

Механизмы температурной компенсации в моделях биохимических колебаний

Ш. К. Байрамов

*Азербайджанский медицинский университет.
Азербайджан, А31022, Баку, ул. Бакиханова, д. 23.
E-mail: shahinru@yahoo.com*

Статья поступила 06.09.2016, подписана в печать 07.10.2016.

Рассмотрены разные механизмы температурной компенсации частоты (периода) биохимических автоколебаний. Показано, что системный подход к выяснению молекулярной природы температурной компенсации частоты биохимических автоколебаний более обоснован. Явление температурной компенсации не только характерно для циркадных колебаний («биохимических часов»), но и является неотъемлемым свойством всех многомерных химических осцилляторов. Выяснено, что стадии с отрицательными коэффициентами контроля над частотой входят в структуру «задающих генераторов» биохимических автоколебаний, и можно предположить, что балансирующее значение этих стадий более весомо. Путем вычисления контрольных коэффициентов показано, что вклады элементарных стадий в механизм температурной компенсации не равны, и поэтому разные мутации по-разному влияют на температурную компенсацию периода циркадных колебаний в разных мутантах.

Ключевые слова: температурная компенсация, контрольный анализ частоты, биохимические автоколебания.

УДК: 577. PACS: 87.10.–e.

Температура — один из важнейших факторов, определяющих скорость биохимических и биофизических процессов. Поскольку все молекулярные процессы зависят от температуры, можно ожидать, что и период (частота) биохимических автоколебаний должен существенно зависеть от температуры. Однако экспериментальные исследования зависимости периода биохимических автоколебаний от температуры указывают на слабую зависимость периода биохимических часов от температуры реакционной среды в определенном физиологически допустимом температурном диапазоне [1–8]. Это явление называется температурной компенсацией.

Молекулярным основам температурной компенсации периода биохимических автоколебаний посвящено множество работ [2–9]. Однако в настоящее время не установлены молекулярные механизмы и не выяснены биофизические принципы этого явления.

Поскольку периодические явления широко распространены в биохимических процессах [10], коротко остановимся на основных характерных свойствах биохимических колебаний. Анализируя литературные данные, можно выделить три основных свойства биохимических колебаний.

1. Биохимические колебания являются эндогенными и не требуют экзогенных физико-химических факторов.

2. Период (частота) и амплитуда биохимических колебаний определяются внутренними параметрами колебательной системы, период меняется в достаточно широком диапазоне.

3. В биохимических колебаниях с периодом ~ 24 ч, которые называются циркадными колеба-

ниями, или биохимическими часами, период колебаний достаточно слабо зависит от температуры (температурная компенсация).

Здесь первые два свойства являются следствиями того, что биохимические колебания возникают при особом взаимодействии реагентов и носят автоколебательный характер. В автоколебаниях характеристики колебаний определяются внутренними параметрами и не зависят от начальных условий. Наиболее универсальные внутренние параметры в кинетике биохимических реакций — постоянные скоростей элементарных стадий, и поэтому можно считать, что период биохимических автоколебаний определяется этими постоянными.

Для выяснения температурной компенсации периода биохимических часов в настоящее время выдвигаются два подхода: локальный и системный. При локальном подходе предполагается, что компенсационный процесс происходит на каждой отдельно взятой элементарной стадии в цепи биохимической реакции. Некоторые сторонники локального подхода полагают, что на уровне ферментов суть механизма температурной компенсации состоит в формировании особой третичной структуры белка-фермента, изменяющейся с температурой таким образом, что активность фермента изменяется при этом незначительно [11]. Однако невозможно согласиться с этим предположением, так как хорошо известно, что температурные зависимости элементарных химических процессов обычно могут быть описаны с помощью уравнения Аррениуса:

$$k_i = A_i e^{-E_i/(RT)}, \quad (1)$$

где E_i — энергия активации, R — универсальная газовая постоянная, T — абсолютная температура, A_i — предэкспоненциальный множитель. В этой формуле принимается, что A_i не зависит от температуры. Согласно этому закону возрастание температуры приводит к экспоненциальному росту константы скорости химической реакции. Для химических процессов, протекающих в клетке, энергия активации E_i составляет около 10 ккал/моль (41.9 кДж/моль) [11]. При этом значении E_i оценим относительное изменение постоянной скорости.

