quad (3.17)$$

Таким образом, t_{ES} - величина постоянная, не зависящая от концентрации субстрата и фермента.

Общее время прохождения молекулы фермента по рабочему циклу

$$T = \frac{[E_0]}{\bar{v}_{+2}} = \frac{[E_0]}{K_{+2}[ES]} = \frac{[E_0]}{K_{+2} \frac{[E_0][S]}{K_M + [S]}} = \frac{K_M}{K_{+2}} \cdot \frac{1}{[S]} + \frac{1}{K_{+2}} = \frac{1}{K_{+2}} \frac{1}{\text{КИФ}} = \frac{t_{ES}}{\text{КИФ}}. \quad (3.18)$$

Зависимость T от концентрации субстрата обратно пропорциональная (гиперболическая), а в осях $T - 1/[S]$ - прямолинейная (рис.3.7).

Из уравнения (3.18) следует, что

$$\text{КИФ} = t_{ES}/T, \quad (3.19)$$

то есть доле времени работы фермента по отношению к общей продолжительности цикла.

Время "простоя" молекулы фермента

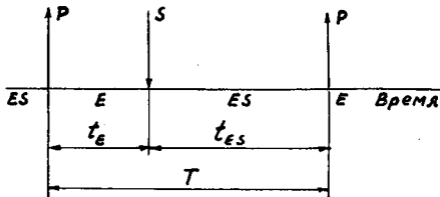


Рис.3.6. Временные параметры цикла работы фермента

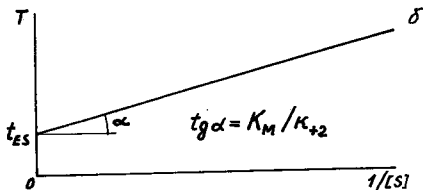
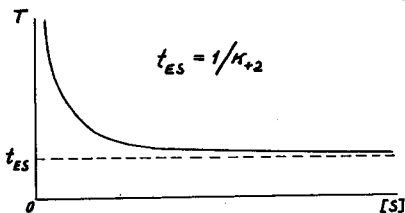


Рис.3.7. Зависимость полной продолжительности цикла T от концентрации субстрата в осях T - $[S]$ (а) и T - $1/[S]$ (б)

(3.20)

$$t_E = T - t_{ES} = t_{ES} \left(\frac{1}{K_{M\Phi}} - 1 \right) = t_{ES} \left(\frac{1 - K_{M\Phi}}{K_{M\Phi}} \right).$$

Подставив в это уравнение значения $K_{M\Phi}$ и t_{ES} , получим

$$t_E = \frac{K_M}{K_{+2}} \cdot \frac{1}{[S]}. \quad (3.21)$$

Время "простоя" t_E обратно пропорционально концентрации субстрата, с увеличением $[S]$ от 0 до ∞ оно уменьшается от ∞ до 0.

Из уравнения (3.4)

$$[ES] = \frac{[E_0][S]}{K_M + [S]} = [E_0] K_{M\Phi}, \quad (3.22)$$

откуда $[ES] = [E_0] K_{M\Phi}$

$$K_{M\Phi} = \frac{[ES]}{[E_0]} = \frac{[ES]}{[ES] + [E]}. \quad (3.23)$$

Сопоставляя уравнения (3.19) и (3.23), получаем тождество

$$\frac{t_{ES}}{t_{ES} + t_E} = \frac{[ES]}{[ES] + [E]}. \quad (3.24)$$

Запишем его в обратном, "перевёрнутом" виде

$$1 + \frac{t_E}{t_{ES}} = 1 + \frac{[E]}{[ES]}. \quad (3.25)$$

Таким образом, соотношение между временем "простоя" и работы фермента равно соотношению его концентраций в свободной и связанной формах

$$t \frac{E}{ES} = - \frac{[E]}{[ES]} . \quad (3.26)$$

С другой стороны, из (3.17) и (3.21) следует

$$t_E/t_{ES} = K_M/[S]. \quad (3.27)$$

Графически эта зависимость в осях $t_E/t_{ES} - [S]$ выражается в форме гиперболы, в осях $t_E/t_{ES} - 1/[S]$ - в виде прямой линии (рис. 3.8).

Частота продуктивных оборотов фермента, то есть число молекул продукта, образованных одной молекулой фермента в единицу времени,

$$v = 1/T = k_{+2}[S]/(K_M + [S]) = k_{+2} \text{КИФ}. \quad (3.28)$$

Максимальное число оборотов при насыщающих концентрациях субстрата, когда $\text{КИФ} = 1$

$$v_{\max} = k_{+2} . \quad (3.29)$$

Из последних двух уравнений следует

$$v = v_{\max} \text{КИФ}. \quad (3.30)$$

Подставляя в уравнение Михаэлиса - Ментен значение v (3.28), получим

$$v_{+2} = v[E_0], \text{ откуда } v = v_{+2}/[E_0]. \quad (3.31)$$

Следовательно, частота продуктивных оборотов v и КИФ изменяются с концентрацией субстрата по такому же гиперболическому закону, как и v_{+2}

(см. рис. 3.9). Таким образом, для каждого конкретного фермента продолжительность цикла T , частота оборотов фермента v и КИФ зависят лишь от концентрации субстрата и не зависят от концентрации фермента.

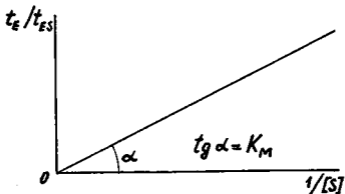
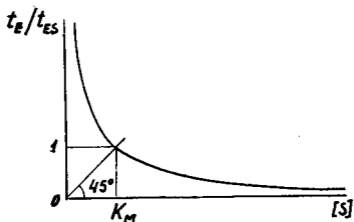


Рис.3.8. Зависимость величины t_E/t_{ES} от $[S]$ и $1/[S]$

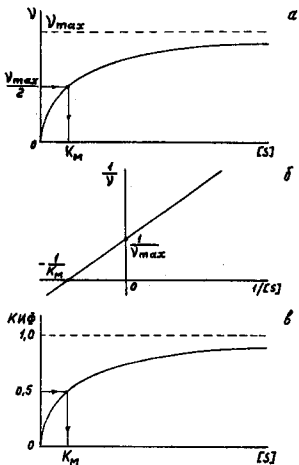
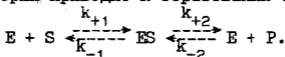


Рис.3.9. Зависимость частоты продуктивных оборотов фермента (а и б) и величины КИФ (в) от концентрации субстрата

Двухсторонняя реакция

От ранее рассмотренной односторонней реакции двухсторонняя (обратимая) реакция отличается наличием процесса взаимодействия между молекулами фермента и продукта с константой k_{-2} , который приводит к образованию ФСК



В течение небольшого отрезка времени Δt концентрации субстрата S и продукта P практически остаются неизменными и, следовательно, соблюдается принцип стационарности. В этом случае сумма скоростей, ведущих к образованию ФСК, равна сумме скоростей, ведущих к его распаду

$$k_{+1}[E][S] + k_{-2}[E][P] = (k_{-1} + k_{+2})[ES]. \quad (3.32)$$

Учитывая, что $[E] = [E_0] - [ES]$, и подставляя это выражение в уравнение (3.32), находим концентрацию ФСК

$$[ES] = \frac{[E_0](k_{+1}[S] + k_{-2}[P])}{k_{-1} + k_{+2} + k_{+1}[S] + k_{-2}[P]}. \quad (3.33)$$

Скорость образования продукта P

$$v_s = k_{+2}[ES] - k_{-2}[E][P] = k_{+2}[ES] - k_{-2}([E_0] - [ES])[P] = (k_{+2} + k_{-2}[P])[ES] - k_{-2}[E_0][P]. \quad (3.34)$$

Подставив в него выражение для $[ES]$, получим

$$v_s = \frac{k_{+1}k_{+2}[E_0][S] - k_{-1}k_{-2}[E_0][P]}{k_{-1} + k_{+2} + k_{+1}[S] + k_{-2}[P]}. \quad (3.35)$$

По аналогии с уравнением Михаелиса - Ментен

для односторонней реакции, введём обозначения

$$K_M^S = (k_{-1} + k_{+2}) / k_{+1}; \quad K_M^P = (k_{-1} + k_{+2}) / k_{-2} \quad (3.36)$$

$$V^S = k_{+2} [E_0]; \quad V^P = k_{-1} [E_0]. \quad (3.37)$$

Тогда, поделив числитель и знаменатель на выражение $k_{-1} + k_{+2}$, получим

$$v_s = \frac{-\frac{V^S}{K_M^S} [S] - \frac{V^P}{K_M^P} [P]}{1 + \frac{[S]}{K_M^S} + \frac{[P]}{K_M^P}} \quad (3.38)$$

Если в начальный момент времени $[P] = 0$, скорость

$$v_s = V^S [S] / (K_M^S + [S]), \quad (3.39)$$

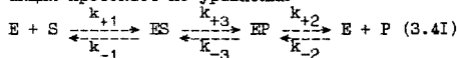
то есть уравнение двусторонней реакции принимает вид уравнения Михаэлиса - Ментен для односторонней реакции. Если же в начальный момент времени $[S] = 0$, то

$$v_p = -v_s = \frac{V^P [P]}{K_M^P + [P]} \quad (3.40)$$

Таким образом, когда двухсторонняя реакция начинается при отсутствии одного из участников реакции (субстрата или продукта), она может рассматриваться в этот момент как односторонняя, а начальные скорости реакции v_s и v_p , максимальные V^S и V^P , константы Михаэлиса K_M^S и K_M^P могут быть определены на осно-

вании соответствующего уравнения Михаэлиса - Ментен. Из уравнений (3.39 и 3.40) по экспериментально найденным значениям V^S и V^P могут быть вычислены коэффициенты k_{+2} и k_{-1} , а по значениям K_M^S и K_M^P и вычисленным k_{+2} и k_{-1} - коэффициенты k_{+1} и k_{-2} . Следовательно, модель двусторонней реакции позволяет на основании экспериментально найденных значений констант Михаэлиса и максимальных скоростей реакции (при заданной $[E_0]$) вычислить значения всех индивидуальных констант скоростей (k_{+1} , k_{-1} , k_{+2} , k_{-2}).

Введенные уравнения скорости двухсторонней реакции формально справедливы для любого механизма протекания односубстратной реакции. При изменении механизма реакции изменяется лишь выражение для констант Михаэлиса и максимальных скоростей. Наиболее важным среди этих механизмов является случай, когда в ходе реакции образуются комплексы ES и EP, т.е. реакция протекает по уравнению



Исходя из принципа стационарности, в соответствии с которым в течение интервала времени Δt концентрации $[ES]$ и $[EP]$ остаются неизменными, так как стадия $ES \rightleftharpoons EP$ является лимитирующей, запишем систему уравнений

$$1) \frac{d[ES]}{dt} = k_{+1}[S]([E_0] - [ES] - [EP]) + k_{-3}[EP] - (k_{-1} + k_{+3})[ES] = 0 \quad (3.42)$$

$$2) \frac{d[EP]}{dt} = k_{-2}[P]([E_0] - [ES] - [EP]) + k_{+3}[ES] - (k_{-3} + k_{+2})[EP] = 0$$

Решая её относительно [ES] и [EP], находим:

$$[ES] = \quad (3.43)$$

$$\frac{k_{+1}(k_{-3} + k_{+2})[E_0][S] + k_{-3}k_{-2}[E_0][P]}{k_{-1}k_{-3} + k_{-1}k_{+2} + k_{+3}k_{+2} + k_{+1}(k_{-3} + k_{+3} + k_{+2})[S] + k_{-2}(k_{-1} + k_{-3} + k_{+3})[P]}$$

$$[EP] = \quad (3.44)$$

$$\frac{k_{+1}k_{+3}[E_0][S] + k_{-2}(k_{-1} + k_{+3})[E_0][P]}{k_{-1}k_{-3} + k_{-1}k_{+2} + k_{+3}k_{+2} + k_{+1}(k_{-3} + k_{+3} + k_{+2})[S] + k_{-2}(k_{-1} + k_{-3} + k_{+3})[P]}$$

Скорость образования продукта P

$$v_s = k_{+2}[EP] - k_{-2}[E][P] = k_{+2}[EP] - k_{-2}([E_0] - [EP] - [ES])[P] = (k_{+2} + k_{-2}[P])[EP] + k_{-2}[ES][P] - k_{-2}[E_0][P]. \quad (3.45)$$

Подставляя в это уравнение ранее полученные из (3.43) и (3.44) значения [ES] и [EP], находим $v_s =$ (3.46)

$$\frac{k_{+1}k_{+3}k_{+2}[E_0][S] - k_{-1}k_{-3}k_{-2}[E_0][P]}{k_{-1}k_{-3} + k_{-1}k_{+2} + k_{+3}k_{+2} + k_{+1}(k_{-3} + k_{+3} + k_{+2})[S] + k_{-2}(k_{-3} + k_{+3} + k_{-1})[P]}$$

Уравнение (3.46) можно привести к форме (3.38), если принять

$$v^s = \frac{k_{+3}k_{+2}[E_0]}{k_{-3} + k_{+3} + k_{+2}}; \quad (3.47)$$

$$v^P = -\frac{k_{-1}k_{-3}[E_0]}{k_{-3} + k_{+3} + k_{-1}}; \quad (3.48)$$

$$K_M^S = -\frac{k_{-1}k_{-3} + k_{-1}k_{+2} + k_{+3}k_{+2}}{k_{+1}(k_{-3} + k_{+3} + k_{+2})}; \quad (3.49)$$

$$K_M^P = -\frac{k_{-1}k_{-3} + k_{-1}k_{+2} + k_{+3}k_{+2}}{k_{-2}(k_{-3} + k_{+3} + k_{-1})}. \quad (3.50)$$

Предлагается подставить выражения (3.47-3.50) в уравнение (3.38) и убедиться в его тождественности с (3.46).

Поскольку в состоянии равновесия в изолированной системе $v = 0$, из (3.38) следует, что

$$\frac{v^S[\tilde{S}]}{K_M^S} - \frac{v^P[\tilde{P}]}{K_M^P} = 0, \quad (3.51)$$

откуда

$$\frac{[\tilde{P}]}{[\tilde{S}]} = \frac{v^S K_M^P}{v^P K_M^S} = K, \quad (3.52)$$

где K - константа равновесия ферментативной реакции. Соотношение (3.52) называют соотношением Холдейна. Если при $t = 0$ исходные концентрации субстрата и продукта $[S_0]$ и $[P_0]$, то, учитывая, что $[\tilde{S}] + [\tilde{P}] = [S_0] + [P_0]$, легко получить выражения для нахождения равновесных концентраций

$$[\tilde{S}] = \frac{[S_0] + [P_0]}{1 + K}; [\tilde{P}] = \frac{K([S_0] + [P_0])}{1 + K}. \quad (3.53)$$

Если в начальный момент времени $[P] = 0$, то (3.46) примет вид уравнения Михаэлиса - Ментен с приведенными выше (3.47 и 3.49) значениями V^s и K_M^s . Индивидуальные константы (k_{+1} , k_{-1} , k_{+2} , k_{-2} , k_{+3} , k_{-3}) для случая с двумя комплексами (ES и EP) из выведенных уравнений определить невозможно: число неизвестных показателей больше числа уравнений. Чтобы разрешить это затруднение, используют математическую модель, составленную для предстационарного состояния, которое продолжается ничтожные доли секунды сразу после мгновенного смешивания молекул фермента с молекулами субстрата. Экспериментальные возможности для мгновенного смешивания молекул и регистрации химического процесса в течение столь короткого промежутка времени имеются.

§3. ДВУХСУБСТРАТНЫЕ РЕАКЦИИ

В двухсубстратных реакциях принимают участие три молекулы, две из них представлены субстратом, одна - ферментом. Характерным для таких реакций является то, что в ряде случаев присоединение одной из молекул субстрата вызывает изменение конформации активного центра фермента (его зоны связывания) и, тем самым, изменение степени сродства фермента по отношению ко второй молекуле субстрата, то есть способности фермента с ней связываться. Поэтому существует ряд механизмов и соответствующих им математических моделей двухсубстратных реакций.

При нахождении выражения для скорости ферментативной реакции приходится решать системы алгебраических уравнений, часто линейных. С целью нахождения корней уравнений в общем случае можно использовать теорему Крамера. Предварительно необходимо записать систему

уравнений в канонической форме

$$a_{11}x_1 + a_{12}x_2 + \dots + a_{1n}x_n = b_1$$

$$a_{21}x_1 + a_{22}x_2 + \dots + a_{2n}x_n = b_2$$

.....

$$a_{n1}x_1 + a_{n2}x_2 + \dots + a_{nn}x_n = b_n,$$

где a_{ik} — коэффициент при неизвестном (i — номер строки, k — номер неизвестного), b_i — свободный член.

Для этой системы, состоящей из n уравнений с n неизвестными, можно составить таблицу (матрицу), которую для краткости обозначим одной буквой A

$$A = \begin{vmatrix} a_{11} & a_{12} & \dots & a_{1n} \\ a_{21} & a_{22} & \dots & a_{2n} \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ a_{n1} & a_{n2} & \dots & a_{nn} \end{vmatrix}.$$

Используя определённые правила манипулирования коэффициентами, составляющими матрицу, можно вычислить так называемый определитель матрицы. Так, определитель Δ квадратной (число строк равно числу столбцов) матрицы 2-го порядка ($n = 2$)

$$\Delta = \begin{vmatrix} a_{11} & a_{12} \\ a_{21} & a_{22} \end{vmatrix}$$

вычисляются по формуле

$$\begin{vmatrix} a_{11} & a_{12} \\ a_{21} & a_{22} \end{vmatrix} = a_{11}a_{22} - a_{21}a_{12}, \quad (3.54)$$

то есть из произведения чисел, расположенных на главной диагонали (направлена из левого верхнего в правый нижний угол), вычитают произведение чисел, расположенных на второй диагонали.

Существует формула, выведенная на основании теории перестановок, с помощью которой можно вычислить значение определителя любого порядка.

Если определитель матрицы, составленной из коэффициентов системы n линейных уравнений с n неизвестными, не равен нулю, то система, в соответствии с теоремой Крамера, имеет единственное решение, которое может быть найдено по формулам

$$x_1 = \frac{\Delta_1}{\Delta}; \quad x_2 = \frac{\Delta_2}{\Delta}; \quad \dots; \quad x_n = \frac{\Delta_n}{\Delta},$$

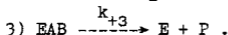
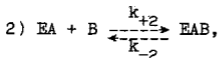
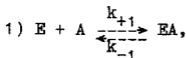
где Δ_k — определитель, получающийся из Δ путём замены k -го столбца свободными членами системы

$$\Delta_k = \begin{vmatrix} a_{11} & a_{12} & \dots & a_{1,k-1} & b_1 & a_{1,k+1} & \dots & a_{1n} \\ a_{21} & a_{22} & \dots & a_{2,k-1} & b_2 & a_{2,k+1} & \dots & a_{2n} \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ a_{n1} & a_{n2} & \dots & a_{n,k-1} & b_n & a_{n,k+1} & \dots & a_{nn} \end{vmatrix}.$$

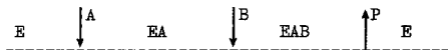
Выражения для определителей второго (два уравнения с двумя неизвестными) и третьего порядков (соответственно три уравнения с тремя неизвестными) относительно просты. В случае, когда число неизвестных n велико, использование формул Крамера для практических целей затруднено необходимостью производить громоздкие вычисления. Более удобным является метод последовательного исключения неизвестных (метод Гаусса). Применим его для нахождения скоростей двухсубстратных ферментативных реакций.

Упорядоченный механизм

Начнём рассмотрение кинетики двухсубстратных реакций с упорядоченного механизма как наиболее простого в отношении вывода уравнения. В этом случае реакция протекает в три стадии, строго следующих друг за другом



Эта концептуальная модель может быть представлена и в графической форме (по Клеланду)



Исходя из рассмотренного ранее принципа стационарности, запишем систему трёх уравнений с тремя неизвестными $[\text{E}]$, $[\text{EA}]$, $[\text{EAB}]$

$$1) \quad d[\text{EA}]/dt = k_{+1}[\text{E}][\text{A}] + k_{-2}[\text{EAB}] - k_{-1}[\text{EA}] - k_{+2}[\text{EA}][\text{B}] = 0, \quad (3.55)$$

$$2) \quad d[\text{EAB}]/dt = k_{+2}[\text{EA}][\text{B}] - (k_{-2} + k_{+3})[\text{EAB}] = 0,$$

$$3) \quad [\text{E}_0] - [\text{E}] - [\text{EA}] - [\text{EAB}] = 0.$$

Обозначив $[\text{E}]$, $[\text{EA}]$, $[\text{EAB}]$ соответственно через X_1 , X_2 и X_3 перепишем систему уравнений (3.55)

$$\begin{aligned} k_{+1}[A]x_1 - (k_{-1} + k_{+2}[B])x_2 + k_{-2}x_3 &= 0, \\ 0 \cdot x_1 + k_{+2}[B]x_2 - (k_{-2} + k_{+3})x_3 &= 0, \\ x_1 + x_2 + x_3 &= [E_0]. \end{aligned} \quad (3.56)$$

Таблица (3.57)

$$A = \begin{vmatrix} k_{+1}[A] & -(k_{-1} + k_{+2}[B]) & k_{-2} \\ 0 & k_{+2}[B] & -(k_{-2} + k_{+3}) \\ 1 & 1 & 1 \end{vmatrix},$$

составленная из коэффициентов при неизвестных, является матрицей системы. Если к ней добавим столбец из свободных членов, то получим расширенную матрицу системы (3.58)

$$B = \begin{vmatrix} k_{+1}[A] & -(k_{-1} + k_{+2}[B]) & k_{-2} & 0 \\ 0 & k_{+2}[B] & -(k_{-2} + k_{+3}) & 0 \\ 1 & 1 & 1 & [E_0] \end{vmatrix}.$$

Подвергнем матрицу B преобразованиям. Вначале умножим каждый член третьей строки на выражение $k_{+1}[A]$, затем из преобразованной третьей строки вычтем первую и полученной строкой заменим третью строку. В преобразованной матрице (3.59)

$$\begin{vmatrix} k_{+1}[A] & -(k_{-1} + k_{+2}[B]) & k_{-2} & 0 \\ 0 & k_{+2}[B] & -(k_{-1} + k_{+3}) & 0 \\ 0 & k_{+1}[A] + k_{-1} & k_{+1}[A] + k_{+3} & k_{+1}[E_0][A] \end{vmatrix}$$

все члены второй строки умножим на выражение $k_{+1}[A] + k_{-1}$, а члены третьей строки — на выражение $k_{+2}[B]$, после чего из преобразованной третьей строки вычтем преобразованную вторую,

а полученной таким образом строкой заменим третью. В результате этих манипуляций получим матрицу

$$\begin{vmatrix} k_{+1}[A] & -(k_{-1} + k_{+2}[B]) & k_{-2} & 0 \\ 0 & k_{+2}[B] & -(k_{-1} + k_{+3}) & 0 \\ 0 & 0 & 0 & D \end{vmatrix}, \quad (3.60)$$

где $C = k_{+1}k_{+2}[A][B] + k_{+2}k_{+3}[B] + k_{+1}(k_{-2} + k_{+3})[A] + k_{-1}(k_{-2} + k_{+3})$; $D = k_{+1}k_{+2}[E_0][A][B]$.

Этой матрице соответствует новая система линейных уравнений

$$1) k_{+1}[A][E] - (k_{-1} + k_{+2}[B])[EA] + k_{-2}[EAB] = 0,$$

$$2) k_{+2}[B][EA] - (k_{-1} + k_{+3})[EAB] = 0, \quad (3.61)$$

$$3) \{k_{+1}k_{+2}[A][B] + k_{+2}k_{+3}[B] + k_{+1}(k_{-2} + k_{+3})[A] + k_{-1}(k_{-2} + k_{+3})\}[EAB] = k_{+1}k_{+2}[E_0][A][B]$$

с убывающим числом неизвестных в строке. Из последнего уравнения

$$[EAB] =$$

$$\frac{k_{+1}k_{+2}[E_0][A][B]}{k_{+1}k_{+2}[A][B] + k_{+2}k_{+3}[B] + k_{+1}(k_{-2} + k_{+3})[A] + k_{-1}(k_{-2} + k_{+3})}. \quad (3.62)$$

Подставив значение $[EAB]$ во второе уравнение, находим $[EA]$, а подставив значения $[EAB]$ и $[EA]$ в первое уравнение, находим $[E]$. В связи с тем, что нас интересует скорость $v = k_{+3}[EAB]$, преобразуем уравнение (3.62). Поделим числитель и знаменатель на $k_{+1}k_{+2}$

$$[E_0][A][B] \quad (3.63)$$

$$EAB = \frac{k_{-1} k_{-2} + k_{+3}}{k_{+1} k_{+2}} + \frac{k_{-2} + k_{+3}}{k_{+2}} [A] + \frac{k_{+3}}{k_{+1}} [B] + [A][B]$$

Скорость $v = k_{+3} [EAB] =$

$$\frac{k_{+3} [E_0][A][B]}{k_{-1} k_{-2} + k_{+3} + \frac{k_{-2} + k_{+3}}{k_{+2}} [A] + \frac{k_{+3}}{k_{+1}} [B] + [A][B]} \quad (3.64)$$

Выражение $k_{+3} [E_0]$ соответствует максимальному значению скорости V , когда все молекулы фермента находятся в связанной с обоими субстратами форме EAB, что теоретически возможно при бесконечно больших концентрациях A и B. Действительно, поделив числитель и знаменатель на произведение $[A][B]$ и считая $[A]$ и $[B]$ бесконечно большими величинами, получим

$$v = V = k_{+3} [E_0]. \quad (3.65)$$

При очень больших концентрациях субстрата A ($[A] \rightarrow \infty$)

$$v = \frac{V[B]}{\frac{k_{-2} + k_{+3}}{k_{+2}} + [B]} \quad (3.66)$$

Это уравнение получается после деления числителя и знаменателя в уравнении (3.64) на $[A]$ и последующего учёта условия $[A] \rightarrow \infty$. Поскольку концентрация $[A]$ в данном случае является насыщающей и её изменение на скорость ферментативной реакции влияния не оказывает, то приходим к псевдоодносубстратной реакции, подчиняющейся известному уравнению Михаэлиса-

Ментен

$$v = \frac{V[B]}{K_M^B + [B]}, \quad (3.67)$$

где $K_M^B = (k_{-2} + k_{+3})/k_{+2}$, то есть отношению суммы коэффициентов скоростей, ведущих к распаду комплекса EAB, к коэффициенту скорости его образования.

При $[B] \rightarrow \infty$ соответственно

$$v = \frac{V[A]}{\frac{K_{+3}}{K_{+1}} + [A]}. \quad (3.68)$$

По аналогии с принятым в уравнении Михаэлиса-Ментен обозначением, константа Михаэлиса по субстрату А в двухсубстратной реакции с упорядоченным механизмом $K_M^A = k_{+3}/k_{+1}$. Учитывая, что k_{-1}/k_{+1} равно константе диссоциации комплекса EA (субстратной константе), обозначаемой символом K_S^A , уравнение (3.64) запишем в окончательной форме

$$v = \frac{V[A][B]}{K_S^A K_M^B + K_M^B [A] + K_M^A [B] + [A][B]}. \quad (3.69)$$

Проанализируем полученную зависимость скорости реакции от концентрации субстратов А и В. Предположим, что концентрация одного из субстратов, например В, принимает фиксированное значение, то есть $[B] = \text{const.}$ Тогда, после деления числителя и знаменателя (3.69) на $[B]$, получим

$$v = \frac{V[A]}{K_M^A \left[1 + \frac{K_S^A K_M^B}{K_M^A [B]} \right] + [A] \left[1 + \frac{K_M^B}{[B]} \right]} \quad (3.70)$$

Прежде всего отмечаем, что, в отличие от односубстратной реакции, при $A \rightarrow \infty$ скорость v в общем случае не равна V . Действительно, после деления числителя и знаменателя (3.70) на $[A]$ и учёта условия $[A] \rightarrow \infty$, получим

$$v_{\max} = \frac{V}{1 + \frac{K_M^B}{[B]}} \quad (3.71)$$

откуда следует, что $v_{\max} = V$ лишь в случае $[B] \rightarrow \infty$ (см. рис. 3.10). Из уравнения (3.71) следует, что при $v_{\max} = 0,5 V$ имеем $[B] = K_M^B$. Для случая $B \rightarrow \infty$ значение $[A] = K_M^A$ имеет место при $v = 0,5 V$.

Обычно значения V , K_M^A , K_M^B , K_S^A находят с помощью графиков, построенных в обратных осях координат (по Лайнуиверу - Берку). В этом случае уравнение (3.69) записывают в виде

$$\frac{1}{v} = \frac{K_S^A K_M^B}{V} \cdot \frac{1}{[A]} \cdot \frac{1}{[B]} + \frac{K_M^B}{V} \cdot \frac{1}{[B]} + \frac{K_M^A}{V} \cdot \frac{1}{[A]} + \frac{1}{V} \quad (3.72)$$

При фиксированном значении $[B]$ зависимость $\frac{1}{v}$ от $\frac{1}{[A]}$ выражается в форме уравнения

$$\frac{1}{v} = \frac{1}{[A]} \left(\frac{K_S^A K_M^B}{V[B]} + \frac{K_M^A}{V} \right) + \frac{1}{V} \left(\frac{K_M^B}{[B]} + 1 \right) \quad (3.73)$$

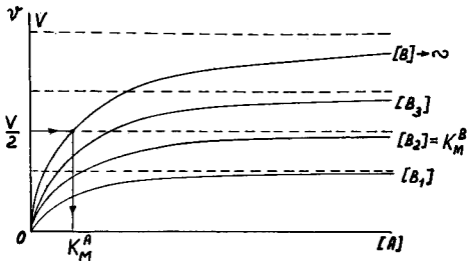


Рис.3.10. Кинетические кривые для двухсубстратной односторонней ферментативной реакции

$$\frac{1}{v} = \frac{1}{[A]} \cdot \frac{K_M^A}{v} \left(1 + \frac{K_S^A K_M^B}{K_M^A [B]} \right) + \frac{1}{v} \left(1 + \frac{K_M^B}{[B]} \right).$$

По аналогии с уравнением для односторонней реакции (3.10)

$$\frac{1}{v} = \frac{K_M}{v} \cdot \frac{1}{[S]} + \frac{1}{v}$$

в уравнении (3.73) обозначают

$$K_M^A \text{ каж} = K_M^A \left(1 + \frac{K_S^A K_M^B}{K_M^A [B]} \right), \quad (3.74)$$

$$\frac{1}{v_{\text{каж}}} = \frac{1}{v} \left(1 + \frac{K_M^B}{[B]} \right), \quad (3.75)$$

называя константу Михаэлиса и максимальную скорость реакции "кажущимися". Графически за-

висимость $\frac{1}{v}$ от $\frac{1}{[A]}$ при фиксированной концентрации [B] выражается в виде прямой линии, которая пересекает ось ординат в точке $-\frac{1}{v_{\text{каж}}}$, а

ось абсцисс - в точке $-\frac{1}{K_M^A \text{ каж}}$ (рис.3.II).

Координаты этих точек находят, приравнявая последовательно $\frac{1}{[A]}$ и $\frac{1}{v}$ к нулю в уравнении (3.73) с учётом принятых обозначений (3.74) и (3.75).

В связи с тем, что наклон прямых разный (тангенс угла наклона

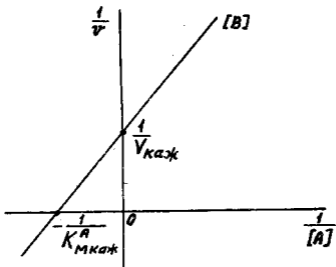


Рис.3.II. Связь между скоростью двухсубстратной односторонней реакции и концентрацией субстрата А при фиксированной концентрации другого субстрата В в осях Лайнуивера-Берка

$$\frac{K_M^A}{-V} \left[1 + \frac{K_S^A K_M^B}{K_M^A [B]} \right]$$

зависит от концентрации субстрата В), они пересекаются между собой. Чтобы найти точку пересечения прямых (рис.3.12), соответствующих двум концентрациям $[B_1]$ и $[B_2]$, запишем уравнения этих прямых

$$y = a_1 x + b_1,$$

$$y = a_2 x + b_2,$$

где $y = 1/v$, $x = 1/[A]$, a_1 и $a_2 - K_M^A \text{ каж,1}/V$
 $K_M^A \text{ каж,2}/V$, b_1 и $b_2 -$ свободные члены $1/V_{\text{каж,}}$
и $1/V_{\text{каж,2}}$. Ординаты точки пересечения прямых являются решением обоих уравнений по "у", то есть

$$a_1 x + b_1 = a_2 x + b_2,$$

откуда

$$x = \frac{1}{[A]} = \frac{b_2 - b_1}{a_1 - a_2} = - \frac{\frac{K_M^B}{-V} \left(\frac{1}{[B_2]} - \frac{1}{[B_1]} \right)}{\frac{K_M^B}{-V} \frac{K_S^A}{K_M^A} \left(\frac{1}{[B_2]} - \frac{1}{[B_1]} \right)} =$$

$$= - \frac{1}{K_S^A}. \quad (3.76)$$

Таким образом, абсцисса точки пересечения не зависит от концентрации В, то есть все прямые пересекаются в одной точке. Ордината точки пересечения находится из уравнения (3.73) для

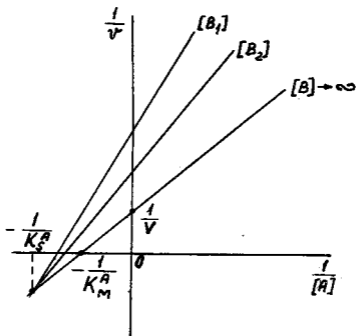


Рис.3.12. Графический способ нахождения величины K_s^A

$$\begin{aligned}
 I/[A] &= -I/K_S^A \\
 \frac{1}{V} &= -\frac{1}{K_S^A} \cdot \frac{K_M^A}{V} \left[1 + \frac{K_S^A K_M^B}{K_M^A [B]} \right] + \\
 &+ \frac{1}{V} \left[1 + \frac{K_M^B}{[B]} \right] = \frac{1}{V} \left[1 - \frac{K_M^A}{K_S^A} \right]. \quad (3.77)
 \end{aligned}$$

Построив графики зависимости I/V от $I/[A]$ хотя бы для двух фиксированных концентраций B

(рис.3.12), можно определить значение K_S^A . Из

уравнения (3.75) следует, что зависимость $I/V_{\text{каж}}$ от $I/[B]$ линейная. Поэтому, построив

хотя бы по двум точкам для фиксированных значений $[B_1]$ и $[B_2]$ прямую, найдём точки пере-

сечения её с осями координат (рис.3.13а). При-

равнивая в уравнении (3.75) $I/[B]$ к нулю, полу-

чаем значение ординаты $I/V_{\text{каж}} = I/V$; при

$I/V_{\text{каж}} = 0$ соответственно $I/[B] = -I/K_M^B$. Ана-

логичным образом, построив график зависимости

$I/V_{\text{каж}}$ от $I/[A]$ при фиксированных значениях

$[A]$ (рис.3.13б), можно найти значение K_M^A .

Неупорядоченный механизм

Это тот случай, когда не существует никакой определённой последовательности в присоединении молекул субстратов к ферменту. Для неупорядоченного механизма возможны два варианта: а) независимое присоединение, когда сродство фермента к каждому из двух субстратов не изменяется после присоединения любого из них; б) взаимозависимое присоединение, когда сродство фермента к каждому из двух субстратов изменяется после присоединения другого субстрата.

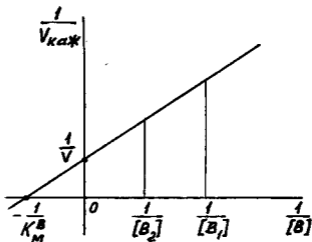
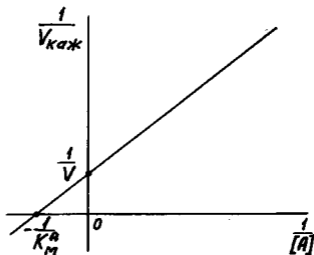
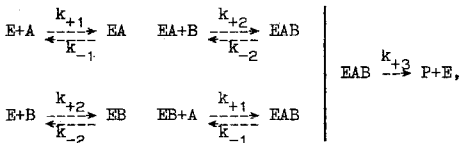
α  δ 

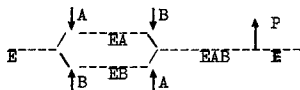
Рис.3.13. Графический способ нахождения величин K_M^B и K_M^A

Концептуальная модель первого варианта (а) представляет собой систему следующих выражений



где А и В – молекулы субстратов, ЕА и ЕВ – "первичные" ФСК. Весь процесс образования продукта в этом случае состоит из 9 простых реакций ($E + A \rightarrow EA$; $EA \rightarrow E + A$; $EA + B \rightarrow EAB$; $EAB \rightarrow EA + B$; и т.д.). Для односторонней трехсубстратной реакции, протекающей по неупорядоченному механизму, число таких простых реакций уже 25.

Схема Клееланда для двухсубстратной реакции имеет следующий вид

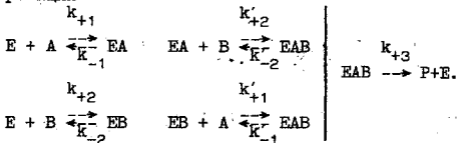


Фермент при таком механизме находится в четырех формах: Е, ЕА, ЕВ, ЕАВ; сумма их концентраций равна исходной – $[E_0]$. В соответствии с

принципом стационарности, как и в ранее рассмотренном случае, к уравнению суммы различных форм фермента записывают ещё три уравнения баланса скоростей, обеспечивающих постоянство концентраций ФСК: $d[EA]/dt = 0$, $d[EB]/dt = 0$, $d[EAB]/dt = 0$. Решение системы из четырех линейных уравнений предлагается осуществить самостоятельно с использованием ме-

тода Гаусса. Зависимость I/v от $I/[A]$ и $I/[B]$ выражается в виде веера прямых, пересекающихся в одной точке, лежащей на оси абсцисс.

Концептуальная модель второго варианта (б) представляет собой следующую систему выражений, которая отличается от приведенной выше лишь значениями некоторых коэффициентов реакций

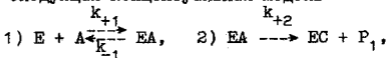


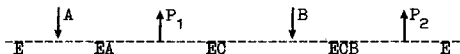
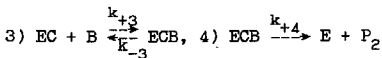
В этом варианте присоединение одного субстрата к ферменту облегчает присоединение другого субстрата (повышает величину соответствующего коэффициента скорости реакции).

Отличие этого варианта обусловлено тем, что при образовании "первичного" ФСК изменяется конформация зоны связывания фермента со вторым субстратом, а с ней и средство фермента ко второму субстрату.

Механизм "пинг-понга"

По механизму "пинг-понга" протекают реакции переноса фрагмента (С) молекулы одного субстрата (А) на другой (В) с образованием конечного продукта (P_2). Продукт P_1 представляет собой остаток молекулы А. Реакция протекает по упорядоченному механизму. Ей соответствует следующая концептуальная модель





Характерным для этого механизма является параллельность линий, выражающих на графике зависимость I/v от $I/[B]$ и $I/[A]$. Предлагается самостоятельно построить математическую модель для скорости реакции, протекающей по механизму "пинг-понга".

§4. Ингибирование ферментативных реакций

Присутствие некоторых веществ в реакционной смеси специфически снижает скорость ферментативной реакции. Такие вещества называют ингибиторами. Существуют различные механизмы нарушающего нормальное протекание реакций действия ингибиторов.

Если ингибитор необратимо соединяется с ферментом или ФСК, то и ингибирование будет необратимым, а если обратимо, то ингибирование тоже будет обратимым. Когда ингибитор полностью делает невозможным протекание реакции, говорят об ингибиторе с полным эффектом торможения, а если в результате связывания с ингибитором фермент продолжает катализировать реакцию, но с меньшей эффективностью, говорят об ингибировании с частичным эффектом торможения. Если ингибитор конкурирует с субстратом за зону связывания фермента, то его называют конкурентным ингибитором. В том случае, когда ингибитор затрудняет превращение субстрата в продукт или делает вообще невозможным распад ФСК с образованием продукта и свободного фермента, говорят о неконкурентном инги-

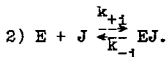
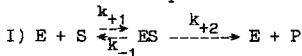
бировании. Ингибитор, одновременно замедляющий связывание субстрата с ферментом и распад ФСК с образованием продукта, называют смешанным. Если ингибитор связывается с ФСК и тормозит образование продукта, ингибирование называют бесконкурентным. Особым случаем ингибирования является субстратное торможение, когда роль ингибитора выполняют молекулы субстрата.

Поскольку ингибирование может быть одновременно, например, обратимым, конкурентным с частичным эффектом торможения или содержать иной набор признаков, характеризующих механизм торможения, то и различных механизмов торможения, а соответственно и математических моделей ингибирования будет много. Не имея возможности рассмотреть все эти случаи, остановимся лишь на некоторых из них.

Рассмотрим случай обратимого конкурентного ингибирования с полным эффектом торможения применительно к односторонней односубстратной реакции. Её вербальная модель может быть изложена следующим образом. В реакционной смеси исходно имеются молекулы фермента E , субстрата S и ингибитора I . Под действием фермента молекулы субстрата через стадию короткоживущего фермент-субстратного комплекса ES превращаются в молекулы продукта P . Присутствие молекул ингибитора дополняет эту модель процессом обратимого связывания их с молекулами фермента, в результате чего образуется также короткоживущий фермент-ингибиторный комплекс EI с константами скоростей прямой и обратной реакций k_{+1} и k_{-1} . Таким образом, присутствие ингибитора снижает фактическую концентрацию молекул фермента, способных связываться с субстратом.

Концептуальная модель представляет собой известную химическую формулу односубстратной односторонней реакции, которая дополнена хими-

ческой формулой, отражающей реагирование фермента с ингибитором



Исходя из концепции стационарности, то есть сохранения постоянных концентраций быстрообразующихся фермент-субстратного и фермент-ингибиторного комплексов, можно составить систему уравнений и решить её рассмотренными ранее методами. Составим уравнения баланса скоростей реакций и концентраций участников этих реакций

$$\begin{aligned} 1) k_{+1}[E][S] - (k_{+2} + k_{-1})[ES] &= 0, \\ 2) k_{+1}[E][J] - k_{-1}[EJ] &= 0, \\ 3) [E] + [ES] + [EJ] &= [E_0], \\ 4) [J] + [EJ] &= [J_0]. \end{aligned} \quad (3.78)$$

Первое уравнение отвечает условию $d[ES]/dt=0$, второе - условию $d[EJ]/dt=0$. Обозначим $x_1 = [E]$, $x_2 = [EJ]$, $x_3 = [ES]$ и составим расширенную матрицу для первых трех уравнений

$$\left\| \begin{array}{ccc|c} k_{+1}[S] & 0 & -(k_{+2} + k_{-1}) & 0 \\ k_{+1}[J] & k_{-1} & 0 & 0 \\ 1 & 1 & 1 & [E_0] \end{array} \right\| \quad (3.79)$$

Умножим третью строку на $k_{+1}[J]$, после этого вычтем из неё вторую строку и заменим третью строку вновь полученной (3.80)

$$\begin{vmatrix} k_{+1}[S] & 0 & -(k_{+2} + k_{-1}) & 0 \\ k_{+1}[J] & -k_{-1} & 0 & 0 \\ 0 & k_{+1}[J] + k_{-1} & k_{+1}[J] & k_{+1}[J][E_0] \end{vmatrix}.$$

Умножим первую строку на $k_{+1}[J]$, вторую - на $k_{+1}[S]$, после этого из преобразованной первой строки вычтем преобразованную вторую и запишем новую строку вместо второй старой (3.81)

$$\begin{vmatrix} k_{+1}[S] & 0 & -(k_{+2} + k_{-1}) & 0 \\ 0 & k_{+1}k_{-1}[S] & -k_{+1}(k_{+2} + k_{-1})[J] & 0 \\ 0 & k_{+1}[J] + k_{-1} & k_{+1}[J] & k_{+1}[J][E_0] \end{vmatrix}$$

Умножим вторую строку на $k_{+1}[J] + k_{-1}$, третью - на $k_{+1}k_{-1}[S]$, из третьей вычтем вторую и полученную строку запишем вместо третьей.

$$\begin{vmatrix} k_{+1}[S] & 0 & -(k_{+2} + k_{-1}) & 0 \\ 0 & k_{+1}k_{-1}[S] & -k_{+1}(k_{+2} + k_{-1})[J] & 0 \\ 0 & 0 & C & D \end{vmatrix}, \quad (3.82)$$

где $C = k_{+1}k_{-1}k_{+1}[S][J] + (k_{+1}[J] + k_{-1})k_{+1}[J] \cdot (k_{+2} + k_{-1})$, $D = k_{+1}k_{-1}k_{+1}[S][J][E_0]$.

