

Lectures on
Nonlinear-Differential-Equation
Models in Biology

J. D. Murray

Reader in Mathematics,
University of Oxford
Fellow of Corpus
Christi College,
Oxford



Clarendon Press · Oxford
1977

Дж. Марри
**НЕЛИНЕЙНЫЕ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЕ
УРАВНЕНИЯ В БИОЛОГИИ**
ЛЕКЦИИ О МОДЕЛЯХ

ПЕРЕВОД С АНГЛИЙСКОГО
В. Г. БАБСКОГО

ПОД РЕДАКЦИЕЙ
А. Д. МЫШКИСА

МОСКВА «МИР»

1983

ББК 22.161.6
М 28
УДК 517.9 : 574/578

Марри Дж.

Нелинейные дифференциальные уравнения в биологии. Лекции о моделях: Пер. с англ.—М.: Мир, 1983.—000 с., ил.

Монография английского математика, посвященная приложениям математики к решению биологических проблем. Особое внимание уделено зависимости между механизмами переноса и химическими реакциями, последовательному применению асимптотических методов в различных нелинейных задачах. Русское издание дополнено новым материалом.

Для математиков и биологов, преподавателей, аспирантов и студентов университетов.

Редакция литературы по математическим наукам

М $\frac{1702050000-019}{041(01)-83}$ 25-83, ч. 1

© Oxford University Press, 1977
© Перевод на русский язык
с дополнениями, «Мир», 1983

ОТ ПЕРЕВОДЧИКА И РЕДАКТОРА ПЕРЕВОДА

Книга Дж. Марри стоит особняком в литературе, посвященной приложениям математики к решению биологических проблем. Она не является ни учебным пособием по математике для биологов, ни курсом лекций для математиков с примерами из биологии, ни монографией по математическим проблемам, возникшим в биологии. Уже в предисловии автор делится с читателем своим глубоким убеждением, что математик, серьезно интересующийся биологией, должен видеть свою цель в том, чтобы всеми доступными ему средствами способствовать решению биологической проблемы. Эта простая истина далеко не так очевидна и популярна, как можно было бы подумать; изучение литературы показывает, что примеры из биологии используются зачастую лишь как повод для проведения математического исследования или для иллюстрации математических результатов. Конечно, такие работы могут иметь математическую ценность, а иногда и потенциальное прикладное значение, способствуя накоплению интуиции и аппарата. Однако думается, что математик-прикладник способен и на большее. На протяжении всей книги Дж. Марри старается продемонстрировать, что математик, глубоко проникший в суть изучаемых процессов, не только открывает в тесном сотрудничестве с биологом новые стороны и закономерности явлений, но и получает в качестве награды свежие постановки задач и красивые математические построения.

На первый взгляд выбор тем в книге Дж. Марри кажется случайным и в лучшем случае отражающим, как указывает в предисловии сам автор, его личные вкусы. Однако это не совсем так: есть две «красные нити», проходящие сквозь разноплановые главы книги. Первая — биологическая — это целеустремленный поиск возможных зависимостей между механизмами переноса и химическими реакциями, т. е. попытка решения одного из ключевых вопросов современной биологии. Вторая — математическая — это последовательное применение асимптотических методов в различных нелинейных задачах, благодаря чему существенно повышается эффективность исследований и наглядность результатов.

Темы, затронутые в разных главах книги, в различной степени отражены в отечественной литературе. Так, по ферментативной кинетике и колебаниям в химических и биологических системах есть много хороших книг и обзоров (см. литературу к гл. 1 и 4), отчасти перекрывающих содержание этих глав книги Дж. Марри. В то же время читатель найдет много нового в описании явлений и моделей облегченной диффузии (гл. 2), понижения размерности диффузии (гл. 3), возникновения пространственных структур, лежащих в основе раскраски животных (гл. 6). Главы 6 нет в английском оригинале, она представляет собой препринт, любезно присланный автором для русского издания, и несомненно вызовет большой интерес. Глава 5 посвящена нелинейным волновым явлениям (по отечественной терминологии «автоволновым процессам»), центральное место в ней занимает интересная модель подобных явлений в реакции Белоусова — Жаботинского. Эта область сейчас развивается наиболее бурно.

По сравнению с английским оригиналом в русском издании расширен библиографический список (наименования, добавленные нами, отмечены звездочкой), несколько новых ссылок добавлены автором. Здесь и работы, вышедшие после 1977 г., и литература на русском языке, в особенности математическая. Хочется отметить, что несмотря на отдельные глубокие работы, в целом биоло-

гическое и биохимическое направления недостаточно популярны в работах отечественных математиков. Пока еще очень мало лиц, систематически работающих в этой области. В то же время она уже сейчас весьма обширна и сулит необозримые перспективы открытий, новых задач и прямых приложений. Хотелось бы, чтобы перевод данной книги послужил толчком к развитию этой области.

Мы сочли целесообразным сделать к книге краткое дополнение, посвященное математическим моделям биологических явлений, связанным с учетом последствий. Здесь отражены результаты как советских, так и зарубежных авторов, в частности самого Дж. Марри.

К достоинствам книги Дж. Марри следует отнести весьма квалифицированное изложение биологической (или химической) сути описываемых явлений. Автор прекрасно понимает, что решающим звеном прикладного математического исследования является правильно выбранная математическая модель, одновременно достаточно адекватная и не слишком сложная. Поэтому он многократно возвращается к неформальному обсуждению постановок задач, анализу возможных значений параметров, сравнению результатов с натурными и численными экспериментами и т. д. Это, конечно, значительно повышает прикладную ценность его работы.

При работе над русским изданием мы пытались устранить замеченные погрешности и неточности английского издания. Однако мы не стремились доводить рассуждения автора (даже математического характера) до уровня «чистой математики»: хотя в большинстве случаев это можно сделать без особого труда, такая переделка противоречила бы всему стилю книги. Отметим, что автор принял участие в обсуждении дополнения и в решении отдельных вопросов, возникших при переводе и редактировании, любезно прислал список опечаток и исправлений; мы благодарны ему за это.

Книга рассчитана на читателей, интересующихся проблемами математической биологии. Для ее понимания достаточно простых сведений из теории дифференциальных уравнений (обыкновенных и с частными производными); другие необходимые математические результаты, а также сведения из биологии автор приводит по ходу весьма подробного изложения, подводя читателя к современному состоянию рассматриваемых вопросов.

Надеемся, что читатель получит от этой интересной книги такое же удовольствие, которое испытали мы при ее переводе и редактировании.

*В. Г. Бабский
А. Д. Мышкин*

ПРЕДИСЛОВИЕ

Использование математики в попытках сформулировать биологические законы имеет длительную историю. Леонардо Пизанский, более известный как Фибоначчи, еще в 1202 г. имел ясное представление о росте популяций. В упражнениях к своей книге по арифметике¹⁾ он приводит анализ простой модели популяции кроликов и в результате получает число пар кроликов по истечении каждого следующего месяца, отправляясь от одной пары и некоторой модели воспроизведения. Эти числа хорошо известны как числа Фибоначчи. Более серьезную и систематическую попытку введения в биологию математического формализма сделал Джованни Борелли в 1680 г.²⁾ Он предложил геометрический подход к механике движения животных, включая человека. Его анализ, основанный на статике, является количественным. Эта работа, кстати, была опубликована за несколько лет до «Начал» Ньютона. В XIX в. отмечается всплеск интереса к междисциплинарным исследованиям у некоторых крупных математиков и естествоиспытателей того времени. Д'Арси Томпсон под влиянием устремлений XIX в. к более строгому формализму в биологии опубликовал в 1917 г. фундаментальной важности труд «О росте и форме»³⁾. Эту книгу можно в той или иной степени считать началом создания современной теоретической биологии. Она охватывает невероятно широкий круг биологических вопросов, объединенных возможностью применения к ним математики. С 1920 г. число значительных работ в этой области возрастает, и в этой книге мы будем ссылаться на многие из них. В связи с замечательными успехами теоретической генетики особенно следует отметить книги Холдейна⁴⁾ и Фишера⁵⁾. Последние 15 лет наблюдалось широкое распространение математических методов в биологических науках, однако их положительная роль признана далеко не всеми. Эта книга является введением в некоторые современные проблемы математической биологии. Мой подход является в основном практическим. Я глубоко убежден, что составной частью любого теоретического исследования должна быть его связь с экспериментом и наблюдением, проявляющаяся как в предсказующей роли этого исследования, так и в его корреляции с существующими экспериментальными данными и фактами.