Из формулы (1) легко получить, что

$$\frac{dk_i}{k_i} = \frac{E_i}{RT} \frac{dT}{T}. \quad (2)$$

По формуле (2) можно вычислить, что увеличение температуры на $dT = 1$ К, т.е. на $\sim 0.33\%$ (при $T = 300$ К) увеличивает постоянную скорости на 5.6% ; при $dT = 3$ К (1%) увеличение постоянной скорости составляет 16.8% . Видно, что увеличение постоянной скорости достаточно значимо при незначительном увеличении температуры. Помимо этого, из экспериментальной кривой зависимости периода циркадных колебаний от температуры в работе [10] можно вычислить, что при $T = 298$ К увеличение температуры на 4 К (на $\sim 1.34\%$) вызывает уменьшение периода на 2.6% и увеличение постоянной скорости по формуле (1) на 28.4% . Поскольку высоты энергетического барьера конформационных переходов составляют десятки кДж/моль, то очевидно, что такое изменение температуры (например, увеличение $dT = 5$ К соответствует увеличению средней кинетической энергии на 41.5 Дж/моль) не может вызывать конформационные изменения в белках-ферментах и поэтому предположение о механизме температурной компенсации путем формирования особой изменяющейся с температурой третичной структуры белка-фермента, такой, что частота периодической активности фермента изменяется при этом незначительно, не соответствует действительности.

Другая гипотеза в рамках локального подхода предложена в работе [9], суть ее заключается в том, что при увеличении температуры уменьшается A_i в формуле Аррениуса (1), причем уменьшается на столько, на сколько увеличивается экспоненциальный множитель в (1). Поэтому изменение произведения $A_i \cdot \exp[(E_i/(RT))]$ приблизительно равно единице, т.е. постоянные скорости приблизительно не меняются.

Следует отметить, что в общем случае применимость уравнения Аррениуса для ферментативных реакций существенно ограничена. Причиной являются тепловые конформационные изменения в структуре фермента, т.е. температурная зависимость скорости ферментативных реакций описывается кривой с максимумом. Восходящая часть кривой отражает обычную для всех химических реакций закономерность. Нисходящая часть показывает снижение активности

фермента вследствие конформационных изменений (вплоть до денатурации) белковой молекулы, сопровождающихся нарушением ее структуры, определяющей активность фермента. Так как при изучении температурной компенсации периода биохимических часов рассматриваются малые отклонения температуры от «физиологического» значения, где не наблюдается тепловая денатурация фермента, температурную зависимость скорости ферментативных реакций в этом температурном интервале можно оценивать по уравнению Аррениуса.

Уменьшение A_i в формуле Аррениуса обосновывается в [9] тем, что A_i отражает концентрации свободных (не связанных с субстратом) ферментов на i -й стадии ферментативной реакции. Далее полагается, что увеличение температуры вызывает рост концентрации фермент-субстратного комплекса и, поскольку общая сумма ферментов в системе постоянна, происходит уменьшение концентрации свободных ферментов.

Однако из молекулярно-кинетической теории известно, что A_i определяется числом и молекулярными характеристиками эффективных межмолекулярных столкновений, которые также являются функцией температуры. Действительно, из теории активных столкновений известно, что в строгом приближении зависимость постоянной скорости от температуры выражается по уравнению Трауца–Льюиса:

$$k_i = N_A \pi d^2 \left(\frac{8kT}{\mu\pi} \right)^{1/2} \cdot e^{-E_i/(RT)} = A_i e^{-E_i/(RT)}, \quad (3)$$

где N_A — число Авогадро, d — сумма радиусов реагирующих пар частиц, k — постоянная Больцмана, μ — приведенная масса взаимодействующих пар частиц, T — абсолютная температура. Отсюда видно, что A_i также зависит от температуры, однако эта зависимость достаточно слаба по сравнению с экспоненциальной зависимостью и при грубом приближении этой зависимостью часто пренебрегают. Из вышеизложенного очевидно, что идея об уменьшении A_i при увеличении температуры не согласуется с теоретическими результатами.