Этой матрице соответствует вновь полученная система уравнений

- 1) $k_{+1}[S][E] - (k_{+2} + k_{-1})[ES] = 0$,
- 2) $k_{+1}k_{-1}[S][EJ] - k_{+1}(k_{+2} + k_{-1})[J][ES] = 0$,
- 3) $\{k_{+1}k_{-1}k_{+1}[S][J] + k_{+1}(k_{+2} + k_{-1})(k_{+1}[J] + k_{-1})[J]\}[ES] = k_{+1}k_{-1}k_{+1}[S][J][E_0]$. (3.83)

Из последнего уравнения находим

$$[ES] = \frac{k_{+1}k_{-1}k_{+1}[S][J][E_0]}{k_{+1}k_{-1}k_{+1}[S][J] + k_{+1}(k_{+2} + k_{-1})(k_{+1}[J] + k_{-1})[J]} \cdot [J]^{-1} \quad (3.84)$$

Разделим числитель и знаменатель на выражение $k_{+1}k_{-1}k_{+1}[J]$, и учитывая, что $(k_{+2} + k_{-1})/k_{+1} = K_M$, запишем

$$ES = \frac{[E_0][S]}{[S] + K_M \left(\frac{[J]}{K_J} + 1 \right)}, \quad (3.85)$$

где выражение $K_J = k_{-1}/k_{+1}$; его называют константой ингибирования. Для скорости реакции получим выражение (3.86)

$$v_{+2} = k_{+2}[ES] = \frac{V[S]}{K_M \left(1 + \frac{[J]}{K_J} \right) + [S]} = \frac{V[S]}{K_{M, \text{каж}} + [S]}.$$

В уравнении (3.86) стоит значение $[J]$, которое непросто определить в эксперименте, так как концентрация ингибитора обычно соизмерима с концентрацией фермента и мала. С другой стороны, если раствор ингибитора готовит экспериментатор, то начальную концентрацию $[J_0]$ он знает. Система уравнений (3.83) позволяет ввести в уравнение (3.86) вместо $[J]$ выражение, содержащее $[J_0]$. Действительно, если в уравнение 2) системы (3.83), которое после деления всех членов на $k_{+1}k_{+1}$ можно переписать в виде

$$K_J[S][EJ] - K_M[ES][J] = 0, \quad (3.87)$$

ввести выражение $[EJ] = [J_0] - [J]$, взятое из (3.78), то концентрация

$$[J] = \frac{K_J [S][J_0]}{K_J [S] + K_M [ES]} \quad (3.88)$$

Подставив это значение $[J]$ в (3.85), получим квадратное уравнение, разрешённое относительно $[ES]$

$$K_M([S] + K_M)[ES]^2 + [S](K_J[S] + K_J K_M + [J_0]K_M - K_M[E_0]) \cdot [ES] - [S][E_0]K_J = 0. \quad (3.89)$$

Это уравнение вида $ax^2 + bx + c = 0$,

где $a = K_M([S] + K_M)$;

$$b = [S](K_J[S] + K_J K_M + [J_0]K_M - K_M[E_0]);$$

$$c = -[S][E_0]K_J;$$

$x = [ES]$, откуда

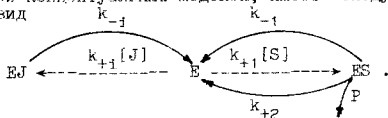
$$x = \frac{-b + \sqrt{b^2 - 4ac}}{2a} \quad (3.90)$$

Подставив найденное значение $[ES]$ в выражение $v_{+2} = k_{+2}[ES]$, получим уравнение, в которое вместо $[J]$ входит начальная концентрация ингибитора $[J_0]$. Эту процедуру предлагается выполнить самостоятельно.

Наряду с рассмотренным методом Гаусса в кинетике ферментативных реакций нашли применение так называемые графы. Использование теории графов для решения задач ферментативной кинетики было разработано главным образом в трудах М.В. Волькенштейна, а также рядом зарубежных ученых.

Теория графов является одним из разделов математической дисциплины топологии, которая базируется на геометрическом подходе к изучаемым объектам. Граф как основное понятие рассматриваемой теории представляет собой систему линий (прямых или кривых), соединяющих заданные точки. В кинетике химических реакций точки представлены химическими соединениями, а линии — стрелками, указывающими направление протекания реакций. Точки называют вершинами графа, линии — ветвями. Непрерывная последовательность ветвей в каком-либо одном ориентированном направлении, в котором каждая из вершин встречается не более одного раза, называется путем графа. Если граф начинается и заканчивается в одной и той же вершине, то есть его путь замкнут, этот граф называют циклическим. Граф, на котором указано направление каждой ветви, называют ориентированным. В химической кинетике используют ориентированные графы.

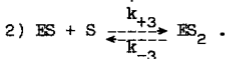
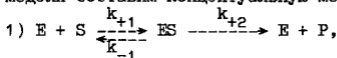
Для рассмотренного ранее случая обратимого конкурентного ингибирования ферментативной реакции с полным эффектом торможения граф, который представляет одну из разновидностей концептуальных моделей, имеет следующий вид



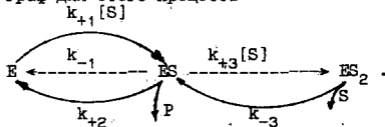
С его помощью можно получить выведенное уравнение скорости реакции (3.66). Предлагается это сделать самостоятельно.

Используя теорию графов, выведем уравнение скорости ферментативной реакции для случая субстратного торможения. Вербальная модель: в реакционном объеме исходно находятся

молекулы фермента E и субстрата S. Активный центр фермента имеет две контактные площадки, с которыми обратимо связывается молекула субстрата и образует ФСК; последний распадается на молекулы продукта и фермента. Наряду с этим процессом возможно обратимое присоединение двух молекул субстрата к одной молекуле фермента (по одной молекуле субстрата к каждой контактной площадке) с образованием коротко-живущего соединения ES_2 , которое распадается на ФСК и субстрат (см.рис.3.14). Образование ES_2 снижает фактическую концентрацию фермента, работающего по основному пути образования продукта. На основании вербальной модели составим концептуальную модель



В соответствии с концептуальной моделью составим граф для этого процесса



Уравнение скорости реакции

$$v_{+2} = k_{+2}[ES] = k_{+2}[E_0] \frac{D_{ES}}{D_S} = k_{+2}[E_0].$$

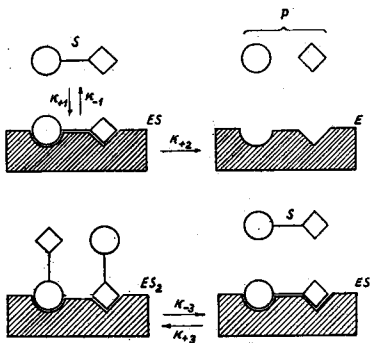


Рис.3.14. Концептуальная модель субстратного торможения ферментативной реакции

$$\frac{D_{ES}}{D_E + D_{ES} + D_{ES_2}}, \quad (3.91)$$

где D_{ES} - определитель состояния фермента, из которого образуется продукт; D_S - базовый определитель всех состояний фермента, он равен сумме определителей всех состояний фермента.

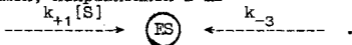
Таким образом D_{ES}/D_S выражает долю от исходной концентрации $[E_0]$, приходящуюся на ФСК.

Отсюда следует, что

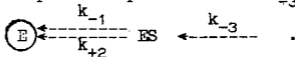
$$D_{ES}/D_S = \text{КИФ}.$$

При вычислении определителя все выражения, стоящие над ветвями (стрелками), направленными к соответствующему состоянию фермента, перемножаются, если ветви лежат на одной линии, и складываются, если они между собой параллельны. Выражение, стоящее над ветвью, равно величине, на которую нужно умножить концентрацию вещества, стоящего в начале ветви, чтобы получить концентрацию, стоящую в конце ветви.

Определитель $D_{ES} = k_{-3}k_{+1}[S]$, так как ему соответствуют две ветви, расположенные на одной прямой, направленной в ES

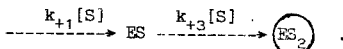


Определитель $D_E = (k_{-1} + k_{+2})k_{-3}$, потому что две ветви, направленные к E, располагаются параллельно, а их результирующая $(k_{-1} + k_{+2})$ лежит на одной прямой с третьей ветвью k_{-3}



Определитель $D_{ES_2} = k_{+1} [S] k_{+3} [S] =$

$k_{+1} k_{+3} [S]^2$, так как ветви, направленные к ES_2 , лежат на одной линии



Подставим найденные значения определителей в уравнение (3.91)

$$v_{+2} = \frac{k_{+2} k_{+1} k_{-3} [S] [E_0]}{(k_{-1} + k_{+2}) k_{-3} + k_{+1} k_{-3} [S] + k_{+1} k_{+3} [S]^2} \quad (3.92)$$

Разделим числитель и знаменатель на выражение $k_{+1} k_{-3}$

$$v_{+2} = \frac{k_{+2} [E_0] [S]}{K_M + [S] + [S]^2 / K'_S} = \frac{v[S]}{K_M + [S] + [S]^2 / K'_S}, \quad (3.93)$$

где $K'_S = k_{-3} / k_{+3}$.

Легко показать, что v_{+2} с увеличением $[S]$ вначале растёт, а затем, достигнув значения $v_{+2, \max}$, стремится к нулю (рис. 3.15).

Чтобы найти значение концентрации субстрата $[S]_{opt}$, при которой достигается $v_{+2, \max}$, определим производную $dv_{+2} / d[S]$ и приравняем её к нулю

$$\frac{d[v_{+2}]}{d[S]} = \frac{(k_{+2} [E_0] [S])' (K_M + [S] + \frac{[S]^2}{K'_S}) - k_{+2} [E_0] [S] (K_M + [S] + \frac{[S]^2}{K'_S})'}{(K_M + [S] + \frac{[S]^2}{K'_S})^2}$$

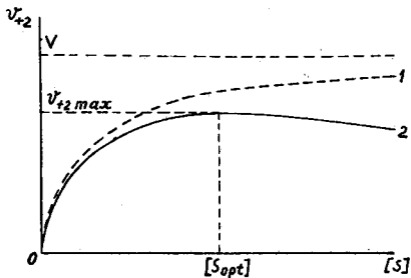


Рис.3.15. Зависимость скорости односторонней односубстратной реакции от концентрации субстрата в случае субстратного торможения (2) и при отсутствии его (1)

$$\frac{d}{dt} \left(\frac{[S]^2}{K'_s} \right)' = \frac{k_{+2}[E_0](K_M - [S]^2/K'_s)}{(K_M + [S] + [S]^2/K'_s)^2} = 0. \quad (3.94)$$

Отсюда

$$[S_{opt}] = \sqrt{K_M K'_s}. \quad (3.95)$$

Подставив это выражение в уравнение (3.93), получим значение

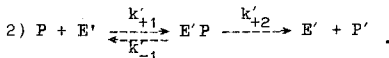
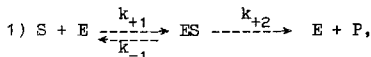
$$v_{+2, \max} = \frac{v \sqrt{K_M K'_s}}{2K_M + \sqrt{K_M K'_s}}. \quad (3.96)$$

§5. Кинетика сложных ферментативных реакций

Одиночные ферментативные реакции протекают, преимущественно, в искусственных условиях, например при проведении лабораторного эксперимента с препаратом фермента, на установках некоторых биотехнологических производств. В естественных биологических системах ферментативные реакции объединены в сложные метаболические сети и взаимосвязаны. Рассмотрим простейшие случаи протекания взаимосвязанных ферментативных реакций.

Последовательные реакции

В качестве примера остановимся на кинетике двух односубстратных односторонних реакций



Скорость второй реакции v'_{+2} зависит от скорости протекания первой реакции

$$v_{+2} = k_{+2} [E_0] [S] / (K_M + [S]), \quad (3.97)$$

$$v'_{+2} = k'_{+2} [E'_0] [P] / (K'_M + [P]). \quad (3.98)$$

При протекании этих ферментативных реакций в замкнутом объёме, например когда в начальный момент времени присутствуют только три участника реакции с концентрациями $[E_0]$, $[E'_0]$ и $[S_0]$, изменение концентраций и образующихся продуктов $[P]$ и $[P']$ во времени носит характер, качественно сходный с ранее рассмотренным случаем протекания двух необратимых химических реакций. Эта задача в аналитической форме ответа не имеет и решается с использованием численных методов.

Естественные биологические системы не замкнуты. В установившемся режиме $v_{+2} = v'_{+2}$, откуда может быть вычислено равновесное значение концентрации промежуточного продукта $[\tilde{P}]$

$$v_{+2} = \frac{k'_{+2} [E'_0] [\tilde{P}]}{K'_M + [\tilde{P}]}, \text{ откуда}$$

$$[\tilde{P}] = \frac{v_{+2} K'_M}{k'_{+2} [E'_0] - v_{+2}} = \frac{v_{+2} K'_M}{V' - v_{+2}}. \quad (3.99)$$

Равновесие возможно лишь при условии $V' > v_{+2}$, а с учётом концентрации субстрата S

$$[\tilde{P}] = \frac{k_{+2} [E_0] [\tilde{S}] K'_M}{k'_{+2} [E'_0] (K_M + [\tilde{S}]) - k_{+2} [E_0] [\tilde{S}]} =$$

$$= \frac{K'_M}{\frac{V'}{V} \cdot (K_M + [\tilde{S}]) / [\tilde{S}] - 1} \quad (3.100)$$

Равновесие возможно при соотношении максимальных скоростей

$$V' / V > [\tilde{S}] / (K_M + [\tilde{S}]). \quad (3.101)$$

Чтобы система из этих двух реакций гарантированно обладала пропускной способностью при всех концентрациях субстрата \tilde{S} /включая насыщающие/, должно соблюдаться неравенство $V' \geq V$. Отсюда следует, что концентрации ферментов должны находиться в определённых соотношениях

$$[E'_0] / [E_0] \geq k_{+2} / k'_{+2}. \quad (3.102)$$

Сказанное справедливо для любого числа последовательных односторонних реакций, а лимитирующее действие какой-либо реакции может быть устранено путём соответствующего повышения концентрации фермента, катализирующего эту реакцию.

На рис.3.16 представлена гидродинамическая модель протекания последовательных реакций, на рис.3.17 - кинетические графики сочетаний двух взаимосвязанных реакций, включая случай с субстратным торможением одной из них. Изменяя последовательность протекания реакций 1 и 2, получаем 10 вариантов сочетаний для последовательных реакций. Эти графики позволяют найти равновесные значения $[\tilde{S}]$ и $[\tilde{P}]$ для заданного значения установившейся скорости $v_{+2} = v'_{+2}$ (рис.3.17а).

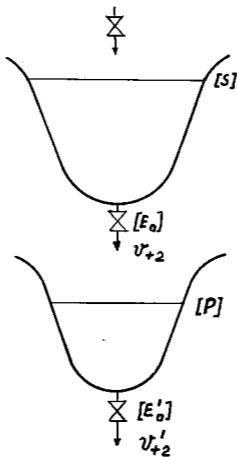


Рис.3.16. Гидродинамическая модель протекания двух последовательных односторонних реакций

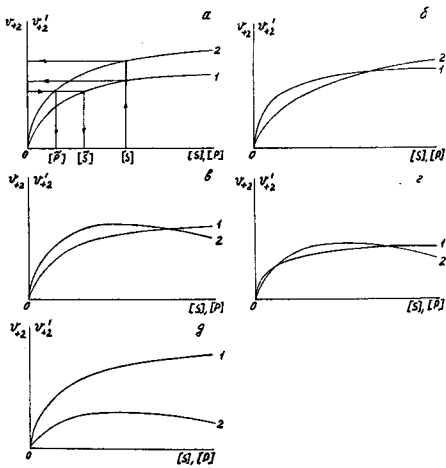


Рис.3.17. Кинетические кривые различных сочетаний двух взаимосвязанных односторонних реакций

Параллельные реакции

Если у двух ферментативных реакций общий субстрат S и эти реакции односторонние, то скорости их протекания

$$v_{+2} = k_{+2} [E_0] [S] / (K_M + [S]), \quad (3.103)$$

$$v'_{+2} = k'_{+2} [E'_0] [S] / (K'_M + [S]). \quad (3.104)$$

Скорость расходования субстрата численно равна сумме скоростей v_{+2} и v'_{+2} . Соотношение скоростей параллельно протекающих реакций

$$\frac{v_{+2}}{v'_{+2}} = \frac{k_{+2} [E_0] (K'_M + [S])}{k'_{+2} [E'_0] (K_M + [S])} = \frac{V}{V'} \cdot \frac{K'_M + [S]}{K_M + [S]}.$$

При низких концентрациях субстрата ($[S] \ll K_M$ и K'_M)

$$v_{+2}/v'_{+2} \approx VK'_M / V'K_M, \quad (3.105)$$

при насыщающих концентрациях ($[S] \gg K_M$ и K'_M)

$$v_{+2}/v'_{+2} \approx V/V'. \quad (3.106)$$

Соотношение скоростей двух конкретных ферментативных реакций, таким образом, можно изменять варьированием концентраций субстрата и (или) ферментов (одного или обоих).

На рис.3.18 представлена гидродинамическая модель протекания двух параллельных ферментативных реакций, рис.3.17 позволяет наглядно проследить, как изменяется для различных случаев соотношение скоростей реакций с изменением концентрации субстрата, если принять, что эти графики отражают зависимость v_{+2} и v'_{+2} только от концентрации [S].

В случае протекания двух параллельных ферментативных реакций в замкнутом объеме скорость снижения концентрации субстрата

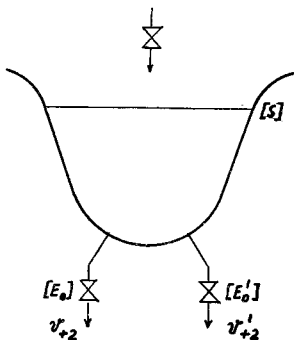


Рис.3.18. Гидродинамическая модель протекания двух параллельных односубстратных односторонних реакций

$$\frac{d[S]}{dt} = - \frac{k_{+2}[E_0][S]}{K_M + [S]} - \frac{k'_{+2}[E'_0][S]}{K'_M + [S]}. \quad (3.107)$$

Это уравнение с разделяющимися переменными. После преобразования оно может быть проинтегрировано

$$K_M K'_M \int \frac{d[S]}{[S](A+B[S])} + (K_M + K'_M) \int \frac{d[S]}{A+B[S]} + \int \frac{[S]d[S]}{A + B[S]} = - \int dt, \quad (3.108)$$

где $A = k_{+2}K'_M[E_0] + k'_{+2}K_M[E'_0] = VK'_M + V'K_M$;

$$B = k_{+2}[E_0] + k'_{+2}[E'_0] = V + V'.$$

Используя таблицы интегралов (см. Приложение П2-28,29,30), решим уравнение (3.108)

$$-\frac{K_M K'_M}{A} \ln \left| \frac{A+B[S]}{[S]} \right| \Big|_{[S_0]}^{[S]} + \frac{K_M + K'_M}{B} \ln |A+B[S]| \Big|_{[S_0]}^{[S]} + \frac{1}{B^2} \{A+B[S] - A \ln |A+B[S]| \} \Big|_{[S_0]}^{[S]} = -t. \quad (3.109)$$

Преобразуем это уравнение

$$-\left(\frac{K_M K'_M}{A} + \frac{K_M K'_M}{B} - \frac{A}{B^2} \right) \ln(A+B[S]) \Big|_{[S_0]}^{[S]} + \frac{K_M K'_M}{A} \ln[S] \Big|_{[S_0]}^{[S]} = -t. \quad (3.110)$$

После подстановки значений A и B с учётом пределов интегрирования получим уравнение, разрешённое относительно t

$$t = \frac{[S_0] - [S]}{V + V'} + \frac{K_M K'_M}{VK'_M + V'K_M} \ln \frac{[S_0]}{[S]} + \frac{VV'}{VK'_M + V'K_M}.$$

$$\cdot \left(\frac{K_M - K'_M}{V + V'} \right)^2 \ln \frac{V(K'_M + [S_0]) + V'(K_M + [S_0])}{V(K'_M + [S]) + V'(K_M + [S])} \quad (3.III)$$

Приняв в этом уравнении $V' = 0$ (или $V = 0$), получим ранее выведенное уравнение для случая одной реакции (3.I4). Любопытно, что при равенстве констант Михаэлиса ($K_M = K'_M$) третье слагаемое левой части (3.III) превращается в нуль и уравнение принимает вид

$$t = \{[S_0] - [S] + K_M \ln([S_0]/[S])\} / (V + V') \quad (3.II2)$$

Уравнение (3.III) решают численным методом. Задавая с интервалом $\Delta[S]$ убывающие значения $[S]$, получим соответствующие им значения времени t и интервалы Δt . Для каждого значения $[S]$ вычисляем скорости образования продуктов $d[P]/dt = V[S]/(K_M + [S])$ и $d[P']/dt = V'[S]/(K'_M + [S])$.

Умножая среднее арифметическое значение скорости для интервала Δt на величину этого интервала, вычислим прирост концентрации соответствующего продукта и, суммируя последовательно величины этих приростов, получим таблицу, отражающую динамику нарастания концентрации продуктов. По данным таблицы могут быть построены графики $[P] - t$ и $[P'] - t$. Эти вычисления желательно выполнять на ЭВМ по предварительно составленной рабочей программе.

Характер взаимоотношений между ферментативными реакциями

В экологии всё многообразие взаимоотношений между организмами подразделяют на 6 типов: нейтрализм, аменсализм, комменсализм, конкуренция, жертва - эксплуататор и мутуализм. Нечто похожее имеет место и во взаимоотношениях

между ферментативными реакциями.

Если в реакционном объеме, например в культуральной среде, куда микроорганизмы двух видов выделяют разные гидролитические ферменты, происходит расщепление разных продуктов, причём отсутствует взаимное влияние субстратов и продуктов на скорости реакций, имеет место явление, напоминающее нейтрализм. Каждая из реакций протекает независимо от другой, они взаимонезависимы.

Если продукты одной ферментативной реакции ингибируют другую реакцию, метаболически не связанную с первой, отношение между ними можно уподобить аменсализму.

Взаимоотношение между двумя последовательными односторонними ферментативными реакциями напоминает комменсализм, когда продукт первой реакции положительно сказывается на скорости второй реакции, которая, в свою очередь, никак не влияет на протекание первой.

Параллельно протекающие ферментативные реакции являют собой один из примеров конкуренции за общий субстрат: чем выше скорость первой реакции по сравнению со второй, тем меньше образуется продукта второй реакции, и наоборот. Конкуренция может быть усилена взаимным ингибированием продуктами реакций. Для рассматриваемого случая возможны варианты, когда в зависимости от диапазона концентраций субстрата и значений констант Михаэлиса преимущество в скорости будет иметь то одна, то другая реакции (см. рис. 3.17).

Случаю жертва - эксплуататор могут быть уподоблены две последовательные реакции, у которых продукт второй реакции ингибирует первую: первая реакция ускоряет вторую, вторая тормозит первую. Если же продукт второй реакции активизирует (ускоряет) первую реакцию, то такое взаимодействие последовательных ферментативных реакций напоминает мутуализм: обе реакции взаимно ускоряют друг друга.

В реально существующих метаболических сетях клетки различным образом переплетаются все типы рассмотренных взаимоотношений между ферментативными реакциями, внешне напоминая сложные взаимодействия организмов разных видов в биоценозах. Однако, наряду с внешним сходством во взаимоотношениях участников процессов на этих уровнях, имеются принципиальные различия. Наиболее существенное из них состоит в том, что в условиях *in vitro* взаимоотношения на уровне ферментативных реакций не ведут к изменению концентрации ферментов как активных участников процессов. Взаимоотношения между организмами сопровождаются изменением биомассы через численность популяций и массу отдельных особей.

Глава 4

КЛЕТКА И ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЕ ПРОЦЕССЫ

§ I. Клеточная организация биохимических процессов

Обобщённые понятия о клетке и её строении складывались в процессе изучения многообразия конкретных клеточных форм, от микроорганизмов до специализированных клеток, из которых построены органы растений и животных. Из концепции земного происхождения жизни логически вытекает необходимость исторического подхода к становлению клеточной организации живой материи в естественных условиях среды по естественным законам.

Биологический анализ показывает, что исторически наиболее ранними были прокариотические организмы, потомками которых в настоящее время являются бактерии и сине-зелёные водоросли. Это в большинстве своём однокомпартментные (компартмент-отсек), то есть не имеющие внутренних мембран организмы. Их можно рассматри-

вать как покрытые наружной мембраной пузырьки (везикулы), заполненные раствором биомолекул. По форме все бактерии, за немногим исключением, можно отнести к сферическим или цилиндрическим (палочковидным и искривлённым) образованиям. Среди сине-зелёных водорослей встречаются клетки плоской формы. Прокариотическим клеткам в совокупности присущи все проявления, характерные для живой материи: способность к самовоспроизведению всех своих структур, рост, размножение, регулируемость, устойчивость, активное реагирование на внешние факторы, часто проявляющееся в направленном движении (хемотаксис, фототаксис, аэротаксис, магнитотаксис), специфический для всех организмов химический состав и др. Всё это позволяет рассматривать прокариоты как простейшие, способные к самостоятельному существованию формы живого, своего рода "кванты живой материи".

Эукариотические клетки возникли позднее, как не без основания полагают, в результате клеточного симбиоза, объединения в пределах общей клеточной мембраны нескольких прокариот разных типов. В результате совместного функционирования эти прокариоты впоследствии превратились в митохондрии, хлоропласты и, возможно, в клеточное ядро. Из этой теории вытекает, что предками эукариотической клетки были своего рода многоклеточные образования. В настоящее время эукариотические клетки представлены одноклеточными организмами и специализированными клетками многоклеточных организмов. Специализированные клетки являются результатом специфической эволюции в составе организма, заменившего им внешнюю среду. Влияние внешней среды на них осуществляется опосредованно, через системы организма. Среди эукариотических клеток наблюдается ещё большее, чем среди прокариот, разнообразие по форме, размерам (от микроскопических до видимых невооружённым глазом), выполняемым функциям. По внутреннему

строению они относятся к многокомпарментным образованиям с хорошо развитой внутриклеточной мембранной системой.

Несмотря на существенные различия в строении и функционировании клеток, все они имеют много общего, что позволяет создать усреднённое представление как о клетке в целом, так и об отдельных видах их: прокариотической, эукариотической животной и эукариотической растительной. Это сходство обусловлено, прежде всего, исторической общностью происхождения всех клеток. Однако данное обстоятельство является не единственной причиной сходства. Развитие в природе идёт в направлении от простого к сложному. Клеточная организация является ближайшей более сложной формой по отношению к химической форме движения. В основе функционирования всего живого, включая клетку, лежат химические реакции, совокупность которых называют обменом веществ. Внутриклеточная структура, равно как и организменная, и популяционная, формировались в направлении создания оптимальных условий для протекания химических реакций. Неудивительно поэтому, что одним из важнейших показателей процветания вида является численность популяции, в конечном счёте количество биомассы, "наработанной" в процессе биохимических реакций.

Таким образом, биологическая организация в большой мере определяется "требованиями" и закономерностями исторически предшествующей ей химической формы движения материи. Эти "требования" и закономерности едины для всех клеток, поэтому дивергенция, создавшая великое разнообразие последних, не затронула наиболее характерные особенности клеточной организации, сохранила единый план строения клетки.

Анализ рассмотренных ранее закономерностей химической и ферментативной кинетики позволяет предсказать или хотя бы объяснить основные тенденции в формировании клетки, когда

"направляющая" роль эволюционно предшествующих химических процессов сказывалась в наименее замаскированной форме.

Прежде чем приступить к рассмотрению этих тенденций, необходимо отметить, что биологическая форма движения материи, возникшая из химической и "призванная удовлетворять её потребности", имеет свои качественные отличия. Биологические молекулы, прежде всего макромолекулы, несмотря на уникальность ряда свойств и биогенное происхождение, являются преимущественно объектами химии. Ни один вид этих молекул в отдельности не обладает свойствами, присущими живой материи. Клетка является самой низшей формой биологической организации, у которой благодаря специфической интеграции структур и функций молекул, обладающих лишь химическими свойствами, появляются совершенно новые, присущие живой материи качества.

В добиологический период (как и сейчас) косная материя нашей планеты состояла преимущественно из окисленных, химически малоактивных веществ. Чтобы "реанимировать" их активность, вовлечь высокоэнтропийную химическую систему в новый кругооборот, требовался, прежде всего, поток энергии, способной разорвать прочные внутримолекулярные связи, помочь молекулам преодолеть высокие энергетические пороги на пути химических превращений. Солнечный свет поставляет такую энергию, однако, чтобы он не только повышал температуру среды, но и понижал энтропию, нужны были особые механизмы, которые трансформировали бы солнечную энергию в энергию химических связей, снижали энергию активации химических реакций, направляли их по строго определённым путям. В процессе длительной эволюции эти и многие другие механизмы, необходимые для функционирования нового — биологического кругооборота, были созданы. Носителями большинства из них являются клетки. Характерно, что макромолекулы, образующие биоло-

гические структуры, обычно состоят из достаточно устойчивых в химическом отношении блоков (аминокислот, моносахаров, нуклеотидов), соединённых между собой прочными связями. Это позволяет биологическим структурам противостоять действию химически активных агентов, окружающих их.

Подавляющее большинство биохимических превращений протекает с участием ферментов, которые снижают энергию активации и тем самым повышают скорости реакций, а также придают им строго определённую направленность. Структурная организация клетки должна прежде всего создавать оптимальные условия для протекания ферментативных реакций. К таким условиям относятся высокие концентрации ферментов и субстратов, оптимальные значения pH и определённые соотношения низкомолекулярных соединений в реакционной среде. В едином объёме клетки, содержащем великое множество различных молекул, создать высокие концентрации участников реакций и одновременно оптимальные условия для протекания всех ферментативных реакций невозможно. Преодолеть это неразрешимое противоречие удалось путём компартментализации клетки, образования внутри неё с помощью мембран отсеков, в каждом из которых создаются оптимальные условия для протекания небольшого количества ферментативных реакций. Избирательная проницаемость мембран осуществляет направленный транспорт метаболитов, исключает нежелательные контакты между отдельными видами молекул.

Клетка представляет собой открытую систему, поэтому скорость поступления в неё субстратов должна быть согласована со скоростью выделения из неё образующихся продуктов; согласованы между собой должны быть и скорости взаимосвязанных реакций. Важную роль в этом уравнивании скоростей процессов играет способность ферментов к регулированию активности, обусловленная наличием у многих фермен-

тов аллостерического центра, через который осуществляется это регулирование. Так осуществляются количественные изменения в протекании реакций, а сам характер их определяется спецификой ферментов, каждый из которых ускоряет, как правило, лишь одну, в крайнем случае несколько однотипных реакций. Высокая каталитическая активность ферментов, как и специфичность, связаны со строго определённым строением их молекул. С этим же связана специфичная проницаемость мембран, иммунитет, рецепция и т.д.

Естественно, случайное сочетание составляющих элементов не способно породить легионы строго одинаковых высокоспецифичных сложных молекул. Для этого потребовались специальные структуры, которые содержали информацию о строении таких молекул, а также механизмы реализации информации и передачи её от материнской клетки к дочерней. Появляется проблема наследственности впервые на биологическом уровне. Действительно, из трёх элементарных частиц — протона, нейтрона и электрона — образуются десятки различных химических элементов. Их строение и разнообразие определяется физическими свойствами элементарных частиц, которые заключают в себе одновременно материю, энергию и информацию. Построение молекул в неживой природе также не требует специального носителя информации, оно также определяется триединой сущностью химических элементов, которые объединяются в соответствующих валентных соотношениях в количествах, обычно не превышающих десятков элементов в молекуле. Строительными блоками биомолекул в большинстве случаев являются не отдельные химические элементы, а определённые молекулы: аминокислоты, моносахара, нуклеотиды, жирные кислоты. Разнообразие таких блоков относительно невелико — десятки единиц. Число таких блоков в отдельно взятой биомолекуле может составлять несколько порядков. Поскольку последовательность соединения блоков

В биомолекулах практически ничем не регламентирована, число возможных комбинаций из блоков, то есть число индивидуальных форм биомолекул, настолько велико, что астрономические цифры по сравнению с потенциальным разнообразием биомолекул покажутся карликами. Только наличие чётко функционирующего наследственного аппарата делает возможным синтез строго одинаковых биомолекул.

Однако условия, в которых живут организмы, непрерывно изменяются. Чтобы сохраниться в такой ситуации, биологические системы должны обладать способностью адекватно изменяться. Это достигается благодаря свойству молекулярного носителя информации под действием внешних факторов изменяться и изменять тем самым содержание наследственной информации.

Изменение наследственной информации носит ненаправленный характер. Сохранение путём преимущественного наследования информации, благоприятствующей процветанию биологических систем, и элиминирование неблагоприятствующей происходит в процессе отбора. Если мембраны осуществляют селективное пропускание молекул, то отбор осуществляет селективное пропускание биологической информации.

В условиях постоянного действия факторов, разрушающих биологические структуры, сохранность последних может быть обеспечена лишь при наличии механизмов, осуществляющих репарацию повреждений, а также размножение, воспроизведение себе подобных структур и живых объектов.

Биологические системы по отношению к внешней среде обладают большой упорядоченностью, информативностью, а для того чтобы создавать и поддерживать эту упорядоченность, понижать энтропию системы, нужно затрачивать энергию. Большая часть энергии идёт на избирательный транспорт веществ, часто против градиента концентрации, на синтез специфических биомолекул из мономеров различной природы. Перевод хими-

ческой системы на более высокий энергетический уровень осуществляется за счёт параллельно протекающей, сопряжённой с ней реакции, которая идет с выделением энергии. Использование для каждого биохимического процесса, идущего с затратой энергии, своей сопряжённой реакции, сильно усложнило бы структуру и функцию клетки, сделало бы её, по-видимому, нежизнеспособной. Это препятствие было устранено путём использования универсальных носителей химической энергии, прежде всего молекул АТФ, вырабатываемых в специализированных структурах клетки.

Условия существования организмов изменяются не только во времени, они неодинаковы и в разных участках среды обитания. Чтобы обеспечить себе оптимальные условия жизни, организмы должны обладать подвижностью и способностью находить места с благоприятными условиями. У простейших локомоторное поведение могут обеспечить упорядоченные ассоциации макромолекул, способных в максимальной степени изменять свою конформацию в процессе биохимических реакций. Отыскание же мест с оптимальными условиями существования обеспечивают биологические структуры, которые содержат специфические рецепторные молекулы, реагирующие на те или иные факторы среды.

Таким образом, из большого разнообразия биомолекул в клетке создаются структуры, выполняющие каталитические, транспортные, энергетические, управленческие, двигательные и многие другие функции. Строение материальных носителей этих функций детерминировано и запрограммировано в аппарате молекулярной наследственности клетки. Поскольку непосредственными участниками всех этих процессов являются молекулы, то и особенности строения биомолекул, протекание внутриклеточных процессов, в конечном счёте, могут быть описаны с помощью математических моделей, построенных на основе уже имеющихся моделей для более низких уровней органи-

зации (физического, химического, биохимического).

Рассмотрим модели некоторых процессов, протекающих в клетке.

§2. Концентрирование молекул

Анализ уравнений скорости химических и ферментативных реакций показывает, что на её величину существенное влияние оказывает концентрация взаимодействующих молекул.

Мировой океан, в котором, как полагают, развивалась жизнь, на заре её возникновения представлял собой слабо концентрированный раствор различных неорганических и абиогенно возникших органических веществ. Большинство молекул были достаточно стабильными, и химическая активность поддерживалась преимущественно действием ионизирующей радиации и солнечной энергии, которая в светлое время суток активизировала фотохимические реакции, идущие с затратой энергии. В ночное время характер и направление химических реакций изменялись. Так возникли суточные циклы химических реакций в Мировом океане. Разнообразие этих реакций было достаточно велико, скорость их протекания — низкой, в связи с малой концентрацией растворённых веществ и, в большинстве своём, невысокими значениями констант скоростей реакций.

Важным условием повышения интенсивности химических реакций явилось бы увеличение концентрации реагирующих веществ. Такие условия создавались, но в достаточно ограниченных объёмах, например в периодически высыхающих частично или полностью водоёмах. Возможно, в концентрированных растворах при участии обладающих каталитической активностью минералов, лежащих берега и дно этих водоёмов, появились предшественники жизни — пробионты. В периоды подъёма уровня в таких водоёмах пробионты попадали в океан, который вначале становился их

колыбелью, а затем по мере заселения, и аренной конкурентной борьбы между биологическими системами.

Периодическое высыхание водоёмов лишь ускоряло процесс формирования пробионтов, не внося в него нового качества. Нарождающиеся биологические системы должны были сами выработать способность создавать в своём объёме повышенные концентрации участников реакций по сравнению с концентрацией их в окружающей среде.

Промоделируем влияние высыхания водоёма на протекание химических реакций вида $A \xrightarrow{k_1} P_1$ и

$B + C \xrightarrow{k_{+2}} P_2$. Предположим, что в результате испарения воды её начальный объём V_0 уменьшился в n раз. Если вначале концентрации веществ были равны $[A_0] = m_A/V_0$; $[B_0] = m_B/V_0$ и $[C_0] = m_C/V_0$, то после пересыхания они увеличатся в n раз и соответственно станут равными $[A] = nm_A/V_0$; $[B] = nm_B/V_0$ и $[C] = nm_C/V_0$, или $[A] = n[A_0]$; $[B] = n[B_0]$ и $[C] = n[C_0]$, где m_A, m_B, m_C -

количество веществ в водоёме. Каталитическое действие минералов дна и берегов водоёма не рассматриваем. Тогда скорости реакций станут равными

$$v_1 = d[P_1]/dt = k_1 n[A_0] = n v_{0,1}; \quad (4.1)$$

$$v_2 = d[P_2]/dt = k_2 n^2 [B_0][C_0] = n^2 v_{0,2},$$

где $v_{0,1}$ и $v_{0,2}$ - скорости реакций до высыхания водоёма.

Если, например, объём водоёма уменьшится в 10 раз, то скорость первой реакции увеличится в

10 раз, а скорость второй - в 100 раз. Количество образующихся за одинаковый период времени Δt продуктов P_1 и P_2 равно произведению скорости реакции (скорости изменения концентрации) на объём. Перед высыханием водоёма

$$\Delta m_{P_1} = v_{0,1} V_0 \Delta t; \quad \Delta m_{P_2} = v_{0,2} V_0 \Delta t, \quad (4.2)$$

после высыхания водоёма

$$\Delta m_{P_1} = v_1 V \Delta t = n v_{0,1} V_0 \Delta t / n = v_{0,1} V_0 \Delta t \quad (4.3)$$

$$\Delta m_{P_2} = v_2 V \Delta t = n^2 v_{0,2} V_0 \Delta t / n = n v_{0,2} V_0 \Delta t.$$

Таким образом, общее количество образующегося продукта при пересыхании водоёма в реакции первого порядка не изменяется, в реакции второго порядка - возрастает в n раз. Следовательно, в малом объёме образуется количество продуктов, не меньшее, чем в большом.

Если в низкоконцентрированном растворе появятся молекулы, катализирующие реакцию, протекающую по уравнению необратимой односубстратной со скоростью

$$\frac{d[P]}{dt} = \frac{k_{+2} [E_0] [S]}{K_M + [S]},$$

то концентрирование раствора в n раз вначале (при $[S] \ll K_M$) будет увеличивать её (скорость) в n^2 раз, при большом концентрировании ($[S] \gg K_M$) - в n раз, для промежуточных значений концентрации показатель степени при n будет иметь величину, заключённую между 1 и 2.

В случае избирательного повышения концентрации катализатора при неизменной концентрации субстрата скорость реакции будет увеличиваться линейно росту концентрации катализатора, а количество образующегося продукта за единицу времени в этих условиях будет определяться

лишь количеством молекул фермента независимо от величины объёма, в котором они находятся.

В гомогенной среде локальное повышение концентрации растворённых веществ самопроизвольно не происходит. Это возможно только в гетерогенных системах. Если в результате химической реакции между растворёнными в воде молекулами образуются водонерастворимые жидкие продукты, то они способны давать свою фазу, отделённую от водного раствора границей раздела. Вещества, растворяющиеся во вновь образованной фазе лучше, чем в водном окружении, будут концентрироваться в этой фазе, и если растворённые вещества способны реагировать между собой, то скорость будет здесь выше, чем в водной фазе. Такой способ концентрирования молекул в клетке распространения не получил, так как большинство участников реакций образовались в водном растворе и в нём же обладают лучшей растворимостью.

Подавляющее распространение получила компартиментализация с помощью мембран. Многие молекулы имеют участки двух видов: гидрофильные (полярные), обладающие сродством к воде, и гидрофобные (неполярные), обладающие водоотталкивающим свойством. Полярные группы притягиваются друг к другу, неполярные также стремятся объединиться между собой. Такие молекулы способны самопроизвольно образовывать мембраны, которые также самопроизвольно формируют замкнутые объёмы — везикулы (пузырьки), или компартменты (рис. 4.1). Мембраны, построенные из разных молекул, обладают избирательным пропусканием по отношению к растворённым в воде веществам. Они, например, могут пропускать малые молекулы и задерживать крупные. В этом случае образующиеся внутри везикулы крупные молекулы будут накапливаться, а если они обладают каталитическими свойствами по отношению к мелким молекулам, проникающим внутрь везикулы, то последняя станет местом протекания каталити-

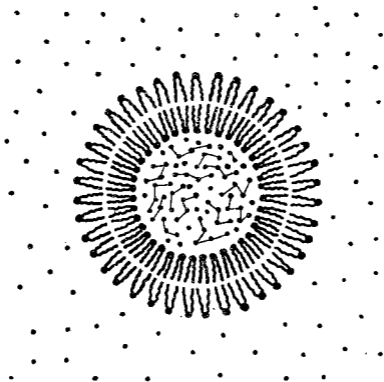


Рис.4.1. Строение везикулы, ограниченной бислойной мембраной

ческих реакций. Мембраны могут не только давать ограниченные объёмы, но и удерживать на своей поверхности (внутренней или внешней) молекулы различных веществ, в том числе катализаторов, способствуя их специфическому концентрированию. Часто молекулы белков пронизывают мембрану насквозь (трансмембранные белки). В среднем на мембраносвязанные белки приходится половина массы мембраны (от 25% до 75%). Каталитические реакции с участием мембраносвязанных белков протекают в небольшом объёме — тонком примембранном слое, а остальной объём разветвлённого компартмента может выполнять роль "транспортной артерии".

С мембранами связываются не только отдельные молекулы, но и органоиды. Мембраносвязанные рибосомы шероховатого эндоплазматического ретикулума (ЭР) не только синтезируют белки определённого класса, но и направляют их на противоположную сторону мембраны — в полость ЭР. У бактерий направленный транспорт белков от рибосом, связанных с плазматической мембраной, осуществляется за пределы клетки (обычно это гидролитические ферменты).

Как уже говорилось, прокариоты представляют собой один компартмент, в котором сосредоточены все клеточные структуры. Эукариотическая клетка по линейным размерам в среднем превышает прокариотическую приблизительно на порядок, а по объёму — на три порядка. По сложности организации она также значительно превосходит прокариотическую. В типичной животной клетке различают семь типов компартментов, это — ядро, цитозоль, эндоплазматический ретикулум, аппарат Гольджи, митохондрии, лизосомы, пероксисомы. В клетке растений кроме того имеются пластиды. В каждом компартменте сконцентрированы специфические для него молекулы, протекают свойственные только ему биохимические процессы.

Таким образом, компартментализация, начав-

шись с отграничения нарождающихся биологических систем от окружающей среды, завершилась в эукариотических клетках и разграничением многочисленных объёмов внутри клетки.

§3. Транспорт веществ через мембраны

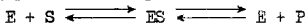
Мембраны клеток и их органоидов - сложные образования, и транспорт молекул внутрь и наружу осуществляется с использованием различных механизмов. Поступление инородных частиц или жидкостей внутрь клетки может происходить соответственно путём фагоцитоза или пиноцитоза. Сходным образом осуществляется экскреция ненужных клетке веществ. Отдельные молекулы преодолевают мембрану преимущественно одним из трёх способов: путём пассивной диффузии, облегчённой диффузии или активного транспорта.

Пассивную диффузию можно уподобить просеиванию мелких частиц через отверстия соответствующего размера. Она осуществляется в направлении от большей концентрации к меньшей, не требует затрат энергии; скорость транспорта веществ v_D прямо пропорциональна величине коэффициента диффузии D_M , разности концентраций по обе стороны мембраны ($S_H - S_B$) и площади мембраны F (аналогия с законом Ома для электрической цепи)

$$v_D = D_M(S_H - S_B)F. \quad (4.4)$$

Облегчённая диффузия осуществляется с помощью специальных белков - переносчиков (пермеаз), встроенных в мембрану. Она, как и пассивная диффузия, происходит без затраты энергии в направлении от большей концентрации к меньшей, однако скорость процесса переноса и его специфичность в данном случае выше. Облегчённая диффузия подчиняется уравнению Михаэлисовской кинетики, то есть в кинетическом отношении пермеаза ведёт себя как фермент, хотя это

сходство чисто внешнее, ибо пермеаза переводит молекулу не из состояния субстрата S в продукт P, а лишь из положения "вне везикулы" в положение "внутри везикулы" (см. рис. 4.2). В кинетическом отношении работу пермеазы, вероятно, формально можно уподобить обратимой (двухсторонней) ферментативной реакции



при условии, что молекулы образующегося продукта сразу же вовлекаются в другую реакцию, и их концентрация становится ничтожной. Если же продукт накапливается, то наступает состояние равновесия и убыли субстрата не происходит. Аналогично и пермеаза транспортирует молекулы в том случае, если они расходуются в везикуле на образование какого-либо метаболита. Если же это расходование прекращается, то концентрации транспортируемых молекул с обеих сторон мембраны выравниваются и односторонний транспорт их прекращается. Скорость облегченной диффузии субстрата

$$v_{OD} = v \frac{[S]}{K_M + [S]}, \quad (4.5)$$

где v - максимально возможная скорость диффузии; K_M - константа Михаэлиса - Ментен (равна концентрации субстрата, при которой скорость диффузии составляет половину максимальной); $[S]$ - концентрация субстрата снаружи везикулы (внутри концентрация принимается равной нулю). Если концентрацией субстрата внутри везикулы пренебречь нельзя (существенно отличается от нуля), то, в соответствии с этой моделью, скорость транспорта будет равна

$$v_{OD} = v \left(\frac{[S_H]}{K_M + [S_H]} - \frac{[S_B]}{K_M + [S_B]} \right), \quad (4.6)$$

где $[S_H]$ и $[S_B]$ - соответственно концентрации

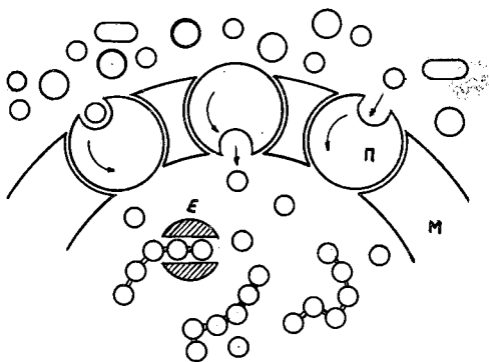


Рис.4.2. Схема функционирования пермеазы:
П - пермеаза, М - мембрана, Е - мо-
лекула фермента

молекул снаружи и внутри везикулы.