Биологические науки по сравнению с физическими, конечно, намного сложнее и с точки зрения формализма намного менее развиты. Хотя математика и модели могут быть исключительно полезны для биологических наук и во многих случаях сделали важный вклад в развитие этих наук, их применение ограничено и не является панацеей, как иногда считают. Если окончательная цель заключается в том, чтобы внести вклад в биологическое исследование, то

¹⁾ Leonardo Pisano (Fibonacci), 1202, Liber abaci.

²⁾ Giovanni Borelli, 1680, *De motu animalium*, vol. 1, Bernabo, Rome.

³⁾ D'Arcy Wentworth Thompson, 1917, *On growth and form*, Cambridge University Press, Cambridge.

⁴⁾ J. B. S. Haldane, 1924, *A mathematical theory of natural and artificial selection*, Cambridge University Press, Cambridge.

⁵⁾ R. A. Fisher, 1930, *The genetical theory of natural selection*, Clarendon Press, Oxford; 1949, *The theory of inbreeding*, Oliver and Boyd, Edinburgh.

я убежден, что для математика, физика, инженера и т.д. абсолютно необходимо самому заняться *биологией*, прежде чем пытаться сконструировать модель или теорию. За *очень* небольшим числом исключений, увлеченность строгими или абстрактными теориями или анализом гипотетических моделей, как бы они ни были интересны математически, не только почти бесполезна практически для биологии, но и может отрицательно влиять на продуктивность междисциплинарных исследований. С другой стороны, точка зрения некоторых биологов, что математики могут быть полезными техническими работниками, но неспособны оценивать биологические проблемы и не должны пытаться это делать, также малопродуктивна. Когда научная деятельность оказывается подлинно междисциплинарной, она может быть захватывающей и благодарной, и эта книга является отчасти попыткой представить избранные проблемы и результаты, которые мне кажутся интересными для математиков и одновременно полезными и существенными для биологов.

Все основные области прикладного анализа могут быть непосредственно использованы в биологических науках. Материал, представленный здесь, полностью посвящен *детерминистическим* моделям, основанным на дифференциальных уравнениях, так что вопросы статистики и теории вероятностей не затрагиваются. Хорошо известно, что статистика и в меньшей степени теория вероятностей имеют огромную важность для биологии и медицины и широко в них применяются. Одна из целей этой книги заключается в том, чтобы показать, что детерминистические модели столь же широко распространены и полезны для развития теоретической биологии.

Выбор тем из достаточно большого числа детерминистических моделей, существующих в настоящее время, был затруднительным и отчасти отражает мой личный вкус. Единственной общей чертой является нелинейность моделей. Я пытался представить здесь те из них, для которых и сама модель, и ее приложения являются нетривиальными и интересными. Я пытался также показать на примерах, как развивается модель реальной биологической ситуации. Выбранные конкретные примеры показывают, как математика приносит пользу при планировании и интерпретации эксперимента и способствует пониманию сути процесса. Рассмотрение многих тем не является исчерпывающим. Даются подробные ссылки, однако для предварительного понимания к ним нет необходимости обращаться, поскольку я стремился изложить биологическую подоплеку достаточно подробно, чтобы каждая тема и каждая задача построения модели были понятны для неспециалиста. С другой стороны, изложение математических вопросов, я надеюсь, достаточно подробно для биолога-теоретика; описанные в приложениях аналитические методы подскажут ему, какого рода математику следует применять в том или ином случае. Каждая глава более или менее автономна; между ними, однако, существует некоторая взаимосвязь (но не взаимозависимость).

В главе 1 рассмотрены некоторые аспекты ферментативной кинетики, знание которых является необходимым условием понимания любого макроскопического биохимического явления.

Глава 2, посвященная облегченной диффузии, — это разбор конкретного случая, иллюстрирующий плодотворное сочетание теории и эксперимента для разрешения противоречий и выявления некоторых общих биологических принципов. Среди прочего она демонстрирует также, как необходимость в общении между неспециалистами вызывает к жизни простые и практичные аналитические методы, которыми могут легко пользоваться биологи-нематематики. В гл. 3

вводится прием понижения размерности диффузии, который применяется к практической задаче, связанной с функционированием антенных рецепторов при обмене информацией с помощью запахов между самцами и самками тутового шелкопряда. Главы 4 и 5, составляющие основную часть книги, посвящены очень важной области биологических колебаний. Эта область относится к биологии развития и связана с механизмами образования макроскопических биологических структур. В последние 20 лет наблюдается увлечение молекулярной биологией в ущерб биологии развития. Несмотря на впечатляющие успехи первой, она не может объяснить многие из давно поставленных макроскопических проблем последней. Имеются признаки того, что ныне равновесие восстанавливается. Эти главы служат введением в современную теорию образования пространственных структур на основе систем реакций с диффузией.

Настоящая книга является, по существу, курсом лекций по математической биологии, математическому моделированию и методам прикладного анализа, требуемым для решения реальных биологических проблем. Везде, где это уместно, разбор проблемы начинается с биологических фактов, затем следуют этапы моделирования и математического исследования модели и в конце концов обсуждение возвращается к биологии; цель состоит в том, чтобы заинтересовать и физиков-прикладников, и биологов.

Эта книга написана на основе курсов лекций, прочитанных математикам и биологам (студентам и аспирантам) в Национальном университете Цинхуа на Тайване, где я провел несколько месяцев в 1975 г., Флорентийском университете в 1976 г. и Оксфордском математическом институте. Математические методы нигде не являются слишком сложными, и для их понимания достаточно среднего университетского курса по дифференциальным уравнениям.

Я надеюсь, что приведенный здесь материал убедит прикладных математиков в том, что в биологических науках есть математически интересные, ждущие своего решения проблемы, и в то же время покажет некоторым биологам, что в ряде областей математика (причем не только статистика) может приносить реальную пользу и вносить существенный вклад в понимание сути биологических процессов. Непосредственное сотрудничество математиков и биологов, обладающих общими интересами, должно привести к наиболее ценным результатам и, по моему собственному опыту, поставить наиболее интересные математические задачи. Мои взгляды на предмет в целом до некоторой степени отражены в цитате из «Анналов» Конфуция, помещенной на стр. 10 и особенно подходящей, как мне кажется, к применению математических методов в теоретической биологии. Ее можно перевести примерно так: «Учение без размышлений — тщетный труд; размышления без учения пагубны».

Я хотел бы выразить здесь мою признательность многим студентам как в Великобритании, так и в Университете Цинхуа; особенно полезны были замечания, которые сделали Жань Кочжан и Ван Чжун. Я хочу поблагодарить также д-ра К.Э. Кейслинга, который прочитал и конструктивно и подробно прокомментировал первый вариант главы по антенным рецепторам у бабочек. Наконец, я хотел бы поблагодарить проф. Дж. Уаймена, подход которого к теоретической биологии, а также личная дружба и поддержка оказали столь большое влияние на мое увлечение биологическими науками.

当而不息
知因

其而不息
知始

ФЕРМЕНТАТИВНАЯ КИНЕТИКА

1.1. Введение

Живые организмы представляют собой весьма сложные системы, наиболее важными химическими составляющими которых являются, по-видимому, белки – органические вещества с большой молекулярной массой: величины порядка 10^5 довольно обычны. В частности, белки являются основными компонентами крови, кожи, мышечных волокон и т.д.; некоторые гормоны и антитела также представляют собой белки. В красных кровяных клетках перенос почти всего кислорода осуществляется белком гемоглобином, молекулярная масса которого равна приблизительно 68 000. В гл. 2 подробно обсуждаются важные функциональные свойства гемоглобина. Практически все химические реакции в организмах протекают с участием белков в качестве катализаторов, т.е. веществ, которые либо ускоряют реакцию, либо необходимы для ее протекания, но не входят в конечный продукт реакции. Белки-катализаторы называются *ферментами*. Ферменты в роли катализаторов чрезвычайно эффективны – они работают в очень низких концентрациях и при обычных температурах и давлениях. Ферменты реагируют весьма избирательно с определенными соединениями, называемыми *субстратами*; иначе говоря, ферменты обладают высокой *специфичностью*. Молекула, которая связывается с ферментом, называется *лигандом*; это слово используется наряду с термином *субстрат*. Краткое определение фермента таково:

Фермент – это органическое соединение, обычно белок, которое ускоряет или вызывает путем каталитического действия изменение субстрата, к которому оно специфично.