Таким образом, локальный подход к выяснению механизма температурной компенсации периода биохимических автоколебаний сталкивается с серьезными противоречиями.

Идея системного механизма температурной компенсации была впервые высказана в работе [2]. Суть системного механизма в том, что в температурно-компенсированной многостадийной периодической биохимической реакции должны быть стадии, противоположно реагирующие на изменение температуры. Для того чтобы показать верность этого подхода, необходимо количественно оценить изменение периода колебаний в зависимости от температуры. Здесь необходимо подчеркнуть, что, в соответствии с вышеизложенными рассуждениями, при повышении/понижении температуры происходит аналогичное изменение всех постоянных скоростей.

Поэтому за изменением периода можно следить посредством контроля изменения постоянных скоростей элементарных стадий.

Для количественной оценки изменения периода колебаний в зависимости от температуры можно использовать метод метаболического контрольного анализа. С точки зрения метаболического контроля, температурная компенсация периода означает, что некоторые коэффициенты управления относительно частоты должны иметь отрицательные значения при положительном изменении величин постоянных скоростей.

По терминологии современной теории метаболического контроля [12] коэффициенты метаболического контроля (управления) определяются как отношение относительного приращения системных или локальных характеристик метаболического процесса (∂Y) к относительному приращению определенного регулирующего параметра, вызывающего это приращение (∂Z), а вычисляются с помощью системы дифференциальных уравнений (математическая модель), описывающей динамическое поведение биохимического процесса:

$$C_Z^Y = \frac{\partial Y/Y}{\partial Z/Z}. \quad (4)$$

Для количественной оценки отклика частоты на изменение температуры представим частоту в виде сложной функции температуры: $\omega(T) = \omega(k_i(T))$, тогда

$$\frac{\partial \omega}{\partial T} = \sum_{i=1}^n \frac{\partial \omega}{\partial k_i} \frac{\partial k_i}{\partial T}.$$

Отсюда

$$\frac{T}{\omega} \frac{\partial \omega}{\partial T} = \sum_{i=1}^n \frac{k_i}{\omega} \frac{\partial \omega}{\partial k_i} \frac{T}{k_i} \frac{\partial k_i}{\partial T}. \quad (5)$$

В формуле (5) обозначим $C_{k_i}^\omega = \frac{k_i}{\omega} \frac{\partial \omega}{\partial k_i}$, где $C_{k_i}^\omega$ — коэффициенты контроля постоянных скоростей над частотой; $C_T^{k_i} = \frac{T}{k_i} \frac{\partial k_i}{\partial T}$ — коэффициенты контроля температуры над постоянными скоростями; $C_T^\omega = \frac{T}{\omega} \frac{\partial \omega}{\partial T}$ — коэффициент контроля температуры над частотой.

Из уравнения Аррениуса (1) получаем, что

$$C_T^{k_i} = \frac{E_i}{RT}. \quad (6)$$

Учитывая (6) в (5), получаем

$$C_T^\omega = \frac{1}{RT} \sum_{i=1}^n C_{k_i}^\omega E_i. \quad (7)$$

Формула (7) позволяет количественно оценить относительное изменение частоты по изменению температуры, если известны коэффициенты контроля постоянных скоростей над частотой и энергия активации соответствующей стадии. Однако из формулы (7) можно сделать важный качественный вывод по обоснованию системного механизма температурной компенсации, так как, с точки

зрения метаболического контроля, температурная компенсация означает, что коэффициент контроля температуры над частотой должен быть равным (или достаточно близким) к нулю ($C_T^\omega \approx 0$). Из формулы (7) видно, что C_T^ω может быть равным нулю только в том случае, если некоторые коэффициенты контроля постоянных скоростей над частотой имеют отрицательное значение, так как величины энергии активаций E_i строго положительны, т.е. некоторые стадии процесса должны уменьшать частоту (увеличивать период) автоколебаний при повышении температуры. Следовательно, при температурной компенсации должны быть стадии с противоположной реакцией частоты автоколебаний на изменение температуры.