Активный транспорт напоминает облегчённую диффузию, обладает высокой скоростью и специфичностью, но, в отличие от обоих видов диффузии, протекает с затратой энергии и осуществляется, как правило, в направлении против градиента концентрации, то есть из области с низкой концентрацией в сторону высокой концентрации. Активный транспорт осуществляется с участием ферментов и поэтому подчиняется закономерностям михаэлисовской кинетики.

§4. Рост клетки между делениями

Одним из наиболее распространённых способов увеличения численности клеток является бинарное деление, то есть деление материнской клетки на две дочерние. Оно осуществляется путём амитоза или митоза. Несмотря на принципиальные различия в механизмах распределения содержимого материнской клетки между дочерними, конечный результат в обоих случаях одинаков: материнская клетка массой $2m_0$ превращается в две равноценные (в среднем) дочерние с массами m_0 . Таким образом, в период между двумя соседними делениями происходит удвоение массы как каждой дочерней клетки в целом, так и каждого из составляющих её компонентов. Увеличение числа основных органоидов: ядра, митохондрий, хлоропластов происходит также путём деления. Лизосомы образуются путём отпочковывания специализированных участков от аппарата Гольджи. Поскольку рост клетки и органоидов происходит за счёт поступления в них необходимых веществ, которое осуществляется путём транспорта через мембраны, то изменение площади последних в промежутке времени между делениями должно сказываться на скорости увеличения размеров этих компартментов.

Рассмотрим кинетику роста клетки, имеющей

форму шара с радиусом R , исходя из предположения, что скорость поступления субстратов внутрь её прямо пропорциональна площади наружной поверхности $F = 4\pi R^2$. Объём такой клетки $V = \frac{4}{3} \pi R^3$. Если клетка в процессе роста остаётся шаровидной, то есть сохраняет геометрическое подобие, её поверхность будет пропорциональна квадрату радиуса, а объём — кубу радиуса. Из соотношений $F \sim R^2$ и $V \sim R^3$ вытекает, что $F \sim V^{2/3}$ (докажите это).

Масса клетки

$$m = V\rho = \frac{4}{3} \pi R^3 \rho, \quad (4.7)$$

где ρ — плотность биомассы.

Выразим значение площади наружной поверхности шаровидной клетки через объём

$$F = KV^{2/3},$$

$$4\pi R^2 = K\left(\frac{4}{3} \pi\right)^{2/3} (R^3)^{2/3} = K\left(\frac{4}{3} \pi\right)^{2/3} R^2,$$

откуда

$$K = \frac{4\pi}{\left(\frac{4}{3} \pi\right)^{2/3}} \approx 4,836. \quad (4.8)$$

С учётом плотности биомассы

$$F = K \left(\frac{m}{\rho}\right)^{2/3}. \quad (4.9)$$

Считая скорость $V_{уд}$ поступления субстратов внутрь клетки в расчёте на единицу поверхности и экономический коэффициент $Y_{M/S} = \Delta m / \Delta S$

(прирост массы клетки в расчёте на единицу массы поглощённых субстратов) постоянными, запишем уравнение скорости прироста массы клетки

$$\frac{dm}{dt} = Y_{M/S} V_{уд} F = Y_{M/S} V_{уд} K \left(\frac{m}{\rho}\right)^{2/3} \quad (4.10)$$

Разделив переменные, получим дифференциальное уравнение

$$\frac{dm}{m^{2/3}} = K' dt. \quad (4.11)$$

Решим его

$$\int_{m_0}^m m^{-2/3} dm = K' t; \quad 3m^{1/3} \Big|_{m_0}^m = 3(m^{1/3} - m_0^{1/3}) = K' t, \quad (4.12)$$

откуда

$$m = \left[\frac{K' t + 3m_0^{1/3}}{3} \right]^3 \quad (4.13)$$

Это уравнение вида $m = at^3 + bt^2 + ct + d$ выражает динамику роста массы клетки. Абсолютная скорость роста массы клетки

$$\frac{dm}{dt} = K' m^{2/3} = K' \left[\frac{K' t + 3m_0^{1/3}}{3} \right]^2, \quad (4.14)$$

относительная скорость

$$\mu = \frac{dm}{m dt} = \frac{K' m^{2/3}}{m} = K' m^{-1/3} = K' / m^{1/3} = \frac{3K'}{K' t + 3m_0^{1/3}}. \quad (4.15)$$

Таким образом, масса клетки увеличивается пропорционально третьей степени её возраста, абсолютная скорость роста - второй степени, а относительная скорость - обратно пропорциональна возрасту. Если при нелимитированном росте увеличение биомассы происходит по экспоненциальному (показательному) закону, а относительная скорость остаётся постоянной, то в случае с лимитированием масса клетки увеличи-

вается более медленно, по степенному закону, а темп роста клетки μ уменьшается, равно как и относительная поверхность клетки $F/V = 4\pi R^2 / \frac{4}{3}\pi R^3 = 3/R$, от которой напрямую зависит поступление питательных веществ в неё и относительная скорость роста.

В течение жизненного цикла (от одного деления до другого) абсолютная скорость роста клетки dm/dt увеличивается в $K'(2m_0)^{2/3} / K'm_0^{2/3} = 2^{2/3} = 1,59$ раза, а относительная скорость μ уменьшается в $K'm_0^{-1/3} / K'(2m_0)^{-1/3} = 2^{-1/3} = 0,78$ раза. Эти цифры остаются неизменными для клеток любой формы, при условии, что в процессе роста их сохраняется полное геометрическое подобие формы клеток.

Продолжительность жизненного цикла g клетки находим по уравнению (4.12), исходя из условия: при $t=0$ $m=m_0$ и при $t=g$ $m=2m_0$

$$g = \frac{3[(2m_0)^{1/3} - m_0^{1/3}]}{K'} = \frac{3(2^{1/3} - 1)m_0^{1/3}}{K'} = \frac{0,78m_0^{1/3}}{K'} \quad (4.16)$$

Таким образом, продолжительность жизненного цикла прямо пропорциональна массе клетки, в отличие от экспоненциального роста, при котором величина g от массы клетки не зависит. При лимитированном росте чем меньше размер клетки, тем более высокими темпами происходит увеличение её массы. Действительно, бактерии как наиболее мелкие клетки делятся часто и быстро наращивают свою массу.

Может ли клетка противостоять лимитирующему влиянию своей поверхности? В рассмотренном случае с клеткой, имеющей форму шара, в про-

цессе роста сохранялось полное геометрическое подобие, когда размер тела во всех направлениях изменяется в одно и то же число раз. Если форма клетки в процессе роста изменяется, то соотношение $F = KV^{2/3}$ нарушается, и показатель степени при объеме V может быть больше $2/3$. Следовательно, клетка, изменяя в процессе роста свою форму, может увеличивать массу по экспоненциальному закону, избегать лимитирующего влияния поверхности.

В качестве примера рассмотрим рост клетки с частичным сохранением подобия. Палочковидной формы клетка (рис.4.3а), то есть имеющая форму длинного цилиндра ($L \gg R$) растёт только вдоль оси цилиндра. В этом случае клетка сохраняет сходство (частичное подобие) с исходной формой, но коэффициент подобия в направлении радиуса постоянен и равен 1, а в направлении оси цилиндра растёт пропорционально увеличению массы клетки. Площадь поверхности цилиндра

$F = 2\pi RL + 2\pi R^2 = 2\pi R(L + R) \approx 2\pi RL$, так как $R \ll L$. Объем цилиндра $V = \pi R^2 L$. Чтобы выразить площадь F через объем V , найдём значение связывающего их коэффициента K

$$F = KV \quad 2\pi RL = K\pi R^2 L,$$

откуда $K = 2\pi RL / \pi R^2 L = 2/R$.

Площадь наружной поверхности клетки

$$F = \frac{2}{R} V. \quad (4.17)$$

Учитывая, что $V = m/\rho$, подставляем значение $F = 2m/R\rho$ в (4.10)

$$\frac{dm}{dt} = Y_{M/S} v_{уд} F = Y_{M/S} v_{уд} \frac{2m}{R\rho} = K' m, \quad (4.18)$$

где $K' = 2Y_{M/S} v_{уд} / R\rho = \text{const.}$

Решая дифференциальное уравнение

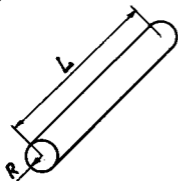
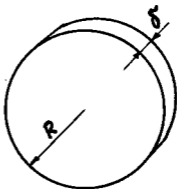
a**б**

Рис.4.3. Клетки палочковидной (а) и плоской, дисковидной (б) формы

$$\frac{dm}{mdt} = K', \quad (4.19)$$

находим связь между массой клетки и её возрастом

$$m = m_0 e^{K' t}. \quad (4.20)$$

В этом случае рост клетки происходит по экспоненциальному закону, он не лимитирован поверхностью. Абсолютная скорость роста $dm/dt = K' m$ увеличивается линейно массе, а относительная скорость $\mu = dm/mdt = K'$, то есть сохраняется неизменной.

Аналогичная ситуация будет в том случае, если клетка имеет тонкую плоскую форму (рис. 4.3б) и растёт только за счет изменения своей площади при постоянной толщине. Предположим, что клетка имеет форму диска с радиусом R и толщиной δ , причём $R \gg \delta$. Объем этого тела $V = \pi R^2 \delta$, площадь поверхности $F = 2\pi R^2 + 2\pi R\delta = 2\pi R(R+\delta) \approx 2\pi R^2$, так как $\delta \ll R$. Соотношение между площадью поверхности и объемом находим из уравнения

$$F = KV \quad 2\pi R^2 = K\pi R^2 \delta,$$

откуда $K = 2\pi R^2 / \pi R^2 \delta = 2/\delta$.

С учётом плотности биомассы площадь наружной поверхности клетки

$$F = 2V/\delta = 2m/\delta\rho. \quad (4.21)$$

Подставляя (4.2) в уравнение (4.10), получим

$$\frac{dm}{dt} = Y_{M/S} v_{уд} F = Y_{M/S} v_{уд} \frac{2m}{\delta\rho} = K' m, \quad (4.22)$$

где $K' = 2Y_{M/S} v_{уд} / \delta\rho = \text{const.}$

Решая уравнение $dm/mdt = K'$, устанавливаем, что и в этом случае имеет место нелимитированный экспоненциальный рост.

Избежать лимитирования роста поверхностью клетка может путём образования различных выс-

тупов, например микроворсинок. Во всех этих случаях удельная поверхность клетки F/V не изменяется (для цилиндрической клетки она равна $K=2/R$, для плоской — $K=2/\delta$), и питательные вещества в расчёте на единицу массы клетки поступают с постоянной скоростью. Исходно шаровидная клетка может сохранить неизменным отношение F/V , если в процессе роста будет изменять свою форму, например на эллипсоидальную. Следовательно, обмен веществ способен определять форму клетки, играть формообразующую роль.

Немногочисленные исследования динамики увеличения массы (объёма) клетки в интервале между делениями выявили экспоненциальный рост, в частности у инфузории *Paramecium aurelia*. Можно предположить его и у бактерий, однако для эукариотических клеток экспоненциальный рост их массы в интерфазе, по-видимому, не характерен. Более распространённым является рост с замедлением скорости увеличения массы клетки по мере прохождения интерфазы, как это имеет место, в частности, у *Amoeba proteus* (рис. 4.4).

Рассмотрим некоторые возможные причины динамики роста массы клетки с замедлением на фоне экспоненциального увеличения численности популяции.

Изменению формы клетки в процессе роста препятствует, прежде всего, сила поверхностного натяжения наружной мембраны, площадь которой стремится к минимуму (ей соответствует минимум свободной энергии). У шара наружная поверхность в расчёте на единицу объёма минимальна. Для того чтобы поддерживать иную форму, клетка должна иметь опорные элементы, цитоскелет. На синтез материала для цитоскелета расходуются вещества, поступающие в клетку, и энергия. Сам же цитоскелет занимает "полезный" объём клетки, а биосинтетическими функциями не обладает. Таким образом, наличие цитоскелета снижает потенциальные метаболические возможности единицы объёма клетки и является ком-

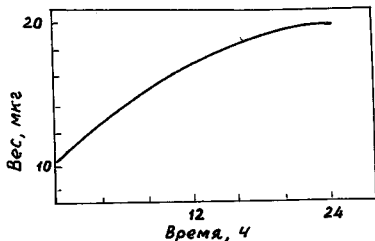


Рис.4.4. Кривая роста клетки *Амoеба proteus* между делениями (по данным Prescott D.M.1955, Exptl. Cell Research. Vol. 9. P.328)

промиссным разрешением возникающего затруднения в снабжении клетки субстратами.

Отклонение формы клетки от шаровидной затрудняет массообменные и коммуникационные процессы внутри неё, так как удлиняет транспортные пути метаболитов.

Основным же фактором, определяющим характер роста клетки в интерфазе, является возникновение у неё онтогенеза, клеточного цикла, который помимо количественного изменения массы — включает процесс развития, качественного изменения строения и функционирования клетки во времени. Происходит специализация отдельных периодов жизненного цикла (рис. 4.5) к оптимальному выполнению определённых функций. Пресинтетический период G_1 подготавливает условия для следующего за ним синтетического периода S . В течение G_1 -периода происходит синтез ферментов, необходимых для образования предшественников ДНК, молекул нуклеиновых кислот и белка, осуществления энергетического обмена. В этот период происходит быстрое увеличение массы цитоплазмы. Удвоение содержания ДНК и рост массы ядра происходит в течение S -периода. Из цитоплазмы в ядро поступают гистоны, которые соединяются с молекулами ДНК и вызывают некоторое перераспределение материала внутри клетки. Увеличение массы клетки несколько замедляется. В постсинтетический период G_2 , который называют ещё премитотическим, происходит подготовка к завершающему периоду жизненного цикла — митозу M ; осуществляется синтез РНК и некоторых белков, но скорость нарастания массы клетки низкая. При митозе, состоящем из четырёх фаз, рост клетки останавливается. Продолжительность периодов жизненного цикла уменьшается от G_1 -периода к митозу, протекание их контролируется генетической системой клетки. Описанная картина находится в

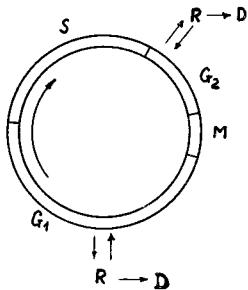


Рис.4.5. Жизненный цикл эукариотической клетки

соответствии с наблюдаемой динамикой изменения массы клетки (рис.4.4).

На скорости роста клеток и одноклеточных организмов сказываются и внешние условия. В частности, с понижением в окружающей среде концентрации субстратов скорость уменьшается, прежде всего за счёт удлинения G_1 -периода, на который приходится основная масса внутриклеточных поступлений веществ. Более того, при крайне неблагоприятных условиях существования одноклеточные организмы могут прекратить рост и перейти в состояние покоя.

Всё сказанное касалось динамики роста одноклеточных организмов и клеток в культуре. В составе организма на рост клеток (за исключением раковых) оказывают влияние регулирующие системы и межклеточные взаимодействия. Здесь можно встретить различные картины роста, связанные как с регулярным делением (стволовые клетки), так и с полным отсутствием такового (нейроны).

§5. Факторы, определяющие размер клеток и их органоидов

Размеры клеток варьируют в чрезвычайно широких пределах. Поскольку клетки сильно различаются и по форме, то в качестве объективного показателя, характеризующего их размер, предпочтительно использовать объём или диаметр (поперечный размер), соответствующий этому объёму. Минимальный размер имеют простейшие современные клетки — микоплазмы, их диаметр составляет около 0,3 мкм. Поперечный размер прокариотических клеток обычно лежит в пределах от 0,5 до нескольких мкм, у эукариотических клеток он, как правило, на порядок выше. Соответственно, и объём эукариотических клеток приблизительно в 1000 раз превышает объём прокариот.

От этих усреднённых размеров есть и откло-

нения: существуют видимые невооружённым глазом простейшие (амёбы), одноклеточная морская водоросль ацетабулярия высотой до 5 – 10 см, нервные клетки человека с аксоном длиной более метра. Наиболее крупными среди клеток являются яйца птиц; вес яйца страуса достигает 1,5 кг, хотя следует помнить, что подавляющую часть его массы составляют запасные питательные вещества. Всё это делает проблематичным установление методами математического моделирования общих факторов, которые определяют предельные (минимальные и максимальные) размеры клеток, выполняющих, к тому же, самые различные функции и находящихся порою в несопоставимых условиях существования.

Возвратимся к факторам, определяющим скорость роста клеток, среди которых существенным является отношение площади наружной поверхности к объёму F/V . С уменьшением линейного размера клетки L скорость v_d поступления субстратов из окружающей среды в расчёте на единицу внутреннего объёма \bar{V} увеличивается ($v_d \sim 1/L$). Объём V_E , занимаемый цитоплазмой в шаровидной клетке с наружным радиусом R и толщиной мембраны δ

$$V_E = \frac{4}{3} \pi (R - \delta)^3 \quad (4.23)$$

Отсюда следует, что $V_E > 0$ только при условии $R > \delta$. Таким образом, минимально возможный размер клетки должен быть больше 2δ . Поскольку толщина плазмалеммы около 10 нм, то размер клетки должен быть больше 20 нм. Это на порядок меньше диаметра микоплазмы. В среднем приблизительно один порядок с минимально возможным размером клетки имеют биологические образования, объединённые в обширную группу вирусов. Однако последние не являются самостоятельными организмами, для которых характерно взаимодействие трёх потоков. Вирусы являются

носителями только одного, информационного потока, да и то представленного в предельно ущербном виде. Биологическими объектами они являются только по происхождению, в целом же функционирование вирусов представляет собой ярко выраженный случай молекулярного паразитизма.

Минимальный размер клетки ограничен не только чисто геометрическими законами, в соответствии с которыми её поперечник должен быть больше двух толщин наружной мембраны. С увеличением удельной поверхности F/V повышается доля синтезируемых клеткой молекул, идущих на построение мембраны. Происходит это за счёт соответствующего уменьшения доли синтеза ферментов, которые, в конечном счёте, и осуществляют прирост биомассы. Действительно, для шаровидной клетки масса мембраны m_F и масса цитоплазмы m_E соответственно равны

$$m_F = \frac{4}{3} \pi \{R^3 - (R - \delta)^3\} \rho \quad (4.24)$$

$$m_E = \frac{4}{3} \pi (R - \delta)^3 \rho, \quad (4.25)$$

где ρ — массовая плотность мембраны и цитоплазмы (принимая её одинаковой для этих структур).

Отношение массы наружной мембраны к массе цитоплазмы

$$\frac{m_F}{m_E} = \frac{R^3 - (R - \delta)^3}{(R - \delta)^3} \quad (4.26)$$

При $R \rightarrow \delta$ это отношение стремится к бесконечности, с увеличением R — быстро убывает (при $R \gg \delta$ имеем $m_F/m_E \rightarrow 0$), однако одновременно снижается скорость поступления субстратов в клетку в расчёте на единицу её массы (объёма). Поэтому крупные клетки сохраняют достаточное отношение F/V за счёт изменения своей формы, путём образования различного рода выростов, по-

нижения компактности объёма. Последнее обстоятельство ухудшает внутриклеточный массообмен, замедляет транспорт веществ между отдельными компартментами клетки, ограничивает её максимально возможный размер.

Своеобразным способом повышения скорости поступления субстратов внутрь клетки является пиноцитоз – поглощение водорастворимых веществ участками плазматической мембраны, образующими пузырьки (пиносомы). Диаметр пиносом 50 – 100 нм, он соизмерим с минимально возможным размером клетки, хотя для жидкостного пиноцитоза в отношении экономии материала мембран предпочтительны крупные пузырьки (с малым отношением F/V). Наряду с жидкостным пиноцитозом функционирует адсорбционный пиноцитоз, при котором количество поглощённого клеткой вещества прямо пропорционально величине наружной поверхности пиносомы F . Участки мембраны, расходуемые на образование пиносом, которые являются своего рода органеллами, компартментами, впоследствии подвергаются деградации внутри клетки. Скорость расходования мембранного материала на функции пиноцитоза велика: у макрофагов она составляет около двух поверхностей клеточной мембраны в час без изменения объёма клетки.

Оптимальный размер клетки определяется компромиссом между скоростью поступления субстратов в клетку и затратами материальных ресурсов на образование мембраны.

Важным фактором, влияющим на размеры клетки, является содержание ДНК в ядре. Была установлена положительная корреляция между этими характеристиками клетки. Так, средний объём клетки млекопитающего приблизительно на три порядка выше объёма кишечной палочки, соответственно содержание ДНК в последней на столько же порядков ниже. Была выдвинута концепция ядерной сферы влияния, в соответствии с которой максимально достижимый размер клетки зависит в

целом от количества ядерного вещества. Ведущими здесь являются процессы ядерно-цитоплазматического взаимодействия, причём ядро можно рассматривать как везикулу со специфическим обменом веществ, а цитоплазму как внешнюю среду по отношению к этой везикуле. Таким образом, и в данном случае одним из факторов, определяющим размер ядра, является отношение его наружной поверхности к объёму. У прокариот ядерная мембрана отсутствует, у некоторых эукариотических клеток форма ядра далека от компактной, что является приспособлением для достижения достаточного отношения F/V ядра. Само же содержание ядерной ДНК и связанных с ней белковых молекул преимущественно определяется положением организма в эволюционной пирамиде. Как правило, в процессе прогрессивной эволюции растёт объём наследственной информации, заключённой в ядре, а с ним и размеры клеток. Следует отметить, что корреляция между размерами организма и слагающих его клеток в подавляющем большинстве случаев отсутствует.

Применительно к размерам других органелл в основном действуют те же закономерности, что для клетки в целом и для ядра. Прежде всего, поскольку органеллы взаимодействуют со своим цитоплазматическим окружением через поверхность мембраны, отношение F/V должно обеспечить достаточную скорость этого взаимодействия, что достигается как установлением определённого размера органеллы, так и её формой. Так, многократное увеличение отношения F/V для внутренней мембраны митохондрий достигается путём образования впячиваний (кrist). Аналогичным образом всасывающие клетки кишечного эпителия с помощью щёточной каймки увеличивают своё отношение F/V .

Помимо поддержания требуемого значения F/V размер органелл и, соответственно, связанное с ним их число в клетке, определяются условиями регулируемости внутриклеточных процессов и

требованиями надёжности. Так, диаметр рибосомы равен 20 нм, она содержит десятки молекул белка (бактериальная рибосома — приблизительно 50, рибосома клетки животного — около 100), причём большинство из них встречаются в одном экземпляре. Следовательно, отказ одной из белковых молекул может привести к отказу всей рибосомы. Высокая надёжность работы белоксинтезирующей системы обеспечивается многократным резервированием рибосом. Каждая клетка содержит тысячи рибосом, благодаря чему достигается наряду с надёжностью и плавность регулирования скорости биосинтеза белков. Митохондрия по объёму значительно превосходит рибосому, но и для неё существуют ограничения в количественном содержании молекул. Так, митохондрия объёмом 1 мкм^3 , как показывают расчёты, при нейтральных условиях среды содержит всего 60 ионов водорода (протонов). Изменение в результате флуктуации их числа всего на 1 ион равносильно изменению концентрации протонов почти на 2%. Это сказывается на стабильности функционирования митохондрии, надёжности её работы и плавности регулирования. Таким образом, при переходе к малым объёмам компартментов начинают проявляться вероятностные флуктуации, которые вносят хаос в упорядоченную работу микросистемы. Уменьшение размеров органоида ведёт к увеличению доли случайного над закономерным, повышает энтропию системы, ухудшает способность биологической системы противостоять случайным флуктуациям теплового хаоса, уменьшает вероятность протекания процессов за определённый отрезок времени. Всё это ограничивает минимально возможные размеры органоидов. Более того, даже бактериальные клетки содержат отдельные белковые молекулы в количестве нескольких экземпляров (не говоря уже о количестве экземпляров молекул ДНК), и на их функционировании сказываются особенности протекания процессов в малых объёмах.

В случае с гигантскими клетками, встречающимися исключительно редко, проявляются те же закономерности, что и у клеток со средними размерами. В частности, ацетабулярия по форме представляет сочетание цилиндрической части — стебелька ($R \ll L$) с пластинчатой ($R \gg \delta$) — сплошной или рассечённой шляпкой, что позволяет клетке достигать большого размера, практически при неизменном отношении F/V . Таким же путём обеспечивается высокая величина F/V у клетки средних размеров — эритроцита человека ($R \gg \delta$), ведущая функция которого связана с прохождением газов через клеточную мембрану. Поскольку отношение F/V не лимитирует размеры ацетабулярии, ограничивающими факторами, по-видимому, являются трудности во взаимоотношении между ядром и цитоплазмой.

§6. Основные понятия теории автоматического управления

Важнейшим свойством клетки, позволяющим ей сохранить свою функциональную и структурную целостность на фоне изменяющихся условий среды, является управляемость. Общие закономерности процессов управления изучает кибернетика (в переводе с греческого — искусство управления). Её основателем является американский учёный Норберт Винер. К объектам управления относятся различные механизмы, живые организмы, коллективы людей, предприятия и другие системы, а также протекающие в них процессы. Понятие системы, системный подход — это серьёзные интеллектуальные завоевания XX века.

Под системой подразумевают совокупность определённым образом связанных и взаимодействующих между собой элементов. Принципиальной особенностью системы является то, что она не является простой арифметической суммой составляющих элементов и свойства её также не есть сумма свойств этих элементов. В результате

взаимодействия элементов у системы появляются совершенно новые, присущие только ей свойства. Объединение элементов в систему, процесс внешне количественный, порождает новое качество. В зависимости от природы элементов и процессов взаимодействия системы подразделяют на механические, физические, химические, биологические, электрические, термодинамические и т.д. Несмотря на очевидные различия этих систем существуют общие закономерности управления ими, общая терминология, общие принципы их построения и исследования.

Критерием для выделения совокупности элементов в систему обычно является природа связи между элементами совокупности, а также соотношение степени их связанности внутри совокупности и последней со своим окружением. Чем существеннее различается природа сил, определяющих взаимодействие внутри совокупности и совокупности с внешним миром, чем сильнее и богаче связи внутри совокупности по сравнению с внешними, тем больше оснований рассматривать совокупность в качестве системы. Поскольку окружающие систему элементы, внешние по отношению к ней, объединены в свои системы, и у каждой системы существуют внешние связи (полностью изолированных систем нет), то возникают совокупности взаимосвязанных систем. Эти совокупности образуют системы более высокого уровня. Совокупности же высокого уровня могут также объединяться, давая системы ещё более высокого уровня, и т.д. Таким образом, среди систем существует иерархия. Системы более низкого уровня часто называют подсистемами. Так, если клетку принять за систему, то органоиды (ядро, митохондрии, рибосомы и т.д.) будут подсистемами.

Наряду с управляемой системой, которую обычно называют объектом управления, кибернетическая система включает регулятор — структуру, осуществляющую управление. Регулятор может

быть пространственно удалён от объекта управления или чётко не разделён с ним. Объект управления и регулятор связаны между собой и образуют в таком виде систему управления. В технических системах управления регулятор часто называют управляющим устройством (УУ), которое осуществляет управляющее воздействие на объект управления (ОУ) через посредство исполнительного устройства (ИУ). Сходные элементы имеются и в биологических системах управления, хотя устройствами их не называют. В зависимости от характера связи между этими элементами системы управления подразделяют на разомкнутые, замкнутые и комбинированные.

Системы, в которых формирование управляющих воздействий X осуществляется на основании сведений о возмущающих воздействиях M , а информация о значении управляемой величины Y не используется, называют разомкнутыми (рис. 4.6). Такие системы работают по принципу компенсации возмущений, то есть УУ вырабатывает в соответствии с алгоритмом управления такое значение X , которое компенсирует влияние M на объект управления ОУ.

Системы, в которых формирование управляющих воздействий X осуществляется на основании сведений о значении управляемой величины Y , называют замкнутыми системами управления (рис. 4.7). Управление основано на устранении расхождения между заданным значением Y_0 и имеющимся на выходе системы значением Y путём выработки управляющего воздействия X , которое изменяет значение Y до величины Y_0 . Таким образом, величина X поддерживается на заданном уровне Y_0 . В отличие от ранее рассмотренного случая, контур в цепи передачи воздействий замкнут с помощью обратной связи $Y \rightarrow u \rightarrow X$.

В комбинированной системе управления (рис. 4.8) совмещены принципы функционирования разомкнутой и замкнутой систем, а вместе с ними

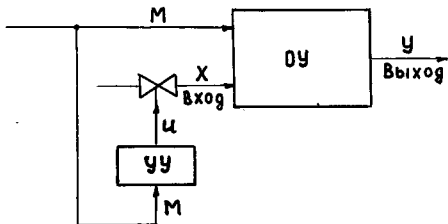


Рис.4.6. Схема разомкнутой системы управления

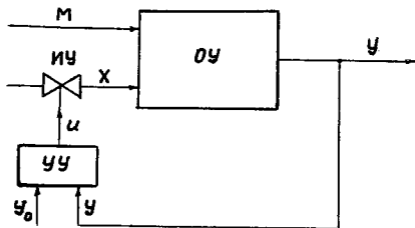


Рис.4.7. Схема замкнутой системы управления

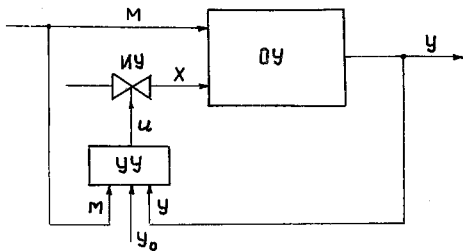


Рис. 4.8. Схема комбинированной системы управления

и достоинства этих систем: быстрая, хотя и грубая, компенсация возмущения разомкнутой системы, точная, хотя и более медленная, компенсация замкнутой.

Системы управления решают следующие задачи:

1. Стабилизация – поддержание определённых выходных величин Y объекта управления вблизи некоторых неизменных заданных значений Y_0 , несмотря на действие возмущений M , оказывающих влияние на управляемые величины. Такого рода системы поддерживают в организме на постоянном уровне температуру тела, морфологический и химический состав крови, её давление и другие показатели, то есть обеспечивают гомеостаз.

2. Программное управление – изменение управляемой величины во времени по заранее заданному закону (программе). Это тот случай, когда величина Y_0 (см. рис. 4.7 и 4.8) не остаётся постоянной, как при стабилизации, а изменяется по заданному закону $Y_0(t)$. В биологии такое управление, как полагают, имеет место при реализации генетических программ, например в процессе развития организма из яйцеклетки.

3. Слежение – изменение управляемой величины по заранее неизвестному закону. В этом случае система управления обеспечивает наиболее точное соответствие между текущим состоянием системы $Y(t)$ и отслеживаемой величиной $Y_0(t)$. Например, при выполнении физической работы эта система управления поддерживает такие параметры функционирования дыхательной системы, какие требуются для выполнения данной физической работы.

4. Самонастройка (адаптация, оптимизация) – обеспечение оптимального режима работы объекта управления, особенно в изменяющихся непредсказуемым образом условиях. С такого рода ситуацией, в частности, приходится встречаться в

спорте, когда, например необходимо отработать режим преодоления сложной дистанции с минимально возможным временем (оптимизация по времени преодоления дистанции). Эволюция организмов есть, по сути, непрерывная адаптация их к условиям среды.

Биологическое управление - автоматическое. В процессе его реализации осуществляется совокупность воздействий, выбранных из множества возможных и направленных на поддержание или улучшение функционирования объекта управления. В биологии имеет место как автоматическое управление, так и частный случай его - автоматическое регулирование, под которым понимают поддержание на постоянном уровне или изменение по заданному закону какой-либо величины, характеризующей состояние объекта управления.

Рассмотрение конкретных систем управления начнём со знакомства с объектами управления. На объект управления действуют управляющие воздействия X и воздействия, не зависящие от системы управления, которые называют возмущениями M . Последние часто подразделяют на нагрузку и помехи. В ответ на управляющие и возмущающие воздействия изменяется состояние OY . Контролируемые величины, характеризующие состояние объекта, по которым ведётся управление, называются управляемыми, или регулируемыми величинами Y (рис.4.9). Наряду с ними, естественно, изменяются и неконтролируемые параметры состояния OY . Воздействия X и M являются входами системы (OY), контролируемые величины Y - выходами. Координаты значения управляющих воздействий и управляемых величин называют управляющими и управляемыми координатами; координаты возмущений называют координатами внешних воздействий; координаты контролируемых и неконтролируемых параметров OY - координатами состояния. Если OY характеризуется одной управляющей и одной управляемой величиной, то его называют простым, или односвязным.

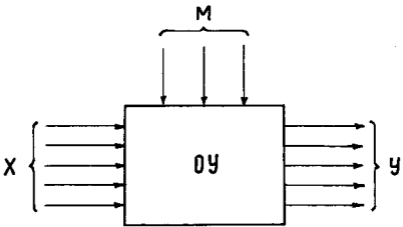


Рис.4.9. Входы и выходы объекта управления

При наличии нескольких взаимно связанных координат объект управления называют многосвязным.

Если внешние воздействия на объект управления не изменяются во времени, то он находится в статических условиях, а если изменяются — то в динамических. В случае гармонически (колебательно) изменяющихся воздействий с постоянными амплитудой и частотой, то есть в установившемся режиме таких воздействий, между управляющей и управляемой величинами может быть выявлена математическая связь, в которой отсутствует фактор времени. Связь между входной и связанной с ней выходной величинами выражают с помощью передаточной функции F_{Π}

$$Y_1 = F_{\Pi, 1} X_1. \quad (4.27)$$

В биологии часто ответ системы на воздействие называют откликом, а передаточную функцию — функцией отклика.

Объект управления может быть устойчивым, неустойчивым и нейтральным. Если после кратковременного внешнего воздействия ОУ с течением времени возвращается в исходное или близкое к нему состояние, то он устойчивый; если по окончании воздействия ОУ продолжает удаляться от исходного состояния, то он неустойчивый, а если остаётся неизменно в отклонённом состоянии, то он нейтральный. Механическими аналогиями таких объектов является шарик, находящийся соответственно в лунке, на вершине холма и на ровной горизонтальной поверхности (рис. 4.10). Устойчивость сохраняется обычно в определённых пределах величин внешних воздействий. После превышения этих пределов объект в прежнее устойчивое состояние не возвращается.

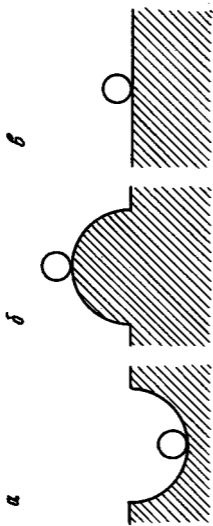


Рис. 4.10. Механическая аналогия устойчивых (а), неустойчивых (б) и нейтральных (в) объектов управления

§7. Динамические характеристики объектов управления

Реальные системы не могут мгновенно изменять своё состояние. Они обладают инерцией в отношении реагирования на внешнее воздействие. За это свойство их называют динамическими системами.

Динамическая система может находиться в одном из двух состояний (режимов функционирования): установившемся или переходном. В свою очередь, установившийся режим подразделяют на равновесный и периодический.

Состояние системы, когда не изменяется ни один из её параметров, называют равновесным. Если система через равные промежутки времени переходит в одно и то же состояние, то такой режим называют периодическим. В этом случае устанавливаются постоянными не параметры системы, а циклический характер их изменения во времени.

При изменении внешнего воздействия или внутренних свойств системы она переходит в новое установившееся состояние. Режим движения системы из некоторого начального состояния (например, установившегося) к новому установившемуся состоянию называют переходным. Длительность переходного процесса теоретически бесконечна, но условно принимают её конечной, так

как большую часть пути к новому установившемуся режиму система проходит в начальный промежуток времени, разный для различных систем.

Если скорость перехода системы к установившемуся состоянию во много раз превышает скорость изменения воздействий, побуждающих систему к переходу, то она практически без запаздывания отслеживает изменение этих воздействий. Такую систему можно считать безынерционной. В большинстве же случаев инерция системы оказывает существенное влияние на характер

её реагирования. Здесь всё зависит от соотношения инерционных свойств системы и скорости изменения внешних воздействий на неё.

При исследовании динамических характеристик систем обычно используют стандартные входные воздействия (рис. 4.11). К ним относятся:

- 1) единичная ступенчатая функция (единичная функция Хевисайда);
- 2) импульс единичной мощности (дельта - функция Дирака);
- 3) единичная линейно возрастающая функция;
- 4) синусоида с единичной амплитудой.

В качестве примера рассмотрим, как влияют входные воздействия описанных типов (но не единичные) на довольно простую систему - резервуар с идеальным (мгновенным) перемешиванием (рис. 4.12), заполненный раствором вещества с концентрацией c_0 . В резервуар с объёмной скоростью u подаётся такой же раствор с концентрацией $c_{вх}$, что вход системы. Чтобы объём жидкости V в резервуаре оставался неизменным, её отводят со скоростью u и концентрацией, равной концентрации в резервуаре. Это выход системы.

Если $c_{вх} = c_0$, то система находится в равновесном режиме. При изменении $c_{вх}$ (увеличении или уменьшении) система вступает в переходный режим функционирования.

Рассмотрим случай с мгновенным изменением концентрации на входе с величины c_0 до $c_{вх}$. Составим математическую модель, отражающую изменение концентрации в резервуаре во времени. Для этого составим балансовое уравнение по веществу

$$c_{вх} u \Delta t = c(t) u \Delta t + \Delta c(t) V, \quad (4.28)$$

где $c(t)$ - текущее значение концентрации в момент времени t ;

$c_{вх} u \Delta t$ - поступление вещества в резервуар за время Δt ;

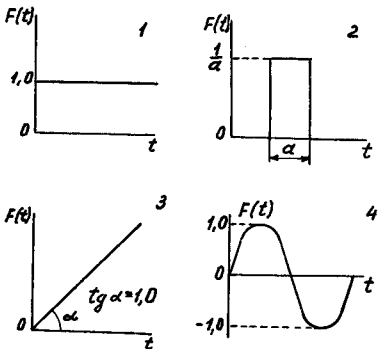


Рис.4.11. Стандартные входные воздействия

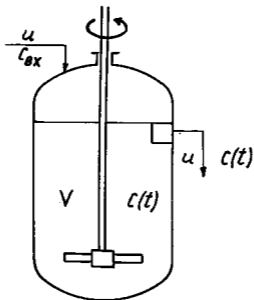


Рис.4.12. Резервуар с идеальным перемешиванием как объект управления

$c(t)u \Delta t$ - выведение вещества из резервуара за то же время;

$\Delta c(t)V$ - изменение содержания вещества в самом резервуаре.

Разделив все члены уравнения (4.28) на Δt и считая $\Delta t \rightarrow 0$, получим дифференциальное уравнение переходного процесса

$$\frac{dc(t)}{dt} + Dc(t) = Dc_{\text{ВХ}}, \quad (4.29)$$

где $D=u/V$ - скорость разбавления (размерность - время⁻¹).

Интегрируем его

$$c(t) \int_0^t \frac{dc(t)}{c_{\text{ВХ}} - c(t)} = D \int_0^t dt. \quad (4.30)$$

Концентрация раствора в резервуаре (и на выходе)

$$c(t) = c_{\text{ВХ}} - (c_{\text{ВХ}} - c_0)e^{-Dt} \quad (4.31)$$

со временем асимптотически приближается к концентрации поступающего в него раствора $c_{\text{ВХ}}$ (рис. 4.13), то есть к новому состоянию равновесия. Форма кривой, отражающей переходный процесс, при постоянном значении D зависит только от разности $c_{\text{ВХ}} - c_0$ и не зависит от c_0

и $c_{\text{ВХ}}$ в отдельности. Выражение $(c_{\text{ВХ}} - c_0)e^{-Dt}$ вначале изменяется быстро. Так, при $t = 3/D$ величина $c(t)$ будет отличаться от $c_{\text{ВХ}}$ всего на 5% от разности $c_{\text{ВХ}} - c_0$, при $t = 4/D$ - менее

чем на 2%, при $t = 5/D$ - значительно менее чем на 1%, то есть практически сравняется со входом. Абсолютная величина времени достижения определённого значения $c(t)$ зависит от времени полного обновления объёма резервуара, которое равно $1/D$: чем больше D , тем меньше это время,

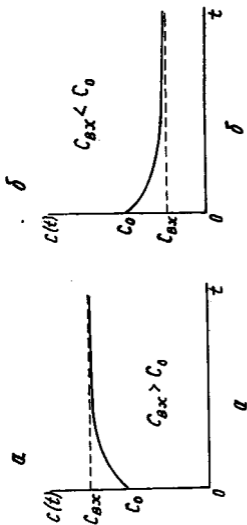


Рис. 4.13. Динамика изменения концентрации на выходе из резервуара после мгновенного повышения (а) и понижения (б) ее на входе

тем быстрее система приближается к состоянию равновесия.

Импульсное изменение концентрации на входе является разновидностью ступенчатого изменения короткой длительности с последующим возвращением к исходному уровню. Серия импульсов на входе даёт пилообразную кривую на выходе (рис.4.14). Координаты этой кривой предлагается рассчитать самостоятельно.

Если концентрация на входе изменяется во времени по закону $c_{вх} = F(t)$, то подставив это выражение в (4.29), получим новое дифференциальное уравнение

$$\frac{dc(t)}{dt} + Dc(t) = DF(t). \quad (4.32)$$

Это линейное дифференциальное уравнение первого порядка с неразделяющимися переменными. Решается оно по специальной схеме. Вначале рассматривают уравнение без правой части, то есть

$$\frac{dc(t)}{dt} + Dc(t) = 0, \quad (4.33)$$

в котором переменные разделяются, и после интегрирования получим выражение

$$\ln c(t) = -Dt + C_1, \quad (4.34)$$

где C_1 - постоянная интегрирования.

В экспоненциальной форме оно имеет следующий вид

$$c(t) = e^{C_1 - Dt}. \quad (4.35)$$

Чтобы учесть отброшенный член $DF(t)$, заменим постоянную C_1 неизвестной функцией u от t

$$c(t) = e^{u - Dt}, \quad (4.36)$$

дифференцируем

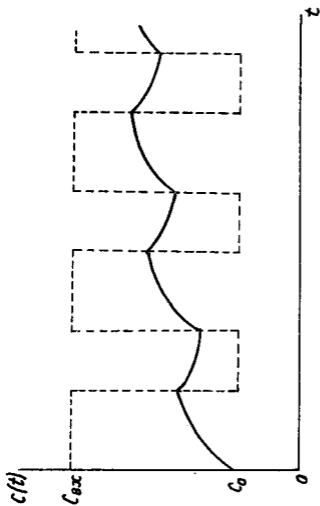


Рис. 4.14. Динамика изменения концентрации на выходе из резервуара при многократном импульсном повышении ее на входе

$$\frac{dc(t)}{dt} = \left(\frac{du}{dt} - D\right) e^{u-Dt} \quad (4.37)$$

Подставляем значения $c(t)$ и $dc(t)/dt$ в исходное уравнение (4.32)

$$\left(\frac{du}{dt} - D\right) e^{u-Dt} = DF(t) - De^{u-Dt},$$

откуда после преобразования получаем дифференциальное уравнение с разделяющимися переменными

$$e^{u-Dt} \frac{du}{dt} = DF(t), \quad (4.38)$$

откуда

$$\frac{e^u}{e^{Dt}} \cdot \frac{du}{dt} = DF(t), \quad (4.39)$$

и окончательно

$$e^u du = De^{Dt} F(t) dt. \quad (4.40)$$

После интегрирования (4.40) находим значение функции u

$$e^u = D \int e^{Dt} F(t) dt; \quad u = \ln\{D \int e^{Dt} F(t) dt\}. \quad (4.41)$$

Подставляя значение u в (4.36), получим уравнение

$$c(t) = e^{\ln\{D \int e^{Dt} F(t) dt\} - Dt} = De^{-Dt} \int e^{Dt} F(t) dt. \quad (4.42)$$

Рассмотрим комбинированный случай ступенчатого ($c_{вх}^0 - c_0$) и линейно изменяющегося (kt) воздействий, когда

$$F(t) = c_{вх}^0 + kt, \quad (4.43)$$

то есть в резервуар, заполненный раствором с концентрацией c_0 , с постоянной скоростью подаётся такой же раствор, концентрация которого изменяется по линейному закону

$$F(t) = c_{вх} = c_{вх}^0 + kt, \quad (4.44)$$

где k - скорость нарастания (или убывания)

концентрации.