Ферменты, как мы увидим, играют важную роль в регуляции биологических процессов. Они, например, могут участвовать в реакции как активаторы или как ингибиторы (вещества, тормозящие реакцию). Чтобы понять их роль, мы должны изучить кинетику¹⁾ их реакций. Ферментативная кинетика – это, по существу, исследование скоростей ферментативных реакций и условий, влияющих на них. К ней относится нахождение концентраций ферментов, их субстратов, фермент-суб-

¹⁾ Это слово происходит от греческого «кинетикос», означающего «движущийся».

стратных комплексов и продуктов реакции как функций времени. Эта тематика весьма обширна, однако вполне доступные (для небиологов) введения в нее имеются, например, в первых главах книг Лайдлера (1958) и Диксона и Уэбба (1964). Книга Уонга (1975) является хорошим введением в предмет в целом. Вводное изложение ферментативной кинетики с более математической точки зрения приведено также у Рубину (1975)¹.

При моделировании многих биологических процессов часто необходимо, как мы увидим ниже, предложить правдоподобные ферментативно-кинетические механизмы для той или иной части исследуемого процесса. В этой главе рассматриваются некоторые важные и простые ферментативные системы, встречающиеся весьма часто, а также некоторые способы определения конкретных механизмов реакций по экспериментальным данным. Будет также продемонстрировано, что математическая формулировка может оказаться чрезвычайно полезной на практике при интерпретации экспериментальных данных, выработке и модификации рабочих гипотез и классификации условий, при которых они могут применяться. Мы начнем с широко используемой теории Михаэлиса – Ментен.

1.2. Теория Михаэлиса – Ментен и гипотеза псевдостационарного состояния

Одна из наиболее простых и в то же время основных ферментативных реакций, широко встречающихся в практике, – это реакция, в которой субстрат необратимо превращается в продукт одним ферментом. Изложенная ниже теория такой реакции известна как *теория Михаэлиса – Ментен* (1913). Придерживаясь, по сути, варианта Бриггса и Холдейна (1925), мы фактически отчасти следуем более строгому математически описанию Хайнекена, Цучия и Ариса (1967)².

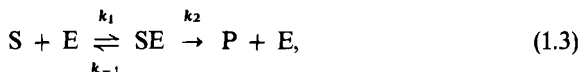
Михаэлис и Ментен (1913) основывали свой анализ на предположении, что свободные фермент и субстрат сначала образуют в ходе обратимой реакции фермент-субстратный комплекс, который в свою очередь необратимо распадается, образуя вновь свободный фермент и продукт. Эта реакция может быть схематически представлена в виде двух стадий



¹ На русском языке имеются также книги В. А. Яковлева (1966)*, И. В. Березина и С. Д. Варфоломеева (1979)*, Уэбба (1966)*, Уолтера (1969)*, Брюса и Бенковича (1970)*, Дженкса (1972)*, Корниш-Бовден (1979)*. – *Прим. перев.*

² См. также Корниш-Бовден (1979)*. – *Прим. перев.*

или более просто:



где S, E, SE и P обозначают соответственно субстрат, фермент, фермент-субстратный комплекс и продукт; смысл констант скорости k_1 и k_{-1} будет указан ниже. Теоретически все реакции могут идти и в прямом, и в обратном направлении, как в (1.1). Однако во многих случаях обратная реакция может быть настолько мала, что ею можно пренебречь, и тогда мы говорим, что реакция необратима¹⁾, как в (1.2). Систему реакций, представленную формулами (1.1), (1.2), иногда называют *стехиометрическими* уравнениями или просто механизмом реакции. Эти формулы показывают баланс состава молекул реагентов, участвующих в реакции. Например, в (1.1) одна молекула S соединяется с одной молекулой E, образуя одну молекулу комплекса SE.

Фундаментальный закон, выражающий скорость, с которой происходит реакция, в терминах реагирующих веществ,— это закон действующих масс, который гласит, что скорость реакции пропорциональна активным концентрациям реагентов. Под активным понимается только такое количество реагентов, которое фактически участвует в реакции. Это уточнение может быть важным, поскольку, например, некоторые ферменты могут существовать как в активной, так и в неактивной форме. Чтобы проиллюстрировать этот закон, рассмотрим необратимую реакцию вида



Если мы обозначим концентрацию реагента квадратными скобками, то закон действующих масс утверждает, например, что

$$\frac{d[A]}{dt} \sim [A][B] = -k[A][B],$$

где t означает время, а $k > 0$ называется константой скорости реакции

(1.4) и обычно ставится в уравнении реакции над стрелкой: $\xrightarrow{k}$. Размерность величины k определяется формой реакции. Для реакции (1.4) k имеет размерность (концентрация)⁻¹ · (время)⁻¹. Из закона действующих

¹⁾ По-видимому, наиболее простой пример, иллюстрирующий это утверждение,— когда водород H_2 и кислород O_2 соединяются, образуя воду согласно реакции $2H_2 + O_2 \rightleftharpoons 2H_2O$. Обратная реакция возможна, однако ее скорость пренебрежимо мала, пока температура не составляет около $1500^\circ C$. Поэтому при обычных температурах и давлениях мы говорим, что рассматриваемая реакция необратима, и пишем $2H_2 + O_2 \rightarrow 2H_2O$.

щих масс следует также, что

$$\frac{d[B]}{dt} = -k[A][B], \quad \frac{d[C]}{dt} = k[A][B], \quad (1.5)$$

поскольку скорость реакции может измеряться скоростью изменения концентрации любой из участвующих компонент¹⁾. Фактически имеется столько же уравнений, сколько реагентов; уравнения, конечно, не все независимы. Если реакция обратима и константы скорости прямой и обратной реакций равны соответственно k_1 и k_{-1} , то

$$A + B \xrightleftharpoons[k_{-1}]{k_1} C: \frac{d[A]}{dt} = -k_1[A][B] + k_{-1}[C]. \quad (1.6)$$

Эта реакция и обозначения имеют тот же тип, что в (1.1).

Тот факт, что в (1.4) одна молекула А соединяется с одной молекулой В для образования С, объясняет, почему эта реакция называется бимолекулярной; такие реакции, пожалуй, наиболее распространенные. Простейший обратимый механизм $A \rightleftharpoons B$ мономолекулярен, тогда как, например, $2A + B \rightleftharpoons C$ — это тримолекулярная реакция, которая происходит крайне редко, и т.п. Для этих реакций из закона действующих масс следует, в частности²⁾,

$$A \xrightleftharpoons[k_{-1}]{k_1} B: \frac{d[A]}{dt} = -k_1[A] + k_{-1}[B],$$

$$2A + B \xrightleftharpoons[k_{-1}]{k_1} C: \frac{d[A]}{dt} = -2k_1[A]^2[B] + 2k_{-1}[C].$$

Ясно, как закон действующих масс можно применять и к реакциям более общего вида.

Отметим, что для этих реакций могут быть просто получены некоторые законы сохранения. Например, для реакции (1.6) мы имеем также

$$\frac{d[C]}{dt} = k_1[A][B] - k_{-1}[C],$$

¹⁾ Существенно, что концентрация измеряется в молях (не граммах!) на единицу объема — Прим. ред.

²⁾ Иногда числовые коэффициенты, стоящие перед константами скорости, включаются в определения k_1 и k_{-1} . Следует, однако, проявлять осторожность при написании других уравнений для скоростей реакций. Например, при первоначальном определении k_1 и k_{-1} получаем

$$\frac{d[B]}{dt} = -k_1[A]^2[B] + k_{-1}[C] = \frac{1}{2} \frac{d[A]}{dt}.$$

что после почленного сложения с уравнением (1.6) дает

$$\frac{d[A]}{dt} + \frac{d[C]}{dt} = 0 \Rightarrow [A] + [C] = \text{const.} \quad (1.7)$$

Это означает, что сумма концентраций А и С сохраняется во времени: она определяется из начальных концентраций при запуске реакции.