Таким образом, для выяснения механизма температурной компенсации необходимо вычислить коэффициенты контроля постоянных скоростей над частотой $C_{k_i}^\omega$.

Вычисление коэффициентов контроля над частотой

Из теории колебаний хорошо известно, что частота устойчивого автоколебательного процесса равна коэффициенту мнимой части корня характеристического уравнения, т.е. собственным числам якобиана системы дифференциальных уравнений, описывающих кинетическое поведение реакционной системы [13]. Эти коэффициенты определяются значениями параметров системы. Это означает, что если известен явный аналитический вид коэффициента мнимой части собственного числа как функция от параметров, то легко можно найти коэффициенты контроля над частотой по (4), где ∂Y будет приращением частоты, а ∂Z — приращением исследуемого параметра. В простых случаях, когда возможно получить аналитическое выражение зависимости собственных чисел якобиана системы кинетических уравнений от параметров системы, коэффициенты контроля над частотой могут найдены несложными вычислениями.

Во многих случаях явный аналитический вид коэффициента мнимой части собственного числа оказывается неизвестным и поэтому вычисляется с помощью вычислительных программ. В таких случаях можно использовать метод численного эксперимента: придавая достаточно малое приращение рассматриваемому параметру ΔP , можно найти соответствующее изменение в мнимой части собственного числа $\Delta \lambda$, далее, заменяя бесконечные приращения с конечными разностями в (4), вычислить коэффициенты контроля над частотой:

$$C_P^\lambda = \frac{\Delta \lambda / \lambda}{\Delta P / P}. \quad (8)$$

Модель 1: автоколебательная модель Вольтерра

Модель описывается следующей системой уравнений:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = k_1x - k_2xy, \\ \frac{dy}{dt} = k_2xy - k_3y. \end{cases} \quad (9)$$

Хорошо известно, что система (9) имеет характеристический многочлен в виде

$$\lambda^2 + k_1k_3 = 0. \quad (10)$$

Корни уравнения (10) (собственные числа якобиана системы (9)) — чисто мнимые:

$$\lambda_{1,2} = \pm i\sqrt{k_1k_3}. \quad (11)$$

Как изложено выше, частота периодического решения системы (9) будет равна

$$\omega = \sqrt{k_1k_3}. \quad (12)$$

Коэффициенты контроля за частотой легко вычисляются:

$$\begin{aligned} C_{k_1}^\omega &= \frac{k_1}{\omega} \frac{\partial \omega}{\partial k_1} = \frac{1}{2} \frac{k_1}{\sqrt{k_1k_3}} \sqrt{\frac{k_3}{k_1}} = \frac{1}{2}, \\ C_{k_2}^\omega &= 0, \\ C_{k_3}^\omega &= \frac{k_3}{\omega} \frac{\partial \omega}{\partial k_3} = \frac{1}{2} \frac{k_3}{\sqrt{k_1k_3}} \sqrt{\frac{k_1}{k_3}} = \frac{1}{2}. \end{aligned}$$

Аналогичные результаты можно получить из численных экспериментов. Здесь и далее для вычисления собственных чисел якобиана системы дифференциальных уравнений использован пакет программы SBW (авторы Н. Sauro и др. <http://www.sbml.org>). Из численного решения системы (9) можно найти численное значение коэффициента мнимой части собственного числа при заданном наборе параметров. Например, при $k_1 = 10$, $k_2 = 50$ и $k_3 = 10$ найдем $\lambda_{1,2} = 0 \pm i \cdot 10.00$.

Для определения $C_{k_i}^\omega = 0$ увеличим параметры приращения на 1%. Соответствующее приращение частоты имеет величину 0.05. Заменяя бесконечно малые приращения конечными разностями по (8), получаем

$$C_{k_1}^\omega = \frac{k_1}{\omega} \frac{\Delta \omega}{\Delta k_1} = \frac{10}{10} \cdot \frac{0.05}{0.1} = 0.5.$$

Аналогично вычисляются другие коэффициенты: $C_{k_2}^\omega = 0$, $C_{k_3}^\omega = 0.5$ (см. таблицу).