Тогда концентрация раствора в резервуаре (и на выходе из него) будет изменяться в соответствии с уравнением (см. Приложение П2 - 10)

$$\begin{aligned}c(t) &= De^{-Dt} \int (c_{\text{ВХ}}^0 + kt) e^{Dt} dt = \\&= De^{-Dt} \left\{ c_{\text{ВХ}}^0 \int e^{Dt} dt + k \int t e^{Dt} dt \right\} = \\&= De^{-Dt} \left\{ \frac{c_{\text{ВХ}}^0}{D} e^{Dt} + ke^{Dt} \left(\frac{t}{D} - \frac{1}{D^2} \right) + C \right\}. \quad (4.45)\end{aligned}$$

Постоянную интегрирования C находим из условия: при $t = 0$ имеем $c = c_0$

$$c_0 = D \left\{ \frac{c_{\text{ВХ}}^0}{D} - \frac{k}{D^2} + C \right\},$$

откуда

$$C = \frac{c_0}{D} - \frac{c_{\text{ВХ}}^0}{D} + \frac{k}{D^2}.$$

Подставив значение C в уравнение (4.45), получим после преобразования выражение для концентрации

$$c(t) = c_{\text{ВХ}}^0 + kt - e^{-Dt} (c_{\text{ВХ}}^0 - c_0) - \frac{k}{D} (1 - e^{-Dt}). \quad (4.46)$$

Анализ этого уравнения показывает, что функция отклика (изменение концентрации в резервуаре и на выходе из него) не совпадает с управляющим воздействием (изменением концентрации на выходе). Между ними существует рассогласование

$$c(t) - c_{\text{ВХ}} = - \left\{ e^{-Dt} (c_{\text{ВХ}}^0 - c_0) + \frac{k}{D} (1 - e^{-Dt}) \right\}, \quad (4.47)$$

величина которого изменяется во времени и при $t = \infty$ становится равной постоянному значению $-k/D$. Уравнение (4.46)

$$c(t) = F(t) - e^{-Dt}(c_{\text{вх}}^0 - c_0) - \frac{k}{D}(1 - e^{-Dt})$$

графически выражается приблизительно такой же кривой, как и в ранее рассмотренном примере с постоянной концентрацией на входе, но ориентированной относительно не горизонтальной, а наклонной линии $c_{\text{вх}}^0 + kt$ (рис.4.15). Выраже-

ние $-\frac{k}{D}(1 - e^{-Dt})$ в уравнении (4.47) вносит некоторое изменение в форму этой кривой, а само отношение k/D представляет комплексную характеристику управляющего воздействия (k) и управляемой системы (D). Асимптота, к которой стремится кривая изменения концентрации на выходе, выражается уравнением

$$c(t) = c_{\text{вх}}^0 - \frac{k}{D} + kt = c_{\text{вх}}^0 + k(t - \frac{1}{D}), \quad (4.49)$$

где $1/D$ равно, как отмечалось ранее, времени полного обновления раствора в резервуаре, а k/D - изменение концентрации поступающего в резервуар раствора за время полного его обновления. На графике (рис.4.15а) это время равно отрезку, отсекаемому от горизонтальной прямой линиями изменения концентрации на входе и выходе при достаточно большом значении t , когда они идут практически параллельно друг другу. Концентрация на выходе изменяется по такому же закону, что и на входе (при достаточно большом t), но с отставанием на время $1/D$. Чем меньше скорость изменения концентрации на входе и чем больше скорость разбавления, тем меньше величина рассогласования k/D .

Рассмотрим ещё один пример, когда концентрация поступающего в резервуар раствора испытывает гармонические колебания относительно

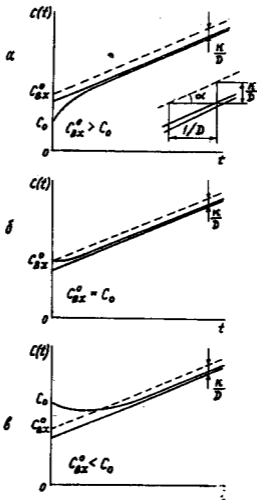


Рис. 4.15. Динамика изменения концентрации на выходе из резервуара в случае повышения её на входе по линейному закону

$c_{\text{ВХ}}^0$ с постоянной амплитудой A и угловой скоростью $\omega = 2\pi / T$, где T — период колебания.

Функция

$$F(t) = c_{\text{ВХ}} = c_{\text{ВХ}}^0 + A \sin \omega t \quad (4.50)$$

отражает изменение концентрации на входе. Подставим это выражение в (4.42) и проинтегрируем (см. Приложение П2-31)

$$\begin{aligned} c(t) &= D e^{-Dt} \int e^{Dt} (c_{\text{ВХ}}^0 + A \sin \omega t) dt = \\ &= D e^{-Dt} \{ c_{\text{ВХ}}^0 \int e^{Dt} dt + A \int e^{Dt} \sin \omega t dt \} = \end{aligned} \quad (4.51)$$

$$= D e^{-Dt} \left\{ \frac{c_{\text{ВХ}}^0}{D} e^{Dt} + \frac{A e^{Dt}}{D^2 + \omega^2} (D \sin \omega t - \omega \cos \omega t) + C \right\}.$$

Значение постоянной интегрирования C находим из условия: при $t = 0$, когда $c = c_0$

$$c_0 = c_{\text{ВХ}}^0 - \frac{\omega D A}{D^2 + \omega^2} + D C$$

$$C = \left\{ c_0 - c_{\text{ВХ}}^0 + \frac{\omega D A}{D^2 + \omega^2} \right\} / D. \quad (4.52)$$

Подставляя C в уравнение (4.51) и преобразуя его, получим формулу для концентрации раствора на выходе из резервуара

$$\begin{aligned} c(t) &= c_{\text{ВХ}}^0 + A (M \sin \omega t - N \cos \omega t) - \\ &- e^{-Dt} \left(c_{\text{ВХ}}^0 - c_0 - \frac{\omega D A}{D^2 + \omega^2} \right), \end{aligned} \quad (4.53)$$

где $M = D^2 / (D^2 + \omega^2)$; $N = \omega D / (D^2 + \omega^2)$.

Известно, что

$$q \sin \alpha + p \cos \alpha = r \sin(\alpha + \theta), \quad (\text{См. ПЗ-23})$$

где $r = \sqrt{p^2 + q^2}$; $\sin \theta = p/r$; $\cos \theta = q/r$; $\text{tg } \theta = p/q$, причём p и q могут быть как положительными, так и отрицательными величинами. Для выражения $M \sin \omega t - N \cos \omega t$
 $\alpha = \omega t$; $q = M$; $p = -N$

$$r = \sqrt{\left(-\frac{\omega D}{D^2 + \omega^2}\right)^2 + \left(\frac{D^2}{D^2 + \omega^2}\right)^2} = \frac{D\sqrt{\omega^2 + D^2}}{D^2 + \omega^2} = \frac{D}{\sqrt{D^2 + \omega^2}}, \quad (4.54)$$

$$\text{tg } \theta = -N/M = -\omega/D < 0, \quad \theta = \text{arctg}(-\omega/D) < 0. \quad (4.55)$$

С учётом выполненного преобразования уравнение (4.53) запишется в виде

$$c(t) = c_{\text{ВХ}}^0 + A \frac{D}{\sqrt{D^2 + \omega^2}} \sin(\omega t + \theta) - e^{-Dt} \left(c_{\text{ВХ}}^0 - c_0 - \frac{\omega D A}{D^2 + \omega^2} \right) = c_{\text{ВХ}}^0 + \frac{A}{\sqrt{1 + (\omega/D)^2}} \sin(\omega t + \theta) - e^{-Dt} \left(c_{\text{ВХ}}^0 - c_0 - \frac{A}{D/\omega + \omega/D} \right). \quad (4.56)$$

Анализ этого уравнения показывает, что при достаточно большом t , когда практически закончится переходный период, на выходе из резервуара наступят установившиеся периодические колебания концентрации раствора относительно величины $c_{\text{ВХ}}^0$ с постоянной амплитудой, уменьшен-

ной в $\sqrt{1 + (\omega/D)^2}$ раз по сравнению с амплитудой

А на входе и с отставанием по фазе на величину θ , угол θ отрицательный (рис.4.16). Чем больше отношение ω/D , тем меньше амплитуда колебаний концентрации на выходе и тем больше отставание их по фазе. Резервуар с идеальным перемешиванием выполняет буферную роль.

Любопытно, что график $F(t)$ пересекает кривую $c(t)$ в её вершине (точка В на рис.4.16). Докажем это. Поскольку для точки В значение $c(t)$ при установившемся режиме будет максимальным

$$c(t)_{\max} = c_{\text{ВХ}}^0 + A/\sqrt{1 + (\omega/D)^2},$$

то $\sin(\omega t + \theta) = 1$, что имеет место при $\omega t + \theta = \pi/2$, откуда $t = \frac{\pi/2 - \theta}{\omega}$.

Подставив это значение в (4.50), получим

$$F(t) = c_{\text{ВХ}}^0 + A \sin\left(\omega \frac{\pi/2 - \theta}{\omega}\right) = c_{\text{ВХ}}^0 + A \sin(\pi/2 - \theta) = c_{\text{ВХ}}^0 + A \cos\theta.$$

Поскольку

$$\cos\theta = q/r = \frac{D^2}{D^2 + \omega^2} / \frac{D}{\sqrt{D^2 + \omega^2}} = \frac{1}{\sqrt{1 + (\omega/D)^2}},$$

то и значение

$$F(t) = c_{\text{ВХ}}^0 + \frac{A}{\sqrt{1 + (\omega/D)^2}} = c(t)_{\max}.$$

Легко показать, что для точки B_1 $F(t) = c(t)_{\min}$.

Характерно, что как для случая $F(t) = c_{\text{ВХ}}^0 + kt$, так и для случая $F(t) = c_{\text{ВХ}}^0 + A \sin\omega t$ даже при $c_{\text{ВХ}}^0 = c_0$ существует переходный период, в течение

которого слагаемые $e^{-Dt}(k/D)$ и $Ae^{-Dt}(D/\omega + \omega/D)$ в уравнениях (4.46) и (4.56) стремятся к нулю при $t \rightarrow \infty$.

В рассмотренных примерах решалась задача нахождения уравнения, описывающего характер

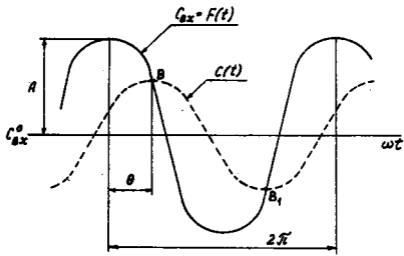


Рис.4.16. Динамика изменения концентрации на выходе из резервуара при гармоническом колебании её на входе

изменения концентрации раствора на выходе из резервуара при заданном законе её изменения на входе. При управлении системой приходится решать обратную задачу: для требуемого закона изменения концентрации на выходе необходимо найти уравнение для входа. Эта задача решается путём подстановки $c(t)$ в уравнение

$$F(t) = c(t) + \frac{1}{D} \cdot \frac{dc(t)}{dt}, \quad (4.57)$$

полученное из (4.32).

Так, для $c(t) = c_{\text{вх}}^0 + kt$

$$F(t) = c_{\text{вх}}^0 + kt + k/D, \quad (4.58)$$

а для $c(t) = c_{\text{вх}}^0 + A \sin \omega t$

$$F(t) = c_{\text{вх}}^0 + A \sqrt{1 + (\omega/D)^2} \sin(\omega t + \theta), \quad (4.59)$$

где $\theta = \arcsin(\omega/\sqrt{D^2 + \omega^2}) > 0$ ($\theta = 0 + \pi/2$). Выведенные уравнения для $F(t)$ обеспечат требуемый характер изменения концентрации на выходе $c(t)$ лишь в установившемся режиме. Чтобы получить картину изменения $c(t)$ в переходный период, необходимо найденное уравнение $F(t)$ подставить в (4.32).

Выражения для $F(t)$ можно получить и непосредственно из (4.46) и (4.56) путём логического анализа их. Действительно, если график $c(t)$ для (4.46) в установившемся режиме располагается на k/D ниже, чем график $F(t)$, то, чтобы $c(t)$ совпало с $F(t)$, последнюю нужно увеличить на k/D . Чтобы $c(t)$ для (4.56) совпало с $F(t)$, необходимо в последней увеличить амплитуду в $\sqrt{1 + (\omega/D)^2}$ раз и сдвинуть фазу в сторону упреждения на угол θ .

С позиции кибернетики рассматриваемую систему можно изобразить в виде схемы

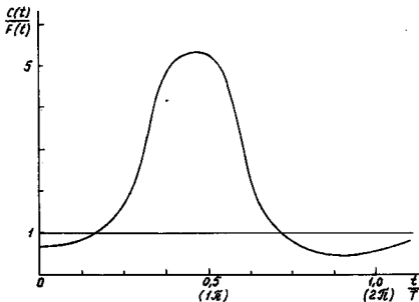


Рис. 4.17. Изменение значения функции перехода при гармоническом колебании концентрации на входе в резервуар



для которой примем

$$F(t) = c_{\text{ВХ}}^0 + A \sqrt{1 + (\omega/D)^2} \sin(\omega t + \theta), \quad (4.60)$$

$$c(t) = c_{\text{ВХ}}^0 + A \sin \omega t = c_{\text{ВХ}}^0 + A \sin \omega t. \quad (4.61)$$

Связь между значениями на выходе из системы и входе в неё аналитически выражают с помощью функции перехода

$$F_{\Pi} = \frac{c(t)}{F(t)} = \frac{c_{\text{ВХ}}^0 + A \sin \omega t}{c_{\text{ВХ}}^0 + A \sqrt{1 + (\omega/D)^2} \sin(\omega t + \theta)} = f(t). \quad (4.62)$$

Для рассматриваемого случая эта функция выражается в виде волнообразной кривой (рис. 4.17). В течение цикла F_{Π} два раза принимает значения, равные 1, которым соответствуют точки В и В₁ на рис. 4.16.

График, построенный в осях $F(t) - c(t)$, называется фазовым портретом или фазовой диаграммой. Для установившегося режима он представляет собой замкнутую кривую (рис. 4.18), которую можно получить двумя способами: с помощью двух уравнений $F(t)$ и $c(t)$, подставляя в них значения t от 0 до T с интервалом Δt , или с помощью одного уравнения, полученного из двух $F(t)$ и $c(t)$ путём исключения переменной t .

Изменение амплитуды колебаний концентрации на выходе по сравнению со входом, которое выражают как $K = A_{\text{ВЫХ}}/A_{\text{ВХ}}$, и сдвига фазы θ зависит от значений величин ω и D . Подставляя из уравнений (4.60) и (4.61) для установившегося режима значения

$$A_{\text{ВХ}} = A \sqrt{1 + (\omega/D)^2}; \quad A_{\text{ВЫХ}} = A,$$

находим

$$K = 1/\sqrt{1 + (\omega/D)^2}. \quad (4.63)$$

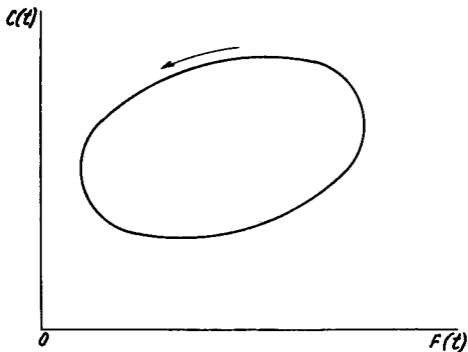


Рис.4.18. Фазовый портрет системы при гармоническом колебании концентрации на входе в резервуар

Величину сдвига фазы определим через его тангенс

$$\operatorname{tg} \theta = p/q = -\omega/D. \quad (4.64)$$

Подставляя это значение в (4.63), получим уравнение, которое связывает между собой величину K , характеризующую изменение амплитуды (её называют коэффициентом усиления, хотя в данном случае правильнее говорить о коэффициенте ослабления, так как $K < 1$), со сдвигом фазы

$$K = 1/\sqrt{1 + \operatorname{tg}^2 \theta} = \cos \theta. \quad (4.65)$$

Эту зависимость называют амплитудно-фазовой характеристикой и обычно изображают в полярных координатах (рис.4.19). Конец вектора описывает кривую, называемую годографом. В рассматриваемом случае длина вектора равна K , а годограф представляет собой полуокружность, с центром в точке S . То, что годограф является полуокружностью, легко доказать, основываясь на известных сведениях из геометрии (предлагается сделать самостоятельно). Из рассмотрения амплитудно-фазовой характеристики следует, что с увеличением отношения ω/D растёт величина сдвига по фазе θ и убывает K . Величина θ изменяется от 0 до $-\pi/2$.

Рассмотренный пример показывает, что даже простая гидромеханическая система вносит существенное рассогласование между характером изменения её параметра (концентрации) на входе и выходе. Если одновременно в системе протекают процессы иной природы, описываемые своими математическими моделями, то эти модели можно объединить с ранее построенной, осуществить синтез двух моделей. Так, если в резервуаре создаются условия протекания химической реакции (повышенная температура, наличие катализатора), то концентрация $c(\tau)$ в нём будет изменяться не только по причине смешения растворов, но и за счёт убыли растворённого вещества в процессе химического превращения его в продукт. Если вещество A , концентрация которого в

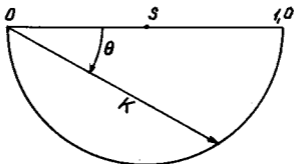


Рис.4.19. Амплитудно - фазовая характеристика системы при гармоническом колебании концентрации на входе в резервуар

резервуаре равна значению $c(t)$, необратимо с коэффициентом скорости реакции k_{+1} , соответствующим повышенной температуре в резервуаре (реакторе), превращается в продукт P , то математическая модель такой системы будет иметь следующий вид

$$\frac{dc(t)}{dt} + (D + k_{+1})c(t) = DF(t). \quad (4.66)$$

В случае же протекания в резервуаре каталитической реакции, например односубстратной односторонней с участием иммобилизованного фермента, математическая модель будет более сложной

$$\frac{dc(t)}{dt} + \left[D + \frac{v_{\max}}{K_M + c(t)} \right] c(t) = DF(t), \quad (4.67)$$

где v_{\max} — максимальная скорость ферментативной реакции.

Нечто, напоминающее эту ситуацию, имеет место в клетке, когда вокруг неё изменяется концентрация субстратов. На макроуровне динамические свойства системы наглядно проявятся в ранее рассмотренном случае (гл. 2, §5) с химическими реакциями между компонентами промышленных стоков в водохранилище, если сбросы будут производиться залпами или в случае изменения концентрации веществ в стоках по иному периодическому закону.

§8. Системы с запаздыванием

Сущность явления запаздывания рассмотрим на примере с реакторами идеального смешения и полного вытеснения (трубчатый реактор). Обращает на себя внимание, что в полученные ранее математические модели, как для случая протекания в этих аппаратах химических реакций (гл. 2, §5), так и при использовании их в качестве смесительных ёмкостей (гл. 4, §7), значение объёма V резервуара напрямую не входит. Это даёт нам основание рассматривать оба вида реакторов

в форме цилиндрического потока несжимаемой жидкости, который конструктивно заключен в трубу и движется с линейной скоростью V , постоянной для всех точек сечения F (рис. 4.20).

Если на участке l производится идеальная турбулизация (перемешивание) потока (рис. 4.20а), то в случае изменения концентрации на входе произойдет мгновенное изменение концентрации на выходе, хотя и на меньшую величину. Расхождение между значениями концентрации на входе в резервуар и выходе из него (при достаточно большом t) определяется уравнением (4.57)

$$F(t) - c(t) = \frac{1}{D} \cdot \frac{dc(t)}{dt}.$$

Правая часть этого выражения состоит из двух сомножителей, один из которых $- 1/D$ - равен времени полного обновления объема резервуара и характеризует работу аппарата с идеальным перемешиванием, второй $- dc(t)/dt$ - скорость изменения концентрации вещества на входе, зависит только от характера изменения входного воздействия во времени. Таким образом, величина расхождения между входом и выходом, определяющая инерционность системы, является произведением двух сомножителей разной природы. Величина $D = u/V$ применительно к рассматриваемому реактору (рис. 4.20а) вычисляется исходя из того, что объемная скорость $u = VF$, а объем реактора $V = lF$. Отсюда

$$D = \frac{u}{V} = \frac{v}{l} = \frac{1}{\tau}, \quad (4.68)$$

где $\tau = l/v$ - время прохождения любым сечением потока расстояния l , равного длине реактора, то есть время полного обновления реакционного объема. Наличие расхождения между входом и выходом ведет к тому, что, например, после остановки в нарастании концентрации вещества на входе, на выходе она будет продолжать увеличиваться, хотя и в замедленном темпе (рис. 4.21).

Иначе дело обстоит в случае с ламинарным течением на участке l , когда отсутствует об-

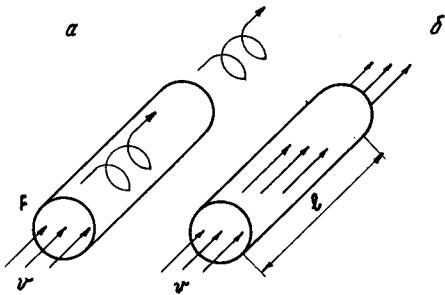


Рис.4.20. Трубчатый реактор идеального смешения (а) и полного вытеснения (б)

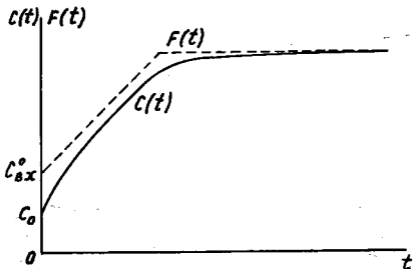


Рис. 4.21. Изменение концентрации на выходе из трубчатого реактора идеального смешения при возрастании её на входе по линейному закону и последующей остановке на постоянном уровне

мен жидкостью и растворёнными в ней веществами в поперечных направлениях. Изменение концентрации на входе, независимо от его характера и величины, скажется на выходе лишь через вполне определённое время τ , которое называют временем запаздывания. Его находят по формуле

$$\tau = l/v. \quad (4.69)$$

Умножив числитель и знаменатель на площадь потока F , получим

$$\tau = \frac{lF}{vF} = \frac{V}{U} = 1/D. \quad (4.70)$$

Таким образом, время запаздывания равно времени полного обновления жидкости в резервуаре. В случае с ламинарным течением концентрация на выходе будет изменяться по такому же закону, как на входе, но с опозданием на постоянный отрезок времени τ .

Если вещество в ламинарном потоке претер-

певает химическое превращение $A \xrightarrow{k_{+1}} B$ (поток движется в трубчатом реакторе с повышенной температурой внутри), то изменение концентрации вещества A на входе вызовет изменение её на выходе лишь через время τ , хотя величины этих изменений будут разными. Действительно, первоначально на выходе из реактора концентрация

$$[A_{\text{Вых}}] = [A_0] e^{-k_{+1}\tau} = [A_0] e^{-k_{+1}l/v}, \quad (4.71)$$

где $[A_0]$ — первоначальная концентрация на входе. После изменения её на величину $\Delta[A]$ концентрация на выходе через время τ станет равной

$$[A_{\text{Вых}}]' = ([A_0] + \Delta[A]) e^{-k_{+1}l/v}, \quad (4.72)$$

то есть отклонится на величину

$$\Delta[A_{\text{Вых}}] = \Delta[A] e^{-k_{+1}l/v} = \Delta[A] e^{-k_{+1}\tau} = \Delta[A] e^{-k_{+1}/D}.$$

Если концентрация на входе изменяется по

закону $F(t)$, то на выходе она будет изменяться по закону

$$c(t) = F(t-\tau)e^{-k_{+1}t/v} \quad (4.73)$$

До настоящего времени мы рассматривали поведение объектов, не включённых в систему регулирования. Управление объектами (системами) с запаздыванием имеет особенности, некоторые из них рассмотрим на примере с ламинарным трубчатым реактором ТР (рис.4.20б). В реакторе протекает необратимая реакция первого порядка

$A \xrightarrow{k_{+1}} B$. Целью регулирования является поддержание на постоянном уровне концентрации субстрата А на выходе. Регулирование осуществляется изменением концентрации А на входе по схеме с отрицательной обратной связью (рис. 4.22). Концентрация на выходе замеряется датчиком 4, сигнал с которого по цепи обратной связи поступает на сравнивающее устройство 2. С помощью задающего устройства 1 оператор устанавливает величину сигнала, равную величине сигнала, идущего с датчика при заданной концентрации на выходе. Оба сигнала поступают в сравнивающее устройство. Если вследствие помехи, например повышения концентрации на входе, через время τ произойдёт возрастание концентрации на выходе, то на сравнивающее устройство поступит сигнал обратной связи, превышающий величину сигнала задающего устройства. В сравнивающем устройстве оба сигнала сопоставляются между собой, и поскольку они не равны по величине, то на исполнительное устройство 3 подаётся управляющее воздействие, пропорциональное разности сравниваемых сигналов. Исполнительное устройство понижает концентрацию вещества А на входе, и делать это оно будет до тех пор, пока из реактора через время τ не станет выходить раствор с заданной концентрацией. Если помеха, то есть отклонение концентрации на входе, длительна, то отклонение кон-

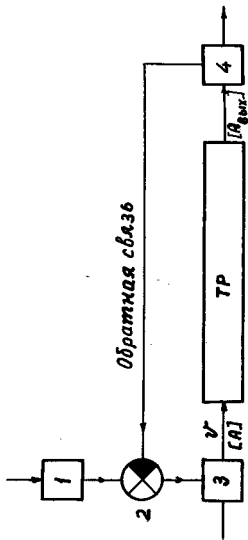


Рис. 4.22. Система автоматического управления работой трубчатого реактора

центрации на выходе от установленного значения будет существовать лишь в течение времени τ (рис.4.23а). Если же помеха кратковременна и единична, то система сама становится генератором помех. Действительно, поступление на выход кратковременно повышенной на величину $\Delta[A_{\text{ВЫХ}}]$

концентрации будет сопровождаться адекватным понижением концентрации на входе в течение времени прохождения помехи Δt , после чего начнет поступать среда с прежней концентрацией $[A]$. Однако через время τ на выход поступит поток с пониженной на величину $\Delta[A_{\text{ВЫХ}}]$ концентрацией, что вызовет адекватное повышение концентрации на входе и т.д. (рис.4.23б). Если $\Delta t = \tau$, то в системе возникнет непрерывный колебательный процесс (рис.4.24).

Таким образом, при скачкообразном изменении концентрации на длительный срок система регулирования через время τ восстановит заданное значение концентрации на выходе. При кратковременном скачкообразном (импульсном) изменении концентрации на входе система начинает генерировать колебания концентрации на выходе.

Рассмотрим, как будет работать эта система регулирования при монотонном изменении концентрации по закону

$$[A] = [A_0] + kt, \quad (4.74)$$

где $[A_0]$ - начальная концентрация на входе; k - скорость изменения концентрации на входе. За время τ после начала изменения (например, возрастания) концентрации на входе, к моменту включения исполнительного устройства она увеличится на входе на величину

$$\Delta[A] = k\tau = k/D, \quad (4.75)$$

а на выходе на величину

$$\Delta[A_{\text{ВЫХ}}] = k\tau e^{-k_{+1}\tau} = \frac{k}{D} e^{-k_{+1}/D}. \quad (4.76)$$

После этого дальнейшее изменение концентрации

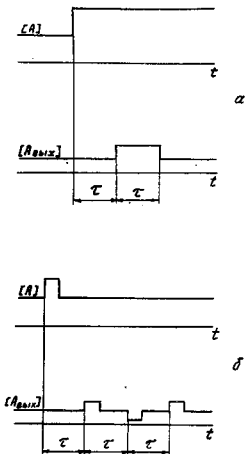


Рис.4.23. Изменение концентрации на выходе из трубчатого реактора при ступенчатом (а) и импульсном малой длительности (б) повышении её на входе

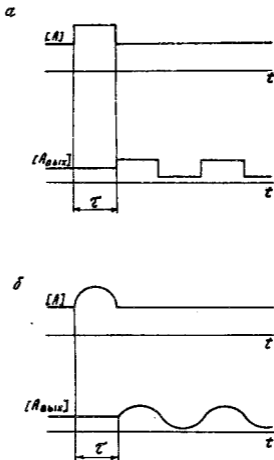


Рис. 4.24. Возникновение непрерывных колебаний концентрации на выходе из трубчатого реактора при импульсном повышении её на входе длительностью τ

на выходе прекратится, несмотря на продолжающееся увеличение на входе (рис. 4.25). В выражении для вычисления ошибки регулирования

$$\Delta[A_{\text{ВЫХ}}] = k\tau/e^{k_{+1}\tau} \quad (4.77)$$

числитель отражает гидромеханический процесс, знаменатель — химический.

В гидромеханическом процессе величина ошибки регулирования определяется произведением $k\tau$; чтобы удержать её на определённом уровне в случае с быстро изменяющейся концентрацией на входе система должна иметь малое время запаздывания. Числитель в уравнении (4.77) растёт по линейному закону, знаменатель — по экспоненциальному. При $\tau = 0$ (без запаздывания) ошибка регулирования равна нулю, при $\tau \rightarrow \infty$ она также стремится к нулю. Следовательно, существует промежуточное значение τ_{max} , при котором ошибка регулирования максимальна. Чтобы найти это значение τ , приравняем к нулю значение первой производной

$$\frac{d(\Delta[A_{\text{ВЫХ}}])}{d\tau} = \frac{k(1 - k_{+1}\tau_{\text{max}})}{e^{k_{+1}\tau_{\text{max}}}} = 0,$$

откуда $1 - k_{+1}\tau_{\text{max}} = 0$ и $\tau_{\text{max}} = 1/k_{+1}$.

Таким образом, τ_{max} зависит от k_{+1} и имеет одинаковое значение для разных k . Однако, само значение $\Delta[A_{\text{ВЫХ}}]_{\text{max}}$ прямо пропорционально величине k

$$\Delta[A_{\text{ВЫХ}}]_{\text{max}} = k/k_{+1}e. \quad (4.78)$$

Время запаздывания τ при заданном значении гидромеханического параметра системы D является величиной постоянной, не зависящей от характера изменения концентрации вещества A на входе и в процессе химической реакции.

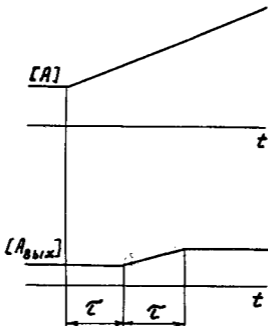


Рис.4.25. Изменение концентрации на выходе из трубчатого реактора при монотонном возрастании её по линейному закону на входе

В силу биологической инерции многие процессы в живой природе развиваются постепенно, поэтому при низком времени запаздывания T ошибки регулирования могут быть сведены к минимуму и система на выходе будет достаточно точно поддерживать значение регулируемой величины (в данном случае - концентрации), а при изменении задающего сигнала в процессе управления будет также достаточно точно его отслеживать.

Запаздывание может возникать и в цепи обратной связи (датчике, линии связи, сравнивающим устройстве).

§9. Ферментативная реакция как объект регулирования

Согласованная работа сотен ферментов, "обслуживающих" метаболическую систему клетки, немислима без чётко функционирующих механизмов регуляции скорости биохимических реакций. Способы регулирования скорости ферментативных реакций имеют существенные отличия по сравнению с неферментативными реакциями.

В качестве примера рассмотрим возможные пути воздействия на скорость односторонней ферментативной реакции и оценим их эффективность. Основой для такого анализа является уравнение Михаэлиса-Ментен (3.5)

$$v_{+2} = k_{+2} [E_0] [S] / (K_M + [S]),$$

в состав которого входят четыре величины, определяющие значение скорости реакции. Две из них представляют собой концентрации участников реакции ($[E_0]$ и $[S]$), две другие (k_{+2} и K_M) связаны с характером функционирования молекулы фермента.

Для оценки влияния концентраций фермента и субстрата на скорость реакции найдём значение полного дифференциала

$$dv_{+2} = \frac{\partial v_{+2}}{\partial [E_0]} d[E_0] + \frac{\partial v_{+2}}{\partial [S]} d[S] = \frac{k_{+2}[S]}{K_M + [S]} d[E_0] + \frac{k_{+2}[E_0]K_M}{(K_M + [S])^2} d[S]. \quad (4.79)$$

Частная производная $\partial v_{+2} / \partial [E_0]$, характеризующая эффективность влияния концентрации фермента на скорость реакции, в условиях клетки значительно превышает величину частной производной $\partial v_{+2} / \partial [S]$, отражающей влияние концентрации субстрата на эту же скорость. Действительно,

$$\frac{k_{+2}}{K_M + [S]} [S] \gg \frac{k_{+2}}{K_M + [S]} \cdot \frac{K_M}{K_M + [S]} [E_0],$$

так как $K_M / (K_M + [S]) < 1$, а $[S] \gg [E_0]$.

Отношение частных производных

$$\frac{\partial v_{+2}}{\partial [E_0]} / \frac{\partial v_{+2}}{\partial [S]} = \frac{[S]}{[E_0]} \cdot \frac{K_M + [S]}{K_M} \quad (4.80)$$

в условиях клетки значительно больше единицы, так как оба дробных множителя больше единицы и растут с увеличением $[S]$. Оценим количественно величину этого отношения. Полагают, что типичное значение константы Михаэлиса $10^{-3}M$, средняя концентрация фермента в клетке порядка $10^{-8}M$.

Тогда для случая $[S] = K_M$

$$\frac{\partial v_{+2}}{\partial [E_0]} / \frac{\partial v_{+2}}{\partial [S]} = \frac{10^{-3}M}{10^{-8}M} \cdot \frac{10^{-3}M + 10^{-3}M}{10^{-3}M} = 2 \cdot 10^5.$$

При низких концентрациях субстрата, например при $[S] = K_M / 10 = 10^{-4}M$

$$\frac{\partial v_{+2}}{\partial [E_0]} / \frac{\partial v_{+2}}{\partial [S]} = 1,1 \cdot 10^4,$$

а при $[S] = 10K_M$

$$\frac{\partial v_{+2}}{\partial [E_0]} / \frac{\partial v_{+2}}{\partial [S]} = 1,1 \cdot 10^7.$$

Таким образом, с повышением концентрации фермента на некоторую величину скорость реакции возрастает на много порядков больше, чем при увеличении концентрации субстрата на ту же величину. Это свидетельствует о высокой эффективности регулирования скорости биохимической реакции путём изменения концентрации фермента, причём с повышением концентрации субстрата эта эффективность растёт прогрессивно (второе слабое)

$$\begin{aligned} \frac{\partial v_{+2}}{\partial [E_0]} / \frac{\partial v_{+2}}{\partial [S]} &= \frac{[S]}{[E_0]} \left(1 + \frac{[S]}{K_M}\right) = & (4.81) \\ &= \frac{[S]}{[E_0]} + \frac{[S]^2}{K_M [E_0]} \end{aligned}$$

Более того, с увеличением концентрации субстрата повышается и абсолютный прирост Δv_{+2} при повышении концентрации фермента на величину $\Delta [E]$

$$\begin{aligned} \Delta v_{+2} &= \frac{k_{+2}([E_0] + \Delta [E])[S]}{K_M + [S]} - \frac{k_{+2}[E_0][S]}{K_M + [S]} = \\ &= \frac{[S]}{K_M + [S]} \cdot k_{+2} \Delta [E] = k_{+2} \text{КИФ} \Delta [E]; & (4.82) \end{aligned}$$

при бесконечном увеличении $[S]$ КИФ стремится к 1 и $\Delta v_{+2} / \Delta [E] = k_{+2}$.

Неудивительно поэтому, что природа остановилась на механизме регулирования скорости биохимических реакций посредством изменения концентрации ферментов как наиболее эффективным и экономичном.

Изменяя условия протекания реакции, например pH или (и) температуру среды, можно оказывать влияние на конформацию молекул фермента, а вместе с ней и на значения k_{+2} и K_M . При фиксированных значениях $[E_0]$ и $[S]$, учитывая, что k_{+2} по величине значительно меньше, чем k_{+1} и k_{-1} и $K_M \approx K_S = k_{-1}/k_{+2}$, оценим эффективность влияния коэффициента k_{+2} на скорость реакции

$$\frac{\partial v_{+2}}{\partial k_{+2}} \approx [E_0] \text{КИФ}. \quad (4.83)$$

Она прямо пропорциональна концентрациям $[E_0]$ и $[S]$. Аналогичным образом оценим влияние K_M на скорость реакции

$$\begin{aligned} \frac{\partial v_{+2}}{\partial K_M} &= - \frac{k_{+2} [E_0] [S]}{(K_M + [S])^2} = \\ &= k_{+2} \frac{[E_0]}{[S]} \cdot \frac{1}{(K_M/[S] + 1)^2}. \end{aligned} \quad (4.84)$$

С увеличением K_M и $[S]$ эффективность влияния K_M на скорость v_{+2} снижается, причём рост K_M ведёт к уменьшению v_{+2} .

Таким образом, через константы k_{+2} и K_M можно также оказывать влияние на скорость ферментативной реакции.

Регулирование скорости реакции путём изменения концентрации фермента наиболее эффективно и может осуществляться разными способами.

Так, изменяя соотношение скоростей биосинтеза и аутолиза молекул фермента, клетка может как повысить, так и понизить его содержание в соответствующем компартменте. Биосинтез и расщепление, анаболизм и катаболизм ферментов — это "кнут и вожки" системы управления их концентрацией. Однако такой путь сравнительно инерционен, так как включает сложные и многочисленные молекулярные механизмы и энергетически расточителен, ибо при биосинтезе белка потребляется АТФ. Подробнее на этом варианте регуляции концентрации ферментов остановимся позднее.

Более оперативным и экономичным является изменение концентрации активных молекул фермента путём обратимого связывания их ингибитором. Последний временно выводит из реакции с субстратом молекулы фермента, не разрушая их.

В наиболее простом виде такой принцип регулирования скорости реакции реализуется с помощью обратимых неконкурентных ингибиторов с полным эффектом торможения. Исходя из уравнения

$$v_{+2} = \frac{k_{+2}[E_0][S]}{(K_M + [S])(1 + [J]/K_J)} \quad , \quad (4.85)$$

которое предлагается вывести самостоятельно, оценим эффективность влияния на скорость реакции её участников. Прежде всего, поделим в этом уравнении числитель и знаменатель на выражение $1 + [J]/K_J$, после чего с полной очевидностью убеждаемся в снижении в $1 + [J]/K_J$ раз концентрации активно работающих молекул фермента за счёт образования фермент-ингибиторного комплекса

$$v_{+2} = \frac{k_{+2}[E_{0,J}][S]}{K_M + [S]} \quad ,$$

где $[E_{0,J}] = [E_0]/(1 + [J]/K_J)$.

Полный дифференциал

$$\begin{aligned}
 dv_{+2} &= \frac{\partial v_{+2}}{\partial [E_0]} d[E_0] + \frac{\partial v_{+2}}{\partial [S]} d[S] + \frac{\partial v_{+2}}{\partial [J]} d[J] = \\
 &= \frac{k_{+2}[S]}{(K_M + [S])(1 + [J]/K_J)} d[E_0] + \frac{k_{+2}K_M[E_0]}{(K_M + [S])^2(1 + [J]/K_J)} d[S] - \\
 &- \frac{k_{+2}[E_0][S]}{K_J(K_M + [S])(1 + [J]/K_J)^2} d[J]. \quad (4.86)
 \end{aligned}$$

Отношение эффективностей регулирования с помощью концентраций фермента и субстрата

$$\frac{\partial v_{+2}}{\partial [E_0]} / \frac{\partial v_{+2}}{\partial [S]} = \frac{[S]}{[E_0]} \cdot \frac{K_M + [S]}{K_M}, \quad (4.87)$$

то есть такое же, как при отсутствии ингибирования (4.80).

Отношение эффективностей для субстрата и ингибитора

$$\frac{\partial v_{+2}}{\partial [J]} / \frac{\partial v_{+2}}{\partial [S]} = - \frac{[S]}{K_J + [J]} \cdot \frac{K_M + [S]}{K_M} \quad (4.88)$$

отрицательно, оно по абсолютной величине растёт с повышением $[S]$ и снижением $[J]$.

Соотношение эффективностей регулирования скорости реакции путём прямого изменения концентрации фермента и косвенного с помощью ингибитора

$$\frac{\partial v_{+2}}{\partial [J]} / \frac{\partial v_{+2}}{\partial [E_0]} = - \frac{[E_0]}{K_J + [J]} \quad (4.89)$$

от концентрации субстрата не зависит. Эффективность регулирования с помощью ингибитора растёт с увеличением концентрации фермента и снижением концентрации ингибитора.

При обратимом конкурентном ингибировании с полным эффектом торможения также происходит снижение концентрации активно работающих моле-

кул ферментов за счёт образования фермент-ингибиторного комплекса EJ, однако степень этого снижения, в отличие от случая с неконкурентным ингибированием, дополнительно зависит от концентрации субстрата. Из (3.86) нетрудно получить уравнение, в котором отражена степень снижения $[E_0]$

$$v_{+2} = \frac{k_{+2}[E_{0,J}][S]}{K_M + [S]}, \quad (4.90)$$

где $[E_{0,J}] = [E_0] / \left\{ 1 + \frac{K_M}{K_M + [S]} \cdot \frac{[J]}{K_J} \right\}$.

Полный дифференциал

$$\begin{aligned} dv_{+2} &= \frac{\partial v_{+2}}{\partial [E_0]} d[E_0] + \frac{\partial v_{+2}}{\partial [S]} d[S] + \frac{\partial v_{+2}}{\partial [J]} d[J] = \\ &= \frac{k_{+2}[S]}{K_M(1+[J]/K_J)+[S]} d[E_0] + \frac{k_{+2}[E_0]K_M(1+[J])/K_J}{\{K_M(1+[J]/K_J)+[S]\}^2} d[S] - \\ &- \frac{k_{+2}[E_0][S]K_M/K_J}{\{K_M(1+[J]/K_J)+[S]\}^2} d[J] = \frac{k_{+2}[S]}{K_{M,каж}+[S]} d[E_0] + \\ &+ \frac{k_{+2}[E_0]K_{M,каж}}{(K_{M,каж}+[S])^2} d[S] - \frac{k_{+2}[E_0][S]K_M}{K_J(K_{M,каж}+[S])^2} d[J]. \end{aligned} \quad (4.91)$$

Присутствие ингибитора принципиально не изменяет характер соотношения

$$\frac{\partial v_{+2}}{\partial [E_0]} / \frac{\partial v_{+2}}{\partial [S]} = \frac{[S]}{[E_0]} \cdot \frac{K_{M,каж}+[S]}{K_{M,каж}}, \quad (4.92)$$

хотя в количественном выражении и уменьшает эффективность влияния концентрации фермента, особенно при низких значениях $[S]$, так как $K_{M,каж} > K_M$. Соотношение эффективностей действия

конкурирующих между собой участников реакции [J] и [S] (4.93)

$$\frac{\partial v_{+2}}{\partial [J]} / \frac{\partial v_{+2}}{\partial [S]} = - \frac{[S]K_M}{K_J K_{M, \text{каж}}} = - \frac{[S]}{K_J + [J]}$$

Знак "-" свидетельствует о разнонаправленном действии изменения концентраций субстрата и ингибитора на скорость реакции. Наиболее эффективно влияние ингибитора на скорость реакции по сравнению с влиянием субстрата проявляется при высоких концентрациях последнего и низких концентрациях самого ингибитора.

Соотношение эффективностей регулирующего действия прямого изменения концентрации фермента и косвенного посредством обратимого конкурентного ингибирования с полным эффектом торможения

$$\frac{\partial v_{+2}}{\partial [J]} / \frac{\partial v_{+2}}{\partial [E_0]} = - \frac{[E_0]}{[J] + K_J(1 + [S]/K_M)} \quad (4.94)$$

Действие ингибитора наиболее эффективно проявляется при высоких концентрациях фермента и низких концентрациях ингибитора в условиях дефицита субстрата. Присутствие ингибитора в этой ситуации снижает скорость реакции и тем самым способствует более экономному расходованию субстрата. Кроме того, образование неактивного фермент-ингибиторного комплекса EJ замедляет расщепление молекул фермента пептидгидролазами, которому способствуют низкие значения КИФ (см. §13, гл.4). Последующее повышение концентрации субстрата ведёт к разблокированию молекул фермента, высвобождению их из состава фермент-ингибиторного комплекса. Эффективность действия ингибитора также зависит от степени его сродства к ферменту: чем оно выше (мал $K_J = k_{-1}/k_{+1}$), тем эффективнее действие ингибитора.

Своеобразно проявляется регулирующее влия-

ние концентраций фермента и субстрата в случае субстратного торможения. И здесь происходит снижение концентрации активно работающих молекул фермента. Величина его находится из уравнения (3.93)

$$v_{+2} = \frac{k_{+2}[E_{0,S}][S]}{K_M + [S]}, \quad (4.95)$$

где $[E_{0,S}] = [E_0] / \left\{ 1 + \frac{[S]^2}{K'_S (K_M + [S])} \right\}$.