Вернемся теперь к системе Михаэлиса – Ментен (1.1), (1.2) с константами скорости k_1 , k_{-1} и k_2 . Обозначив переменные концентрации субстрата S, фермента E, комплекса SE и продукта P соответственно буквами s , e , c и p , получим из закона действующих масс скорости изменения этих четырех концентраций в виде

$$\frac{ds}{dt} = -k_1se + k_{-1}c, \quad (1.8)$$

$$\frac{de}{dt} = -k_1se + (k_{-1} + k_2)c, \quad (1.9)$$

$$\frac{dc}{dt} = k_1se - (k_{-1} + k_2)c, \quad (1.10)$$

$$\frac{dp}{dt} = k_2c. \quad (1.11)$$

Естественные начальные условия для (1.8)–(1.11) соответствуют тому, что в начальный момент концентрации субстрата s и фермента e даны и отличны от нуля, а концентрации комплекса c и продукта p равны нулю, т.е.

$$s(0) = s_0 > 0, \quad e(0) = e_0 > 0, \quad c(0) = p(0) = 0. \quad (1.12)$$

Уравнения (1.8)–(1.12) образуют корректно поставленную математическую задачу.

Если мы сложим (1.9) и (1.10), проинтегрируем и воспользуемся соотношением (1.12), мы получим закон сохранения (сравните с (1.7)) для e и c , а именно

$$e + c = \text{const} = e_0. \quad (1.13)$$

Таким образом, если c известно, (1.13) дает e , а из (1.11) интегрированием находим p :

$$p(t) = k_2 \int_0^t c(t') dt'. \quad (1.14)$$

Тем самым наряду с (1.13) и (1.14) нам нужны только два уравнения из системы (1.8)–(1.11). Выбирая (1.8) и (1.10) и исключая e с помощью (1.13), получаем для s и c два уравнения:

$$\frac{ds}{dt} = -k_1e_0s + (k_1s + k_{-1})c, \quad (1.15)$$

$$\frac{dc}{dt} = k_1 e_0 s - (k_1 s + k_{-1} + k_2) c \quad (1.16)$$

с начальными условиями (1.12).

Решения уравнений (1.15), (1.16) с указанными начальными условиями для этих простейших реакций нельзя найти аналитически, но они могут быть, конечно, достаточно просто подсчитаны численно. Их характер может быть выяснен из элементарных соображений: s монотонно убывает от s_0 до нуля, а c возрастает до максимума, а затем вновь убывает до нуля. С помощью анализа фазовой плоскости (изложение этого метода имеется, например, у Минорского (1974) или Сансоне и Конти (1964)¹⁾) также можно совсем просто выяснить это поведение. Есть, однако, несколько причин провести описанный ниже анализ. Он не только показывает, как можно относительно легко получить биологически осмысленные приближенные аналитические решения системы (1.15), (1.16), но и описывает общую процедуру, пригодную для более сложных систем. Этот метод широко применялся в последние годы для анализа более сложных биохимических моделей, особенно таких, поведение которых носит колебательный характер. Мы обсудим некоторые из них в гл. 4 и 5. Столь же важно, по-видимому, что он ставит широко употребляемую теорию этой фундаментальной реакции на строгую математическую основу и указывает (в биологических терминах) условия ее практической применимости.

Для вывода кинетического закона Михаэлиса–Ментен (см. (1.17)) из уравнений (1.15), (1.16) часто используется следующее крайне неудовлетворительное рассуждение. Поскольку фермент присутствует лишь в малых количествах, то $de/dt \approx 0$, и тогда, согласно (1.13), та часть графика $c(t)$, на которой c убывает во времени, является почти горизонтальной и, таким образом, на протяжении почти всей реакции $dc/dt \approx 0$. Поэтому из (1.16) можно выразить c через s , в результате чего после подстановки этого выражения в (1.15) и простых преобразований система (1.15), (1.16) сводится к виду

$$\frac{ds}{dt} = \frac{-k_2 e_0 s}{s + K}, \quad c = \frac{e_0 s}{s + K}, \quad K = \frac{k_{-1} + k_2}{k_1}. \quad (1.17)$$

Это и есть кинетический закон Михаэлиса–Ментен, который в форме (1.17) известен как *гипотеза псевдостационарного состояния*. Он весьма широко используется и дает отличное совпадение с большим числом экспериментов. Однако имеются экспериментальные ситуации, когда (на первый взгляд необъяснимо) гипотеза не выполняется и получаются па-

¹⁾ См. также на русском языке книги Лефшеца (1961)*, Рейсига, Сансоне, Конти (1974)* и Н. Н. Баутина и Е. А. Леонтович (1976)*.—Прим. ред.

радоксальные результаты. Математический анализ, представленный ниже, покажет точно, когда такая гипотеза является верным приближением полной системы, и будет дан конкретный пример, как подобный анализ разрешает кажущийся парадокс в некоторых экспериментальных результатах.

Признаки трудностей с соотношениями (1.17) возникают при интегрировании первого уравнения и использовании начального условия $s(0) = s_0$. Это дает для $s(t)$ выражение в неявной форме

$$s(t) - s_0 + K \ln \frac{s(t)}{s_0} = -k_2 e_0 t. \quad (1.18)$$

При таком $s(t)$, однако, $c(t)$ из (1.17) не удовлетворяет начальному условию (1.12) ($c(0) = 0$)¹⁾. Такого рода трудностей следовало ожидать, поскольку, пренебрегая dc/dt , мы понижаем порядок системы, что обычно означает отказ от возможности удовлетворить граничному условию.

Прежде чем приступить к анализу системы (1.15), (1.16), следует записать уравнения в безразмерной форме. Этот шаг имеет особую важность при анализе любой модели биологической системы²⁾. В книге Лина и Сиджела (1974) по прикладной математике, обладающей подлинной практической ценностью, этот вопрос обсуждается подробно, а теория Михаэлиса – Ментен поясняется с помощью примера. При дальнейшем чтении настоящей книги причина приведения уравнений к безразмерному виду станет очевидной. Можно с уверенностью сказать, что практически все реалистичные модели биологических явлений приводят к уравнениям, которые не допускают очевидных решений. Поэтому, чтобы получить математически (и биологически) корректные аппроксимации, должна быть выяснена относительная величина различных членов в уравнениях. Это можно сделать с уверенностью только в том случае, если все величины приведены к безразмерному виду, иначе понятия «малый» и «большой» не имеют смысла³⁾. К тому же сама процедура обезразмеривания часто показывает слабое место всей модели или ее части. Она также показывает, какую размерность должны иметь различные параметры. Например, в (1.15) каждый член в уравнении должен иметь размерность (концентрация) · (время)⁻¹. Поэтому k_1 должна иметь размерность (концентрация)⁻¹ · (время)⁻¹, тогда как k_{-1} должна иметь размерность (время)⁻¹. Безразмерная модель не зависит от выбранной системы единиц. Результаты анализа легко представимы в размерной форме для любой совместимой системы единиц.