Модель 2: модель гликолиза (Bier et al. [14])

В качестве другого примера рассмотрим автоколебательную модель гликолиза, предложенную в [14] (обозначения автора [14]):

$$\begin{cases} \frac{dG}{dt} = V_m - k_1GT, \\ \frac{dT}{dt} = 2k_1GT - k_2 \frac{T}{K_m + T}, \end{cases} \quad (13)$$

где G — концентрации глюкозы и АТФ соответственно, V_m — постоянная скорость поступления глюкозы, T — активность (или концентрация) фермента фосфофруктокиназы. В модели предполагается, что АТФ расходуется по механизму Михаэлиса-Ментена.

Согласно [14] система (13) имеет периодическое решение при значениях параметров $V_m = 0.36$, $k_1 = 0.02$, $k_2 = 6$, $K_m = 13$.

Численное решение системы уравнения (13) дает для собственного значения якобиана системы (13) $\lambda_{1,2} = 0.00664 \pm 0.112374i$. Следовательно, частота периодического решения системы (13) равна $\omega = 0.112374$.

Далее аналогично предыдущей модели вычисляются контрольные коэффициенты, которые представлены в таблице.

Из таблицы видно, что в рассмотренных моделях 1 и 2 все контрольные коэффициенты неотрицательны, и это означает, что процессы, описанные по этим моделям, температурно не компенсированы.

Рассмотрим модели, в которых имеются отрицательные коэффициенты контроля.

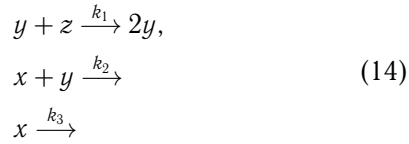
Модель 3: трехмерный осциллятор (Ш. К. Байрамов [15])

Рассматриваемая трехкомпонентная система реакций с колебательным поведением имеет следую-

Коэффициенты контроля за частотой в моделях 1–5

Модель 1	$C_{k_i}^\omega$	Модель 2	$C_{k_i}^\omega$	Модель 3	$C_{k_i}^\omega$	Модель 4	$C_{k_i}^\omega$	Модель 5	$C_{k_i}^\omega$
k_1	0.5	V_m	0.431	k_1	0.549	k_1	0.268	k_1	0.009
k_2	0.0	k_1	0.510	k_2	-0.098	k_2	0.286	k_2	0.004
k_3	0.5	k_2	0.056	k_3	0.095	k_3	-0.167	k_3	1.598
				v_{0x}	0.375	k_{+4}	-0.505	k_4	-1.354
				v_{0z}	0.078	k_{-4}	0.573	k_5	0.087
						k_{+5}	0.775	k_6	0.418
						k_{-5}	-0.229	k_7	0.228
Sum	1	Sum	0.997	Sum	0.999	Sum	1.001	Sum	0.997

щий вид:



Эта схема описывается системой дифференциальных уравнений

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= v_{ox} - k_2xy - k_3x, \\ \frac{dy}{dt} &= k_1zy - k_2xy, \\ \frac{dz}{dt} &= -k_1zy + v_{oz}. \end{aligned}$$

Здесь v_{ox} и v_{oz} — постоянные скорости притока реагентов X и Z соответственно. В [15] показано, что при $k_1 < k_2$ единственное стационарное состояние становится неустойчивым и в системе возникают незатухающие колебания концентраций реагентов.

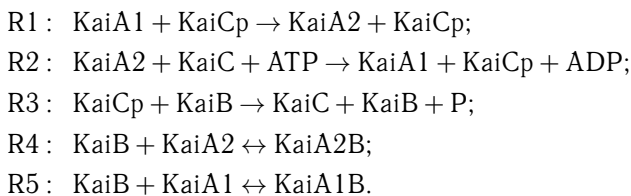
Концентрационные колебания реагентов получились при значениях постоянных скоростей $k_1 = 200$, $k_2 = 5500$, $k_3 = 5$, $v_{ox} = 5.0 \cdot 10^{-4}$, $v_{oz} = 1.0 \cdot 10^{-4}$ и концентрациях $[x] = 8.0 \cdot 10^{-5}$, $[y] = 2.3 \cdot 10^{-4}$, $[z] = 2.2 \cdot 10^{-3}$.