Полный дифференциал

$$dv_{+2} = \frac{\partial v_{+2}}{\partial [E_0]} d[E_0] + \frac{\partial v_{+2}}{\partial [S]} d[S] = \quad (4.96)$$

$$= \frac{k_{+2}[S]}{K_M + [S] + [S]^2/K'_S} d[E_0] + \frac{k_{+2}[E_0](K_M - [S]^2/K'_S)}{(K_M + [S] + [S]^2/K'_S)^2} d[S].$$

Эффективность регулирования скорости реакции концентрацией фермента с увеличением $[S]$ вначале растёт, а достигнув максимума при $[S] =$

$= \sqrt{K_M K'_S}$, начинает снижаться. Эффективность регулирования концентрацией субстрата прямо пропорциональна концентрации фермента. С увеличением концентрации $[S]$ эффективность регу-

лирования снижается до нуля при $[S] = \sqrt{K_M K'_S}$, а достигнув минимума в области отрицательных значений, стремится к нулю. Отношение эффективностей

$$\frac{\partial v_{+2}}{\partial [E_0]} / \frac{\partial v_{+2}}{\partial [S]} = \frac{[S]}{[E_0]} \cdot \frac{K'_S (K_M + [S] + [S]^2/K'_S)}{K_M K'_S - [S]^2}$$

вначале растёт от 0 до ∞ при $[S] = \sqrt{K_M K'_S}$

затем оно изменяет знак и в дальнейшем остаётся отрицательным.

Регулирование скорости ферментативной реакции через одновременное изменение значения констант k_{+2} и K_M у всех молекул фермента возможно путём повышения или понижения температуры, причём, поскольку K_M является слагаемым, а k_{+2} — множителем, то влияние температуры на скорость реакции сказывается в большей мере через изменение k_{+2} .

Важной характеристикой регулирования скорости реакции является отрезок времени τ , который отделяет начало её изменения в ответ на изменение концентрации субстрата или фермента, то есть время запаздывания системы. Непосредственно из уравнения Михаэлиса-Ментен, которое содержит время в выражении $v_{+2} = -d[S]/dt$, запаздывание системы оценить невозможно, так как это уравнение было выведено из условия стационарности.

Если в реакционном объёме произойдёт мгновенное изменение концентрации одного или обоих участников реакции, то через определённый промежуток времени установится новое стационарное состояние со своим значением $[ES]$. Величина этого промежутка времени (предстационарного периода) очень мала, и её можно пренебречь. Время запаздывания будет определяться длительностью самой медленной стадии ферментативной реакции, которая характеризуется константой k_{+2} , поэтому

$$\tau = I/k_{+2}.$$

Величина k_{+2} для различных ферментов изменяется в широких пределах — от 1 до 10^7 с^{-1} . Наиболее часто встречаются ферменты с лимитирующей константой $k_{+2} = 1 \cdot 10^2 - 5 \cdot 10^2 \text{ с}^{-1}$.

§10. Управление системой ферментативных реакций

Поступающие в клетку вещества и образующиеся в ней метаболиты претерпевают многократные превращения при участии различных ферментов. Чтобы клетка как открытая система могла стабильно функционировать, должно осуществляться регулирование скоростей взаимосвязанных биохимических процессов, прежде всего биохимических реакций. Скорость любой ферментативной реакции может регулироваться, причём различными способами. В качестве примера рассмотрим цепь из последовательных одностратных односторонних реакций, на вход которой поступает субстрат S_1 , превращающийся после ряда преобразований с участием ферментов $E_1, E_2, E_3, \dots, E_n$ в продукт P (рис. 4.26). Концентрация $[P]$ в клетке должна поддерживаться на постоянном уровне. В принципе возможно регулирование скорости каждой ферментативной реакции в цепи с участием продукта: при повышении его концентрации сверх нормы скорости всех реакций должны понижаться, при понижении — повышаться. В действительности такое регулирование осуществляется обычно путём ингибирующего воздействия конечного продукта P на фермент E_1 , стоящий в начале цепи, который имеет аллостерический центр. Налицо регулирование с отрицательной обратной связью путём обратимого неконкурентного ингибирования. Если рассматривать цепь реакций как объект регулирования, то управляющее воздействие с выхода системы подаётся на её вход и, модулируя активность фермента E_1 , "задаёт тон" работе последующих ферментов E_2, E_3, \dots, E_n . Как же происходит регулирование скоростей реакций, катализируемых этими ферментами? Оно осуществляется путём саморегулирования: при неизмен-

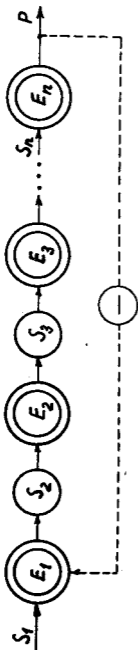
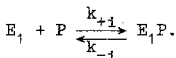


Рис. 4.26. Регулирование целью последовательных ферментативных реакций по механизму с отрицательной обратной связью

ных концентрациях ферментов скорости реакций, катализируемых ими, устанавливаются путём соответствующего изменения концентрации субстратов. В установившемся режиме все скорости одинаковы.

Концентрация $[S_1]$ впереди расположенными системами регулирования поддерживается на постоянном уровне, поэтому скорость образования субстрата $[S_2]$ для последующей реакции зависит лишь от активности фермента E_1 . В случае ускоренного расходования продукта P его концентрация снижается, что сдвигает влево равновесие реакции



Это ведёт к повышению концентрации активного фермента E_1 и, следовательно, скорости образования субстрата S_2 . Концентрация последнего возрастает, что ведёт к увеличению скорости образования субстрата S_3 , и так далее, как в случае с железнодорожным составом, трогаящимся с места. Эта эстафета завершается увеличением скорости образования продукта P . При замедлении расходования продукта P концентрация его повышается, что сдвигает равновесие ($E_1 + P \rightleftharpoons E_1P$) вправо и, таким образом, снижает концентрацию активного фермента E_1 с соответствующим уменьшением скорости образования субстрата S_2 . Это сказывается на всех последующих реакциях цепи, включая реакцию образования продукта P , скорость которой снижается.

Анализ работы приведённой системы регулирования позволяет сделать ряд выводов относительно некоторых свойств реакций цепи и характера её функционирования. Прежде всего, чтобы

реакции в цепи были регулируемы, их максимальные скорости должны превышать скорость образования субстрата S_2 во всём диапазоне регулирования, то есть реакция, катализируемая ферментом E_1 , должна быть самой медленной, лимитирующей возможности цепи. Эту реакцию в цепи называют узким местом, "горлышком бутылки". Если бы дело обстояло наоборот, то при достаточно высокой скорости образования субстрата S_2 хотя бы для одной из последующих реакций цепи могло наступить насыщение субстрата, что при постоянной концентрации фермента привело бы к достижению практически максимального значения этой реакции. Никакое последующее увеличение скорости первой реакции не привело бы к дальнейшему повышению скорости образования продукта P . Поскольку ингибирование аллостерического фермента носит неконкурентный характер и осуществляется молекулами продукта P , концентрация которого на несколько порядков выше концентрации регулируемого фермента, средство продукта к ферменту должно быть небольшим. Далее, длина ферментативной цепи, при всей экономичности рассмотренного способа регулирования, не может быть большой: с увеличением числа реакций растёт время запаздывания ответа на регулирующий сигнал; величина времени запаздывания τ не менее суммы времён запаздывания каждой реакции

$$\tau \geq 1/k_{+2,1} + 1/k_{+2,2} + 1/k_{+2,3} + \dots + 1/k_{+2,n}.$$

Здесь опять уместна аналогия с железнодорожным составом, трогаящимся с места. Если реакция протекает не в гомогенном растворе и участники реакции пространственно разделены, то это время существенно удлиняется за счёт процессов переноса молекул от мест образования к местам потребления. Всё это, согласно проделанным расчётам, может, помимо запаздывания ответа на

управляющие воздействия, при определённой длине цепи и достаточно большом числе каталитических центров в молекуле аллостерического фермента привести к незатухающим колебаниям концентрации метаболитов. Предсказанный эффект вскоре был обнаружен в условиях *in vitro*; период колебаний для различных случаев составлял от одной до десятков минут. Обнаруженные колебательные процессы в настоящее время изучаются.

В реально функционирующих в клетке цепях ферментативных реакций встречаются системы регулирования различной степени сложности, включая такие, у которых один аллостерический фермент одновременно регулируется петлями с положительной и отрицательной обратной связями, когда один субстрат ускоряет, а другой — замедляет одну и ту же реакцию.

Рассмотренная система регулирования может стабильно функционировать неограниченное время при условии своевременной замены повреждённых молекул ферментов функционально активными. В отсутствие такого обновления концентрация активных молекул фермента постепенно снижалась бы, а концентрация субстрата повышалась (за счёт накопления) и могла достигнуть насыщающих значений, что делает цепь нерегулируемой. Чтобы этого не случилось, система регуляции более высокого уровня поддерживает необходимые значения концентрации ферментов путём уравнивания скоростей их деградации и биосинтеза. Кроме того, при функционировании биологических систем создаются условия, когда скорость потребления продукта P на длительный срок снижается или повышается. В этом случае клетку необходимо освободить от излишнего количества соответствующих ферментов или, наоборот, пополнить ими. Названная система регулирования более высокого иерархического уровня обеспечивает адекватное изменение концентрации ферментов в клетке. Рассмотрим один из примеров функцио-

нирования такой системы регулирования.

§II. Регуляция синтеза белка в клетке

Клетки живых организмов содержат генетическую информацию о первичной структуре огромного количества разнообразных белков. Однако специализированные клетки синтезируют лишь небольшую часть этого разнообразия, причём и оно реализуется не сразу, а по мере возникновения потребности в конкретном белке. В любой момент большинство генов находится в репрессированном состоянии, постоянном или временном. Существуют различные схемы регуляции биосинтеза белка, среди них можно выделить две характерных разновидности. В одной из них, преимущественно связанной с анаболическим обменом, регуляция осуществляется путём репрессии генов конечным продуктом или метаболитом регулируемой цепи. В другой, обычно связанной с катаболическими процессами, регуляция осуществляется путём индукции генов молекулами исходного субстрата.

В качестве примера рассмотрим кинетику регуляции синтеза белка путём репрессии. Упрощённую вербальную модель этого процесса представим совместно с графической (рис.4.27). Участок молекулы ДНК, связанный с биосинтезом одного белка или нескольких ферментов метаболической цепи (E_1, E_2, E_3), включает оперон и ген-регулятор ГР. В состав оперона входят один или несколько структурных генов СТ (цистронов), оператор О и промотор П. Применительно к рассматриваемому случаю регуляция осуществляется следующим образом. Ген-регулятор через процессы транскрипции и трансляции осуществляет биосинтез молекул репрессора пептидной природы Р, находящихся в неактивной форме. Соединяясь с метаболитом М, который образуется при участии одного из ферментов Е регулируемой цепи, репрессор переходит в активное состояние РМ. Активный репрессор может обратимо присоединяться

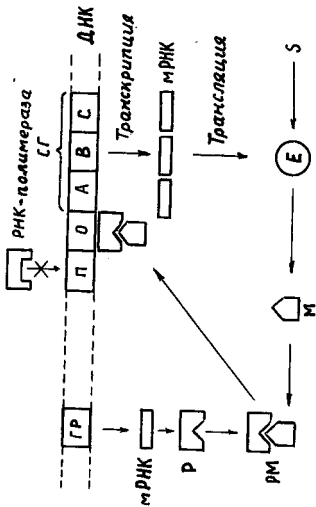


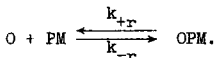
Рис. 4.27. Схема регуляции биосинтеза белка путем репресии

к оператору и препятствовать продвижению фермента ДНК-зависимой РНК-полимеразы от промотора, который утрачивает способность связываться с ней, к структурным генам А, В, С. С них РНК-полимераза должна в процессе транскрипции считывать генетическую информацию. Блокирование активным репрессором оператора делает невозможным процесс транскрипции, разблокирование оператора открывает путь РНК-полимеразе к структурным генам, в результате чего становится возможным синтез молекул мРНК (транскрипция). При участии сложных образований, включая надмолекулярные, происходит трансляция информации, содержащейся в молекуле мРНК, и синтез белков (E_1, E_2, E_3). Процессы транскрипции и трансляции требуют затраты энергии, поэтому они однонаправленные. Образующиеся белки, если они являются ферментами, осуществляют каталитическое превращение метаболитов, один из которых (М) способен соединяться с репрессором Р. Изменение концентрации М ведёт, в конечном счёте, к изменению активности структурных генов и последующему изменению концентрации ферментов E_1, E_2, E_3 . Наряду с образованием молекул мРНК (обозначим их через R), белка (E_1, E_2, E_3), метаболита (М), происходит их расходование. Молекулы мРНК и белка получают различные повреждения и деградируют при участии соответствующих катаболических ферментов, молекулы метаболита потребляются клеткой. Всё это создаёт регулируемый молекулярный кругоборот.

На основании вербальной и графической моделей процесса регуляции биосинтеза белка, с использованием ранее созданных моделей протекания реакций, может быть построена математическая модель, позволяющая анализировать динамику регулирования. С целью упрощения модели вводятся некоторые обоснованные допущения. Рас-

смотрим постадийно кинетику реакций рассматриваемой системы, которую можно представить в виде более удобной для анализа схемы (рис.4.28). Она в принципе напоминает рассмотренную ранее схему регулирования скорости ферментативной реакции путём воздействия конечного продукта на аллостерический фермент по цепи отрицательной обратной связи (рис.4.26). Различие проявляется в структурно-функциональном содержании блоков системы биосинтеза белка. Если в цепи ферментативных реакций наиболее сложным блоком является олигомерный аллостерический фермент, то в системе биосинтеза белка принимают участие сложные надмолекулярные образования, включая рибосомы. Здесь в чётко дифференцированном виде встречаются потоки материи, энергии и информации.

Построение математической модели регуляции биосинтеза белка в клетке начнём с рассмотрения скорости изменения концентрации мРНК. Её величина $d[R]/dt$ складывается из скорости образования и скорости деградации молекул. Скорость образования мРНК в клетке прямо пропорциональна доли времени, в течение которого оперон находится в разблокированном (нерепрессированном) состоянии. Чтобы вычислить эту долю, рассмотрим клеточную популяцию с общей концентрацией операторов $[O_0]$. При имеющейся в объёме концентрации молекул активного репрессора $[PM]$ наступает состояние динамического равновесия между концентрациями свободных $[O]$ и заблокированных (репрессированных) оперонов $[OPM]$



Доля разблокированных оперонов от общего их числа

$$\frac{[O]}{[O_0]} = \frac{[O]}{[O] + [OPM]} \quad (4.98)$$

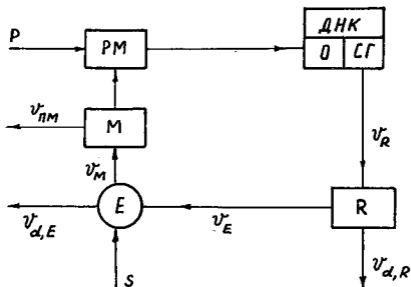


Рис. 4.28. Концептуальная модель регуляции бисинтеза белка путём репрессии

Подставляя в (4.98) значение

$$[OPM] = k_{+r}[O][PM]/k_{-r},$$

получим

$$\frac{[O]}{[O_0]} = \frac{k_{-r}}{k_{-r} + k_{+r}[PM]}. \quad (4.99)$$

Скорость синтеза мРНК в клетке в отсутствие лимитирующих факторов прямо пропорциональна отношению $[O]/[O_0]$. Учитывая, что при $[O]/[O_0] = 1$ значение $v_R = v_{R,max}$, запишем выражение

$$v_R = \frac{v_{R,max} k_{-r}}{k_{-r} + k_{+r}[PM]}. \quad (4.100)$$

Скорость деградации мРНК прямо пропорциональна её концентрации

$$v_{d,R} = k_{d,R}[R], \quad (4.101)$$

где $k_{d,R}$ - константа скорости деградации.

Таким образом, скорость изменения концентрации мРНК

$$\frac{d[R]}{dt} = \frac{v_{R,max} k_{-r}}{k_{-r} + k_{+r}[PM]} - k_{d,R}[R]. \quad (4.102)$$

Скорость изменения концентрации фермента $d[E]/dt$, катализирующего образование метаболита М, также складывается из скоростей его синтеза и деградации. Скорость синтеза (трансляции) прямо пропорциональна концентрации мРНК (в отсутствие иных лимитирующих факторов), а скорость деградации - прямо пропорциональна концентрации фермента

$$\frac{d[E]}{dt} = k_E[R] - k_{d,E}[E]. \quad (4.103)$$

Скорость изменения концентрации метаболита $d[M]/dt$ складывается из скоростей его синтеза и потребления. Скорость синтеза (согласно уравнению Михаэлиса-Ментан)

$$v_M = k_{+2} \text{КИФ} [E], \quad (4.104)$$

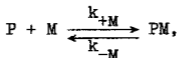
скорость потребления будем считать прямо пропорциональной концентрации метаболита

$$v_{\text{ПМ}} = k_{\text{ПМ}} [M]. \quad (4.105)$$

Скорость изменения концентрации метаболита

$$\frac{d[M]}{dt} = k_{+2} \text{КИФ} [E] - k_{\text{ПМ}} [M]. \quad (4.106)$$

Концентрация репрессора в активной форме может быть найдена исходя из состояния равновесия



при котором

$$[PM] = \frac{k_{+M}}{k_{-M}} [P][M] = K_P [P][M]. \quad (4.107)$$

Поскольку система регулирования скорости реакции в цепи взаимосвязанных ферментов малоинерционна по сравнению с инерционной системой биосинтеза белка, можно считать, что концентрация метаболита M всегда поддерживается на постоянном уровне, то есть $d[M]/dt = 0$. В этих условиях из (4.106) следует, что

$$[M] = \frac{k_{+2} \text{КИФ}}{k_{\text{ПМ}}} [E]. \quad (4.108)$$

Подставляя значение $[M]$ из (4.108) в (4.107), получим уравнение для концентрации репрессора в активной форме

$$[PM] = \frac{K_p [P] k_{+2} \text{КИФ}}{k_{\text{ПМ}}} [E]. \quad (4.109)$$

Заменяя в (4.102) значение $[PM]$ полученным выражением (4.109), находим

$$\frac{d[R]}{dt} = \frac{v_{R, \max} k_{-r}}{k_{-r} + K_p [P] [E] k_{+r} k_{+2} \text{КИФ} / k_{\text{ПМ}}} - k_{d,R} [R]. \quad (4.110)$$

Вводим в это уравнение новые обозначения для постоянных выражений

$$a = v_{R, \max} k_{-r}; \quad b = k_{-r}; \quad m = k_{d,R};$$

$c = K_p [P] k_{+r} k_{+2} \text{КИФ} / k_{\text{ПМ}}$ ($[P]$ и КИФ считаем постоянными),

после чего оно принимает следующий вид

$$\frac{d[R]}{dt} = \frac{a}{b + c[E]} - m[R]. \quad (4.111)$$

В уравнении (4.103) для удобства записи также заменяем обозначения постоянных $l = k_{-E}$; $f = k_{d,E}$.

Таким образом, получаем систему из двух дифференциальных уравнений

$$1) \frac{d[R]}{dt} = \frac{a}{b + c[E]} - m[R],$$

(4.112)

$$2) \frac{d[E]}{dt} = l[R] - f[E],$$

которые отражают динамику связи между концентрациями мРНК и транслируемого с неё фермента E

во времени. Найдём значения концентраций мРНК и фермента E, при которых система находится в состоянии динамического равновесия. Для этого в уравнениях системы (4.II2) приравняем к нулю скорости $d[R]/dt$ и $d[E]/dt$ (4.II3)

$$1) \frac{a}{b + c[\tilde{E}]} - m[\tilde{R}] = 0, \quad 2) l[\tilde{R}] - f[\tilde{E}] = 0.$$

Решение данной системы уравнений позволяет найти равновесные значения концентраций

$$[\tilde{E}] = \frac{f}{2c} \left(-b + \sqrt{b^2 + \frac{4ac}{ml}} \right), \quad (4.II4)$$

$$[\tilde{R}] = \frac{f}{l} [\tilde{E}] = \frac{f^2}{2cl} \left(-b + \sqrt{b^2 + \frac{4ac}{ml}} \right). \quad (4.II5)$$

Перенесём начало координат в точку, соответствующую состоянию равновесия ($[\tilde{E}], [\tilde{R}]$), и обозначим новые оси соответственно через X и y. Тогда система уравнений запишется в виде

$$1) \frac{d(y + [\tilde{R}])}{dt} = \frac{dy}{dt} = \frac{a}{b + c(x + [\tilde{E}])} - m(y + [\tilde{R}]), \quad (4.II6)$$

$$2) \frac{d(x + [\tilde{E}])}{dt} = \frac{dx}{dt} = l(y + [\tilde{R}]) - f(x + [\tilde{E}]).$$

В уравнении 1) системы (4.II6)

$$\frac{dy}{dt} = \frac{a}{b + cx + c[\tilde{E}]} - my - m[\tilde{R}] \quad (4.II7)$$

преобразуем первое слагаемое правой части

$$\frac{a}{b + cx + c[\tilde{E}]} = \frac{a}{b + c[\tilde{E}]} \cdot \frac{b + c[\tilde{E}]}{b + cx + c[\tilde{E}]} = \quad (4.II8)$$

$$= \frac{a}{b + c[\tilde{E}]} / \frac{b + cx + c[\tilde{E}]}{b + c[\tilde{E}]} = \frac{a}{b + c[\tilde{E}]} \left(1 + \frac{cx}{b + c[\tilde{E}]}\right)^{-1}$$

Поскольку исследование на устойчивость проводится вблизи области равновесия, и отклонение от него x мало, можно воспользоваться биномиальным разложением, сохранив в нём лишь первые два слагаемых

$$\left(1 + \frac{c}{b + c[\tilde{E}]} x\right)^{-1} \approx 1 - \frac{c}{b + c[\tilde{E}]} x. \quad (4.119)$$

С учётом (4.119) уравнение (4.117) может быть записано в виде

$$\frac{dy}{dt} = \frac{a}{b + c[\tilde{E}]} - m[\tilde{R}] - \frac{acx}{(b + c[\tilde{E}])^2} - \mu y. \quad (4.120)$$

Поскольку

$$\frac{a}{b + c[\tilde{E}]} - m[\tilde{R}] = 0 \quad (\text{см. 4.113}),$$

уравнение (4.120) примет окончательный вид

$$\frac{dy}{dt} = - \frac{acx}{(b + c[\tilde{E}])^2} - \mu y = -Fx - \mu y, \quad (4.121)$$

где $F = ac / (b + c[\tilde{E}])^2$.

Преобразуем уравнение 2) системы (4.116)

$$\frac{dx}{dt} = ly - fx + l[\tilde{R}] - f[\tilde{E}].$$

Так как $l[\tilde{R}] - f[\tilde{E}] = 0$ (см. 4.113),

$$\frac{dx}{dt} = ly - fx. \quad (4.122)$$

Продифференцируем (4.121)

$$\frac{d^2 y}{dt^2} = -F \frac{dx}{dt} - m \frac{dy}{dt} \quad (4.123)$$

и подставим в него значение $\frac{dx}{dt}$ из (4.122)

$$\frac{d^2 y}{dt^2} = -F(ly - fx) - m \frac{dy}{dt} \quad (4.124)$$

Из уравнения (4.121) находим значение

$$x = -\frac{1}{F} \left(\frac{dy}{dt} + my \right), \quad (4.125)$$

подставляем его в (4.124) и после преобразования имеем

$$\frac{d^2 y}{dt^2} + (m+f) \frac{dy}{dt} + (F1+fm)y = 0. \quad (4.126)$$

Решение этого уравнения будем искать в виде $y = Be^{\lambda t}$. Подставив его в (4.126), получим

$$B\lambda^2 e^{\lambda t} + B(m+f)\lambda e^{\lambda t} + B(F1+fm)e^{\lambda t} = 0. \quad (4.127)$$

Сократив все члены (4.127) на общий множи-

тель $Be^{\lambda t}$, будем иметь характеристическое уравнение

$$\lambda^2 + (m+f)\lambda + (F1+fm) = 0, \quad (4.128)$$

из которого находим значения

$$\lambda_{1,2} = \frac{-(m+f) \pm \sqrt{(m+f)^2 - 4(F1+fm)}}{2} =$$

$$= \frac{-(m+f) \pm \sqrt{(m-f)^2 - 4F1}}{2} \quad (4.129)$$

Поскольку в общем случае уравнение имеет два значения корня λ_1 и λ_2 , то его решение состоит из двух слагаемых

$$y = Ae^{\lambda_1 t} + Be^{\lambda_2 t} \quad (4.130)$$

В зависимости от значений коэффициентов дифференциального уравнения (4.127) корни λ_1 и λ_2 могут принимать разные значения. Рассмотрим возможные случаи:

1. Подкоренное выражение положительное; тогда λ_1 и λ_2 отрицательные. Если в момент $t = 0$ было вызвано возмущение y_0 , то с течением времени оно будет неуклонно снижаться ($y \rightarrow 0$), а система стремиться к состоянию равновесия.

2. Подкоренное выражение отрицательное; тогда λ_1 и λ_2 — комплексные числа. Запишем их для краткости в виде

$$\lambda_{1,2} = -\beta \pm i\alpha, \quad (4.131)$$

где $\beta = (m+f)/2$; $\alpha = (\sqrt{4F1 - (m-f)^2})/2$; $i = \sqrt{-1}$.

Тогда (4.132)

$$y = Ae^{(-\beta+i\alpha)t} + Be^{(-\beta-i\alpha)t} = e^{-\beta t} (Ae^{i\alpha t} + Be^{-i\alpha t}).$$

В математике доказано, что

$$e^{ix} = \cos x + i \sin x. \quad (4.133)$$

Применительно к рассматриваемому случаю

$$e^{iat} = \cos at + i \sin at, \quad (4.134)$$

$$e^{-iat} = \cos(-at) + i \sin(-at) = \cos at - i \sin at. \quad (4.135)$$

Отсюда

$$y = e^{-\beta t} \{ (A+B) \cos at + (A-B) i \sin at \}. \quad (4.136)$$

Поскольку концентрация мРНК, как и любого вещества, — величина действительная и положительная, то сомножитель $(A - B)$ должен быть мнимым, а сомножитель $(A + B)$ — действительным. Это возможно в случае, когда

$$A = \gamma + i\delta, \quad B = \gamma - i\delta. \quad (4.137)$$

При этих условиях $A + B = 2\gamma$, $A - B = 2\delta i$, и

$$y = 2e^{-\beta t} (\gamma \cos at - \delta \sin at), \quad (4.138)$$

так как $(i)^2 = -1$.

Уравнение (4.138) выражает гармонические колебания с постоянным периодом и убывающей амплитудой (сомножитель $e^{-\beta t}$).

Если $\beta = 0$, то $e^{-\beta t} = 1$ и колебания не будут затухающими, амплитуда их останется постоянной. Этому случаю соответствует уравнение

$$\frac{d^2 y}{dt^2} + (f_1 + f_m) y = 0, \quad (4.139)$$

так как в (4.126) $m + f = 2\beta = 0$ (см. 4.131). Период колебаний T находится из равенства

$$\omega = 2\pi/T = \alpha = \frac{\sqrt{4F1 - (m - f)^2}}{2}, \quad (4.140)$$

откуда

$$T = 4\pi/\sqrt{4F1 - (m - f)^2}. \quad (4.141)$$

Чтобы вычислить значение амплитуды, необходимо преобразовать выражение в скобках (4.138)

$$\gamma \cos \alpha t - \delta \sin \alpha t = \sqrt{\gamma^2 + \delta^2} \sin(\alpha t - \theta), \quad (4.142)$$

где $\theta = \text{arctg}(\gamma/\delta).$ (4.143)

Амплитуда равна $\sqrt{\gamma^2 + \delta^2}.$ (4.144)

Теперь решим уравнение (4.122)

$$\frac{dx}{dt} + ft = ly = l(Ae^{\lambda_1 t} + Be^{\lambda_2 t}). \quad (4.145)$$

Характеристическое уравнение

$$\lambda + f = 0, \text{ откуда } \lambda = -f.$$

Общее решение уравнения (4.145)

$$x = De^{-ft}. \quad (4.146)$$

Заменим произвольную постоянную D переменной u

$$x = ue^{-ft} \quad (4.147)$$

$$\frac{dx}{dt} = \frac{du}{dt} e^{-ft} - ufe^{-ft}. \quad (4.148)$$

Подставим полученные выражения для x и dx/dt в исходное уравнение (4.145)

$$\frac{du}{dt} e^{-ft} = 1(Ae^{\lambda_1 t} + Be^{\lambda_2 t}). \quad (4.149)$$

Решим это уравнение с разделяющимися переменными

$$u = 1\left(\frac{A}{\lambda_1 + f} e^{(\lambda_1 + f)t} + \frac{B}{\lambda_2 + f} e^{(\lambda_2 + f)t}\right) + C. \quad (4.150)$$

Подставим значение u в (4.147)

$$x = A \frac{1}{\lambda_1 + f} e^{\lambda_1 t} + B \frac{1}{\lambda_2 + f} e^{\lambda_2 t} + Ce^{-ft}. \quad (4.151)$$

Обозначив $A_1 = A \frac{1}{\lambda_1 + f}$; $B_1 = B \frac{1}{\lambda_2 + f}$, запишем

$$(4.151) \text{ в виде } x = A_1 e^{\lambda_1 t} + B_1 e^{\lambda_2 t} + Ce^{-ft} \quad (4.152)$$

Для случая с отрицательными значениями λ_1 и λ_2 при $t \rightarrow \infty$ значение $x \rightarrow 0$ (к состоянию равновесия).

Если λ_1 и λ_2 - комплексные числа, то по аналогии с ранее рассмотренным случаем для y получим

$$x = e^{-\beta t} \{(A_1 + B_1) \cos \alpha t + (A_1 - B_1) i \sin \alpha t\} + Ce^{-ft}. \quad (4.153)$$

После преобразования

$$x = 2e^{-\beta t} (\gamma_1 \cos \alpha t - \delta_1 \sin \alpha t) + Ce^{-ft}. \quad (4.154)$$

Это уравнение описывает затухающие гармонические колебания с таким же, как у мРНК, периодом. Если $\beta \neq 0$, то колебания будут незатухающими, амплитуда отличается от амплитуды коле-

бания концентрации мРНК, сдвиг по фазе равен

$$\theta - \theta_1, \text{ где } \theta_1 = \arctg \left(\frac{\gamma_1}{\delta_1} \right). \text{ При } t \rightarrow \infty$$

слагаемое $Ce^{-ft} \rightarrow 0$, а цикл - к предельному значению, при котором фазовый портрет представляет собой замкнутую кривую.

Задавая с определённым шагом значения t , можно найти соответствующие им взаимосвязанные значения y и x , а затем построить фазовый портрет. Для λ_1 и $\lambda_2 < 0$ это будет отрезок кривой, для λ_1 и λ_2 комплексных - спираль, стремящаяся к точке равновесия ($x=0, y=0$). При $\beta=0$ спираль переходит в замкнутую кривую предельного цикла, которая соответствует состоянию динамического равновесия (рис. 4.29).

Уравнение фазового портрета можно получить из системы уравнений (4.121) и (4.122)

$$\begin{aligned} 1) \quad \frac{dy}{dt} &= -Fx - my, \\ 2) \quad \frac{dx}{dt} &= ly - fx, \end{aligned} \quad (4.155)$$

исключив время t путём деления одного уравнения на другое

$$\frac{dy}{dx} = \frac{Fx + my}{ly - fx}. \quad (4.156)$$

Легко получить уравнение фазового портрета, если в системе (4.112) условно принять скорости деградации мРНК и Е не зависящими от концентрации этих веществ (лимитирование активностью РНК-аз и протеиназ). Тогда

$$1) \quad \frac{d[R]}{dt} = \frac{a}{b + c[E]} - m,$$

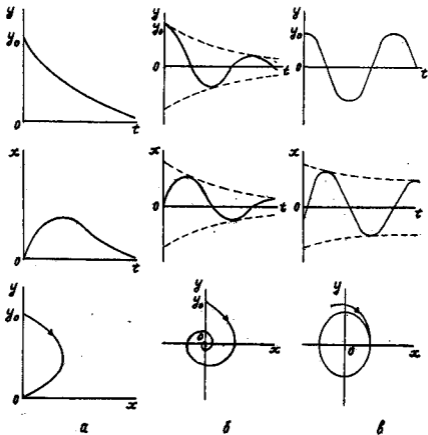


Рис.4.29. Различные варианты реакции системы биосинтеза белка на отклонение концентрации мРНК от состояния равновесия (y_0):

- а) λ_1 и λ_2 - отрицательные числа;
- б) λ_1 и λ_2 - комплексные величины, $\beta \neq 0$;
- в) λ_1 и λ_2 - комплексные величины, $\beta=0$.

$$2) \frac{d[E]}{dt} = l[R] - f. \quad (4.157)$$

Поделив 1) на 2), получим дифференциальное уравнение с разделяющимися переменными

$$\frac{d[R]}{d[E]} = \frac{\frac{a}{b+c[E]} - m}{l[R] - f}, \quad (4.158)$$

откуда

$$(l[R] - f)d[R] = \left(\frac{a}{b+c[E]} - m\right)d[E]. \quad (4.159)$$

После интегрирования (4.159) получим уравнение фазового портрета

$$\frac{l[R]^2}{2} - f[R] - \frac{a}{c} \ln(b+c[E]) + m[E] = C, \quad (4.160)$$

где C - постоянная интегрирования.

Если начало координат перенести в точку равновесного состояния, то в новых осях $X - Y$ систему уравнений (4.155) с учётом сделанных допущений относительно скорости деградации МРНК и фермента E можно записать в виде

$$1) \frac{dy}{dt} = -Fy - m, \quad 2) \frac{dx}{dt} = ly - f. \quad (4.161)$$

Поделив 1) на 2), получим дифференциальное уравнение с разделяющимися переменными

$$\frac{dy}{dx} = \frac{-Fy - m}{ly - f}, \quad (4.162)$$

интегрирование которого даёт уравнение фазового портрета в осях $X - Y$

$$\frac{ly^2}{2} - fy + \frac{Fy^2}{2} + mx = C, \quad (4.163)$$

где C - постоянная интегрирования, величина которой определяется начальными условиями. Эта кривая замкнутая. Следовательно, колебания концентраций МРНК и фермента незатухающие с

постоянной частотой и амплитудами. В замкнутости кривой свидетельствует тот факт, что любой прямой линии $y=k$ или $x=k$ соответствуют два значения другой координаты. Таким образом, в системе регуляции биосинтеза белка, как и в системе регуляции скорости ферментативной реакции конечным продуктом, возможны колебания, в том числе незатухающие. Этому способствует также запаздывание ответной реакции, связанное с инерцией транспортных процессов и достаточно большим временем биосинтеза молекул мРНК и белка. Период колебаний в системе регуляции белка у эукариот может измеряться часами.

§12. Формирование четвертичной структуры белков

В молекуле мРНК закодирована последовательность аминокислотных остатков полипептидной цепи. На рибосоме с участием трёх потоков: информации, материи и энергии осуществляется построение этой первичной структуры. Однако биологические свойства появляются лишь тогда, когда вновь синтезированная молекула пройдёт последовательно процесс образования вторичной и третичной структур. Эти структуры детерминированы (предопределены) первичной структурой. Но и третичной структуры не всегда бывает достаточно для проявления биологических свойств. Часто для этого требуется объединение нескольких одинаковых или разных молекул (субъединиц), имеющих третичную структуру, с образованием четвертичной структуры, что имеет место, в частности у аллостерических ферментов.

В качестве конкретного примера рассмотрим фермент лактатдегидрогеназу (ЛДГ). Молекула ЛДГ приобретает каталитические свойства только в том случае, если произойдёт объединение в четвертичной структуре четырёх субъединиц. В молекуле ДНК закодирована первичная структура двух видов полипептидных молекул, близких по

составу и аминокислотной последовательности. Приняв третичную структуру, эти полипептиды дают соответственно два вида субъединиц: Н и М. Сродство между субъединицами практически одинаковое, и в любой комбинации квартеты разного состава обладают ферментативной активностью, направленной на осуществление одной и той же биохимической реакции. Однако кинетические характеристики разных сочетаний (их называют изоферментами) различаются между собой (рис. 4.30), что имеет важное значение для биохимической адаптации.

Исследование изоферментного спектра тканей показало, что возможно одновременное присутствие в тканях пяти различных изоферментов: ЛДГ - 1, ЛДГ - 2, ЛДГ - 3, ЛДГ - 4 и ЛДГ - 5. Они получаются путём свободного комбинирования субъединиц (рис. 4.31) в водном растворе. Наличие некоторых веществ, например хлорида натрия определённой концентрации, способно ослабить силы взаимодействия между субъединицами и вызвать диссоциацию ЛДГ до субъединиц Н и М. Если затем нейтрализовать действие хлорида натрия путём разбавления раствора, начнётся процесс реассоциации (объединения) субъединиц под действием сил слабого взаимодействия с образованием спектра изоферментов. Естественно возникает вопрос, каким будет соотношение концентраций пяти изоферментов для известных исходных концентраций субъединиц Н и М?

Одномоментное объединение 4 субъединиц - явление крайне маловероятное, они присоединяются последовательно по одной субъединице к растущей молекуле изофермента. В этом случае образование изоферментов можно уподобить последовательному извлечению шаров чёрной и белой окраски из урны. Вероятность p извлечения чёрного шара (Н) при однократном испытании (одной попытке) равна отношению концентраций $[Н]/([Н]+[М])$, вероятность извлечения белого шара $q = [М]/([Н] + [М])$. Поскольку последователь-

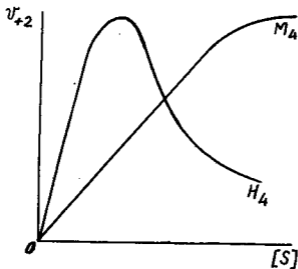


Рис.4.30. Влияние концентрации пирувата на ферментативную активность лактат-дегидрогеназ N_4 и M_4 (по П.Хочачка и Дж.Сомеро, Стратегия биохимической адаптации, М.: Мир, 1977)

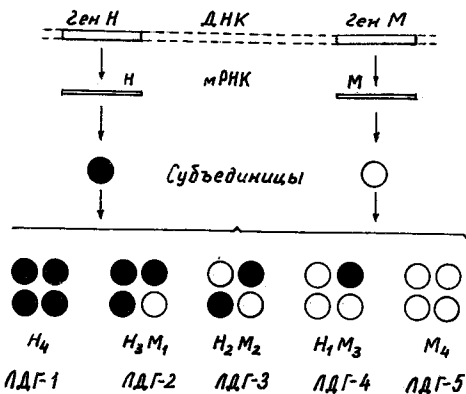


Рис. 4.31. Схема формирования изоферментного спектра лактатдегидрогеназы в клетке

ность присоединения субъединиц на каталитические свойства изофермента не влияет, то вероятность его образования в результате объединения 4 субъединиц может быть вычислена по формуле Бернулли

$$P(N_k M_{4-k}) = C_4^k p^k q^{4-k}, \quad (4.164)$$

где C_4^k - число возможных сочетаний из 4 субъединиц с конечным результатом: k субъединиц N и 4 - k субъединиц M. Показано, что $C_4^k = C_4^{4-k}$.

Изоферментный спектр ЛДГ может быть рассчитан по формуле бинома Ньютона

$$(p+q)^4 = p^4 + 4p^3q + 6p^2q^2 + 4pq^3 + q^4 = 1. \quad (4.165)$$

В частности, если $p=q=0,5$, то соотношение концентраций изоферментов равно отношению коэффициентов бинома

$$\text{ЛДГ} - I : \text{ЛДГ} - 2 : \text{ЛДГ} - 3 : \text{ЛДГ} - 4 : \text{ЛДГ} - 5 = 1 : 4 : 6 : 4 : 1. \quad (4.166)$$

Возникает вопрос: не будет ли по мере образования изоферментов изменяться исходное соотношение концентраций $[N]/[M]$ в растворе? Если образовалось N молекул ЛДГ всех видов, то на это пошло следующее количество субъединиц

$$N_H = N(4p^4 + 3 \cdot 4p^3q + 2 \cdot 6p^2q^2 + 1 \cdot 4pq^3),$$

$$N_M = N(1 \cdot 4p^3q + 2 \cdot 6p^2q^2 + 3 \cdot 4pq^3 + 4q^4).$$

Соотношение субъединиц N и M, пошедших на образование молекул ЛДГ,

$$(4.167)$$

$$\frac{N_H}{N_M} = \frac{4NP(p^3 + 3p^2q + 3pq^2 + q^3)}{4Nq(p^3 + 3p^2q + 3pq^2 + q^3)} = \frac{P(p+q)^3}{q(p+q)^3} = \frac{p}{q}.$$

Таким образом, исходное соотношение концентраций $[H]/[M]$, равное отношению p/q , сохраняется в течение всего времени образования молекул ЛДГ, а их спектр (соотношение концентраций изоферментов) также будет оставаться неизменным.

Полученная закономерность формирования спектра ЛДГ нашла подтверждение в опытах *in vitro*. Нет оснований отвергать применимость этой закономерности к условиям внутри клетки. Действительно, если скорости образования субъединиц Н и М равны $v_{S,H}$ и $v_{S,M}$, а скорости деградации их пропорциональны концентрациям $[H]$ и $[M]$ с одинаковым коэффициентом пропорциональности k_d , то

$$\frac{v_{d,H}}{v_{d,M}} = \frac{k_d[H]}{k_d[M]} = \frac{[H]}{[M]}. \quad (4.168)$$

Поскольку в установившемся режиме $v_{S,H} = v_{d,H}$ и $v_{S,M} = v_{d,M}$, то

$$v_{S,H}/v_{S,M} = [H]/[M]. \quad (4.169)$$

Таким образом, зная отношение концентраций $[H]/[M]$, можно сделать заключение о соотношении активностей генов, ответственных за синтез субъединиц Н и М ($v_{S,H}/v_{S,M}$), то есть решить обратную задачу.

Чтобы найти отношение $[H]/[M]$, не обязательно производить диссоциацию фермента ЛДГ, можно вычислить его исходя из изоферментного спектра. Последний получают путём электрофоретического разделения изоферментов, окрашивания и последующего денситометрирования зон, соответствующих отдельным изоферментам. Для определения значений p и q необходимо иметь два уравнения. Изоферментный спектр несёт избыточную информацию по этому вопросу. Можно, например, взять отношение оптических плотностей (данных денситограммы) E любых двух изофермен-

тов, которое эквивалентно отношению теоретически рассчитанных значений концентраций

$$1) \frac{\text{ЛДГ-2}}{\text{ЛДГ-3}} = \frac{4p^3q}{6p^2q^2} = \frac{E_2}{E_3}, \quad (4.170)$$

$$2) p + q = 1.$$

Решение этой системы позволяет установить формулы для вычисления отношения $p/q = [N]/[M]$

$$p = \frac{3(E_2/E_3)}{2 + 3(E_2/E_3)}; \quad q = \frac{2}{2 + 3(E_2/E_3)};$$

$$p/q = \frac{3}{2} (E_2/E_3). \quad (4.171)$$

Избыточность информации, содержащейся в изоферментном спектре, позволяет с помощью математической модели решать и более сложные задачи. Если смешать два раствора ЛДГ, имеющие разный изоферментный спектр, то распределение изоферментов в смеси не будет соответствовать биномиальному. Предположим, что доля молекул ЛДГ первого раствора в смеси равна A_1 , второго — A_2 . Для первого раствора доля субъединиц N равна p_1 , для второго — p_2 , соответственно для субъединиц M эти доли составляют $q_1 = 1 - p_1$ и $q_2 = 1 - p_2$. Тогда легко можно определить изоферментный спектр смеси

$$A_1(p_1^4 + 4p_1^3q_1 + 6p_1^2q_1^2 + 4p_1q_1^3 + q_1^4) + A_2(p_2^4 + 4p_2^3q_2 + 6p_2^2q_2^2 + 4p_2q_2^3 + q_2^4) = 1.$$

Отсюда доли изоферментов соответственно равны:
 ЛДГ-1 — $A_1p_1^4 + A_2p_2^4$; ЛДГ-2 — $4(A_1p_1^3q_1 + A_2p_2^3q_2)$
 и т.д.

Чтобы решить обратную задачу, то есть по

изоферментному спектру гомогената органа, содержащего два вида тканей, определить значения $P_1, P_2, Q_1, Q_2, A_1, A_2$, необходимо решить систему из 6 алгебраических уравнений. Для этого можно, например, взять 3 уравнения

$$\begin{aligned}
 1) \quad & \frac{A_1 p_1^4 + A_2 p_2^4}{4(A_1 p_1^3 q_1 + A_2 p_2^3 q_2)} = \frac{E_1}{E_2}, \\
 2) \quad & \frac{4(A_1 p_1^3 q_1 + A_2 p_2^3 q_2)}{6(A_1 p_1^2 q_1^2 + A_2 p_2^2 q_2^2)} = \frac{E_2}{E_3}, \\
 3) \quad & \frac{6(A_1 p_1^2 q_1^2 + A_2 p_2^2 q_2^2)}{4(A_1 p_1 q_1^3 + A_2 p_2 q_2^3)} = \frac{E_3}{E_4}.
 \end{aligned} \tag{4.172}$$

Учитывая, что

$$P_1 + q_1 = 1; P_2 + q_2 = 1; A_1 + A_2 = 1,$$

подставим в уравнения системы (4.172) значения $q_1 = 1 - P_1$; $q_2 = 1 - P_2$; $A_2 = 1 - A_1$. Остаётся решить систему трёх уравнений с тремя неизвестными P_1, P_2, A_1 . Зная значения $P_1, P_2, Q_1, Q_2, A_1, A_2$, можно сделать заключение о соотношении концентраций субъединиц Н и М, скоростей их синтеза и дегградации в каждой из этих тканей, определить изоферментные спектры ЛДГ в обеих тканях по отдельности.