¹⁾ Противоречие с начальными условиями сразу видно и из второго уравнения (1.17), без интегрирования. – *Прим. ред.*

²⁾ И не только биологической! – *Прим. ред.*

³⁾ При этом существенно, что при обезразмеривании мы пользуемся не какими-нибудь, а характерными значениями величин (длины, массы, времени, концентрации). – *Прим. ред.*

Введем безразмерные величины

$$\begin{aligned} \tau &= k_1 e_0 t, \quad \lambda = k_2/k_1 s_0, \quad \kappa = (k_{-1} + k_2)/k_1 s_0, \\ x(\tau) &= \frac{s(t)}{s_0}, \quad y(\tau) = \frac{c(t)}{e_0}, \quad \varepsilon = e_0/s_0, \end{aligned} \quad (1.19)$$

где e_0 и s_0 — начальные концентрации фермента и субстрата в (1.12). Все величины x , y , τ , λ , κ и ε в (1.19) — это просто числа, не зависящие от выбранной системы единиц. Подстановка (1.19) в систему (1.15), (1.16) с начальными условиями (1.12) приводит к следующей безразмерной системе уравнений для $x(\tau)$ и $y(\tau)$:

$$\frac{dx}{d\tau} = -x + (x + \kappa - \lambda)y, \quad (1.20)$$

$$-\varepsilon \frac{dy}{d\tau} = x - (x + \kappa)y, \quad (1.21)$$

$$x(0) = 1, \quad y(0) = 0. \quad (1.22)$$

В большинстве биологических ситуаций отношение начальных концентраций фермента и субстрата очень мало, так что $\varepsilon = e_0/s_0 \ll 1$, и система (1.20)–(1.22) представляет собой задачу с *сингулярным возмущением*, поскольку, полагая $\varepsilon = 0$, мы понижаем порядок системы, и тогда граничные условия (1.22) не могут быть выполнены одновременно. Но фактически мы так и поступали, чтобы получить (1.17) и (1.18), которые в безразмерной форме следуют из (1.20) и (1.21) при $\varepsilon = 0$:

$$y = \frac{x}{x + \kappa}, \quad \frac{dx}{d\tau} = -\frac{\lambda x}{x + \kappa} \Rightarrow x + \kappa \ln x = 1 - \lambda \tau. \quad (1.23)$$

При этом выполняется первое из начальных условий (1.22), но не второе. Таким образом, на этой стадии мы можем сказать, что для справедливости гипотезы псевдостационарного состояния значение e_0/s_0 по крайней мере должно быть мало.

Приложение 1 в разделе математических методов представляет собой элементарное введение в методы сингулярных возмущений и содержит все сведения, необходимые в этой книге. Более полное и весьма доступное введение в теорию сингулярных возмущений применительно к обыкновенным дифференциальным уравнениям дано в книге О'Маллея (1974)¹⁾; другой подход можно найти у Марри (1974, гл. 6). У Лина

¹⁾ См. также книги А. Б. Васильевой и В. Ф. Бутузова (1973)*, С. А. Ломова (1981)* и указанную там литературу. — Прим. ред.

и Сиджела (1974) также имеется вводная глава на эту тему. Применительно к уравнениям в частных производных есть, например, полезные книги Коула (1968), Ван-Дайка (1975) и Найфэ (1973).

Система уравнений (1.20), (1.21) принадлежит к общему классу сингулярно возмущенных систем, которым посвящена работа А. Н. Тихонова ((1952); см. также работу А. Б. Васильевой (1963)), где строго доказано, что решение системы (1.20), (1.21) стремится при больших значениях времени к решению (1.23) (это сделано и в приложении 1). Однако здесь мы приведем эвристический вывод процедуры сингулярного возмущения не только с педагогическими целями, но и для достижения более глубокого понимания биологической системы. В дальнейшем мы будем предполагать $0 < \varepsilon \ll 1$. Система (1.20)–(1.22) – это конкретный пример общего класса систем, подробно обсуждаемого в приложении 1, однако читать его предварительно нет необходимости, так как последующее изложение вполне автономно. Читатель, все же прочитавший приложение, может перейти непосредственно к уравнениям (1.37), (1.38).

Поскольку $\varepsilon \ll 1$, а x и y имеют порядок $O(1)$ ¹⁾, сделаем наивное предположение, что $x(\tau, \varepsilon)$ и $y(\tau, \varepsilon)$ в (1.20) и (1.21) можно разложить в простые ряды Тейлора по степеням ε ; иными словами, предположим, что они являются аналитическими функциями ε вблизи $\varepsilon = 0$. Таким образом, будем искать решения вида

$$\begin{aligned} x(\tau, \varepsilon) &= x_0(\tau) + \varepsilon x_1(\tau) + \varepsilon^2 x_2(\tau) + O(\varepsilon^3), \\ y(\tau, \varepsilon) &= y_0(\tau) + \varepsilon y_1(\tau) + \varepsilon^2 y_2(\tau) + O(\varepsilon^3), \\ x_0(0) + \varepsilon x_1(0) + O(\varepsilon^2) &= 1, \\ y_0(0) + \varepsilon y_1(0) + O(\varepsilon^2) &= 0. \end{aligned} \quad (1.24)$$

Это регулярные решения, соответствующие несингулярному возмущению, в которых все $x_i(\tau)$ и $y_i(\tau)$ для $i \geq 0$ имеют порядок $O(1)$. Подстановка (1.24) в (1.20)–(1.22) и приравнивание членов при одинаковых степенях ε дает следующую рекуррентную последовательность уравнений:

$$\frac{dx_0}{d\tau} = -x_0 + (x_0 + \kappa - \lambda)y_0, \quad x_0 - (x_0 + \kappa)y_0 = 0, \quad (1.25)$$

$$\frac{dx_1}{d\tau} = x_1(y_0 - 1) + [x_0 + (\kappa - \lambda)]y_1, \quad (1.26)$$

$$\frac{dy_1}{dt} = x_1(1 - y_0) - (x_0 + \kappa)y_1$$

и т. д. Однако система (1.25) соответствует гипотезе псевдостационарного состояния и эквивалентна (1.23), если потребовать выполнения усло-

¹⁾ Определения символов порядка « O » и « o » см. в приложении 1. – Прим. ред.

вия $x_0(0) = 1$, и мы видим, что решение этой системы не может удовлетворять обоим начальным условиям (здесь $x_0(0) = 1$ и $y_0(0) = 0$ согласно (1.24)). Члены более высокого порядка в (1.24), т.е. $O(\epsilon)$ и меньшие, не могут устранить эту трудность, поскольку они дают лишь поправку порядка $O(\epsilon)$ к первому члену. Мы вынуждены сделать вывод, что решение (1.24) не является равномерно справедливым для всех $\tau \geq 0$; в частности, оно неприемлемо при $\tau = 0$. Как указывалось выше, этого следовало ожидать, поскольку, согласно предположению (1.24), член $\epsilon dy/d\tau$ имеет порядок $O(\epsilon)$ и в первом приближении — порядка $O(1)$ — им приходится пренебрегать.

Трудность, возникающая при $\tau = 0$, вынуждает нас сделать вывод, что по крайней мере одно из решений системы (1.20)–(1.22) вблизи $\tau = 0$ не является аналитической функцией ϵ , когда $\epsilon \rightarrow 0$. Предполагая, что решение имеет вид (1.24), мы фактически подразумевали, что $\epsilon dy/d\tau = O(\epsilon)$. Так как граничные условия при $\tau = 0$ должны выполняться уже в первом приближении, нам нужно включить $\epsilon dy/d\tau$ в приближение $O(1)$ системы (1.20)–(1.22). Таким образом, вблизи $\tau = 0$ более приемлемым масштабом времени будет

$$\sigma = \tau/\epsilon, \quad (1.27)$$

для которого получается $\epsilon dy/d\tau = dy/d\sigma$. Преобразование (1.27) означает, что масштаб времени в окрестности $\tau = 0$ увеличен в $1/\epsilon \gg 1$ раз, и тогда с σ в качестве независимой переменной мы сможем исследовать более подробно область вблизи $\tau = 0$: эта окрестность увеличивается, как под микроскопом. Заметим, однако, что если τ мало, но $0 < \epsilon \ll \tau \ll 1$, то $\sigma \gg 1$. Это означает, что малые ненулевые τ соответствуют большим σ ; мы далее воспользуемся этим фактом.