Коэффициенты контроля над частотой, вычисленные вышеизложенным способом, представлены в таблице.

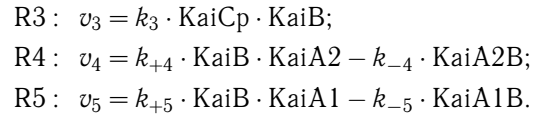
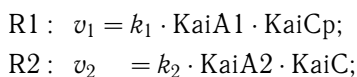
Модель 4: четырехмерная неавтокаталитическая модель автоколебаний Kai-белков (Ш. К. Байрамов [16]).

Ранг матрицы стехиометрических коэффициентов равен 4

В работе [16] предложена математическая модель циркадных колебаний цианобактериальных Kai-белков (KaiA, KaiB, и KaiC), где показывается, что фосфорилирование и дефосфорилирование KaiC при поддержке белков KaiA и KaiB является источником циркадных автоколебаний концентраций Kai-белков в условиях *in vitro*. Ниже в формулах k_i — константа скорости i -й стадии реакции, курсивное обозначение KaiX означает переменную концентрации реагирующего компонента KaiX. KaiXY обозначает взаимодействия между белками KaiX и KaiY, KaiCp обозначает фосфорилированный белок KaiC. В модели циркадных колебаний Kai-белков предполагаются следующие стадии (R1–R6):



Соответствующие индивидуальные уравнения скоростей ($v_1, \dots, v_5$) выбраны по закону действующих масс:



В уравнении для скорости реакции R2 предполагается, что концентрация АТФ в растворе несоизмеримо больше концентраций белков Kai, и поэтому компонента АТФ рассматривается как резервуарная.

Кинетическое поведение компонент описывается системой дифференциальных уравнений

$$\begin{cases} \frac{d\text{KaiA1}}{dt} = v_2 - v_1 - v_5, \\ \frac{d\text{KaiA2}}{dt} = v_1 - v_2 - v_4, \\ \frac{d\text{KaiB}}{dt} = -v_4 - v_5, \\ \frac{d\text{KaiC}}{dt} = v_3 - v_2, \\ \frac{d\text{KaiCp}}{dt} = v_2 - v_3, \\ \frac{d\text{KaiA1B}}{dt} = v_5, \\ \frac{d\text{KaiA2B}}{dt} = v_4. \end{cases}$$

В работе [16] получено, что при выполнении достаточных условий существования автоколебаний

$$\begin{cases} v_{+4} = v_{-4} \gg v_{+5} = v_{-5}, \\ v_1 = v_2 = v_3 \gg v_{+5} = v_{-5}, \\ \frac{\text{KaiA1}}{\text{KaiA2}} > 1 + \frac{\text{KaiB}}{\text{KaiA2}} + \frac{\text{KaiB}}{\text{KaiA1B}}, \\ \frac{k_{+5}}{k_{-5}} > 0.5 \frac{k_{+4}}{k_{-4}} \end{cases}$$

в системе возникают незатухающие автоколебания. Коэффициенты контроля за частотой, вычисленные вышеизложенным способом при значениях констант скорости $k_1 = 3.1 \text{ мкМ}^{-1} \text{ ч}^{-1}$, $k_2 = 6.17 \text{ мкМ}^{-1} \text{ ч}^{-1}$, $k_3 = 1120 \text{ мкМ}^{-1} \text{ ч}^{-1}$, $k_{+4} = 10 \text{ мкМ}^{-1} \text{ ч}^{-1}$, $k_{-4} = 1.5 \text{ ч}^{-1}$, $k_{+5} = 0.5 \text{ мкМ}^{-1} \text{ ч}^{-1}$, $k_{-5} = 0.03 \text{ мкМ}^{-1} \text{ ч}^{-1}$ и начальных концентрациях реагентов $[\text{KaiA1}] = 1.8 \text{ мкМ}$, $[\text{KaiA2}] = 1.15 \text{ мкМ}$, $[\text{KaiB}] = 0.0047 \text{ мкМ}$, $[\text{KaiC}] = 0.082 \text{ мкМ}$, $[\text{KaiCp}] = 0.12 \text{ мкМ}$, $[\text{KaiA1B}] = 0.27 \text{ мкМ}$, $[\text{KaiA2B}] = 0.034 \text{ мкМ}$, представлены в таблице.