§13. Избирательная элиминация повреждённых молекул ферментов цитоплазмы

В результате действия химических (свободные радикалы, ионы тяжёлых металлов и др.) и физических (радиация, УФЛ и др.) факторов в

клетках постоянно происходит процесс повреждения макромолекул, в том числе белковых. Чтобы исключить процесс непрерывного накопления в клетке повреждённых биомолекул, должен был возникнуть в процессе эволюции механизм их элиминирования — удаления из клетки. Однако простое выведение из клетки, а затем и из организма повреждённых молекул белка — процесс расточительный. Природа пошла по иному пути: с помощью гидролитических ферментов производится разборка белковых молекул до составляющих аминокислот, из которых система биосинтеза белка производит функционально полноценные молекулы взамен повреждённых. Поскольку процесс биосинтеза белка в отличие от гидролиза идёт с затратой энергии (4 макроэргических молекулы на I пептидную связь), механизм деградации должен быть экономичным, то есть элиминированию должны подлежать только молекулы, утратившие функциональную активность. Неизбирательное элиминирование, то есть гидролиз с определённой скоростью всех белков (повреждённых и неповреждённых, свободных и связанных с субстратом), может поддерживать концентрацию повреждённых молекул на определённом для каждого вида белка уровне. Однако этот процесс неэффективен, чрезвычайно расточителен для энергетики клетки. Естественно предположить, что процесс элиминирования белковых молекул — избирательный.

Учитывая, что большую часть белков составляют ферменты, можно предположить возможный механизм избирательного элиминирования молекул ферментов. В основу его функционирования положен известный факт повышения устойчивости молекул фермента по отношению к протеолизу при связывании их с субстратом, а также, вероятно, с молекулами ингибитора, прежде всего конкурентного.

Составим упрощенную вербальную модель избирательного элиминирования повреждённых молекул ферментов. В цитозоле активные молекулы

фермента E с суммарной концентрацией $[E_0]$ осуществляют каталитическое преобразование субстрата S в продукт. Концентрация субстрата $[S]$ в цитозоле, как и $[E_0]$, поддерживается на постоянном уровне. Повреждению подвергаются в одинаковой степени как молекулы, находящиеся в несвязанном с субстратом состоянии, так и входящие в ФСК. Под влиянием протеолитических ферментов E' происходит гидролиз молекул E , находящихся только в свободном состоянии, причём в равной степени расщепляются как повреждённые (E_{II}), так и неповреждённые (E) молекулы. Считаем, что повреждённые молекулы не способны связываться с субстратом, а если повреждение фермента произошло в составе ФСК, то превращение субстрата в продукт завершается, но в последующем эта молекула фермента с субстратом не реагируют. Таким образом, избирательность элиминирования обусловлена двумя обстоятельствами: во-первых, устойчивостью ФСК к протеолизу, во-вторых, способностью субстрата "узнавать" повреждённые молекулы фермента и не вступать с ними во взаимодействие. Последнее обстоятельство можно характеризовать и как утрату ферментом способности "узнавать" свой субстрат и соединяться с ним.

Составим математическую модель для случая, когда система находится в равновесном состоянии. Скорость повреждения молекул фермента

$$v_{II} = k_{II}[E_0], \quad (4.173)$$

где k_{II} - коэффициент скорости повреждения. Концентрация ФСК

$$[ES] = [E_0][S]/(K_M + [S]) = [E_0]K_{IF}$$

Поскольку $[E_0] = [ES] + [E]$, то концентрация активных молекул E , находящихся в несвязанном состоянии

$$[E] = [E_0] - [ES] = [E_0] (1 - \text{КИФ}).$$

Кинетика деградации белковых молекул под действием протеолитических ферментов сложная. Будем считать, что скорость деградации v_d прямо пропорциональна концентрациям не связанных с субстратом молекул фермента ($[E] + [E_{II}]$) и протеолитического фермента $[E']$

$$v_d = k_d [E'] ([E_{II}] + [E]) = k_d [E'] [E_{II}] + k_d [E'] [E_0] \cdot (1 - \text{КИФ}), \quad (4.174)$$

где k_d - коэффициент скорости деградации. Согласно (4.174) в цитоплазме параллельно с участием протеолитических ферментов протекают две реакции: деградация повреждённых молекул и неповреждённых. Первая реакция полезна, вторая - вредна. Поскольку в состоянии равновесия скорости образования повреждённых молекул и их деградации равны, то

$$k_{II} [E_0] = k_d [E'] [E_{II}]. \quad (4.175)$$

Скорость деградации сохраняется неизменной при разных соотношениях концентраций $[E']$ и $[E_{II}]$, необходимо лишь чтобы произведение $[E'] [E_{II}]$ было постоянным.

Поскольку в живой природе процессы протекают в соответствии с принципом оптимальности, максимальной экономии своих материальных и энергетических ресурсов, то скорость деградации неповреждённых молекул $k_d [E'] [E]$ должна быть минимальной, желательно близкой к нулю. Для этого необходимо, чтобы произведение $[E'] \cdot [E]$ было минимальным. Уменьшение $[E']$ вызывает соответствующее повышение $[E_{II}]$, а минимальное значение $[E]$ возможно при насыщающих концентрациях субстрата, когда КИФ близок к 1. В этом случае скорость синтеза молекул фермен-

та V_S будет минимальной и равной скорости деградации ($V_S = V_d$). С увеличением КИФ растёт степень избирательности действия протеолитических ферментов, которую можно выразить в виде отношения

$$\frac{k_d[E'] [E_{II}]}{k_d[E'] [E_{II}] + k_d[E'] [E]} = \frac{[E_{II}]}{[E_{II}] + [E]}. \quad (4.176)$$

С увеличением КИФ уменьшается $[E]$, с уменьшением $[E']$ — растёт $[E_{II}]$, в результате увеличивается $[E_{II}]/([E_{II}] + [E])$. Таким образом, повышенная концентрация функционально неактивных молекул E_{II} , в определённой мере "загромождающих" цитозоль, в конечном счёте ведёт к положительному результату — эквивалентному понижению концентрации протеолитических ферментов и уменьшению бесполезных трат фермента E .

В научной литературе иногда встречаются высказывания о том, что концентрация субстратов (метаболитов) в клетке соизмерима с соответствующими значениями K_M . Однако вряд ли при этом учитывался эффект компартиментализации: в расчёте на весь объём клетки это, может быть, и верно, но с учётом того, что большинство метаболитов сосредоточено в малых объёмах своих компартиментов, приходим к противоположному выводу. В условиях клетки многие ферментативные реакции, по-видимому, протекают при насыщающих концентрациях субстратов. Это повышает эффективность работы фермента, снижает потери от деградации, облегчает регуляцию скорости реакции, так как делает её зависимой лишь от активности фермента (создаётся, своего рода субстратный гомеостаз), да и клеточный объём при высоких концентрациях субстрата не перегружен, ведь молекулы метаболитов обычно не-

лики по размеру. Компартиментализация не только способствует ускорению и упорядочению ферментативных реакций, но и сокращает "непроизводительные" траты молекул ферментов.

Повышенные концентрации повреждённых молекул ферментов E_{II} оказывают своего рода защитный эффект не только по отношению к своему ферменту, но и по отношению к протеолитическим ферментам. При высоких концентрациях E_{II} большая часть молекул протеолитических ферментов связана с субстратом (E_{II}, E) , благодаря чему защищена от самопереваривания, гидролитического расщепления своими же ферментами. Этот процесс автоматически настраивает протеолитическую систему на работу при низких концентрациях E' и высоких концентрациях E_{II} , когда молекулы протеаз в максимальной степени защищены субстратом от самопереваривания. В этих условиях и скорость повреждения самих протеолитических ферментов химическими и физическими факторами минимальна, так как минимальна концентрация E' . И здесь налицо экономия материальных и энергетических ресурсов клетки.

В рассмотренном примере избирательность элиминации молекул E достигается не за счёт способности протеолитических ферментов отличать повреждённую молекулу E_{II} от неповреждённой, а чисто кинетическим путём, благодаря неспособности повреждённой молекулы фермента взаимодействовать с субстратом. Существуют и другие механизмы очищения клетки от повреждённых молекул и надмолекулярных структур, причём, как правило, при этом происходит взаимодействие объектов одинакового уровня организации: молекула гидролизует молекулу, субклеточная структура (лизосома) осуществляет аутолиз внутриклеточных структур, равно как клетка (макрофаг) поглощает клетку, хищник пожирает

жертву. Для всех этих случаев могут быть созданы свои вербальные и математические модели.

§14. Основные понятия теории надёжности

Надёжность систем, равно как их регулируемость, о которой говорилось выше, и информационное содержание, о котором будет сказано позднее, относятся к свойствам, изучаемым кибернетикой.

Теория надёжности со своими понятиями и математическим аппаратом сформировалась как прикладная наука, призванная обеспечить прежде всего потребности техники. Было обнаружено, что с повышением сложности технического устройства надёжность, как правило, снижается, и чтобы поддерживать её на достаточном уровне, приходится применять различные приёмы. Биологические объекты неизмеримо сложнее любых технических устройств, поэтому, естественно, представляет интерес познание тех механизмов, которые обеспечивают высокую надёжность живого. Этими вопросами достаточно широко стали заниматься в последние десятилетия, при этом было выявлено, что наряду со способами, аналогичными тем, которые применяются в технике, надёжность биологических объектов обеспечивается и своими, присущими только живому, механизмами. Основополагающей в этом вопросе была работа одного из самых блестящих и самых универсальных умов нашего столетия Джона фон Неймана "Вероятностная логика и синтез надёжных организмов из ненадёжных компонентов" (1956 г.), которая открыла новое направление в кибернетике. Он определил биологические объекты как архинадёжные системы, построенные из архинадёжных элементов и компонент, и указал пути построения сколь угодно надёжных систем из ненадёжных элементов посредством введения структурной избыточности.

Поскольку теория надёжности создавалась

для решения инженерных задач, то и основные понятия её сформулированы преимущественно с использованием технических терминов. Специфика биологических систем придаёт этим понятиям несколько иное звучание. Попытаемся адаптировать технические понятия теории надёжности к потребностям биологии.

Под надёжностью в технике понимают свойство объекта сохранять во времени в установленных пределах все параметры, обеспечивающие выполнение требуемых функций в заданных условиях эксплуатации. В данной формулировке с очевидностью прослеживаются особенности технических устройств как продуктов человеческой деятельности. При их создании человек чётко задаёт функции, которые должно выполнять техническое устройство, оговаривает условия, в которых предполагается его эксплуатировать, рассчитывает значения параметров, необходимых для выполнения заданных функций. Функцией биологических объектов является участие в биосферном кругообороте, условиями эксплуатации — условия среды обитания, а параметрами, которые должны находиться в установленных природой пределах, обеспечивающих выполнение данной функции, — численность популяции, плодовитость, выживаемость и другие. Исходя из приведённого сравнения, можно сделать вывод, что синонимом надёжности применительно к биологическим объектам является слово жизнестойкость. Сюда, по-видимому, нужно отнести свойство живых объектов разных уровней организации проявлять биологическую активность в благоприятных условиях и сохранять её в неблагоприятных.

Однако даже при самой высокой жизнестойкости биологические объекты не могут неограниченное время находиться в жизнеспособном (синоним работоспособности) состоянии. Под действием различных факторов происходит повреждение объектов, и они частично или полностью теряют жизнеспособность, переходят из неповреж-

дённного состояния в повреждённое. Само событие, заключающееся в частичной или полной потере жизнеспособности, называется отказом.

Причины отказов делятся на случайные и систематические. Случайные причины — это заранее непредсказуемые явления, вызывающие с некоторой вероятностью отказы лишь у части биологических объектов. Систематические причины — это закономерные явления, вызывающие постепенное накопление повреждений у всех биологических объектов данного класса (уровня). В соответствии с этими причинами отказы как по развитию во времени, так и по проявлению, подразделяются на внезапные и постепенные.

Различают ряд свойств биологических объектов, обуславливающих их надёжность. Это — безотказность, долговечность, ремонтируемость и сохраняемость. Безотказность — свойство сохранять жизнеспособность в течение заданного времени. Долговечность — свойство биологического объекта длительно сохранять жизнеспособность до предельного состояния, характеризующегося невозможностью дальнейшего выполнения объектом своих функций не только в полном, но и в частичном объёме. Ремонтируемость (синоним ремонтпригодности) — способность биологического объекта обнаруживать повреждения, вызывающие отказы, и устранять их. Сохраняемость — свойство биологического объекта сохранять значение показателя безотказности, долговечности и ремонтируемости после пребывания в условиях, несовместимых с жизнедеятельностью (например, после спячки, анабиоза и т.д.).

Не останавливаясь специально на показателях безотказности, долговечности, ремонтируемости и сохраняемости, о которых при необходимости можно прочесть в пособиях по надёжности, рассмотрим кинетику повреждаемости объектов. Она базируется на понятиях и формулах теории вероятностей.

Если в начале наблюдения имелось N жизне-

способных биологических объектов, а через время функционирования t осталось N_p , то число отказов $n = N - N_p$. Считая жизнестойкость всех объектов одинаковой, сделаем вывод, что вероятность безотказного функционирования каждого объекта за время t при достаточно большом N

$$P(t) = \frac{N_p}{N} = \frac{N - n}{N} = 1 - \frac{n}{N}. \quad (4.177)$$

Рассматриваемую ситуацию можно уподобить модельному опыту с шарами. Если в урне находятся N шаров, из них N_p — белого цвета и $N - N_p$ — черного, то вероятность извлечения белого шара, которой соответствует вероятность безотказной работы конкретного биологического объекта, его надёжность, равна отношению N_p/N . Степень надёжности выражается в единицах вероятности, то есть она является безразмерной величиной, способной принимать значения от 0 до 1 (или от 0 до 100%).

Вероятность отказов представляет собой относительное число отказов

$$Q(t) = n/N. \quad (4.178)$$

Безотказное функционирование и отказ — события взаимно противоположные (альтернативные), поэтому

$$P(t) + Q(t) = 1. \quad (4.179)$$

Значения $P(t)$ и $Q(t)$ зависят от времени: при $t=0$ имеем $P(t)=1$, $Q(t)=0$; при $t=\infty$ имеем $P(t)=0$, $Q(t)=1$. Распределение отказов во времени характеризуют с помощью функции плотности распределения $f(t)$. Если испытания проводятся с ограниченным числом объектов N , то

$$f(t) = \frac{\Delta n}{N \Delta t} = \frac{\Delta Q(t)}{\Delta t} \quad (4.180)$$

(статистическая оценочная трактовка); если же N большое ($N \rightarrow \infty$), то в вероятностной трак-

товке

$$f(t) = \frac{dn}{Ndt} = \frac{dQ(t)}{dt} \quad (4.181)$$

Значения Δn и $\Delta Q(t)$ равны приращениям числа отказавших объектов и соответственно вероятности отказов за время Δt , N - число жизнеспособных объектов в начальный момент времени. Из (4.181) следует, что

$$\int_0^{\infty} f(t) dt = \frac{1}{N} \int_0^N dn = 1, \quad (4.182)$$

то есть площадь под кривой функции плотности распределения равна значению полной вероятности (единице).

Вероятность отказов за время функционирования t

$$Q(t) = \int_0^t f(t) dt, \quad (4.183)$$

вероятность безотказной работы

$$P(t) = 1 - Q(t) = 1 - \int_0^t f(t) dt. \quad (4.184)$$

Поскольку при $t = \infty$

$$Q(t) = \int_0^{\infty} f(t) dt = 1, \quad (4.185)$$

то

$$P(t) = 1 - Q(t) = \int_0^{\infty} f(t) dt - \int_0^t f(t) dt = \int_t^{\infty} f(t) dt. \quad (4.186)$$

Относительная скорость возникновения отказов, которая называется интенсивностью отказов $\lambda(t)$, вычисляется по формуле

$$\lambda(t) = \Delta n / N_p \Delta t, \quad (4.187)$$

при $n \rightarrow \infty$

$$\lambda(t) = dn / N_p dt. \quad (4.188)$$

Поделив (4.181) на (4.188), получим

$$f(t)/\lambda(t) = N_p / N = P(t), \text{ или} \quad (4.189)$$

$$\lambda(t) = f(t)/P(t). \quad (4.190)$$

Из (4.181) следует, что

$$f(t) = \frac{dQ(t)}{dt} = \frac{d\{1-P(t)\}}{dt} = - \frac{dP(t)}{dt}. \quad (4.191)$$

Подставим это значение $f(t)$ в (4.190), разделим переменные

$$\frac{dP(t)}{P(t)} = -\lambda(t)dt \quad (4.192)$$

и произведём интегрирование

$$\ln P(t) = - \int_0^t \lambda(t)dt. \quad (4.193)$$

В экспоненциальной форме

$$P(t) = e^{- \int_0^t \lambda(t)dt}. \quad (4.194)$$

Если интенсивность отказов не изменяется во времени, то есть $\lambda(t) = \lambda = \text{const}$, то вероятность безотказного функционирования объекта

$$P(t) = e^{-\lambda t}. \quad (4.195)$$

Надёжность функционирования объекта в интервале времени $\Delta t = t_2 - t_1$

$$P(\Delta t) = e^{- \int_{t_1}^{t_2} \lambda(t)dt} = e^{- \left(\int_0^{t_2} \lambda(t)dt - \int_0^{t_1} \lambda(t)dt \right)} =$$

$$= e^{-\int_0^{t_2} \lambda(t) dt} / e^{-\int_0^{t_1} \lambda(t) dt} = P(t_2)/P(t_1). \quad (4.196)$$

При $\lambda(t) = \lambda = \text{const}$

$$P(\Delta t) = e^{-\lambda \int_{t_1}^{t_2} dt} = e^{-\lambda(t_2 - t_1)} = e^{-\lambda \Delta t}, \quad (4.197)$$

то есть вероятность безотказного функционирования зависит лишь от продолжительности промежутка времени Δt и не зависит от календарного времени t . Пользуясь известной в математике формулой разложения

$$e^x = 1 + \frac{x}{1!} + \frac{x^2}{2!} + \frac{x^3}{3!} + \dots \quad (4.198)$$

запишем (4.195) в виде (4.199)

$$P(t) = e^{-\lambda t} = 1 - \lambda t + \frac{(\lambda t)^2}{2} - \frac{(\lambda t)^3}{6} + \dots$$

При малых значениях λt

$$P(t) \approx 1 - \lambda t \quad (4.200)$$

$$P(\Delta t) \approx 1 - \lambda \Delta t. \quad (4.201)$$

Величина $\lambda(t)$ зависит как от интенсивности действия повреждающих факторов, так и от состояния объекта. Если при постоянной интенсивности действия повреждающих факторов величина $\lambda(t)$ не изменяется, то это свидетельствует о неизменности состояния объекта. Однако, постоянству $\lambda(t)$ соответствует и другая ситуация. Если повреждающее воздействие носит предельно выраженный экстремальный характер, то есть оно вызывает отказ при любом состоянии объекта, то постоянство величины $\lambda(t)$ при неизменной интенсивности действия экстремального

фактора создает ложное представление о неизменности состояния объекта. Например, при инфекционном заболевании вероятность выживания человека зависит от его возраста и физиологического состояния, а при авиационной катастрофе гибель людей не зависит ни от их возраста, ни от физиологического состояния.

Следующим после $P(t)$ и $\lambda(t)$ показателем безотказного функционирования невосстанавливаемого объекта является средняя наработка до отказа \bar{t} . Нетрудно показать, что она численно равна площади под кривой выживания объектов (рис. 4.32), делённой на исходное число объектов N . Аналитически операция вычисления \bar{t}

сводится к нахождению интеграла $\int_0^{\infty} N_p dt$, а величина

$$\bar{t} = \frac{\int_0^{\infty} N_p dt}{N} = \int_0^{\infty} \frac{N_p}{N} dt = \int_0^{\infty} P(t) dt = \int_0^{\infty} e^{-\int_0^t \lambda(t) dt} dt. \quad (4.202)$$

При постоянном значении $\lambda(t) = \lambda$

$$\bar{t} = \int_0^{\infty} e^{-\lambda t} dt = -\frac{1}{\lambda} e^{-\lambda t} \Big|_0^{\infty} = 1/\lambda. \quad (4.203)$$

В этом случае средняя наработка до отказа (средняя продолжительность жизни объекта-СДЖ) обратно пропорциональна интенсивности повреждающего действия фактора.

Надёжность функционирования сложной системы $P_c(t)$ зависит от надёжности функционирования составляющих её элементов. Если отказ любого элемента вызывает отказ всей системы, как, например, в случае с последовательно работающими элементами, то вероятность функционирования системы равна произведению вероятности функционирования всех элементов (вероят-

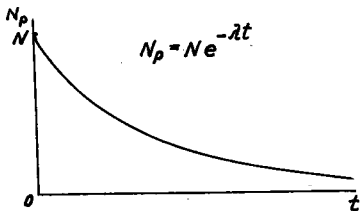


Рис.4.32. Кривая выживания объекта

ности совместных событий перемножаются)

$$P_o(t) = P_1(t)P_2(t)P_3(t) \dots P_n(t). \quad (4.204)$$

С увеличением числа элементов надёжность такой системы снижается. Подставляя в (4.204) значения $P(t)$ из (4.194) и (4.195), получим соответственно

$$P_o(t) = e^{-\left\{ \int_0^t \lambda_1(t) dt + \int_0^t \lambda_2(t) dt + \int_0^t \lambda_3(t) dt + \dots \right\}}$$

$$= e^{-\sum \int_0^t \lambda_i(t) dt} \quad (4.205)$$

$$P_o(t) = e^{-(\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3 + \dots)t} = e^{-t \sum \lambda_i}$$

Если $\lambda_1(t) = \lambda_2(t) = \lambda_3(t) = \dots = \lambda_n(t) = \lambda(t)$

и $\lambda_1 = \lambda_2 = \lambda_3 = \dots = \lambda_n = \lambda$, то

$$P_o(t) = e^{-n \int_0^t \lambda(t) dt} \quad (4.206)$$

$$P_o(t) = e^{-n\lambda t} \quad (4.207)$$

Сложная система может содержать параллельно работающие элементы, выполняющие одинаковые функции. Отказ такого элемента не приводит к отказу всей системы, так как функция отказавшего элемента будет частично или полностью компенсирована элементами, параллельно работающими с ним над выполнением данной функции. Отказ системы произойдёт лишь при отказе всех элементов, выполняющих одну из функций. Вероятность такого события равна произведению элементарных событий (вероятности совместных событий перемножаются)

$$Q_c(t) = Q_1(t)Q_2(t)Q_3(t)\dots Q_n(t). \quad (4.208)$$

Надёжность такой системы (4.209)

$$P_c(t) = 1 - Q_c(t) = 1 - Q_1(t)Q_2(t)Q_3(t)\dots Q_n(t).$$

Поскольку $Q(t) < 1$, то перемножение вероятностей $Q(t)$ ведёт к уменьшению произведения, и тем большому, чем больше число параллельных элементов. В итоге надёжность системы повышается. На этом свойстве параллельно работающих элементов увеличивать надёжность систем основано широко распространённое в технике и живой природе структурное резервирование. Реальные системы, особенно биологические, являются комбинированными, они включают как последовательно, так параллельно функционирующие элементы. Для расчёта надёжности таких систем необходимо составить схемы, отражающие характер взаимодействия элементов, и затем применить к ним приведенные выше формулы. В качестве примера на рис. 4.33 представлены некоторые варианты таких схем. Так, для случая, соответствующего рис. 4.33б, (4.210)

$$P_c(t) = P_1(t)\{1 - (1 - P_2(t))(1 - P_3(t))\}P_4(t).$$

Важным механизмом повышения надёжности систем является репарация повреждений, позволяющая вернуть жизнеспособность повреждённым элементам. Сочетание резервирования с репарированием повреждений обеспечивает чрезвычайно высокую надёжность даже очень сложным системам.

§15. Надёжность клеток и внутриклеточных структур

Надёжность функционирования биологической системы (её жизнестойкость) зависит от интенсивности действия повреждающих факторов,эф-

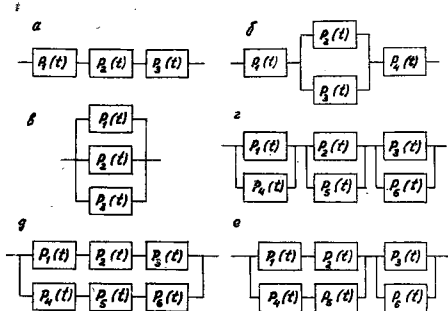


Рис.4.33. Варианты схем для расчёта надёжности функционирования сложных систем

фективности работы противодействующих им систем (включая репарацию), а также от надёжности составляющих систему элементов в отдельности и характера взаимодействия их в составе системы. Биологические системы обладают иерархичностью: в сложную систему "вложены", как матрёшки, более простые системы, последние состоят из ещё более простых и т.д. Поэтому следует помнить, что когда при анализе надёжности сложной системы говорят об элементах, её составляющих, то речь идёт о подсистемах — системах более низкого порядка, чем анализируемая. Термин элемент применяется для краткости и во избежание путаницы. По отношению к клетке в разряд элементов попадают органоиды и биомолекулы.

Повреждающими факторами, в конечном счёте способными привести к отказу в функционировании клетки, являются температурные воздействия, излучения различной природы, свободные радикалы, некоторые высокоактивные метаболиты, ионы тяжёлых металлов, цитотоксины, вирусы и т.д. В клетке им противостоят протекторы, химически связывающие вредные вещества, а также ферменты и ферментные системы, обезвреживающие их. Если повреждение всё-таки произошло, то системы репарации во многих случаях могут устранить его. В случае невозможности репарации повреждённый элемент подвергается разборке, неиспользуемые клеткой фрагменты удаляются из неё, а место этого элемента занимает новый, вновь синтезированный.

К наиболее низкому уровню биологической организации относятся биомолекулы, в частности молекулы ферментов. Нормальное функционирование молекулы фермента зависит прежде всего от неизменности его первичной структуры. Однако не любое структурное повреждение ведёт к изменению активности фермента и специфичности его действия. Кроме того, повреждение активного центра может привести не к полной потере каталитической активности, а лишь к частичной.

Молекулы фермента обладают ранее отмеченным свойством сохраняемости: если их обезвоживать (лиофилизировать), то молекулы могут длительное время находиться в таком состоянии и после растворения в воде вновь проявлять свою каталитическую активность. Высокая надёжность выполнения каталитических функций обеспечивается, прежде всего, многократным резервированием. Вероятность одновременного отказа всех молекул данного фермента в нормальных условиях столь ничтожна, что это событие практически невозможно. Действительно, если $P(t)$ - вероятность работы одной молекулы, то вероятность отказа всей совокупности из n молекул

$$Q_c(t) = (1 - P(t))^n, \quad (4.2II)$$

где $1 - P(t) < 1$, n - как правило, очень большое число. Наряду с этим постоянным резервированием функционирует и резервирование замещением, когда место отказавшей молекулы занимает полноценная, вновь синтезированная. Таким образом, использование большого количества одинаковых структурных элементов для выполнения одной функции позволяет не только плавно регулировать её интенсивность, но и делает практически абсолютно надёжной данную ферментную систему. Однако это возможно при надёжном функционировании системы, обеспечивающей резервирование замещением, то есть системы биосинтеза белка. Она достаточно сложна и работает с резервированием. Ошибки в трансляции генетической информации, при переводе нуклеиновокислотного кода в аминокислотную последовательность, могут привести к синтезу функционально неактивных молекул. Известно, что около 15% всех синтезированных белков содержат неправильные последовательности аминокислот. Появление ошибки в первичной структуре полипептида возможно, как минимум, в двух операциях: в процессе присоединения аминокислоты к тРНК и при последующем присоединении комплекса из аминокислоты

и тРНК к кодону мРНК. Эти случаи соответствуют отказу в работе белоксинтезирующей системы. Если вероятность отказа при присоединении одной аминокислоты к цепи равна $Q(I)$, то соответственно вероятность безотказной работы системы $P(I)=1-Q(I)$. Нарработку в этом случае удобнее выразить не во времени, а в количестве присоединённых остатков аминокислот (хотя можно было бы выразить её и во времени, учитывая, что синтез пептида из 100 аминокислот занимает примерно 2 минуты, и на одну пептидную связь приходится приблизительно 1 секунда). Трансляция заключается в последовательном присоединении аминокислот, поэтому вероятность бездефектного синтеза пептида, состоящего из n аминокислотных остатков,

$$P(n)=P(I)^n. \quad (4.212)$$

Таким образом, чем длиннее полипептидная цепь, тем меньше вероятность бездефектного (правильного) синтеза молекулы, тем больше доля дефектных молекул среди всей совокупности синтезированных. Если принять среднюю длину полипептидной цепи $n=200$, то при отмеченном выше 15%-м выходе дефектных молекул

$$P(200)=P(I)^{200}=0,85.$$

Отсюда вероятность безотказной работы белоксинтезирующей системы в расчёте на присоединение одного аминокислотного остатка

$$P(I) = \sqrt[200]{0,85} = 0,9992,$$

а вероятность отказа $Q(I)=0,0008$, то есть на 9992 правильно присоединённых аминокислотных остатка приходится 8 случаев неправильного присоединения. Увеличение числа отказов с 8 до 16, то есть уменьшение безотказной работы в расчёте на присоединение одного остатка с 0,9992 до 0,9984, всего на 0,08%, приводит к возрастанию числа белковых молекул с изменённой аминокислотной последовательностью с 15,0% до

27,4%; в этом случае более четверти синтезированных молекул белка будут нести структурный дефект. Белковые молекулы могут иметь одну, две, три и более замен аминокислот. Найти вероятность всех возможных исходов позволяет известная уже формула бинома Ньютона

(4.213)

$$(P(1) + Q(1))^n = P(1)^n + nP(1)^{n-1}Q(1) + \dots + C_n^m P(1)^{n-m}Q(1)^m + \dots + nP(1)Q(1)^{n-1} + Q(1)^n,$$

где n — число аминокислотных остатков в молекуле белка; m — число ошибочных замен аминокислотных остатков при биосинтезе белковой молекулы. Эта формула, в частности, позволяет установить вероятность синтеза белковых молекул лишь с одной аминокислотной заменой

$$P_{200}^1 = C_{200}^1 P(1)^{200-1} Q(1)^1 =$$

$$200 \cdot 0,9992^{199} \cdot 0,0008^1 = 0,13644,$$

то есть из 15,00% дефектных молекул большая часть (13,64%) приходится на молекулы с заменой одного аминокислотного остатка. Две замены происходят с вероятностью

$$P_{200}^2 = C_{200}^2 P(1)^{200-2} Q(1)^2 = \frac{200 \cdot 199}{1 \cdot 2} \cdot 0,9992^{198} \cdot 0,0008^2 = 0,01087,$$

то есть 1,09%. На долю всех молекул с большим числом замен приходятся лишь доли процента. В частности, вероятность синтеза молекулы с заменой всех аминокислот из 200 возможных

$$P_{200}^{200} = Q(1)^{200} = 0,0008^{200} \approx 4,15 \cdot 10^{-720}.$$

Замена аминокислотного остатка при синтезе белка — событие редкое ($P(1) \gg Q(1)$), его обычно описывают с помощью формулы распределения

Пуассона, которое является частным случаем биномиального распределения. В формулу Пуассона

$$P_n^m = \frac{a^m}{m!} e^{-a} \quad (4.214)$$

входит величина $a=Q(I)n$. Так, для случая с заменой одного остатка ($m=1$) в молекуле с 200 аминокислотными остатками

$$P_{200}^1 = \frac{(0.0008 \cdot 200)^1}{1} e^{-0.0008 \cdot 200} = 0,13634,$$

с заменой двух аминокислотных остатков

$$P_{200}^2 = \frac{(0,0008 \cdot 200)^2}{1 \cdot 2} e^{-0,0008 \cdot 200} = 0,010907.$$

Эти данные достаточно точно сходятся с результатами, полученными при использовании формулы бинома Ньютона.

Вычислим для рассматриваемого случая интенсивность отказов λ . Из (4.192) следует, что

$$\lambda(t) = - \frac{dP(t)}{P(t)dt}. \quad (4.215)$$

Считая t прямо пропорциональным величине n и учитывая, что вероятность безотказного функционирования белоксинтезирующей системы

$$P(n) = P(1)^n, \quad (4.216)$$

найдем выражение для интенсивности отказов

$$\lambda(n) = - \frac{1}{P(1)^n} \cdot \frac{d(P(1)^n)}{dn} = -\ln P(1). \quad (4.217)$$

Таким образом, интенсивность отказов является величиной постоянной; для рассматриваемого случая $\lambda = -\ln 0,9992 = 0,0008$. Поскольку присоединение к растущей полипептидной цепи одного аминокислотного остатка происходит приблизительно за 1 секунду, можно считать, что

полученное значение $\lambda \approx 0,0008 \text{ с}^{-1}$ в расчёте

на одну работающую рибосому.

Зависимость вероятности безотказного функционирования белоксинтезирующей системы (доля бездефектных молекул в общем числе синтезированных) в соответствии с (4.195)

$$P(n) = e^{-\lambda n} = e^{-0,0008n} \quad (4.218)$$

Для $n = 200$

$$P(200) = e^{-0,0008 \cdot 200} \approx 0,85, \text{ то есть } 85\%.$$

Формулы (4.195) и (4.212) дают одинаковый результат. С увеличением длины полипептидной цепи растёт вероятность синтеза молекулы с изменённой аминокислотной последовательностью. Так, для $n=400$ имеем $P(400)=0,726$, а при $n=800$ имеем $P(800)=0,524$. Таким образом, увеличение длины цепи в 4 раза (по сравнению с $n=200$) приводит к синтезу почти половины молекул с изменённой аминокислотной последовательностью от общего их числа. Любопытно, что увеличение $Q(I)$ в 2 раза (с 0,0008 до 0,0016) при $n=200$ даёт такой же выход изменённых молекул, как и в случае увеличения длины цепи в 2 раза ($n=400$) при неизменном значении $Q(I)=0,0008$. В обоих случаях надёжность системы равна 0,726, а доля изменённых молекул соответственно 0,274, или 27,4%.

Возрастание доли изменённых молекул белка с увеличением длины синтезируемой цепи, возможно, явилось одной из причин, ограничивающих эту длину. Так, если бы молекула ЛДГ, длина субъединицы которой ориентировочно равна 200 аминокислотным остаткам, синтезировалась как единое целое, то приблизительно половина молекул оказалась бы с изменённой аминокислотной последовательностью. Конечно, если все субъединицы — нормальные (85%) и изменённые (15%) — будут случайным образом между собой взаимодействовать, то молекулы ЛДГ, содержащие только неизменённые субъединицы, составят опять же

приблизительно половину ($0,85^4=0,52$). И это вне зависимости от спектрального состава ЛДГ, в соответствии с биномиальным распределением $(p + q)^4 = p^4 + 4p^3q + 6p^2q^2 + 4pq^3 + q^4$,

где $p=0,85$, $q=0,15$. Таким образом, если включение в молекулу ЛДГ хотя бы одной изменённой субъединицы полностью лишает её каталитической активности, укорочение в 4 раза гипотетической молекулы ЛДГ с $n=800$ эффекта в отношении надёжности не даёт, объединение 4 субъединиц в одну молекулу ЛДГ снижает долю нормальных молекул до 52%. Положительный эффект был бы в случае элиминации изменённых субъединиц до их включения в молекулу ЛДГ, при недопущении их до процесса объединения. Тогда доля неизменённых молекул ЛДГ сохранилась бы на 85%-м уровне. Конечно, не все структурные изменения субъединиц ведут к функциональным отказам, доля последних будет ниже рассчитанных значений, но это не повлияет на полученный вывод: наличие механизма элиминации функционально неполноценных субъединиц увеличило бы долю и число активных молекул ЛДГ. В соответствии с признаваемым многими учёными принципом экономии энергии и материи в живой природе, наличие такого механизма элиминации целесообразно, но нужно учитывать, во что обойдётся клетке "содержание" аппарата, обеспечивающего элиминацию, не превысят ли эти затраты предполагаемую экономию? Рассмотренный пример показывает, что математический анализ надёжности систем позволяет выявить альтернативный путь её повышения, направить экспериментальные исследования на проверку наличия или отсутствия такого альтернативного пути.

Дефектные молекулы белка появляются не только в процессе биосинтеза, их порождает действие повреждающих факторов на нормальные молекулы. Скорость образования повреждённых

молекул E_{II} прямо пропорциональна концентрации работоспособных молекул $[E]$

$$d[E_{II}]/dt = k_{II}[E] = -d[E]/dt. \quad (4.219)$$

Отношение скорости изменения концентрации повреждённых молекул к концентрации работоспособных молекул даёт интенсивность отказов $\lambda(t)$. Для рассматриваемого случая (4.219) она постоянна

$$\lambda(t) = \frac{d[E_{II}]}{[E]dt} = k_{II} = \lambda. \quad (4.220)$$

Вероятность безотказного функционирования нормальной белковой молекулы со временем убывает по экспоненциальному закону

$$P(t) = e^{-\lambda t} = e^{-k_{II} t} \quad (4.221)$$

и в пределе стремится к нулю.

Молекул мРНК в клетке меньше, чем транслируемых с них белковых молекул. Надёжное функционирование белоксинтезирующей системы, обеспечивающей сборку требуемого клеткой количества полипептидов, достигается поддержанием на соответствующем уровне концентрации всех участников процесса, в том числе рибосом, молекул мРНК, тРНК и т.д. Поскольку они подвергаются действию повреждающих факторов и выходят из строя, надёжность обеспечивается постоянным резервированием и замещением. Повреждённые молекулы и органеллы подвергаются деградации с участием соответствующих систем. Ошибки в содержании информации мРНК дорого обходятся клетке, если транслируемые с неё молекулы белка оказываются функционально неактивными. Постоянное обновление мРНК не позволяет накапливаться молекулам с искажённой информацией, однако вопрос об избирательном элиминировании мРНК остаётся открытым.

Первичная информация об аминокислотной по-

следовательности молекулы белка представлена в ядре клетки двумя аллельными генами, в отдельных случаях в хромосоме содержится несколько или много копий гена (амплификация). Таким образом, резервирование ДНК минимально, хотя она и является самым важным хранителем генетической информации. Потеря или искажение этой информации сделает бессмысленным все последующие механизмы надёжности в "иерархической матришке" ДНК - РНК - белок. Какие же механизмы компенсируют слабый резерв в виде аллельного гена, который может и не выполнять функцию резерва, если исходно сам является дефектным? В отличие от молекул белка и РНК, ДНК способна к репарации по частям. Для этого в ядре имеется специальная система репарации, осуществляющая нахождение повреждённого участка в цепи ДНК, его вырезание и удаление, восстановление удалённого участка путём комплементарного матричного синтеза по неповреждённому участку второй цепи и соединение концов вновь синтезированного участка с неповреждёнными частями репарируемой цепи. Это и есть своего рода резервирование замещением, когда после отказа гена (вследствие локального повреждения его) с помощью системы репарации он быстро восстанавливается. Клетка же от такого отказа не пострадает, даже при неработоспособном аллельном гене, так как период бездействия гена будет компенсирован тем, что в технике называют накопителем, а в клетке запасом ранее синтезированных на этом гене молекул мРНК и транслируемых с последних молекулами белка.

Если число оснований, повреждаемых в молекуле ДНК за время Δt , равно ΔN_{II} , то вероятность повреждения конкретного основания за это время $Q(I) = \Delta N_{II}/N$, где N - число оснований (нуклеотидов) в молекуле ДНК. Вероятность того, что за отрезок времени Δt , в течение которого осуществляется репарация (замена) дефектного

основания, произойдет повреждение противоположащего (комплементарного) основания, и генетическая информация этого элементарного участка молекулы ДНК будет утеряна, равна $Q(I)^2 = (\Delta N_{II}/N)^2$. Величина ΔN_{II} — мала, а N — велика (для хромосомы человека равна в среднем $10^7 - 10^8$), поэтому значение $Q(I)^2$ будет исчезающе мало. Следовательно, двухцепочное строение молекулы ДНК является не только основой механизма активного устранения повреждения, но и пассивным способом обеспечения надежного функционирования этого механизма за счет дублирования генетической информации.

Однако возможны случаи одновременного повреждения обеих цепей на определенном участке, например, под действием плотноионизирующей радиации. В этом случае часть информации гена будет безвозвратно утеряна, так как репарация станет невозможной, произойдет отказ гена. Надежность по данному гену могла бы быть восстановлена путем амплификации его на второй хромосоме по имеющемуся там аллельному гену. Однако научные данные не подтверждают наличие такого механизма компенсации утерянной генетической информации. Вместе с тем существует механизм резервирования замещением, при котором происходит увеличение сразу всего набора хромосом. Оно может происходить в пределах одного ядра (соматическая полиплоидия) или путем образования двуядерных клеток. Такого рода явления встречаются во многих клетках организма и тем чаще, тем больше возраст этого организма.

Ядра, как и хромосомы, представлены в клетке, обычно, небольшим числом экземпляров. Остальные компоненты клетки (рибосомы, лизосомы, митохондрии, пероксидазосомы) содержатся в больших количествах, так что постоянное резервирование наряду с постоянным образованием их

взамен отказавших обеспечивает высокую надёжность выполнения функций этими органоидами. Более того, органоиды клетки, будучи сложными образованиями, способны к репарации по частям, их полному отказу предшествует постепенное снижение функциональных возможностей. Для всех внутриклеточных образований большой интерес представляет механизм поиска повреждений и связанный с ним механизм избирательного элиминирования отказавших структур.

Механизмы восстановления надёжности функционирования субклеточных структур и клетки в целом достаточно действенны, но, по-видимому, абсолютной эффективностью не обладают. Следствием этого является старение клеток, сопровождающееся, например у животных, накоплением в цитоплазме липофусцина. Кроме того, при интенсивном действии повреждающих факторов системы надёжности не в состоянии обеспечить длительное функционирование клетки. И несмотря на это клеточные популяции в ряде случаев продолжают функционировать. Так, в Лос-Аламосе (США) было замечено, что вода, окружающая погружённый в неё атомный реактор, помутнела. Под микроскопом было обнаружено огромное число бактерий рода *Pseudomonas*, которые размножались, питаясь ионообменной смолой водяных фильтров в условиях облучения дозой 10 млн рентген за 8 часов. Чтобы понять, как удаётся популяции бактерий выжить при таком интенсивном воздействии повреждающего фактора, составим математическую модель. Если в определённом объёме воды, окружающей реактор, в начальный момент времени находилось N жизнеспособных бактерий, то скорость их вымирания

$$\left(\frac{dN}{dt}\right)_{\Pi} = -\epsilon N, \quad (4.222)$$

где ϵ - интенсивность отказов (удельная скорость отмирания), аналог величины λ . Скорость прироста численности популяции вследствие деления бактерий

$$\left(\frac{dN}{dt}\right)_p = \mu N, \quad (4.223)$$

где μ — удельная скорость роста. Величины ϵ и μ представляют собой относительные скорости убыли и прироста численности популяции. Скорость изменения численности популяции

$$\frac{dN}{dt} = \left(\frac{dN}{dt}\right)_p + \left(\frac{dN}{dt}\right)_\Pi = (\mu - \epsilon)N. \quad (4.224)$$

После интегрирования этого уравнения получим динамику численности популяции

$$N = N_0 e^{(\mu - \epsilon)t}. \quad (4.225)$$

Из уравнения (4.225) следует, что при $\mu > \epsilon$ популяция вымирать не будет. Таким образом, для выживания в условиях высокой интенсивности отказов необходимо, чтобы удельная скорость роста популяции была не ниже величины интенсивности отказов. Величина μ зависит от вида организма и условий его культивирования: при благоприятной температуре и оптимальном составе питательной среды она будет максимальной. По-видимому, в рассматриваемом случае было выдержано условие $\mu \geq \epsilon$.

Наряду с прямым противостоянием интенсивности повреждающих факторов и скорости размножения клеток популяции увеличению надёжности способствует ещё один, чисто биологический, процесс, часто стимулируемый самими повреждающими факторами. Прежде всего, происходит отбор в разнородной популяции с преимущественным сохранением клеток, обладающих повышенной стойкостью по отношению к вредному фактору и максимальной скоростью размножения. Отбор идёт под контролем самого вредоносного фактора. Кроме того, многие такие факторы вызывают мутации и, тем самым, разнообразят материал для отбора, хотя большинство мутаций являются летальными, то есть ведут к отказу. Высокая скорость деления способствует эффективному действию отбора, причём чем жёстче влияние фактора, тем эффек-

тивнее отбор, тем надёжнее отбираемые биологические системы.

Другим способом обеспечения выживаемости клеток в несовместимых с жизнедеятельностью условиях является минимизация обменных процессов, которая при высоких температурах достигается обезвоживанием клеток, а при низких — заполнением цитоплазмы веществами с криопротекторными свойствами. После прекращения действия неблагоприятных факторов в клетке вновь устанавливается нормальный состав компонентов, а вместе с ним и нормальная жизнедеятельность. Таким образом, известное для технических устройств свойство сохраняемости обеспечивает надёжность и биологических объектов.