После преобразования (1.27) уравнения (1.20), (1.21) превращаются в уравнения для $x = X(\sigma, \epsilon)$, $y = Y(\sigma, \epsilon)$:

$$\frac{dX}{d\sigma} = -\epsilon X + \epsilon(X + \kappa - \lambda)Y, \quad (1.28)$$

$$\frac{dY}{d\sigma} = X - (X + \kappa)Y. \quad (1.29)$$

Если мы теперь положим $\epsilon = 0$, то не понизим порядок системы (1.28), (1.29), так как обе производные сохраняются, и уже в приближении порядка $O(1)$ мы сможем удовлетворить обоим начальным условиям (1.22). Теперь целесообразно попытаться найти решения $X(\sigma, \epsilon)$ и $Y(\sigma, \epsilon)$ системы (1.28), (1.29) с условиями (1.22) в виде обычных рядов Тейлора по степеням ϵ для $\epsilon \ll 1$. Напишем

$$\begin{aligned} X(\sigma, \epsilon) &= \bar{x}_0(\sigma) + \epsilon \bar{x}_1(\sigma) + \epsilon^2 \bar{x}_2(\sigma) + O(\epsilon^3), \\ Y(\sigma, \epsilon) &= \bar{y}_0(\sigma) + \epsilon \bar{y}_1(\sigma) + \epsilon^2 \bar{y}_2(\sigma) + O(\epsilon^3) \end{aligned} \quad (1.30)$$

и подставим эти выражения в уравнения (1.28), (1.29) и начальные условия (1.22); после приравнивания членов при одинаковых степенях ϵ получим рекуррентную систему

$$\frac{d\bar{x}_0}{d\sigma} = 0; \quad \bar{x}_0(0) = 1, \quad (1.31)$$

$$\frac{d\bar{y}_0}{d\sigma} = \bar{x}_0 - (\bar{x}_0 + \kappa)\bar{y}_0; \quad \bar{y}_0(0) = 0, \quad (1.32)$$

$$\frac{d\bar{x}_1}{d\sigma} = -\bar{x}_0 + (\bar{x}_0 + \kappa - \lambda)\bar{y}_0; \quad \bar{x}_1(0) = 0, \quad (1.33)$$

$$\frac{d\bar{y}_1}{d\sigma} = (1 - \bar{y}_0)\bar{x}_1 - (\bar{x}_0 + \kappa)\bar{y}_1; \quad \bar{y}_1(0) = 0$$

и т. д. Единственное решение задач (1.31), (1.32) имеет вид

$$\bar{x}_0(\sigma) \equiv 1, \quad \bar{y}_0(\sigma) = \frac{1}{1 + \kappa} \{1 - e^{-(1 + \kappa)\sigma}\} \quad (1.34)$$

и позволяет после подстановки в (1.33) найти $\bar{x}_1(\sigma)$ и $\bar{y}_1(\sigma)$. Эту процедуру нетрудно осуществить и для членов более высокого порядка, хотя алгебраические трудности возрастают. Потребности биологии редко требуют приближений порядка выше $O(1)$, поскольку ϵ обычно очень мало.

Выражения для $\bar{x}_0(\sigma)$ и $\bar{y}_0(\sigma)$ в (1.34) — это приближения порядка $O(1)$ к решению в форме (1.30) для $0 < \epsilon \ll 1$. Однако, как мы указывали выше, когда $\epsilon \rightarrow 0$, то $\sigma \rightarrow \infty$ для любого малого ненулевого времени τ . Поэтому, хотя (1.34) имеет порядок $O(1)$ для всех $0 < \sigma \leq \infty$ и удовлетворяет начальным условиям, мы не можем ожидать, что это решение справедливо для всех $0 < \tau \leq \infty$. Если бы это было так, это означало бы, что $dy/d\sigma = \epsilon dy/d\tau = O(1)$, или $dy/d\tau = O(1/\epsilon)$ для любого момента времени τ . Когда мы пренебрегали членом $\epsilon dy/d\tau$, то решение порядка $O(1)$ системы (1.25), которое мы получили, не могло удовлетворять начальным условиям при $\tau = 0$. Таким образом, за исключением значений τ , близких к $\tau = 0$, разумно ожидать, что $\epsilon dy/d\tau = O(\epsilon)$ и решение $x_0(\tau)$, $y_0(\tau)$ системы (1.25) пригодно как приближенное решение для диапазона τ , удаленного от $\tau = 0$. Все дело, однако, в том, что специфические формы решений в (1.24), приводящие к системам (1.25), (1.26) и т. д., и в (1.30), приводящие к системам (1.31)–(1.33) и т. д., представляют одно и то же решение при двух различных масштабах времени: последнее для малых времен, т. е. при $0 \leq \tau \ll 1$, а первое для времен, отграниченных от нуля, т. е. при $0 < \tau \leq \infty$. Решение в форме (1.30), для кото-

рого соответствующий масштаб времени есть $\sigma = \tau/\epsilon$ и которое удовлетворяет начальным условиям при $\sigma = \tau = 0$, называется *внутренним решением*, или *погранслоинным решением*, или *сингулярной частью* решения, тогда как решение в форме (1.24), соответствующее значениям $0 < \tau \leq \infty$, называется *внешним решением* или *несингулярной частью* решения. Разумно ожидать, что одна форма гладко переходит в другую. Предположим, таким образом, что внутреннее решение $X(\sigma, \epsilon)$ и $Y(\sigma, \epsilon)$ в форме (1.30) и внешнее решение $x(\tau, \epsilon)$ и $y(\tau, \epsilon)$ в форме (1.24) имеют область перекрытия, в которой σ велико, т.е. $\sigma = \tau/\epsilon \gg 1$, но τ мало, т.е. $0 < \tau \ll 1$. Для решения исходной задачи мы должны сшить эти две формы и в качестве первого шага решить систему (1.25), но теперь с константой интегрирования, определенной путем срачивания внешнего (несингулярного) решения (1.24) при $\tau \rightarrow 0$ с внутренним (сингулярным) решением при $\sigma \rightarrow \infty$. Решения системы (1.25) имеют вид

$$x_0(\tau) + \kappa \ln x_0(\tau) = A - \lambda\tau, \quad y_0(\tau) = \frac{x_0(\tau)}{x_0(\tau) + \kappa}, \quad (1.35)$$

где A — постоянная интегрирования, которая должна быть определена путем срачивания. Срачивание осуществляется последовательно для каждого порядка по ϵ . Для точности $O(1)$ потребуем

$$\lim_{\sigma \rightarrow \infty} [\bar{x}_0(\sigma), \bar{y}_0(\sigma)] = \lim_{\tau \rightarrow 0} [x_0(\tau), y_0(\tau)],$$

что с учетом (1.34), (1.35) дает

$$\begin{aligned} \bar{x}_0(\sigma) \equiv 1 &\Rightarrow \bar{x}_0(\infty) = 1 \Rightarrow x_0(0) = 1 \Rightarrow \\ &\Rightarrow A = x_0(0) + \kappa \ln x_0(0) = 1. \end{aligned} \quad (1.36)$$

Заметим, что условие срачивания для $\bar{y}_0$ и y_0 выполняется, поскольку

$$\bar{y}_0(\infty) = \frac{1}{1 + \kappa}, \quad y_0(0) = \frac{x_0(0)}{x_0(0) + \kappa} = \frac{1}{1 + \kappa}.$$

Можно получить и члены более высокого порядка, однако процедуру срачивания следует проводить тщательно: в приложении 1 она представлена в общем виде.

В данном конкретном примере решение для $x(\tau, \epsilon)$ с точностью $O(1)$ не требует внутренней формы, поскольку при $A = 1$ $x_0(\tau)$ удовлетворяет заданному начальному условию; это также отражается тем фактом, что внутреннее решение имеет вид $\bar{x}_0(\sigma) \equiv 1$. Для $y(\tau, \epsilon)$, однако, только внутренняя форма $\bar{y}_0(\sigma) + O(\epsilon)$ с $\bar{y}_0(\sigma)$ из (1.34) удовлетворяет заданному начальному условию и плавно переходит во внешнее решение $y_0(\tau) + O(\epsilon)$, где $y_0(\tau)$ приведено в (1.35).