Модель 5: пятимерная автокаталитическая модель автоколебаний Kai-белков (А. Mehra et al. [17]).
Ранг матрицы стехиометрических коэффициентов равен 5

В работе [17] предложена математическая модель циркадных колебаний цианобактериальных Kai-белков (KaiA, KaiB и KaiC), описывающая автокаталитическое фосфорилирование и дефосфорилирование KaiC при взаимодействии белков KaiA и KaiB которая имеет периодические решения для концентраций Kai-белков в условиях *in vitro*.

Модель описывается следующей системой кинетических уравнений:

$$\begin{cases} \frac{d[\text{KaiA}]}{dt} = k_5[\text{KaiABCp}] - k_1[\text{KaiA}][\text{KaiC}] - \\ \quad - k_3[\text{KaiACp}][\text{KaiA}][\text{KaiC}], \\ \frac{d[\text{KaiB}]}{dt} = k_6[\text{KaiABCp}] - k_4[\text{KaiACp}][\text{KaiB}], \\ \frac{d[\text{KaiC}]}{dt} = k_7[\text{KaiCp}] - k_1[\text{KaiA}][\text{KaiC}] - \\ \quad - k_3[\text{KaiACp}][\text{KaiA}][\text{KaiC}], \\ \frac{d[\text{KaiCp}]}{dt} = k_6[\text{KaiBCp}] - k_7[\text{KaiCp}], \\ \frac{d[\text{KaiAC}]}{dt} = k_1[\text{KaiA}][\text{KaiC}] - k_2[\text{KaiAC}], \\ \frac{d[\text{KaiACp}]}{dt} = k_2[\text{KaiAC}] - k_4[\text{KaiACp}][\text{KaiB}] + \\ \quad + k_3[\text{KaiACp}][\text{KaiA}][\text{KaiC}], \\ \frac{d[\text{KaiBCp}]}{dt} = k_5[\text{KaiABCp}] - k_6[\text{KaiBCp}], \\ \frac{d[\text{KaiABCp}]}{dt} = k_4[\text{KaiACp}][\text{KaiB}] - k_5[\text{KaiABCp}], \end{cases} \quad (15)$$

где KaiXY обозначает взаимодействия между белками KaiX и KaiY, KaiCp — полностью фосфорилированный белок KaiC.

Система (15) имеет периодическое решение при следующих значениях параметров (постоянных скоростей) [17]: $k_1 = 0.0001 \text{ мкМ}^{-1} \text{ ч}^{-1}$, $k_2 = 0.4 \text{ ч}^{-1}$, $k_3 = 0.45 \text{ мкМ}^{-2} \text{ ч}^{-1}$, $k_4 = 3.65 \text{ мкМ}^{-1} \text{ ч}^{-1}$, $k_5 = 4.0 \text{ ч}^{-1}$, $k_6 = 0.09 \text{ ч}^{-1}$, $k_7 = 0.18 \text{ ч}^{-1}$.

Соответствующие коэффициенты контроля за частотой, вычисленные вышеизложенным способом, представлены в таблице.

Закключение

Резюмируя вышеизложенное, можно сделать несколько выводов. Во-первых, следует подчеркнуть, что системный (или «распределенный» по [5] подход к выяснению молекулярной природы температурной компенсации частоты биохимических автоколебаний более обоснован. Во-вторых, явление температурной компенсации характерно не только для циркадных колебаний («биохимических часов»), как это обсуждается в ряде работ [2–9], оно свойственно всем многомерным (с числом независимых переменных больше двух) химическим осцилляторам, так как из приведенных в таблице данных видно, что, начиная с трехмерных осцилляторов, появляются стадии, чьи контрольные коэффициенты отрицательны.