Ранее было сказано, что механизмы, обеспечивающие надёжность функционирования клетки, не являются абсолютными, свидетельством чему, в частности, является известный факт накопления в цитоплазме биологически инертных образований, "шлаков", снижающих надёжность функционирования клетки и в конечном счёте приводящих её к гибели (отказу). Рассмотрим кинетику накопления "шлаков" в клетке. Скорость роста биомассы популяции свободноделящихся клеток

$$dM/dt = \mu M, \quad (4.226)$$

скорость накопления массы "шлаков" в этой биомассе

$$dm/dt = k_{III} M, \quad (4.227)$$

где M и m — соответственно значения биомассы и массы "шлаков", k_{III} — коэффициент скорости накопления "шлаков". Динамика накопления биомассы

$$M = M_0 e^{\mu t}, \quad (4.228)$$

динамика накопления "шлаков"

$$dm/dt = k_{III} M_0 e^{\mu t}, \quad (4.229)$$

откуда

$$m = m_0 + \frac{k_{III} M_0}{\mu} (e^{\mu t} - 1). \quad (4.230)$$

Доля массы "шлаков" по отношению к биомассе

$$\frac{m}{M} = \frac{k_{III}}{\mu} + \left(\frac{m_0}{M_0} - \frac{k_{III}}{\mu} \right) e^{-\mu t}. \quad (4.231)$$

Второе слагаемое в уравнении (4.231) со временем стремится к нулю, а отношение m/M — к величине k_{III}/μ . Если исходное соотношение $m_0/M_0 > k_{III}/\mu$, то происходит снижение доли "шлаков" по отношению к биомассе; если $m_0/M_0 < k_{III}/\mu$, то происходит повышение этой доли (см. рис. 4.34). Величина установившегося соотношения $m/M = k_{III}/\mu$, обратно пропорциональна надёжности клетки. При данной интенсивности действия повреждающих факторов, которые способствуют накоплению "шлаков" (k_{III}), величина m/M будет тем меньше, чем больше удельная скорость роста μ . Таким образом, надёжность функционирования клетки прямо пропорциональна скорости её роста.

Подводя итоги способам обеспечения надёжности функционирования клетки, можно отметить, что центральное место среди них занимают такие механизмы, в основе которых в конечном счёте лежит фундаментальный процесс жизнедеятельности — рост, увеличение числа функциональных элементов, от молекул до клеток.

§16. Информационные процессы в клетке

Термин информация, в последнее время широко употребляемый не только в науке, но и в повседневном общении людей, с наукой непосредственно не связанном, несёт интуитивно понятный смысл. Однако чёткое определение этого понятия, приемлемое для всех случаев, где людям приходится сталкиваться с информацией и инфор-

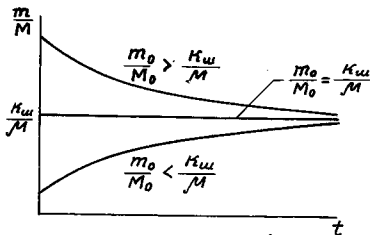


Рис.4.34. Динамика концентрации "шлаков" в клетках популяции с нелимитированным ростом

мационными процессами, по-видимому, в настоящее время отсутствует. Слово информация с латинского языка переводится как сведения о каких-либо явлениях (событиях, процессах, объектах и т. д.). Информацию, зафиксированную на каком-либо носителе, называют словом "данные". Понятие информации обычно предполагает наличие её источника и потребителя. Она может храниться, передаваться, обрабатываться, кодироваться, расшифровываться и т. д. К ней применимы понятия надёжности в широком смысле этого слова.

В клетке информация используется для воспроизведения структур всех уровней (от молекул до целой клетки), при регулировании внутриклеточных процессов и взаимодействии клетки с окружающей средой.

Рассмотрим информационное содержание процесса биосинтеза белковой молекулы. В процессе эволюции для её построения природа отобрала 20 различных аминокислот. Остаток каждой из них выполняет в составе белковой молекулы определённую функцию: глицин является своего рода "молекулярным суставом", обеспечивая гибкость цепи; цистеин, напротив, выполняет роль "связки" между различными частями цепи; гистидин присутствует в большинстве активных центров ферментов, придавая им каталитические свойства, и т. д. Однако для того, чтобы белковая молекула могла полноценно выполнять присущие ей биологические функции, она должна, прежде всего, иметь строго определённую первичную структуру, под которой понимается последовательность чередования аминокислотных остатков в цепи. Под влиянием многочисленных слабых взаимодействий между атомами белковая молекула при любом окружении принимает конформацию (пространственное строение), соответствующую минимуму свободной энергии. Конформация белковой молекулы для каждого растворителя детерминирована (предопределена) первичной структурой. Биологические свойства молекула может проявлять лишь в

растворах определённого состава и в определённом диапазоне температур, не способных нарушить благоприятную для выполнения функции конформацию.

Таким образом, вторичная, третичная и четвертичная структуры образуются самопроизвольно, информация для этого содержится в первичной структуре. При биосинтезе белковой молекулы, следовательно, требуется информация лишь о последовательности присоединения аминокислот к растущей цепи, о порядке чередования аминокислотных остатков в молекуле. Молекулярные механизмы биосинтеза белка должны обеспечить доставку к месту образования пептидной связи требуемой аминокислоты и образовать эту связь между двумя соседними аминокислотными остатками.

Для описания положения аминокислотного остатка в пространстве, занимаемом белковой молекулой, требуется не менее шести значений координат. Молекула белка линейная, не имеет разветвлений, как, например, молекула крахмала, поэтому положение аминокислотного остатка в цепи определяется лишь одной координатой. Для этого требуется минимум информации, и генетическая система как носитель информации является наиболее экономичной.

Рассчитаем, сколько различных видов белков N можно получить путём произвольного объединения аминокислотных остатков при участии всего набора аминокислот $M=20$. Белковая цепь имеет направленность, за начало условно принят N -конец (содержащий свободную аминогруппу), направление цепи — от N -конца к C -концу (содержащему свободную карбоксильную группу). Если осуществлять последовательный синтез цепи, то у неё возможны 20 разных начальных аминокислотных остатков. Поскольку к каждому из них можно присоединить по одному из 20 разных аминокислотных остатков, то разных дипептидов будет $N_2 = 20 \cdot 20 = 20^2 = 400$. К каждому дипептиду, в

свою очередь, можно присоединить по одному из 20 разных аминокислотных остатков, и число различных трипептидов будет $N_3 = 20 \cdot 20 \cdot 20 = 20^3 = 8000$, и т.д. Таким образом, для белковой молекулы, состоящей из n аминокислотных остатков, число различных вариантов их сочетаний

$$N_n = m^n. \quad (4.232)$$

Так, для $n=200$ $N_{200} = 20^{200} = 1,60694 \cdot 10^{260}$, а для $n=500$ $N_{500} = 20^{500} = 3,2734217 \cdot 10^{650}$

при $m=20$. Учитывая, что средняя молекулярная масса аминокислоты $\bar{M} = 136,8$ а.е.м. (см. Приложение ПБ-I), рассчитаем среднюю массу белковых молекул, состоящих из 200 и 500 аминокислотных остатков, по общей формуле

$$\bar{M}_n = n\bar{M} - (n-1) \cdot 18, \quad (4.233)$$

где $(n-1) \cdot 18$ - масса молекул воды, отщепившихся от аминокислот при синтезе белковой молекулы. Имеем

$$\bar{M}_{200} = 200 \cdot 136,8 - 199 \cdot 18 = 23\,778 \text{ а.е.м.}$$

$$\bar{M}_{500} = 500 \cdot 136,8 - 499 \cdot 18 = 59\,418 \text{ а.е.м.}$$

Одна грамм-молекула вещества, как известно, содержит количество молекул, равное числу Авогадро $N_A = 6,0221 \cdot 10^{23}$ моль⁻¹. Отсюда суммарная масса всех видов молекул, взятых в единичном

экземпляре, для белка, состоящего из 200 и 500 аминокислотных остатков, соответственно равна

$$m_{200} = (23778 / 6,0221 \cdot 10^{23}) \cdot 1,60694 \cdot 10^{260} \approx$$

$$\approx 6,345 \cdot 10^{240} \text{ г} = 6,345 \cdot 10^{234} \text{ т}$$

$$m_{500} = (59418 / 6,0221 \cdot 10^{23}) \cdot 3,2734217 \cdot 10^{650} \approx$$

$$\approx 32,298 \cdot 10^{630} \text{ г} = 3,2298 \cdot 10^{625} \text{ т.}$$

По сравнению с полученными значениями масса

наблюдаемой Вселенной (около 10^{50} т) представляется невидимой пылинкой. Суммарная масса этих полипептидов столь велика, что её в настоящее время просто не с чем сравнивать. Даже если бы масса всей Вселенной была представлена лишь различными вариантами полипептида с $n=200$, взятыми в одном экземпляре, и весь состав её изменялся за миллиардные доли секунды, то и тогда времени существования Вселенной не хватило бы, чтобы "проиграть" все возможные комбинации полипептидов, не говоря уж об их естественном отборе и возможности последующего тиражирования удачных вариантов молекул. В связи с этим возникает дилемма ретроспективного плана: либо природа не "проигрывала" все возможные варианты полипептидов и каким-то образом отобрала лучшие варианты лишь из очень ограниченной выборки, либо она нашла неизвестный нам механизм, позволивший косвенным путём установить лучшие варианты из всей потенциально возможной (генеральной) совокупности. В принципе, положительный ответ возможен как на первый, так и на второй вопросы, важно знать, как обстояло дело в действительности. Нас не удивляет неспособность природы реализовать в ограниченном числе детей у родительской пары не только наилучшие для условий проживания варианты генотипа, но и избегать просто летальные гены. С другой стороны, математическая модель (4.232), отражающая число возможных вариантов полипептидной молекулы, позволяет сделать предположение об одном из гипотетических механизмов отбора лучшего варианта из всей генеральной совокупности. Аминокислотные остатки, будучи наименьшими по размеру блоками белковой молекулы, оказывают непосредственное силовое воздействие лишь на ограниченное число расположенных вблизи других аминокислотных остатков. Возможно вначале происходит отбор среди небольших пепти-

дов, при этом параллельно отбирались и те 20 аминокислот из большого числа имеющихся в реакционном объёме. Предположим, что в такие блоки входили по 20 аминокислотных остатков, образующих всего несколько витков альфа-спирали. Тогда число вариантов таких блоков

$$N_{20} = 20^{20} = 1,04858 \cdot 10^{26}.$$

Средняя молекулярная масса такого блока

$$\bar{M}_{20} = 20 \cdot 136,8 - 19 \cdot 18 = 2394 \text{ а.е.м.}$$

Масса всех вариантов молекул, взятых в единичном экземпляре,

$$m_{20} = (2394 / 6,0221 \cdot 10^{23}) \cdot 1,04858 \cdot 10^{26} \approx 416,85 \text{ кг.}$$

Это небольшая масса, да и время для перебора относительно небольшого числа вариантов N_{20} даже при большом количестве экземпляров каждого варианта требуется не астрономическое, хватает его и на отбор. Далее из отобранных, наиболее пригодных для выполнения требуемых предбиологическими системами функций, вариантов блоков путём соединения их между собой пептидными связями, могли образовываться более крупные молекулы. Если, например, было отобрано 20 таких блоков, то число молекул, содержащих 400 аминокислотных остатков, также было равно $1,04858 \cdot 10^{26}$, а масса их всех оказалась в 20 раз больше суммарной массы блоков длиной 20 аминокислотных остатков, то есть $416,85 \cdot 20 = 8,337 \text{ т}$. Отобранные из всего разнообразия молекул ($n=200$) варианты во время действия отбора наилучшим образом выполняли "возложенные" на них функции. По мере изменения условий среды, а главное, вследствие происходящего параллельно с этим изменения биологической организации объектов, отобранные варианты переставали отвечать условиям оптимальности. Совмест-

ное действие дарвинской триады (изменчивости, наследственности, естественного отбора) разрушало блочную структуру, выполнявшую в процессе молекулярной эволюции роль строительных лесов, поэтому сейчас трудно найти даже реликты прошлых блоков, то есть фрагменты одинаковых повторов аминокислотных остатков в различных белковых молекулах.

Теория вероятностей позволяет путём выполнения монотонных математических операций, которые можно "поручить" ЭВМ, перебрать все возможные комбинации сочетаний аминокислотных последовательностей в белковой цепи заданной длины. Более того, она даёт возможность рассчитать вероятные доли, приходящиеся на молекулы различных видов. Операцию синтеза белковых молекул можно уподобить извлечению шаров из урны. В урне находятся шары 20 видов, они одинаковы по размерам, но несут различные надписи, соответствующие названиям аминокислот, например: Вал-валин, Гис-гистидин, Сер-серин, Гли-глицин и т.д. Отношение числа шаров, соответствующих каждой аминокислоте, к общему числу шаров, даёт вероятность извлечения данного шара при однократном испытании (извлечении). Если осуществить подряд n извлечений, возвращая после каждого извлечения шар в урну, то будет получена определённая последовательность чередования шаров. В моделируемом оригинале ей соответствует аминокислотная последовательность. Рассматриваемому процессу соответствует математическая модель, выраженная в форме полиномиального распределения

$$\begin{aligned}
 & (\text{Лиз} + \text{Сер} + \text{Гли} + \text{Вал} + \dots + \text{Цис})^n = \text{Лиз}^n + \text{Сер}^n + \text{Гли}^n + \\
 & + \text{Вал}^n + \dots + \text{Цис}^n + n \text{Лиз}^{n-1} (\text{Сер} + \text{Гли} + \text{Вал} + \\
 & + \dots + \text{Цис}) + \frac{n(n-1)}{1 \cdot 2} \text{Лиз}^{n-2} (\text{СерГли} + \text{ГлиСер} + \\
 & + \text{СерВал} + \text{ВалСер} + \dots) + \dots = I, \quad (4.234)
 \end{aligned}$$

где Лиз, Сер, Гли и т. д. помимо символа несут информацию о содержании данной аминокислоты в

реакционной среде в долях от общего количества аминокислотных молекул. В приведённой модели считается, что пептидная связь с одинаковой лёгкостью образуется между разными аминокислотами. Поскольку для белковой молекулы, состоящей из n аминокислотных остатков, возможно 20^n вариантов последовательностей, то доля конкретного варианта по отношению ко всему числу их равна $1/20^n$ или 20^{-n} . Этой же величине равна вероятность извлечения одного шара из урны, содержащей 20^n шаров с различными обозначениями. Так как с увеличением длины цепи растёт степень неопределённости в предсказании получаемой комбинации аминокислотных последовательностей, то и количество информации, заключённой в участке молекулы ДНК или молекуле мРНК, кодирующих данный белок и раскрывающих эту неопределённость, также растёт. Действительно, чем длиннее цепь, тем больше необходимо перебрать вариантов молекул, прежде чем будет синтезирована нужная. Информация, таким образом, приносит большую пользу её обладателю, экономит колоссальное количество энергии и материи, не давая им расходоваться на выполнение бесполезной работы.

Чтобы обосновать выбор единицы для измерения количества информации, рассмотрим конкретный числовой пример. Имеются 64 монеты одного достоинства, среди них одна фальшивая. Она внешне неотличима от остальных, лишь несколько меньшего веса. Как наиболее коротким путём отыскать фальшивую монету? Поскольку отличительным признаком является масса, то инструментом для поиска будут весы. Сравнивая на весах каждую из 64 монет с образцовой монетой, при каком-то взвешивании мы обнаружим фальшивую. Это, если повезёт, будет одно из начальных взвешиваний, а если не повезёт — одно из конечных. Однако можно поступить следующим образом. Разделим все монеты на две равных части по 32 в каждой и сравним их между собой

на весах. Затем более лёгкую кучку разделим на две равных по 16 монет и опять сравним их между собой на весах. Более лёгкую часть поделим пополам и повторим описанные операции до тех пор, пока не останутся 2 монеты. Сравнение их на весах позволит установить искомую фальшивую монету. Весы давали один из двух альтернативных ответов: да или нет, тяжелее или легче часть, например, на левой чашке весов. Количество взвешиваний в рассматриваемом примере 6, это показатель степени, в которую нужно возвести число альтернативных ответов (2), чтобы получить число $N(64)$. Поскольку любая из 64 монет при поиске вслепую может оказаться с равным успехом фальшивой, то вероятность $P(A)$ извлечения фальшивой монеты с первого раза (это напоминает опыт с шарами) равна $1/64$. За количество информации J принимают показатель степени, в рассмотренном случае равный 6. Его находят по формуле

$$J(A) = \log_2 N = -\log_2 P(A). \quad (4.235)$$

В связи с тем, что в справочных таблицах и вычислительных машинах обычно имеют дело с десятичными логарифмами, формулу (4.235) для удобства пользования можно переписать в виде

$$J(A) = -\frac{\lg P(A)}{\lg 2} = -\frac{\lg P(A)}{0,30103} = -3,321928 \lg P(A) \approx -3,322 \lg P(A). \quad (4.236)$$

Единицу количества информации, или меры неопределённости называют битом. В информатике для оценки объёма памяти ЭВМ принимают более крупную единицу — байт, который численно равен 8 битам. Число бит показывает, какое количество знаков двоичной системы (цифр 0 или 1) требуется для кодирования информации, полностью раскрывающей неопределённость в отношении конкретного события. Так, для обозначения координаты любого целого числа, лежащего на отрезке от 0 до 63 (число возможных состояний $N=64$) в двоичной системе требуется максимум 6 разря-

дов, так как

$$J(A) = -3,3221 \lg(1/64) = 6 \text{ бит.}$$

Действительно, самое большое число этой совокупности 63, в двоичной системе записывается как IIIII, то есть как последовательность 6 цифр. Для примера, число 62 записывают в форме IIIII0, число 61 - в форме IIIII01, а число 64 - уже в форме совокупности 7 цифр - I000000. Не касаясь вопроса о переводе чисел из десятичной системы счисления в двоичную, приведём фрагмент таблицы для натуральных чисел

Десят. сист.:	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Двоич. сист.:	I	IO	II	IOO	IOI	II0	III	I000	I00I

Все числа в двоичной системе начинаются с единицы; написание перед ней любого количества нулей величину числа не изменяет.

В случае с белковой молекулой длиной 200 аминокислотных остатков неопределённость при выборе вслепую из всех возможных вариантов молекулы одного вида или, что тоже, при синтезе с первого раза молекулы данного вида,

$$J(A) = 3,3221 \lg N_{200} = 3,322 \lg 1,60694 \cdot 10^{260} = 3,322 \cdot 260,206 = 864,4 \text{ бита} = 108,1 \text{ байта.}$$

Число бит больше числа аминокислотных остатков. Такую информацию несёт участок ДНК, кодирующий данный белок и устраняющий неопределённость при его биосинтезе. Геном бактериальной клетки, кодирующий, например, 1000 белковых молекул такого размера содержит количество информации 108,1 кбайт (килобайт). Этот объём информации соизмерим (одного порядка) с ёмкостью дискеты для персонального компьютера. Однако нужно помнить, что геном клеток эукариот хранит информацию не только о первичной структуре большего количества белковых молекул, но также содержит информацию, необходимую для осуществления внутриклеточной регуляции.

В процессе трансляции происходит перевод информации с языка нуклеотидной последовательности мРНК в аминокислотную последователь-

ность. Система, осуществляющая трансляцию, — сложная, она включает около 200 типов макромолекул — белков и нуклеиновых кислот. Процесс идёт с затратой энергии макроэргических связей. Присоединению аминокислоты к растущей белковой молекуле путём образования пептидной связи предшествует активирование аминокислоты с участием АТФ и связывание с ней соответствующей молекулы транспортной РНК. В результате этого процесса образуется аминокацил — тРНК. Поскольку в растворе одновременно находятся десятки различных молекул, каждой из которых путём многочисленных столкновений необходимо найти комплементарную молекулу, то результативность этих столкновений невелика. Так, прежде чем с кодоном мРНК соединится соответствующая тРНК, "нагруженная" аминокислотой, с ним безуспешно попытается вступить во взаимодействие множество аминокацил — тРНК с некомплементарными антикодонами. Поэтому присоединение одной аминокислоты к растущей цепи занимает приблизительно 1 секунду. Данным обстоятельством обусловлен синтез для каждого белка множества копий мРНК и параллельная работа на одной мРНК ряда рибосом (полисомы).

В отношении информационного обмена представляет интерес кодирование аминокислотной последовательности на молекуле мРНК. Исследователями был установлен РНК-аминокислотный код (табл. 4.1). Оказалось, что каждая аминокислота кодируется последовательностью из трёх нуклеотидов (трёхбуквенный код) четырёхбуквенного алфавита: аденилового (А), гуанилового (Г), уридиллового (У), цитидилового (Ц) нуклеотидов. Естественно, возникает вопрос: почему природа не воспользовалась 20-буквенным алфавитом, в котором каждой аминокислоте соответствовало бы одно специфическое кодовое соединение. Возможно, это дало бы экономию в материале, расходуемом клеткой на хранение генетической информации. Однако необходимость синтезировать 20

Таблица 4. 1. РНК - АМИНОКИСЛОТНЫЙ КОД

Первый нуклеотид	Второй нуклеотид				Третий нуклеотид	
	У	Ц	А	Г		
У	УУУ УУЦ	УЛУ УЛЦ	УАУ УАЦ	УГУ УГЦ	У Ц	
	УУА УУГ	УЛА УЛГ	УАА УАГ	УГА УГГ	А Г	
		Фен	Сер	Тир	Цис	
				Терм	Три	
Ц	ЦУУ ЦУЦ	ЦЛУ ЦЛЦ	ЦАУ ЦАЦ	ЦГУ ЦГЦ	У Ц	
	ЦУА ЦУГ	ЦЛА ЦЛГ	ЦАА ЦАГ	ЦГА ЦГГ	А Г	
		Лей	Про	Гис	Арг	
				Глн		
А	АУУ АУЦ	АЛУ АЛЦ	ААУ ААЦ	АГУ АГЦ	У Ц	
	АУА АУГ	АЛА АЛГ	ААА ААГ	АГА АГГ	А Г	
		Иле	Тре	Асн	Сер	
				Лиз	Арг	
Г	ГУУ ГУЦ	ГЛУ ГЛЦ	ГАУ ГАЦ	ГГУ ГГЦ	У Ц	
	ГУА ГУГ	ГЛА ГЛГ	ГАА ГАГ	ГГА ГГГ	А Г	
		Вал	Ала	Асп	Гли	
				Глу		

различных химических соединений, для чего требуются дополнительные наборы ферментов, которые тоже должны быть генетически закодированы, по-видимому, перекрывает выгоду от этой экономии. Прямо противоположное решение — кодирование минимальным числом букв и самым коротким алфавитом. При исследовании возможных вариантов воспользуемся комбинационным анализом.

Число слов A_n^m , состоящих из m букв, которое можно записать с помощью алфавита из n букв, находится по формуле для числа размещений с повторениями из n элементов по m

$$A_n^m = n^m. \quad (4.237)$$

Для алфавита из двух букв ($n=2$) число кодируемых аминокислот в зависимости от длины слова изменяется следующим образом:

$$A_2^1 = 2; A_2^2 = 4; A_2^3 = 8; A_2^4 = 16; A_2^5 = 32.$$

Этот алфавит требует для кодирования 20 аминокислот пятибуквенные слова, что неэкономично. Для трёхбуквенного алфавита

$$A_3^1 = 3; A_3^2 = 9; A_3^3 = 27.$$

Следовательно, 20 аминокислот можно закодировать с помощью триплетов, используя всего лишь 3 различных нуклеотида.

Для четырёхбуквенного алфавита

$$A_4^1 = 4; A_4^2 = 16; A_4^3 = 64,$$

и 20 аминокислот можно закодировать, как минимум, с помощью триплета. Таким образом, минимальная длина кодона (слова) — 3 нуклеотида, минимальная численность нуклеотидов (букв) — тоже 3. В действительности для кодирования используется алфавит из 4 нуклеотидов, и связано это с процессом редупликации ДНК. Для сохранения комплементарности цепей и однозначности в связывании между собой комплементарных нуклеотидов численность алфавита должна быть

чётной. Ближайшее чётное число после трёх — четыре, оно и определяет набор нуклеотидов для ДНК и комплементарно связанной с ней в процессе транскрипции РНК. Наличие "лишнего" четвёртого нуклеотида существенно не усложняет метаболизм клетки, так как нуклеотиды попарно очень сходны в отношении химического строения. Два из них (адениловый-А, гуаниловый-Г) содержат пуриновые основания, другие два (тимидиловый-Т, цитидиловый-Ц) — пиримидиновые основания. У обоих пуриновых оснований скелет молекулы одинаковый, различаются они лишь радикалами, присоединёнными к скелету. То же можно сказать и о пиримидиновых основаниях. Сходство в строении оснований не только уменьшает число метаболических реакций их синтеза, но и делает возможным обратимое спонтанное мутирование путём замены оснований, а мутации — это материал для естественного отбора. На серьёзные размышления наводит замена тимина на урацил при переходе от кода ДНК к коду РНК, однако это тема отдельного разговора.

Любопытно, что и в повседневной жизни мы часто, не всегда осознавая это, пользуемся результатами комбинаторики, которая занимается подсчётом числа всевозможных комбинаций из элементов данного конечного множества. Так, в десятичной системе счисления используется десять цифр: 0; 1; 2; 3; ...; 9. Количество возможных однозначных чисел равно 10^1 , двуразрядных — 10^2 (00; 01; 02; 03; ...; 98; 99), трёхразрядных — 10^3 (000; 001; 002; 003; ...; 998; 999) и т.д. Любое число, например 584, это комбинация из некоторого количества цифр, в данном случае — из трёх, а общее количество чисел, которые можно записать в трёхразрядной форме путём комбинации 10 цифр, как уже указывалось, равно 10^3 . Следовательно, вероятность угадывания из 1000 чисел одного загаданного

равна $1/1000$. Это вероятность извлечения одного пронумерованного шара из тысячи различных шаров или трёх шаров в последовательности 5, 8, 4 из десяти пронумерованных при трёхкратном извлечении (испытании). Действительно, в последнем случае, поскольку события совместные, вероятности извлечения каждого отдельного шара ($1/10$) нужно перемножить между собой, получится $(1/10)^3$ или $1/1000$.

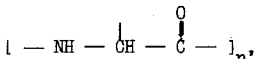
Количество цифр (знаков), используемых в различных системах счисления, разное. Так, в двоичной системе их две: 0 и 1. Чем меньше набор цифр, тем большее количество их требуется для обозначения числа. Например, в десятичной системе число 20 обозначается двумя цифрами, в четвертичной — тремя (110), в двоичной — пятью (10100). Чем больше набор используемых знаков, тем короче запись числа или слова. Так, принятое обозначение аминокислот латинскими буквами требует набор из 20 букв. Аминокислотная последовательность молекулы, состоящей из 200 аминокислотных остатков, может быть в этом случае однозначно определена с помощью 200 знаков, а при использовании четырёхбуквенного алфавита с кодированием триплетами запись потребует в три раза большее количество знаков. Алфавит с большим количеством знаков, например иероглифов, делает запись краткой. При кодировании в биологии, где знаки — это нуклеотиды, однобуквенный алфавит позволил бы экономить материал, используемый для записи и хранения информации. Однако при расширении набора знаков растёт неопределённость внутри алфавита, а для её раскрытия требуется дополнительная информация, фиксируемая в ячейках памяти. Так, чтобы производить арифметические действия над числами в десятичной системе счисления, требуется хранить в памяти громоздкую таблицу умножения, а в двоичной системе таблицы умножения вообще не существует, если не считать тривиальные равенства: $0 \cdot 0 = 0$; $0 \cdot 1 = 0$; $1 \cdot 1 = 1$.

Арифметические действия над числами изменяют количество кодируемой с их помощью информации. Так, умножение двух чисел увеличивает информацию результата этой операции, а деление — уменьшает. Действительно, для $C = A \cdot B$; $\log C = \log A + \log B$; $J(C) = J(A) + J(B)$
 $C = A/B$; $\log C = \log A - \log B$; $J(C) = J(A) - J(B)$.
 Этим свойством пользуются, в частности, при исследовании сложного явления, разделяя его на простые и анализируя их по отдельности. Каждое такое простое явление, будучи частью сложного, содержит меньшую неопределённость и имеет большую вероятность раскрытия этой неопределённости. По частям в эксперименте устанавливают первичную структуру полипептидов и нуклеиновых кислот.

На пути от ДНК к белку происходит несколько процессов перекодирования генетической информации. В молекуле ДНК имеются две комплементарные цепи, с одной из которых происходит транскрипция РНК. Однако сама эта транскрибируемая цепь ДНК синтезируется при репликации на основании информации нетранскрибируемой цепи. Таким образом, первое перекодирование происходит при репликации, когда нуклеотидная последовательность нетранскрибируемой цепи трансформируется с того же набора нуклеотидов в иную последовательность транскрибируемой цепи. Затем в процессе транскрипции происходит перекодирование информации транскрибируемой цепи в нуклеотидную последовательность РНК с иными нуклеотидами, у которых частично заменены основания (тимин на урацил), а в роли носителя этих оснований выступает не дезоксирибозофосфатная, а рибозофосфатная полимерная цепь. В процессе трансляции осуществляется третье перекодирование информации мРНК в аминокислотную последовательность. Реализация структурной информации, заключённой в аминокислотной последовательности, ведёт к превращению полипеп-

тидной цепи в функционально активный белок.

При сравнении информации, записанной с помощью технических устройств и биологических систем, обращает на себя внимание отсутствие в последнем случае специального носителя информации. Носитель выполняет роль инертного материала, на котором записана информация. Например, звуковая информация может храниться на магнитофонной ленте в виде участков разной степени намагниченности, на граммофонной пластинке — в виде спиральной звуковой бороздки, на киноленте — в виде звуковой дорожки с чередующимися участками разной оптической плотности. С магнитофонной ленты путём размагничивания можно стереть записанную информацию, сделать ленту пустой в информационном отношении. Затем на эту ленту можно записать новую информацию. В биологических системах специального носителя нет, он объединён с самой информацией. Здесь нельзя стереть информацию с носителя и записать на нём новую. В процессе стирания информации (при гидролизе нуклеиновых кислот или белков) разбирается и носитель, за который в нуклеиновых кислотах можно принять рибозофосфатный или дезоксирибозофосфатный скелет полимера, а за информационные знаки — основания нуклеиновых кислот. В белках за носитель можно принять полиглицин с отщеплённым в каждом номере атомом водорода



а за информационные знаки — радикалы, присоединённые по месту отщеплённого атома водорода. Во всех этих случаях носитель имеет направленность: у белка — от N-конца к C-концу, у нуклеиновых кислот — от 5'-конца к 3'-концу. В научной литературе рассматривался вопрос о синтезе в далёком прошлом пептидных цепей путём присоединения радикалов к готовой молекуле

Полиглицина по месту одного из атомов водорода в остатке глицина (работы Акабори). Но так могло быть в период доматричного синтеза полипептидов. Продолжая сравнение с магнитофонной лентой, легко показать, что и здесь можно вычлени́ть элементы информации вместе с носителем, по аналогии с гидролизом нуклеиновой кислоты до отдельных нуклеотидов. Если записать на магнитофонную ленту достаточно пространственный текст, прочитанный человеком, а затем разрезать ленту на кусочки со слогами (ударными и безударными), то наклеивая затем кусочки на цельную ленту, можно скомбинировать текст-фальшивку, никогда не произносимый этим человеком (аналогично можно поступить и с рукописным текстом). Аналогия с биологическими объектами проявляется и в случае с декодированием информации. Так, граммофонные пластинки штампуются с помощью маталлической матрицы. Матрица и пластинка в данной аналогии — две комплементарные цепи молекулы ДНК. При проигрывании пластинки можно разными способами, например с помощью микрофона, записать (декодировать) звуковую информацию на магнитофонную ленту, а с неё, таким же образом, на звуковую дорожку широкоформатного фильма при музыкальном озвучивании его.

Все рассмотренные примеры свидетельствуют о том, что независимо от конкретного способа хранения и реализации информации существуют общие закономерности протекания информационных процессов.

Оставив в стороне сложный и далёкий от окончательного разрешения вопрос о разделении между нуклеиновыми кислотами и белками информационной и каталитической функций, которые, как полагают, некогда выполнялись одним видом молекул, рассмотрим, насколько приложимы закономерности вероятностного анализа к процессу формирования генетической информации уже в период существования матричного синтеза макромо-

лекул. В качестве примера возьмём нуклеотидную последовательность в гене оболочечного белка бактериофага MS2 вместе с аминокислотами, кодируемыми этим геном

ГЦУ-УЦУ-ААЦ-УУУ-АЦУ-ЦАГ-УУЦ-ГУУ-ЦУЦ-ГУЦ-ГАЦ-
 Ала-Сер-Асн-Фен-Тре-Глн-Фен-Вал-Лей-Вал-Асп-
 1 5 10

ААУ-ГТЦ-ГГА-АЦУ-ГТЦ-ГАЦ-ГУГ-АЦУ-ГУЦ-ГЦЦ-ЩА-
 Асн-Гли-Гли-Тре-Гли-Асп-Вал-Тре-Вал-Ала-Про-
 15 20

АГЦ-ААЦ-УУЦ-ГЦУ-ААЦ-ГТГ-ГУЦ-ГЦУ-ГАА-УГГ-АУЦ-
 Сер-Асн-Фен-Ала-Асн-Гли-Вал-Ала-Глу-Три-Иле-
 25 30

АГЦ-УЦУ-ААЦ-УЦГ-ЦГУ-УЦА-ЦАГ-ГЦУ-УАЦ-ААА-ГУА-
 Сер-Сер-Асн-Сер-Арг-Сер-Глн-Ала-Тир-Лиз-Вал-
 35 40

АЦЦ-УГУ-АГЦ-ГУУ-ЦГУ-ЦАГ-АГЦ-УЦУ-ГЦГ-ЦАГ-ААУ-
 Тре-Цис-Сер-Вал-Арг-Глн-Сер-Сер-Ала-Глн-Асн-
 45 50 55

ЦГЦ-ААА-УАЦ-АЦЦ-АУЦ-ААА-ГУЦ-ГАГ-ГУГ-ЦЦУ-ААА-
 Арг-Лиз-Тир-Тре-Иле-Лиз-Вал-Глу-Вал-Про-Лиз-
 60 65

ГУГ-ГЦА-АЦЦ-ЦАГ-АЦУ-ГУУ-ГГУ-ГГУ-ГУА-ГАГ-ЦУУ-
 Вал-Ала-Тре-Глн-Тре-Вал-Глн-Глн-Вал-Глу-Лей-
 70 75

ЦЦУ-ГУА-ГЦЦ-ГЦА-УГГ-ЦГУ-УЦГ-УАЦ-УУА-ААУ-АУГ-
 Про-Вал-Ала-Ала-Три-Арг-Сер-Тир-Лей-Асн-Мет-
 80 85

ГАА-ЦУА-АЦЦ-АУУ-ЩА-АУУ-УУЦ-ГЦУ-АЦГ-ААУ-УЦЦ-
 Глу-Лей-Тре-Иле-Про-Иле-Фен-Ала-Тре-Асн-Сер-
 90 95

ГАУ-УГЦ-ГАГ-ЦУУ-АУУ-ГУУ-ААГ-ГЦА-АУГ-ЦАА-ГГУ-
 Асп-Цис-Глу-Лей-Иле-Вал-Лиз-Ала-Мет-Глн-Гли-
 100 105 110

ЦУЦ-ЦУА-ААА-ГАУ-ГГА-ААЦ-ЦЦГ-АУУ-ЦЦЦ-УЦА-ГЦА-
 Лей-Лей-Лиз-Асп-Гли-Асн-Про-Иле-Про-Сер-Ала-
 115 120

АУЦ-ГЦА-ГЦА-ААЦ-УЦЦ-ГТЦ-АУЦ-УАЦ
 Иле-Ала-Ала-Асн-Сер-Гли-Иле-Тир
 125

Носителем генетической информации у бактерио-

фага MS2 является РНК. Если исключить влияние Высшего Разума на формирование нуклеотидной последовательности в рассматриваемой молекуле РНК, то появится основание для проверки на соответствие наблюдаемого набора аминокислот в молекуле белка ожидаемому, полученному расчётным путём исходя из модели со случайным комбинированием нуклеотидов при образовании триплетов. Всего нуклеотидов в гене $129 \cdot 3 = 387$, из них: А - 100, Г - 89, У - 95, Ц - 103. Если бы они распределялись поровну, то каждый вид нуклеотидов встречался бы приблизительно 97 раз ($387/4$). Отклонения наблюдаемой частоты встречаемости от ожидаемой невелики, максимум от - 8,0% до +6,5%. Уподобив 387 нуклеотидов шарам четырёх видов (А, Г, У, Ц), загруженным в урну в количествах соответственно 100, 89, 95 и 103 штуки, рассчитаем, с какой вероятностью при трёхкратном извлечении будут встречаться сочетания, соответствующие той или иной аминокислоте. Считаем, что соединение между собой разных нуклеотидов происходит с одинаковой лёгкостью. При этом допущении вероятность извлечения сочетания АУГ, соответствующего метионину, равна приведению $\frac{100}{387} \cdot \frac{95}{387} \cdot \frac{89}{387} = 0,0146$.

Суммарная вероятность извлечения аланина, которому соответствуют 4 сочетания нуклеотидов: ГЦУ, ГЦЦ, ГЦА, ГЦГ, равна

$$\frac{89 \cdot 103}{387^3} (95 + 103 + 100 + 89) = \frac{89 \cdot 103}{387^2} = 0,0612.$$

Предлагаем, руководствуясь таблицей кодов (табл. 4.1), завершить вычислительную работу до конца. Мы же ограничимся приближёнными расчётами. Учитывая, что в рассматриваемом примере отклонение наблюдаемой частоты встречаемости нуклеотидов от средней относительно невелико, можно в первом приближении принять её одинаковой. Тогда частота встречаемости каждого трип-

лета будет одинаковой, а частота встречаемости аминокислоты окажется прямо пропорциональной количеству соответствующих ей кодонов. Распределяя 129 аминокислот соответственно вероятностям встречаемости, получим ожидаемый аминокислотный состав белковой молекулы. Так, для метионина ожидаемая встречаемость равна $129 \cdot \frac{1}{61} = 2,11$, для аланина - $129 \cdot \frac{4}{61} = 8,46$ и т.д. В знаменателе берётся величина 61, а не 64, так как 3 триплета кодируют не аминокислоты, а терминацию (окончание) синтеза. Результаты приближённого расчёта представлены в таблице 4.2. График (рис. 4.35), построенный по данным этой таблицы, наглядно показывает, что для большей части аминокислотных остатков отклонение наблюдаемых частот от ожидаемых относительно невелико, а это косвенно свидетельствует о стохастическом характере формирования нуклеотидной последовательности РНК. Однако остатки таких аминокислот, как аланин, валин, аспарагин встречаются значительно чаще, а аргинин, лейцин, цистеин - значительно реже, чем ожидалось. Более того, гистидин вообще отсутствует в молекуле данного белка. Это, по-видимому, результат действия естественного отбора. Любопытно, что таблица кодов подтверждает принятую нами ранее длину блоков, участвующих в "комбинативной деятельности" природы, равную 20 аминокислотным остаткам. Действительно, из 64 кодонов на кодирование аминокислот приходится 61, а на кодирование терминации (окончание считывания информации) - 3 кодона. Таким образом, в среднем на один кодон терминации приходится $61/3 \approx 20$ аминокислот. Соединение таких, в среднем из 20 аминокислотных остатков, блоков могло происходить разными способами, в частности путём мутации кодона терминации и "разрушения" благодаря этому "перегородки" между блоками.

Относительно вырожденности кода можно

Наблюдаемые и ожидаемые частоты встречаемости аминокислотных остатков в молекуле оболочечного белка бактериофага MS2

N ^o ц/п	Аминокислота	Обозначение	Число кодирующих кодонов	Количество аминокислотных остатков		Отношение наблюдаемой частоты к ожидаемой
				Наблюдаемое	Ожидаемое	
1	Аланин	Ала	4	14	8,46	1,65
2	Аргинин	Арг	6	4	12,69	0,32
3	Аспарагин	Асп	2	10	4,23	2,36
4	Аспарагиновая кислота	Асп	2	4	4,23	0,95
5	Валин	Вал	4	14	8,46	1,65
6	Гистидин	Гис	2	0	4,23	0,00
7	Глицин	Гли	4	9	8,46	1,06
8	Глутамин	Гли	2	6	4,23	1,42
9	Глутаминовая кислота	Глу	2	5	4,23	1,18
10	Изолейцин	Иле	3	8	6,34	1,26
11	Лейцин	Лей	6	7	12,69	0,55
12	Лизин	Лиз	2	6	4,23	1,42
13	Метюнин	Мет	1	2	2,11	0,95
14	Пролин	Про	4	6	8,46	0,71
15	Серин	Сер	6	13	12,69	1,02
16	Тирозин	Тир	2	4	4,23	0,95
17	Треонин	Тре	4	9	8,46	1,06
18	Триптофан	Три	1	2	2,11	0,95
19	Фенилаланин	Фен	2	4	4,23	0,95
20	Цистеин	Цис	2	2	4,23	0,47

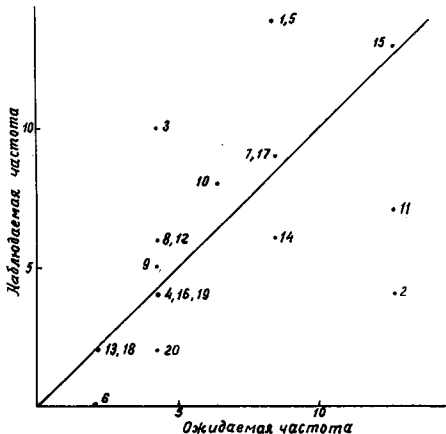


Рис.4.35. Соотношение между ожидаемыми и наблюдаемыми частотами встречаемости аминокислотных остатков в молекуле оболочечного белка бактериофага MS2.

Нумерация аминокислотных остатков соответствует табл.4.2. В случае полного совпадения значений ожидаемых и наблюдаемых частот точки располагаются на прямой, проведённой под углом 45° к осям координат

сделать следующее предположение. Вероятно, на ранних стадиях эволюции наряду с отбором блоков на функциональную "пригодность" шёл такой же отбор среди аминокислот, число которых было более 20. Часть их могла впоследствии "выбыть из игры", а освободившиеся кодоны были приспособлены как дополнительные для кодирования оставшихся 20 аминокислот, повысив степень вырожденности кода.

Блочный механизм образования пептидных молекул позволяет получить наиболее оптимальные сочетания аминокислотных последовательностей из всех возможных комбинаций, синтезируя лишь незначительную их часть, однако эта стратегия решает задачу только выявления "удачных" молекул. Накопление таких молекул в массовых количествах она не осуществляет, для этого нужны другие механизмы. При случайном комбинировании пептидных блоков выход "удачных" молекул белков ничтожно мал. Чтобы он был высоким, необходим направленный синтез, нужны информация об аминокислотной последовательности и механизм её реализации. Отталкиваясь от современных механизмов хранения и реализации информации в клетке, попробуем дать краткий ретроспективный анализ основных путей их становления. Выше говорилось, что информация, материя и энергия, необходимые для образования продукта путём химической реакции, содержатся в исходных веществах. Для выполнения любой функции с высокой эффективностью требуются специфические оптимальные условия и особая структура (строение) исполнителя этой функции. Совмещение участниками трёх сильно различающихся функций, естественно, делает невозможным обеспечить высокое качество выполнения всех их одновременно. Естественно предположить, что уже на молекулярном уровне природа применила своё испытанное средство - разделение функций между отдельными структурами и последующую специализацию последних. В этом случае созда-

ётся возможность получить оптимальные условия для протекания каждой функции и осуществить совершенствование структур в одном направлении.

В клетке как элементарной единице живого в процессе эволюции произошло окончательное формирование трёх отдельных потоков: информации, материи, энергии. Применительно к матричному синтезу белка носителем информации являются нуклеиновые кислоты, поток материи представлен аминокислотами, энергия образуется, транспортируется и потребляется в форме соединений с макроэргическими связями (АТФ, ГТФ и др.). Точками пересечения этих потоков являются ферменты трёхсубстратной реакции — аминокцил-тРНК-синтезы. Они, как и все ферменты, обладают субстратной специфичностью, благодаря чему соединяют аминокислоту (поток материи) со "своей" тРНК (элемент информационной системы) макроэргической связью, заимствованной у АТФ (энергетический поток). Полученный комплекс (аминоцил-тРНК-синтеза) обладает свойствами, присущими информационному, материальному и энергетическому потокам, он содержит материал для будущей белковой молекулы, энергию для связывания между собой строительных блоков (аминокислот) и информацию, предопределяющую после взаимодействия с мРНК место конкретной аминокислоты в аминокислотной последовательности.

Исследования в области палеонтологии предшественников биомолекул, лабораторные эксперименты по моделированию предбиологических стадий развития материи на нашей планете, а также анализ ныне существующих структур, обеспечивающих биосинтез белковых молекул в клетках, дают основание сделать ряд достаточно обоснованных, на наш взгляд, предположений. Естественно, первые белоксинтезирующие системы сильно отличались от ныне существующих. Как реликт прошлого сохранился в клетках микроорганизмов

безматричный синтез пептидов-антибиотиков, направляемый специфическими ферментами. С другой стороны, известны виды молекул нуклеиновых кислот, обладающих каталитической активностью. Нуклеотиды в трифосфатной форме, например АТФ, представляют собой соединения с неразделившимися функциями: это, с одной стороны, нуклеотид - видоизменённый элемент информационной системы, с другой - универсальный источник энергии макроэргических связей. По-видимому, совмещение функций у молекул в предбиологический период было широко распространено. Благодаря этому первые белоксинтезирующие системы содержали меньше различных молекул, чем ныне существующий аппарат.