Как упоминалось выше, в большинстве практических ситуаций в силу малости ε (часто $O(10^{-3})$ и меньше) приближения вида $O(1)$ достаточны для всех биологических целей. Эти приближения, согласно (1.24), (1.30), (1.34) и (1.35) при $A = 1$, имеют вид

$$x(\tau, \varepsilon) = x_0(\tau) + O(\varepsilon), \quad x_0(\tau) + \kappa \ln x_0(\tau) = 1 - \lambda\tau, \quad (1.37)$$

$$y(\tau, \varepsilon) = \begin{cases} \bar{y}_0(\sigma) + O(\varepsilon) = \frac{1}{1 + \kappa} \{1 - e^{-(1 + \kappa)\tau/\varepsilon}\} + O(\varepsilon), & 0 \leq \tau \ll 1, \end{cases} \quad (1.38)$$

$$\begin{cases} y_0(\tau) + O(\varepsilon) = \frac{x_0(\tau)}{x_0(\tau) + \kappa} + O(\varepsilon), & \varepsilon \ll \tau. \end{cases} \quad (1.39)$$

Внутреннее решение справедливо для $0 \leq \tau/\varepsilon < \infty$, т.е. для времени τ ($0 \leq \tau \ll 1$) порядка $\varepsilon/(1 + \kappa)$, когда экспонентой $\exp\{-(1 + \kappa)\tau/\varepsilon\}$ нельзя пренебречь по сравнению с 1. При $\kappa = O(1)$ и $\varepsilon \ll 1$ это действительно очень короткое время. В плоскости (τ, y) это очень узкая по

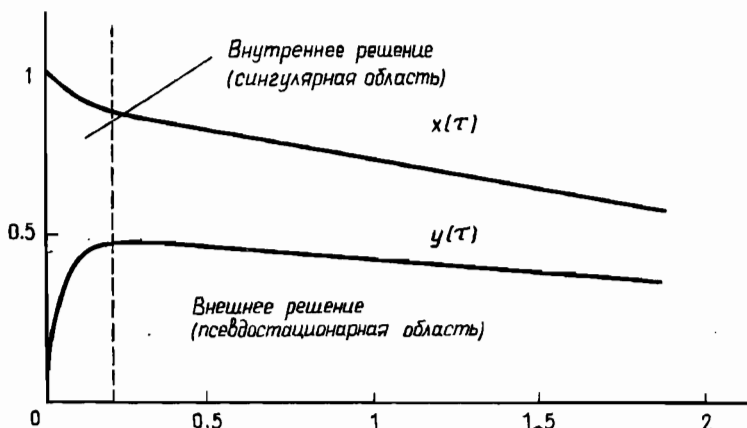


Рис. 1.1. Безразмерные концентрации субстрата $x(\tau)$ и фермент-субстратного комплекса $y(\tau)$ для уравнений (1.20)–(1.22) при $\kappa = 1$, $\lambda = 0.5$, $\varepsilon = 0.1$.

τ область, где концентрация фермент-субстратного комплекса изменяется *очень* быстро: действительно, согласно (1.21), (1.22), $[dy/d\tau]_{\tau=0} = 1/\varepsilon \gg 1$. В математике эта узкая область называется *сингулярным* слоем. Рис. 1.1, построенный с использованием формул (1.37)–(1.39), показывает $x(\tau)$ и $y(\tau)$ для $\kappa = 1$ и $\lambda = 0.5$ — биологически типичных значений — при $\varepsilon = 0.1$, что, конечно, слишком велико, но принято просто для того, чтобы наглядней проиллюстрировать сингулярную область. Для

меньших ε сингулярный слой тоньше, так как ширина τ -слоя имеет порядок $O(\varepsilon)$, и анализ до порядка $O(1)$ еще точнее. Таким образом, на практике сингулярный слой намного тоньше, чем показано на рис. 1.1. В этом слое, согласно (1.36), будет выполнено $\bar{x}_0(\sigma) \equiv 1$, т.е. $x(\tau, \varepsilon) = 1 + O(\varepsilon)$. Мы должны отметить на этой стадии, что вклад в производную $dx/d\tau$ от $\varepsilon \bar{x}_1(\sigma)$ в сингулярной области будет порядка $O(1)$. Фактически этот вклад будет равен -1 , поскольку, как следует из (1.20), $[dx/d\tau]_{\tau=0} = -1$.

Если мы обезразмерим концентрацию p продукта в (1.14), записав $z(\tau) = p(t)/s_0$, то (1.14) примет вид

$$z(\tau) = \lambda \int_0^{\tau} y(\tau') d\tau'.$$

Характер функции $z(\tau)$ можно легко увидеть из рис. 1.1, поскольку она пропорциональна площади под графиком $y(\tau)$.

Возвращаясь к биологическому смыслу проведенного выше анализа, повторим, что то, что биолог называет гипотезой псевдостационарного состояния (1.17), — это после обезразмеривания по формулам (1.19) есть применение *внешнего* решения (1.37), (1.39), пригодного, когда τ не находится в непосредственной близости от $\tau = 0$. Быстрые изменения вблизи $\tau = 0$, несомненно, происходят прежде, чем начинаются какие-либо экспериментальные измерения. В большинстве биологических систем этого типа $\varepsilon \ll 1$ (в обсуждаемом ниже биологическом примере $\varepsilon = O(10^{-6})$) как следствие того факта, что фермент присутствует в очень малых количествах по сравнению с субстратом. Это — решающее биологическое условие для гипотезы псевдостационарного состояния, которая, за исключением времен, очень близких к $\tau = 0$, приводит к степени аппроксимации $O(1)$. Для того чтобы гипотеза не выполнялась, экспериментальные измерения должны проводиться для очень малых времен порядка $O(\varepsilon)$, что соответствует размерным временам $t = O(1/k_1 s_0)$, где s_0 , т.е. начальная концентрация субстрата, и k_1 , т.е. константа скорости прямой реакции в (1.1), могут быть выражены в любой совместной системе единиц. Например, s_0 может быть в моль/см³, а k_1 — в см³·моль⁻¹·с⁻¹. Практически для всех реакций Михаэлиса–Ментен это время порядка нескольких секунд, а большинство экспериментальных измерений проводится на временах от нескольких минут до часа. В замкнутой системе, где концентрация фермента и начальная концентрация субстрата сравнимы, т.е. $\varepsilon = O(1)$, теория Михаэлиса–Ментен не является приемлемым приближением полной системы (1.20)–(1.22), которую в этом случае нужно решать численно.

Первоочередной интерес с точки зрения биологии всегда представляет скорость реакции, обычно измеряемая как производная по времени от концентрации субстрата $s(t)$, или (в безразмерной форме) $dx/d\tau$. Экспериментально обычно измеряется $x(\tau)$ в различные моменты времени, намного превышающие те, для которых имеет силу внутреннее ре-

шение, т.е. на временах $\tau > O(\epsilon)$, а затем полученная скорость экстраполируется назад к $\tau = 0$. Эта скорость часто ошибочно называется начальной, и ее величина v называется скоростью реакции. Однако измеренная таким образом скорость не является *правильной* начальной скоростью, хотя, что более важно, это и есть та начальная скорость, которую надо найти из эксперимента. Подобные измерения в свете проведенного выше анализа, конечно, относятся к *внешнему* решению, и понимаемая таким образом скорость реакции представляет собой предел производной *внешнего* решения при $\tau \rightarrow 0$. Он может быть найден в безразмерной форме из (1.25) при $\tau = 0$, откуда скорость реакции v равна

$$v = \left[\left[\frac{dx_0(\tau)}{d\tau} + O(\epsilon) \right]_{\tau=0} \right] = v_0 + O(\epsilon) = \frac{\lambda x_0(0)}{x_0(0) + \kappa} + O(\epsilon) = \frac{\lambda}{1 + \kappa} + O(\epsilon), \quad (1.40)$$

где v_0 – приближение, соответствующее порядку точности $O(1)$. Это – значение «начальной» скорости, соответствующее гипотезе псевдостационарного состояния. Точное (но не то, которое хотят найти из эксперимента) значение начальной скорости получается немедленно, если просто положить $\tau = 0$ в (1.20), что дает с использованием начальных условий (1.22) $|[dx/d\tau]_{\tau=0}| = 1$. Для фермент-субстратного комплекса точная начальная скорость его образования равна на основании (1.21), (1.22) $[dy/d\tau]_{\tau=0} = 1/\epsilon$, в то время как из внешнего решения, т.е. по теории псевдостационарного состояния, она равна с точностью до $O(1)$

$$\left[\frac{dy_0(\tau)}{d\tau} \right]_{\tau=0} = \left[\frac{d}{d\tau} \left\{ \frac{x_0(\tau)}{x_0(\tau) + \kappa} \right\} \right]_{\tau=0} = \frac{\lambda \kappa}{(1 + \kappa)^3}.$$

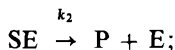
Фермент-субстратный комплекс имеет весьма высокую начальную скорость образования, а именно $O(1/\epsilon)$, и очень быстро достигает состояния, где его образование имеет скорость порядка $O(1)$, т.е. скорость, соответствующую внешнему решению.