В-третьих, стадии с отрицательными коэффициентами контроля над частотой входят в структуру «критического фрагмента», т.е. в структуру фрагмента системы реакции, который дестабилизирует стационарное состояние системы и поэтому является «задающим генератором» биохимических автоколебаний [18]. Можно предположить, что балансирующее значение этих стадий более весомо. В-четвертых, из таблицы видно, что вклады элементарных стадий в механизм температурной компенсации не равны, и они определяются не только величинами коэффициентов контроля, а также зависят от величин соответствующих энергий активации (от высот энергетических барьеров) (см. формулу (7)). Полученные результаты позволяют понять причину разного влияния различных мутаций на температурную компенсацию периода циркадных колебаний в разных мутантах животных, представленных в [8].

Работа выполнена при поддержке Фонда развития науки при Президенте Азербайджанской Республики (грант № EIF-9(15)-46/31/3).

Список литературы

1. Pittendrigh C.S. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1954. **40**. P. 1018.
2. Hastings J., Sweeney B. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1957. **43**. P. 804.
3. Liu Y., Merrow M., Loros J.J., Dunlap J.C. // Science. 1998. **281**. P. 825.
4. Yoshida T., Murayama Y., Ito H. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2009. **106**. P. 1648.
5. Ruoff P. // J Interdiscipl. Cycle Res. 1992. **23**. P. 92.
6. Hong C.I., Tyson J.J. // Chronobiol Int. 1997. **14**. P. 521.
7. Kurosawa G., Iwasa Y. // J. Theor. Biol. 2005. **233**. P. 453.
8. Hong C.I., Conrad E.D., Tyson J.J. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2007. **104**. P. 1195.
9. Tetsuhiro S.H., Kunihiko K. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2012. **109**(21). P. 8109.
10. Dunlap J.C. // Cell. 1999. **96**. P. 271.
11. Хочачка П., Сомеро Дж. Биохимическая адаптация. М.: Мир, 1988.
12. Heinrich R., Schuster S. The Regulation of Cellular Systems. New York: Chapman & Hall, 1996.
13. Андронов А.А., Бутман А.А., Хайкин С.Э. Теория колебаний. М: Физматгиз, 1959.
14. Bier M., Bakker B.M., Westerhoff H.V. // Biophys. J. 2000. **78**. P. 1087.
15. Байрамов Ш.К. // Биохимия. 2003. **68**. С. 349.
16. Байрамов Ш.К. // Биохимия. 2016. **81**. С. 410.
17. Mehra A., Hong C.I., Shi M. et al. // PLoS Comput. Biol. 2006. N 2(7): e96.
18. Байрамов Ш.К. // Биохимия. 2002. **67**. С. 761.

A temperature-compensation mechanism in biochemical oscillation models**Sh. K. Bayramov***Azerbaijan Medical University, Bakikhanov str.-23, Baku, AZ1022, Azerbaijan.**E-mail: shahinru@yahoo.com.*

Different mechanisms that underlie temperature compensation of the frequency (period) of biochemical self-oscillations are considered. A systemic approach to the elucidation of the molecular nature of temperature compensation of the frequency of biochemical self-oscillations has been characterized as better substantiated. The phenomenon of temperature compensation is not unique for circadian oscillations ("biochemical clocks") but is rather an inherent property of all multidimensional chemical oscillators. Stages with negative coefficients of control over frequency were shown to be the components of the structure of "presetting generators" of biochemical self-oscillations, and the balancing role of these stages can be considered more important as believed earlier. The calculation of control coefficients showed that the elementary stages make unequal contributions to the mechanism that underlies temperature compensation; therefore, different mutations have dissimilar effects on the temperature compensation of the period of circadian oscillations in the respective mutants.

Keywords: temperature compensation, frequency control analysis, biochemical self-oscillations.

PACS: 87.10.-e.

Received 6 September 2016.

English version: *Moscow University Physics Bulletin*. 2017. **72**, No. 4. Pp. 383–389.

Сведения об авторе

Байрамов Шахин Канбар-оглы — канд. физ.-мат. наук, доцент; тел.: (+099412) 495-49-11, e-mail: shahinru@yahoo.com.