Процесс редупликации осуществляет удвоение двухцепочной нуклеиновой кислоты. Он базируется на свойстве комплементарности оснований и в предбиологический период мог быть ускорен с помощью катализатора, облегчающего полимеризацию нуклеотидов. Транскрипция - это тоже процесс увеличения количества молекул нуклеиновых кислот, существенно не на много отличающийся от редупликации. Принципиальной особенностью обоих процессов является многократное тиражирование совершенно одинаковых полимерных молекул.

Полипептиды свойством комплементарности не обладают. Их синтез может быть ускорен с помощью катализатора, облегчающего полимеризацию аминокислот, однако все пептидные молекулы будут разными по составу. В силу низкого выхода "удачных" белковых молекул простая селекция не сможет обеспечить их широкое распространение. Для этого нужен селективный автокатализ, то есть самоускоряющийся синтез молекул только данного вида, который ведёт к экспоненциальному накоплению их числа. Следует отметить, что экспоненциальный рост в целом присущ живой материи, обеспечивает ей быструю экспансию невоенных ареалов.

Такой характер нарастания числа отдельных белковых молекул возможен в случае мутуалистического (взаимовыгодного) объединения двух процессов — синтеза этих молекул и редупликации нуклеиновых кислот. Мутуализм характеризуется наличием положительной обратной связи между взаимодействующими процессами. Применительно к рассматриваемому случаю это значит, что синтезируемые молекулы белка должны ускорять процесс редупликации, а последний, в свою очередь, ускорять процесс образования белковых молекул только данного вида. Ускорить процесс редупликации могут, прежде всего, белковые молекулы, обладающие каталитической активностью в отношении полимеризации нуклеотидов. Способствовать ускоренному синтезу белковых молекул данного вида нуклеиновая кислота может в том случае, если в её структуре будет закодирована аминокислотная последовательность белка и будет существовать механизм трансляции — перевода этой информации на язык аминокислотной последовательности, иными словами нуклеиновая кислота должна обладать способностью управлять последовательностью присоединения аминокислот в растущей полипептидной цепи.

Для доказательства экспоненциального характера роста массы белка и нуклеиновых кислот рассмотрим упрощенную математическую модель их взаимного функционирования. Скорость образования белковых молекул dm_E/dt при постоянном содержании в среде материала, источников энергии и других участников биосинтеза будет прямо пропорциональна, в конечном счёте, количеству первичных носителей информации — редуплицирующихся молекул нуклеиновых кислот m_H . Скорость редупликации dm_H/dt при неизменных условиях среды, в которой этот процесс происходит, будет лимитироваться содержанием молекул белка m_E , поскольку синтез каждой молекулы нуклеиновой

кислоты связан с образованием большого количества межнуклеотидных связей при участии этого белка. Рассмотренной вербальной модели соответствует математическая модель

$$1) \frac{dm_E}{dt} = k_E m_H, \quad (4.238)$$

$$2) \frac{dm_H}{dt} = k_H m_E,$$

где k_E и k_H - коэффициенты скоростей соответствующих реакций. Поделив 1) на 2), получим дифференциальное уравнение, которое после интегрирования даёт соотношение между содержанием белка m_E и нуклеиновой кислоты m_H в реакционном объёме

$$\frac{dm_E}{dm_H} = \frac{k_E m_H}{k_H m_E}$$

$$k_H m_E dm_E = k_E m_H dm_H$$

$$\frac{k_H}{2} m_E^2 = \frac{k_E}{2} m_H^2$$

$$\frac{m_E}{m_H} = \sqrt{\frac{k_E}{k_H}} = K. \quad (4.239)$$

Подставив в 1) и 2) уравнения системы (4.238) соответственно значения $m_H = m_E/K$ и $m_E = Km_H$, получим после интегрирования кинетику нарастания массы белка и нуклеиновой кислоты в реакционном объёме

$$1) m_E = m_{E,0} e^{t\sqrt{k_E k_H}},$$

$$2) m_H = m_{H,0} e^{t\sqrt{k_E k_H}}, \quad (4.240)$$

где $m_{E,0}$ и $m_{H,0}$ - содержание белка и нуклеиновой кислоты в начальный момент времени. В любой момент времени

$$m_E/m_H = m_{E,O}/m_{H,O} = \text{const.} \quad (4.24I)$$

Осуществлять трансляцию могли молекулы, обладающие, с одной стороны, специфическим сродством к нуклеиновой кислоте, несущей информацию, с другой — специфическим сродством к каждому виду аминокислот. Первый вид сродства не требует новых свойств, его может обеспечить присущая нуклеиновым кислотам способность к комплементарному взаимодействию. Следовательно, молекула-транслятор (аналог сегодняшней тРНК) должна быть нуклеиновой кислотой со специфической последовательностью нуклеотидов в узнающем, взаимодействующем с носителем информации, участке. Специфическое присоединение аминокислоты к тРНК, по-видимому, осуществлялось по тому же принципу, который используется в настоящее время. Рибосомы, скорее всего, сформировались позднее, а в то время происходил процесс непосредственного присоединения аналогов теперешней тРНК, соединённых через макроэргическую связь с аминокислотами, к нуклеиновой кислоте — носителю информации. Находящийся в растворённом состоянии фермент — аналог зафиксированной сейчас в рибосоме пептидилтрансферазы — образовывал пептидную связь между зафиксированными на носителе информации аминокислотами, при этом молекулы тРНК освобождались для участия в новом цикле. Возникшая впоследствии рибосома упорядочила процесс сборки белковой молекулы, сделала его вероятно более застрахованным от ошибок. Уменьшение скорости трансляции при замене свободного присоединения аминоацил-тРНК-синтетазы к носителю информации на присоединение к связанной с ним рибосоме компенсировано полисомной организацией биосинтеза и сосредоточением в рибосоме молекул, способствующих биосинтезу, в частности фермента пептидилтрансферазы.

Для селективного автокатализа помимо рассмотренного мутуалистического взаимодействия между молекулами белка и нуклеиновых кислот

необходимо ещё одно неперенное условие: в реакционном объёме должны находиться нуклеиновая кислота и транслируемый с неё белок, ускоряющий редупликацию. Последний не обладает специфичностью по отношению к отдельным молекулам — носителям информации, поэтому, если в реакционном объёме находятся нуклеиновые кислоты, кодирующие функционально неактивные белковые молекулы, их редупликация и последующая трансляция неактивных белковых молекул будут происходить с такой же скоростью, как и у фермента с кодирующей его нуклеиновой кислотой. Этот фермент будет работать и "на себя" и на бесполезные для системы молекулы нуклеиновой кислоты и белка. Эффективным способом очистки реакционного объёма от таких балластных молекул, прежде всего, нуклеиновых кислот, является простое деление увеличивающейся в размере системы, которое периодически наступает после удвоения её массы. В силу неизбежного характера деления будет происходить появление и последующее селективное размножение систем, содержащих только нуклеиновую кислоту, кодирующую фермент-полимеразу нуклеиновой кислоты. Системы, содержащие балластные нуклеиновые кислоты, постепенно прекратят своё существование (предлагается самостоятельно построить математическую модель кинетики элиминирования таких систем).

В рассмотренном случае в качестве "полезного" для системы белка был взят фермент, осуществляющий полимеризацию нуклеотидов. Любой белок, тем или иным способом ускоряющий рост системы, будет вовлечён в процесс селективного автокатализа вместе с нуклеиновой кислотой, кодирующей его строение. Слияние различных быстрорастущих везикул в отдельных случаях будет вести к дальнейшему увеличению скорости роста за счёт объединения в одном объёме носителей "полезной" информации о строении ферментов, ускоряющих связанные между собой реакции.

ЗАДАЧИ И УПРАЖНЕНИЯ

К главе I

1. Дополнить перечень реальных моделей биологических явлений, приведённый в §3, собственными примерами.

2. Используя литературные данные по эмбриогенезу человека и крысы, достроить на рис. I.2 участок, соответствующий эмбриональному периоду.

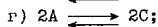
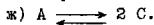
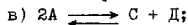
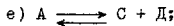
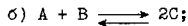
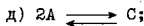
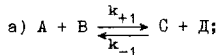
3. Составить различные варианты схем иерархий математических моделей применительно к биологии (рис. I.3), заполнив пустые прямоугольники названиями моделей.

К главе 2

1. Построить графики зависимости абсолютной и относительной скоростей от концентрации исходных молекул для односторонних реакций вида $A \xrightarrow{k} P$, $2A \xrightarrow{k} P$ и $3A \xrightarrow{k} P$.

2. Построить график зависимости скорости односторонней реакции вида $A + B \xrightarrow{k} P$ от соотношения концентраций $[A]/[B]$ при неизменной их сумме ($[A] + [B] = \text{const}$).

3. Составить уравнения скорости реакции dx/dt для обратимых химических реакций второго порядка вида:



Ответ для варианта а): $dx/dt = k_{+1} [A] [B] -$

$$- k_{-1} [C][D].$$

4. Найти выражения для константы равновесия $K = k_{+1}/k_{-1}$ применительно к приведённым выше вариантам реакций (зад.3). Ответ для варианта

$$a): K = \frac{([C_0] + \bar{x})([D_0] + \bar{x})}{([A_0] - \bar{x})([B_0] - \bar{x})},$$

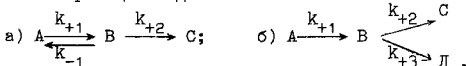
где $[A_0]$, $[B_0]$, $[C_0]$, $[D_0]$ - исходные концентрации веществ; \bar{x} - величина, на которую изменяются исходные концентрации веществ после установления в замкнутой системе состояния равновесия.

5. Составить вербальные модели для вариантов реакций, представленных в задании 3.

6. Для всех вариантов реакций задания 3 найти значение a , которое фигурирует в уравнении (2.6I), отражающем изменение концентрации веществ X в ходе реакции.

Ответ для варианта а): $a = k_{+1} - k_{-1}$.

7. Составить систему дифференциальных уравнений и решить её для протекающих в замкнутом объёме реакций вида:



8. Установить, будут ли различаться концентрации веществ на выходе из двух трубчатых реакторов идеального вытеснения (рис.2.20), имеющих одинаковый объём, одинаковые условия протекания химической реакции, одинаковую концентрацию веществ на входе и одинаковую объёмную скорость потока, но различающихся соотношением длины и площади поперечного сечения (один длинный и тонкий, другой короткий и толстый).

9. В двух реакторах непрерывного действия: трубчатом идеального вытеснения (рис.2.20) и идеального смешения (рис.2.21), имеющих одинаковый рабочий объём, при одинаковых условиях протекает химическая реакция вида $A \xrightarrow{k} B$. Проанализировать соотношение концентраций $[B]$ на выходе из реакторов, работающих в стационарном режиме, при одинаковой объёмной скорости потока и одинаковой концентрации $[A]$ на входе.

10. Решить задачу, аналогичную зад.9, но для реакции вида $A \xrightleftharpoons[k_{-1}]{k_{+1}} B$.

11. Для оценки степени удалённости от состояния равновесия реакции $A \xrightleftharpoons[k_{-1}]{k_{+1}} B$, протекающей в замкнутом объёме, введём показатель

$$\gamma = \frac{v_{+1}}{v_{-1}} = \frac{k_{+1}[A]}{k_{-1}[B]} = K \frac{[A]}{[B]} = K \frac{[A_0] - x}{[B_0] + x}.$$

Вывести уравнение, отражающее изменение показателя во времени и построить графики для различных соотношений начальных концентраций $[A_0]$ и $[B_0]$.

Ответ: $\gamma = \frac{1 + Ce^{-(k_{+1} + k_{-1})t}}{1 - \frac{C}{K} e^{-(k_{+1} + k_{-1})t}}$, где

$$C = \frac{K[A_0] - [B_0]}{[A_0] + [B_0]}.$$

12. Для реакции вида $A \xrightleftharpoons[k_{-1}]{k_{+1}} B$, протекающей в замкнутом объёме, в осях координат $[A]$ - $[B]$

состоянию равновесия соответствует точка, лежащая на прямой, выходящей из начала координат под углом α к оси абсцисс, причём $\operatorname{tg} \alpha = K = k_{+1}/k_{-1}$. Равновесные концентрации $[\tilde{A}]$ и $[\tilde{B}]$ для системы с начальными концентрациями $[A_0]$ и $[B_0]$ можно найти, если провести через точку $M([A_0], [B_0])$ под углом 45° к осям координат прямую, образующую с ними равнобедренный треугольник. Пересечение этой прямой с графиком равновесных концентраций даёт точку с координатами $[\tilde{A}]$ и $[\tilde{B}]$. Вывести уравнение прямой равновесных концентраций и геометрическим способом доказать правомерность описанного способа нахождения значений $[\tilde{A}]$ и $[\tilde{B}]$. Показать, что траектория перехода системы в состояние равновесия располагается на этой прямой, проведённой под углом 45° к осям координат.

К главе 3.

1. Используя метод графов, вывести уравнение скорости односторонней двухсубстратной реакции, протекающей по:

а) упорядоченному механизму; б) механизму "пинг-понга".

2. Построить в осях $\frac{1}{v} - \frac{1}{[A]}$ и $\frac{1}{v} - \frac{1}{[B]}$ графики зависимости скорости двухсубстратной реакции, протекающей по механизму "пинг-понга" (см. зад. 1), от концентрации субстратов.

3. Используя метод последовательного исключения неизвестных (Гаусса), вывести уравнение скорости двухсубстратной реакции, протекающей по механизму "пинг-понга".

4. С помощью метода графов вывести уравнение скорости односубстратной односторонней реакции для случая обратимого конкурентного ингибирования с полным эффектом торможения.

5. Для примера 4 в осях $v-[S]$ и $\frac{1}{v} - \frac{1}{[S]}$ построить графики зависимости скорости реакции от концентрации субстрата при различных значениях концентраций ингибитора.

6. Вывести уравнение скорости односубстратной односторонней реакции для случая обратимого неконкурентного ингибирования с полным эффектом торможения:

а) по методу Гаусса; б) по методу графиков.

7. Для примера 6 в осях $v-[S]$ и $\frac{1}{v} - \frac{1}{[S]}$ построить графики зависимости скорости реакции от концентрации субстрата при различных значениях концентрации ингибитора.

8. С помощью метода Гаусса вывести уравнение (3.93) скорости ферментативной реакции для случая субстратного торможения.

9. Для примера 8 в осях $\frac{1}{v} - \frac{1}{[S]}$ построить график зависимости скорости реакции от концентрации субстрата, считая, что K'_S по величине на порядок больше значения K_M .

10. Исходя из формулы (3.93) вывести уравнение, отражающее изменение концентрации субстрата во времени для случая протекания реакции в замкнутом объеме.

11. Построить графики изменения концентрации субстрата во времени для односторонней односубстратной реакции, протекающей в замкнутом объеме, в случае с субстратным торможением и без него. Исходную концентрацию субстрата, K_M , k_{+2} и $[E_0]$ в обоих вариантах считать одинаковыми.

12. Обосновать биологическую целесообразность субстратного торможения активности фермента ацетилхолинэстеразы молекулами ацетилхолина при синаптической передаче нервного импульса.

13. Проанализировать кинетику последовательных и параллельных реакций, протекающих в

замкнутом объеме, для вариантов, представленных на рис.3.17.

К главе 4

1. При заданных значениях C_0 , $C_{вх}$ и D исследовать характер изменения концентрации $c(t)$ на выходе из резервуара с идеальным перемешиванием при многократном импульсном повышении (рис.4.14) или понижении её на входе для случая, когда продолжительности подачи C_0 и $C_{вх}$ равны. Выяснить, как влияет величина продолжительности импульсов на график изменения $c(t)$.

2. Вывести уравнение фазового портрета (рис.4.18) путём исключения параметра t из выражений для $F(t)$ и $c(t)$.

3. Рассчитать, в каких количественных соотношениях необходимо взять два раствора ЛДГ и какие изоферментные спектры должны иметь эти растворы, чтобы после смешивания их получить спектр с одинаковым содержанием изоферментов ЛДГ-1, ЛДГ-2, ЛДГ-4 и ЛДГ-5. Вычислить процентное содержание изоферментов в спектре.

4. Составить уравнения для вычисления надёжности систем $P_0(t)$, представленных на рис. 4.33.

5. Рассчитать ожидаемые количества аминокислотных остатков в оболочечном белке бактериофага MS2, не прибегая к упрощению, как это сделано в §16.

6. Как с помощью электронного осциллографа можно построить фазовый портрет системы, рассмотренный в §7, рис.4.18 (вспомните так называемые "фигуры Лиссажу" из курса физики)?

7. Часто фазовый портрет системы строят, откладывая на оси абсцисс один из параметров системы, а на оси ординат – скорость изменения этого параметра. Построить в таких осях фазовый портрет односторонней односубстратной ферментативной реакции, протекающей в замкнутом объеме при начальной концентрации субстрата $[S_0]$.

8. У дочерней клетки отношение наружной поверхности к объёму F/V значительно больше, чем у материнской перед делением. Когда и каким образом происходит это увеличение отношения F/V ?

Ответ: это происходит в процессе деления материнской клетки путём образования перетяжки или поперечной перегородки.

П Р И Л О Ж Е Н И Я

I. Дифференциальное исчисление

Таблица производных

III-1. $(c)' = 0$, где c - постоянная величина

III-2. $(cu)' = cu'$, где $u = u(x)$

III-3. $(u_1 + u_2 + u_3 + \dots + u_n)' = u_1' + u_2' + u_3' + \dots + u_n'$

III-4. $(u_1 u_2 u_3 \dots u_n)' = u_1' u_2 u_3 \dots u_n + u_1 u_2' u_3 \dots u_n + u_1 u_2 u_3' \dots u_n + u_1 u_2 u_3 \dots u_n'$

III-5. $(u/v)' = \frac{u'v - u v'}{v^2}$, где $u = u(x)$, $v = v(x)$

III-6. $(x^n)' = nx^{n-1}$

III-7. $(\log_a x)' = \frac{1}{x} \cdot \frac{1}{\ln a}$

III-8. $(\ln x)' = \frac{1}{x}$; $(\ln u)' = \frac{1}{u} \cdot u' = \frac{u'}{u}$, где $u = u(x)$

III-9. $(\lg x)' = \frac{1}{x} \cdot \frac{1}{\ln 10} = \frac{0,43429}{x}$

III-10. $(a^x)' = a^x \ln a$

III-11. $(e^x)' = e^x$

III-12. $(a^u)' = a^u \ln(a) u'$, где $u = u(x)$

III-13. $(e^u)' = e^u u'$

III-14. $(\sin x)' = \cos x$

III-15. $(\cos x)' = -\sin x$

III-16. $(\operatorname{tg} x)' = \frac{1}{\cos^2 x}$

III-17. $(\operatorname{ctg} x)' = -\frac{1}{\sin^2 x}$

III-18. $(\arcsin x)' = \frac{1}{\sqrt{1-x^2}}$, где x выражен в радианах.

$$\text{III-19. } (\arccos x)' = - \frac{1}{\sqrt{1-x^2}}$$

$$\text{III-20. } (\operatorname{arctg} x)' = \frac{1}{1+x^2}$$

$$\text{III-21. } (\operatorname{arcctg} x)' = - \frac{1}{1+x^2}$$

$$\text{III-22. } (u^v)' = v u^{v-1} + u^v \ln(u) v'$$

$$\text{III-23. Производная сложной функции } \frac{dy}{dx} = \frac{dy}{du} \cdot \frac{du}{dx}$$

Например $y = \sqrt{a^2 - x^2} = u^{\frac{1}{2}}$; $u = a^2 - x^2$;

$$\frac{dy}{du} = \frac{1}{2} u^{-\frac{1}{2}} = \frac{1}{2\sqrt{a^2 - x^2}} ;$$

$$\begin{aligned} \frac{du}{dx} &= -2x. \text{ Отсюда } \frac{dy}{dx} = \frac{1}{2\sqrt{a^2 - x^2}} \cdot (-2x) = \\ &= - \frac{x}{\sqrt{a^2 - x^2}} \end{aligned}$$

III-24. Дифференцирование неявной функции $f(x, y) = 0$

$$\frac{dy}{dx} = - \frac{\partial f / \partial x}{\partial f / \partial y}, \text{ где } \frac{\partial f}{\partial y} \neq 0.$$

III-25. Исследование функции $f(x)$ на наличие точек максимума и минимума:

- 1). Найти производную $f'(x)$ и приравнять её к нулю.
- 2). Решить уравнение $f'(x) = 0$. Корень этого уравнения $x = x_0$ и значение функции $f(x_0)$ даёт координаты точки экстремума.

- 3). Найти $f''(x_0)$ и вычислить значение $f''(x_0)$. Если $f''(x_0) > 0$, то в точке $x = x_0$ функция достигает минимума, если $f''(x_0) < 0$, то в точке $x = x_0$ функция достигает максимума.

П-26. $du = (u)' dx$ - дифференциал функции одной переменной $u = u(x)$.

П-27. $du = \frac{\partial u}{\partial x} dx + \frac{\partial u}{\partial y} dy + \frac{\partial u}{\partial z} dz + \dots$, где $u = u(x, y, z, \dots)$; x, y, z, \dots - независимые переменные.

2. Интегральное исчисление

Таблица интегралов

П2-1. $\int dx = x + C$, где C - постоянная интегрирования (в дальнейшем опущена)

П2-2. $\int c dx = c \int dx$, где c - постоянная величина

П2-3. $\int (u_1 + u_2 + u_3 + \dots + u_n) dx = \int u_1 dx + \int u_2 dx + \int u_3 dx + \dots + \int u_n dx$

П2-4. $\int x^n dx = \frac{x^{n+1}}{n+1}$, где $n \neq -1$

П2-5. $\int \frac{dx}{x} = \ln x$

П2-6. $\int a^x dx = \frac{a^x}{\ln a}$

П2-7. $\int e^x dx = e^x$

П2-8. $\int e^{-x} dx = -e^{-x}$

$$\Pi 2-9. \int e^{ax} dx = \frac{1}{a} e^{ax}$$

$$\Pi 2-10. \int x e^{ax} dx = e^{ax} \left[\frac{x}{a} - \frac{1}{a^2} \right]$$

$$\Pi 2-11. \int x^2 e^{ax} dx = e^{ax} \left[\frac{x^2}{a} - \frac{2x}{a^2} + \frac{2}{a^3} \right]$$

$$\Pi 2-12. \int x^n e^{ax} dx = e^{ax} \left[\frac{x^n}{a} - \frac{nx^{n-1}}{a^2} + \frac{n(n-1)x^{n-2}}{a^3} - \dots + (-1)^{n-1} \frac{n!x}{a^n} + (-1)^n \frac{n!}{a^{n+1}} \right], \geq 0$$

$$\Pi 2-13. \int \ln(x) dx = x \ln(x) - x$$

$$\Pi 2-14. \int \ln(ax) dx = x \ln(ax) - x$$

$$\Pi 2-15. \int x \ln(x) dx = \frac{x^2}{2} \ln(x) - \frac{x^2}{4}$$

$$\Pi 2-16. \int x^2 \ln(x) dx = \frac{x^3}{3} \ln(x) - \frac{x^3}{9}$$

$$\Pi 2-17. \int x^n \ln(ax) dx = \frac{x^{n+1}}{n+1} \ln(ax) - \frac{x^{n+1}}{(n+1)^2}$$

$$\Pi 2-18. \int \frac{\ln(x)}{x} dx = \frac{(\ln x)^2}{2}$$

$$\Pi 2-19. \int \frac{\ln(ax)}{x} dx = \frac{[\ln(ax)]^2}{2}$$

$$\Pi 2-20. \int \frac{\ln(x)}{x^2} dx = - \left(\frac{\ln(x)}{x} + \frac{1}{x} \right)$$

$$\Pi 2-21. \int \frac{\ln(ax)}{x^n} dx = - \left(\frac{\ln(ax)}{(n-1)x^{n-1}} + \frac{1}{(n-1)^2 x^{n-1}} \right)$$

$$\text{П2-22. } \int_a^b u dx = - \int_b^a u dx$$

$$\text{П2-23. } \int_a^d u dx = \int_a^b u dx + \int_b^c u dx + \int_c^d u dx$$

П2-24. $\int u dv = uv - \int v du$, где $u=u(x)$, $v=v(x)$ - интегрирование по частям. Например, полагаем в $\int \ln(x) dx$ $u=\ln(x)$, $dx=dv$, откуда $du=\frac{dx}{x}$, $v=x$.

Следовательно, $\int \ln(x) dx = x \ln(x) - \int x \frac{dx}{x} = x \ln(x) - x$.

П2-25. $\int f(x) dx = \int \varphi(z) dz$ - способ подстановки, или замены переменных. Например, в $\int \sqrt{2x-1} dx$ полагаем $2x-1=z$, откуда $dz=2dx$ и $dx=\frac{dz}{2}$. Следовательно, $\int f(x) dx = \int \varphi(z) dz = \int z^{\frac{1}{2}} \frac{dz}{2} = \frac{1}{3} z^{\frac{3}{2}} = \frac{1}{3} (2x-1)^{\frac{3}{2}}$.

$$\text{П2-26. } \int \frac{dx}{ax^2+bx+c} = \frac{1}{\sqrt{b^2-4ac}} \ln \left| \frac{2ax+b-\sqrt{b^2-4ac}}{2ax+b+\sqrt{b^2-4ac}} \right| =$$

$$= \frac{1}{a(p-q)} \ln \left| \frac{x-p}{x-q} \right|, \text{ где } p \text{ и } q \text{ - корни урав-$$

нения $ax^2+bx+c=0$

$$\text{П2-27. } \int \frac{dx}{(x-p)(x-q)} = \frac{1}{p-q} \ln \left| \frac{x-p}{x-q} \right|$$

$$\text{П2-28. } \int \frac{dx}{a+bx} = \frac{1}{b} \ln |a+bx|$$

$$\text{П2-29. } \int \frac{xdx}{a+bx} = \frac{1}{b^2} \{a+bx - a \ln |a+bx|\}$$

$$\text{П2-30. } \int \frac{dx}{x(a+bx)} = -\frac{1}{a} \ln \left| \frac{a+bx}{x} \right|$$

$$\text{П2-31. } \int e^{ax} \sin nx dx = \frac{e^{ax}}{a^2+n^2} (a \sin nx - n \cos nx)$$

3. Элементарная математика

Алгебра

$$\text{П3-1. } ax^2+bx+c=0. \quad x_{1,2} = \frac{-b \pm \sqrt{b^2-4ac}}{2a}$$

$$\text{П3-2. } x^2+px+q=0. \quad x_{1,2} = -\frac{p}{2} \pm \sqrt{\left(\frac{p}{2}\right)^2 - q}$$

$$\text{П3-3. } (a+b)^n = a^n + \frac{n}{1} a^{n-1} b + \frac{n(n-1)}{1 \cdot 2} a^{n-2} b^2 + \dots$$

$$+ \frac{n!}{(n-m)!m!} a^{n-m} b^m + \dots + nab^{n-1} + b^n$$

П3-4. Таблица биномиальных коэффициентов (треугольник Паскаля)

n	Коэффициенты									
0					1					
1				1	1					
2			1	2	1					
3			1	3	3	1				
4			1	4	6	4	1			
5			1	5	10	10	5	1		
6			1	6	15	20	15	6	1	
7			1	7	21	35	35	21	7	1
...			

$$\text{ПЗ-5. } e^x = 1 + \frac{x}{1!} + \frac{x^2}{2!} + \frac{x^3}{3!} + \dots$$

$$\text{ПЗ-6. } e^{-x} = 1 - \frac{x}{1!} + \frac{x^2}{2!} - \frac{x^3}{3!} + \dots$$

$$\text{ПЗ-7. } a^x = e^{x \ln a} = 1 + \frac{x \ln a}{1!} + \frac{(x \ln a)^2}{2!} + \frac{(x \ln a)^3}{3!} + \dots$$

$$\text{ПЗ-8. } \ln a = 2,3026 \lg a; \lg a = 0,43429 \ln a$$

$$\text{ПЗ-9. } \log_a N = \frac{\ln N}{\ln a}$$

ПЗ-10. $e = 2,7182818 \dots$ - основание натуральных логарифмов.

Тригонометрия

$$\text{ПЗ-11. } \sin^2 \alpha + \cos^2 \alpha = 1$$

$$\text{ПЗ-12. } \sin(\alpha + \beta) = \sin \alpha \cos \beta + \cos \alpha \sin \beta$$

$$\text{ПЗ-13. } \sin(\alpha - \beta) = \sin \alpha \cos \beta - \cos \alpha \sin \beta$$

$$\text{ПЗ-14. } \cos(\alpha + \beta) = \cos \alpha \cos \beta - \sin \alpha \sin \beta$$

$$\text{ПЗ-15. } \cos(\alpha - \beta) = \cos \alpha \cos \beta + \sin \alpha \sin \beta$$

$$\text{ПЗ-16. } \sin \alpha + \sin \beta = 2 \sin \frac{\alpha + \beta}{2} \cos \frac{\alpha - \beta}{2}$$

$$\text{ПЗ-17. } \sin \alpha - \sin \beta = 2 \sin \frac{\alpha - \beta}{2} \cos \frac{\alpha + \beta}{2}$$

$$\text{ПЗ-18. } \cos \alpha + \cos \beta = 2 \cos \frac{\alpha + \beta}{2} \cos \frac{\alpha - \beta}{2}$$

$$\text{ПЗ-19. } \cos \alpha - \cos \beta = 2 \sin \frac{\alpha + \beta}{2} \sin \frac{\beta - \alpha}{2}$$

$$\text{ПЗ-20. } \sin \alpha \sin \beta = \{\cos(\alpha - \beta) - \cos(\alpha + \beta)\} / 2$$

$$\text{ПЗ-21. } \cos \alpha \cos \beta = \{\cos(\alpha + \beta) + \cos(\alpha - \beta)\} / 2$$

$$\text{ПЗ-22. } \sin \alpha \cos \beta = \{\sin(\alpha + \beta) + \sin(\alpha - \beta)\} / 2$$

$$\text{ПЗ-23. } p \cos \alpha + q \sin \alpha = r \sin(\alpha + \theta),$$

где $r = \sqrt{p^2 + q^2}$, $\sin\theta = p/r$, $\cos\theta = q/r$; p и q могут быть положительными и отрицательными.

$$\text{ПЗ-24. } \sin(\alpha/2) = \sqrt{\frac{1 - \cos\alpha}{2}}$$

$$\text{ПЗ-25. } \cos(\alpha/2) = \sqrt{\frac{1 + \cos\alpha}{2}}$$

4. Функции

П4-1. $y = ax + b$ - линейная функция

П4-2. $y = ax^2 + bx + c$ - парабола второй степени

П4-3. $y = ax^3 + bx^2 + cx + d$ - парабола третьей степени

П4-4. $y = \frac{a}{x}$ - гипербола (обратно пропорциональная зависимость)

П4-5. $y = ax^n$ - степенная функция

П4-6. $y = a^x$ - показательная функция

П4-7. $y = \log_a x$ - логарифмическая функция

П4-8. $y = \sin x$; $y = \cos x$; $y = \operatorname{tg} x$; $y = \operatorname{ctg} x$ - тригонометрические функции

П4-9. $y = f(x)$ - прямая функция

$x = \varphi(y)$ - обратная функция

Например, $y = \sin x$ - прямая тригонометрическая функция, $x = \arcsin y$ - обратная тригонометрическая функция

5. Ориентировочные данные для количественного анализа математических моделей (заимствованы из научной литературы)

П5-1. Молекулярная масса аминокислот

Аланин	89	Изолейцин	131
Аргинин	174	Лейцин	131
Аспарагин	132	Лизин	146
Аспарагиновая кислота	133	Метионин	149
Валин	117	Пролин	115
Гистидин	155	Серин	105
		Тирозин	181

Глицин	75	Треонин	119
Глутамин	146	Триптофан	204
Глутаминовая кислота	147	Фенилаланин	165
		Цистеин	121
Среднее арифметическое значение молекулярной массы аминокислоты - 136,8.			
П5-2. Энергия активации в случае ферментативного и неферментативного катализа			

Реакция	Катализатор	Энергия, ккал/моль
Разложение перекиси водорода	Без катализатора	18,00
	Коллоидная платина	11,70
	Каталаза печени	5,50
Гидролиз этилбутирата	Ионы водорода	16,80
	Ионы гидроксила	10,20
	Липаза из поджелудочной железы	4,50
Гидролиз казеина	Ионы водорода	20,60
	Трипсин	12,00
Гидролиз сахарозы	Ионы водорода	25,56
	Инвертаза дрожжей	11,50
	Инвертаза солода	13,00
Гидролиз бензоил-аргининамида	Ионы водорода	22,00
	Трипсин	15,50
П5-3. Энергия разрыва связей в молекулах, ккал/моль		

Молекула	Связь	Энергия
H ₂	H - H	103,0
N ₂	N ≡ N	225,0
O ₂	O = O	117,9
F ₂	F - F	37,0
Cl ₂	Cl - Cl	57,0
J ₂	J - J	35,5

HF	H - F	135,0
HCl	H - Cl	102,2
HJ	H - J	70,4
H ₂ O	H - OH	116,0
NH ₃	H - NH ₂	102,0
CH ₄	H - CH ₃	101,0
C ₃ H ₈	H - CH ₂ CH ₂ CH ₃	100,0
C ₂ H ₆	CH ₃ -CH ₃	83,0

П5-4. Значения констант Михаэлиса для некоторых ферментов

Фермент	Субстрат	K _M , мм
Глюкозодегидрогеназа (печень быка)	Глюкоза (рН 7)	150,000
Алкогольдегидрогеназа (печень лошади)	Этанол (рН 8)	0,500
Каталаза	H ₂ O ₂	25,000
Креатинфосфокиназа (мышца кролика)	Креатин	19,000
	АТФ	0,600
Гексокиназа	АТФ	0,400
	D-глюкоза	0,050
	D-фруктоза	1,500
Аденозинтрифосфатаза (миозин мышцы кролика)	АТФ	0,014
Липаза (поджелудочная железа)	Монобутирин	75,000
	Дибутирин	10,000

	Трибутирин	0,600
Фосфоглицерому- таза (дрожжи)	D-глицерат-2,3- дифосфат	0,010
Лактатдегидроге- наза H_4	Пируват	0,089
- " - M_2H_2		0,520
- " - M_4		3,200

П5-5. Молекулярная активность некоторых ферментов (моль субстрата на 1 моль фермента в мин)

Каталаза	... 2,5 - 5 · 10 ⁶
Супероксиддисмутаза	... 4 800 000
Лактатдегидрогеназа (25°C, pH8,6)	... 28 900
Альдолаза (30°C, pH7,6)	... 2 000
Миокиназа	... 10 000
Гексокиназа (30°C, pH7,5)	... 13 000
Энолаза (20°C, pH7,34)	... 9 000
Фумараза	... 100 000
β -амилаза	... 1 100 000

П5-6. Число активных центров на молекуле фермента

Фермент	Молекулярная масса	Число активных центров
α -хемотрипсин	22 000 - 27 000	1
Трипсин	17 000 - 20 000	1
Карбоксипептидаза	34 400	1

Холинэстераза	2 - 3 · 10 ⁶	20 - 100
Уреаза	480 000	3 - 4
Глицеральдегид- 3-фосфатдегидрогеназа	120 000	2
Алкогольдегидрогеназа (дрожжевая)	150 000	4

П5-7. Периоды полужизни биологических макромолекул и клеточных органелл (дни)

Компоненты печени крысы

Белки гомогената (в среднем)	...	3,3
Ядерные белки (в среднем)	...	5,0
Растворимые белки цитозоля (в среднем)	...	3,0-5,0
Белки пероксисом (в среднем)	...	1,5
Белки плазматических мембран	...	1,5
Белки эндоплазматического ретикулума (в среднем)	...	2,0
Белки митохондрий (в среднем)	...	4,0
Лизосомы (белки в среднем)	...	1,0
Белки рибосом (в среднем)	...	5,0
Рибосомная РНК	...	5,0

Печень мыши

ДНК	...	5,0
-----	-----	-----

П5-8. Периоды полужизни некоторых ферментов печени крысы

Орнитиндекарбоксилаза (растворимая)		10 мин
Аланинаминотрансфераза (растворимая)		0,7-1,0 сут
Каталаза (пероксисом)		1,4 сут
Тирозинаминотрансфераза (растворимая)		1,5 ч
Триптофаноксигеназа (растворимая)		2 ч

Глюкокиназа (растворимая)	1,25 сут
Аргиназа (растворимая)	4 - 5 сут
Лактатдегидрогеназа, изозим 5	16 сут
Цитохром с-редуктаза (ЭР)	60 - 80 ч
Цитохром v_5 (ЭР)	100 - 200 ч
Цитохром Р-450	50 ч
Малатдегидрогеназа	4 сут

П5-9. Периоды полужизни ДНК в тканях
мышц (сутки)

Двенадцатиперстная кишка	1,0
Костный мозг	1,1
Тимус	1,3
Селезёнка	1,6
Лимфатический узел	3,1
Печень	4,8

П5-10. Продолжительность жизни клеток в
органах и тканях крысы

Эпидермис (базальные клетки):	
туловища	19 дней
уша	34-35 дней
Волосы (весь волос)	34 дня
Сальные железы	8 дней
Глаз	4-5 дней
Органы пищеварительного тракта:	
полость рта	
слизистая щеки	4 дня
верхняя поверхность языка	5 дней
пищевод (базальные клетки)	9-12 дней
желудок	
преджелудок	9 дней
поверхностный эпителий	6 дней
пилорический отдел	2-6 дней
кишечник	
двенадцатиперстная кишка	2 дня
тощая кишка	1 день
подвздошная кишка	1 день
толстая кишка	3 дня
прямая кишка	6 дней

печень (гепатоциты)	30-50 дней
поджелудочная железа (ацинозные и островковые клетки)	30-50 дней
Органы дыхания:	
лёгкие	
альвеолярные клетки	7-21 день
клетки межальвеолярных перегородок	21 день
воздухоносные пути (трахея)	48 дней
Органы выделения:	
почки	30-50 дней
Половая система:	
влагалище	4 дня
эпителий матки	5-6 дней
маточные трубы	41 день
герминативный слой	33 дня
сперматогенный эпителий	48 дней
Эндокринные железы:	
щитовидная железа	20 дней
надпочечники	
клубочковая зона	
и мозговое вещество	100-125 дней
пучково-сетчатая зона	200-300 дней

ПБ-II. Ориентировочные размеры клеток, органоидов и молекул

Клетки и вирусы	
Одноклеточные гигантские водоросли	5 мм
Толщина аксона кальмара	1 мм
Размеры амёбы	100 мкм
Большинство клеток эукариот	10-50 мкм
Большинство клеток прокариот	1-5 мкм
Самый большой вирус	300 нм
Самая маленькая бактерия	100 нм
Самый мелкий вирус	20 нм
Органеллы	
Диаметр ядра и хлоропласта	5-10 мкм
Размер митохондрии	1 мкм
Конденсированная хромосома	200 нм
Лизосома	1 мкм
Рибосома	20 нм

Ядрышки печёночных клеток	1,7 мкм
Центриоли (длина)	1,2 мкм
Микротельца печёночных клеток	0,6 мкм
Базальные тельца (кинетосомы)	0,15 мкм
Микроворсинки (диаметр)	0,075 мкм
Микротрубочки (диаметр)	22 нм
Скаймлённые пузырьки	17 нм
Десмосомы (межклеточные контакты)	12 нм
Мембраны клеток и органелл	6-9 нм
Молекулы и атомы	
Альбумин	10 нм
Глобулин	8 нм
РНК, ДНК (шаг спирали)	3,4 нм
ДНК (диаметр спирали)	2 нм
Полипептидная цепь (диаметр)	0,98 нм
Атом натрия (диаметр)	0,38 нм
Атом водорода (диаметр)	0,142 нм
Расстояние между атомами водорода и кислорода в моле- куле воды	0,098 нм

Библиографический список

К главе 1

Глушков В.М., Иванов В.В., Яненко В.М. Методологические вопросы применения математических методов в биологии. Киев: АН УССР, 1979.

Дородницын А.А. Математика и описательные науки // Число и мысль. Вып. 5. М.: Знание, 1982. С.6 - 15.

Краснощёков П.С., Петров А.А. Принципы построения моделей. М.: МГУ, 1983.

Штофф В.А. Роль моделей в познании. Л.: ЛГУ, 1963.

К главе 2

Панченко Г.М., Лебедев В.П. Химическая кинетика и катализ. М.: МГУ, 1961.

Эмануэль Н.М., Кнорре Д.Г. Курс химической кинетики. М.: Высшая школа, 1984.

К главе 3

Келети Т. Основы ферментативной кинетики. М.: Мир, 1990.

Корниш-Боуден Э. Основы ферментативной кинетики. М.: Мир, 1979.

Корниш-Боуден Э. Основы математики для биохимиков. М.: Мир, 1983.

Петушкова Е.В. Введение в кинетику ферментативных реакций. М.: МГУ, 1972.

Кретович В.Л. Введение в энзимологию. М.: Наука, 1986.

Березин И.В., Клёсов А.А. Практический курс химической и ферментативной кинетики. М.: МГУ, 1976.

К главе 4

Альбертс Б., Брей Д., Льюис Дж., Рефф М., Робертс К., Уотсон Дж. Молекулярная биология клетки. Т. I - 5. М.: Мир, 1986-1987.

Гудвин Б. Временная организация клетки. М.: Мир, 1966.

Гудвин В. Аналитическая физиология клеток и развивающихся организмов. М.: Мир, 1979.

Глазер Р. Биология в новом свете. М.: Мир, 1978.

Смит Дж. Математические идеи в биологии. М.: Мир, 1970.

Лернер А. Начала кибернетики. М.: Наука, 1967.

Гродинз Ф. Теория регулирования и биологические системы. М.: Мир, 1966.

Решетов Д.Н., Иванов А.С., Фадеев В.З. Надежность машин. М.: Высшая школа, 1988.

Яглом А.М., Яглом И.М. Вероятность и информация. М.: Наука, 1973.

Фролов Ю.П. Некоторые вопросы кинетики старения клеток, организмов и клеточных популяций. Изв. АН СССР. Сер. биол. 1983. N⁶. С. 935.

Фролов Ю.П. Некоторые вопросы регуляции распада белков в клетке. Изв. АН СССР. Сер. биол. 1987. N⁶. С. 939.

Математические методы в биологии /Автор-составитель Ю.П. Фролов. Куйбышев: КГУ, 1978.

Литература по математике:

Смирнов В.И. Курс высшей математики. Т. I-3. М.: Гос. изд-во технико-теоретической литературы, 1953 - 1954 (или более поздние издания).

Лузин Н.Н. Дифференциальное исчисление. М.: Высшая школа, 1969.

Лузин Н.Н. Интегральное исчисление. М.: Высшая школа, 1960.

Березина Л.Ю. Графы и их применение. М.: Просвещение, 1979.

Боревич З.И. Определители и матрицы. М.: Наука, 1988.

Выгодский М.Я. Справочник по высшей математике. М.: Физматгиз, 1963.

Рывкин А.А., Рывкин А.З., Хренов Л.С. Справочник по математике. М.: Высшая математика, 1975.

Двайт Г.Б. Таблицы интегралов и другие математические формулы /Пер.с англ./. М.: Наука, 1983.

Камке Э. Справочник по обыкновенным дифференциальным уравнениям /Пер. с нем./.М.: Наука, 1976.

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	3
Глава I. Основные понятия теории подобия и моделирования	
§1. Методы познания действительности, их место и роль в развитии естественных наук	7
§2. Подобие, модель и моделирование	12
§3. Классификация моделей	15
§4. Математические модели, методология их построения и анализа	24
Глава 2. Химическая кинетика	
§1. Модели химических явлений. Закон действующих масс	36
§2. Простые химические реакции в замкнутых системах	48
§3. Концентрация исходных веществ и скорость химических реакций	83
§4. Сложные химические реакции в замкнутых системах	87
§5. Кинетика химических реакций в открытых системах	107
§6. Каталитические реакции	127
§7. Влияние катализа и температуры на равновесное состояние замкнутых систем	138
§8. У истоков биохимических превращений	142
Глава 3. Ферментативная кинетика	
§1. Биологические катализаторы	147
§2. Односубстратные реакции	151
§3. Двухсубстратные реакции	178
§4. Ингибирование ферментативных реакций	196
§5. Кинетика сложных ферментативных реакций	208
Глава 4. Клетка и внутриклеточные процессы	
§1. Клеточная организация биохимичес-	

ких процессов	218
§2. Концентрирование молекул.	226
§3. Транспорт веществ через мембраны.	232
§4. Рост клетки между делениями	235
§5. Факторы, определяющие размер клеток и их органоидов	246
§6. Основные понятия теории автоматического управления.	252
§7. Динамические характеристики объектов управления.	263
§8. Системы с запаздыванием	285
§9. Ферментативная реакция как объект регулирования	297
§10. Управление системой ферментативных реакций.	307
§11. Регуляция синтеза белка в клетке	312
§12. Формирование четвертичной структуры белков.	330
§13. Избирательная элиминация поврежденных ферментов цитоплазмы.	337
§14. Основные понятия теории надежности.	343
§15. Надежность клеток и внутриклеточных структур.	353
§16. Информационные процессы в клетке	368
Задачи и упражнения	399
Приложения.	406
Библиографический список.	421