Обозначим скорость реакции с точностью до $O(1)$ в размерной форме через V_0 ; она получается из выражения для v_0 (из (1.40)) с помощью (1.19):

$$V_0 = \frac{k_2 e_0 s_0}{s_0 + K_m} = \frac{V s_0}{s_0 + K_m}, \quad (1.41)$$

$$K_m = \frac{k_{-1} + k_2}{k_1}, \quad V = V_0|_{\max} = k_2 e_0.$$

где V — максимальная (при заданном e_0 и $s_0 \rightarrow \infty$) скорость реакции, а K_m — константа Михаэлиса. Отметим, что максимальная скорость реакции $V = k_2 e_0$ зависит от константы скорости для реакции (1.2), т.е.



поэтому последняя называется *скорость-лимитирующей* стадией в последовательности реакций (1.1), (1.2). Реакция называется реакцией Михаэлиса — Ментен, если ее скорость выражается формулой (1.41); график $V_0(s_0)$ представляет собой равнобочную гиперболу, показанную на рис. 1.2. Отметим, что если $s_0 = K_m$, то $V_0 = V/2$, т.е. половине максимальной скорости. Для фиксированного V кривая Михаэлиса — Ментен тем более пологая, чем больше константа Михаэлиса.

Следует подчеркнуть, что уравнение Михаэлиса — Ментен (1.41) дает скорость реакции безотносительно к концентрации фермент-субстратного комплекса, существование которого подвергалось сомнению некото-

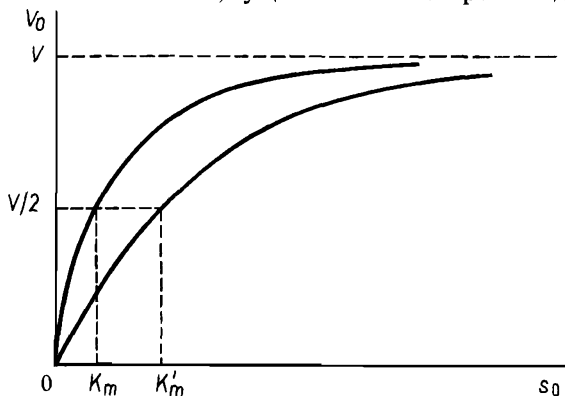


Рис. 1.2. Реакции Михаэлиса — Ментен при двух различных константах Михаэлиса $K'_m > K_m$.

рое время спустя после того, как Михаэлис и Ментен (1913) опубликовали свою работу. Понадобилось более 30 лет, пока были получены количественные кинетические измерения истинного фермент-субстратного комплекса для реакции Михаэлиса — Ментен.

График скорости реакции Михаэлиса — Ментен $V_0(s_0)$ на рис. 1.2 изображен для всех значений начальной концентрации субстрата s_0 , в том числе вблизи $s_0 = 0$. Однако мы видели выше, что теория Михаэлиса — Ментен верна, только когда отношение $\varepsilon = e_0/s_0$ мало. Для достаточно малых s_0 получаем $\varepsilon = O(1)$, и скорость реакции нужно брать как точ-

ную начальную скорость, т. е. она, как указывалось выше, находится из (1.20), (1.22) в виде $|[dx/d\tau]_{\tau=0}| = 1$. В размерной форме эта скорость (обозначим ее $\bar{V}$) дается, согласно (1.19), выражением

$$\bar{V} = k_1 e_0 s_0. \quad (1.42)$$

Это линейная зависимость, которая справедлива при малых s_0 . Она отличается от линейной зависимости, полученной из (1.41) для малых s_0 (и соответствующей псевдостационарному состоянию)

$$V_0 \simeq \frac{k_2}{k_{-1} + k_2} k_1 e_0 s_0. \quad (1.43)$$

Итак, мы получили более точное значение скорости реакции, когда s_0 мало, а именно (1.42), которое больше, чем значение (1.43), полученное из теории Михаэлиса – Ментен. Под малым s_0 мы понимаем здесь

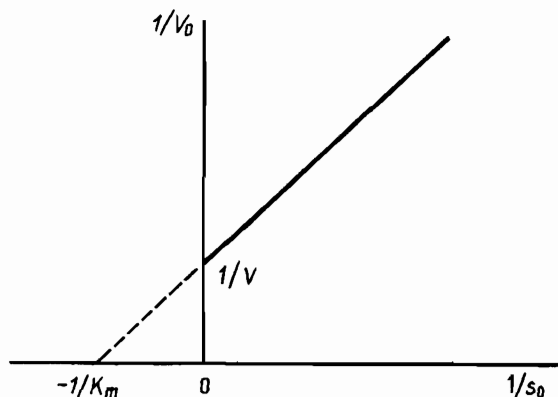


Рис. 1.3. График Лайнуивера – Бэрка для реакции Михаэлиса – Ментен.

s_0 порядка концентрации фермента e_0 , т. е. для которого $\varepsilon = O(1)$. Существует немало практических ситуаций, когда это имеет место. В последующем изложении, однако, мы вернемся к более обычным ситуациям, в которых $\varepsilon \ll 1$.

Часто результаты для фермент-субстратных реакций изображают, как на рис. 1.3, т. е. строят график зависимости $1/V_0$ от $1/s_0$, поскольку при этом получают прямую линию

$$\frac{V}{V_0} = 1 + \frac{K_m}{s_0} \quad (1.44)$$

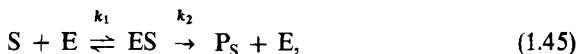
в силу (1.41), если реакция соответствует кинетике Михаэлиса – Ментен. Продолжая эту линию до пересечения с осью $1/s_0$, т.е. полагая $1/V_0 = 0$, определяем немедленно константу Михаэлиса K_m . Этот метод представления экспериментальных результатов, иногда называемый *графиком Лайнуивера – Бэрка* (1934), иллюстрируется рис. 1.3.

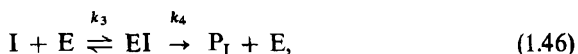
Хотя гипотеза псевдостационарного состояния была и все еще является чрезвычайно полезной, часть информации неизбежно теряется, когда экспериментальные результаты применяются к теории, которая не может удовлетворить всем обычно задаваемым начальным условиям. Все, что можно найти из эксперимента, пользуясь теорией Михаэлиса – Ментен (рис. 1.3), – это максимальная скорость реакции $V (= k_2 s_0)$ и константа Михаэлиса $K_m (= (k_{-1} + k_2)/k_1)$, в то время как в системе (1.1), (1.2) три константы k_1 , k_{-1} и k_2 . Чтобы определить все три, требуются экспериментальные измерения для очень коротких времен $\tau = 0(\epsilon)$, когда фермент-субстратный комплекс описывается, например, выражением (1.38).

1.3. Система фермент – субстрат – ингибитор и экспериментальный пример

Система Михаэлиса – Ментен (1.1), (1.2) представляет собой простейшую реалистичную фермент-субстратную реакцию. Широко распространены, конечно, намного более сложные системы, однако если отдельные стадии могут быть описаны стехиометрически, то закон действующих масс приводит к системе обыкновенных дифференциальных уравнений типа (1.8)–(1.11) для концентраций участвующих веществ. Ясно, что системы реакций могут очень быстро становиться и математически достаточно сложными. Как мы увидим ниже, есть системы реакций, которые ненамного сложнее реакции Михаэлиса – Ментен, но тем не менее дают неожиданные результаты. Позже мы будем обсуждать класс реакций, порождающих колебательные явления и тесно связанных с реальными биологическими колебательными системами.

В этом разделе рассматривается реакция, представляющая собой первое усложнение системы (1.1), (1.2) и часто встречающаяся на практике; одна такая реальная система будет приведена ниже. В реакции участвует фермент E с одним связывающим центром (многие ферменты имеют несколько таких центров), за который конкурируют два субстрата; фермент образует один из двух комплексов, каждый из которых распадается, давая один из продуктов и исходный фермент. Когда один субстрат связывается с ферментом, это фактически означает, что он ингибирует (т.е. подавляет) реакцию другого субстрата с этим ферментом. Схематически эти реакции могут быть представлены в виде





где S и I—два субстрата, которые конкурируют за один и тот же фермент, а P_S и P_I —продукты двух фермент-субстратных реакций.

Когда два субстрата конкурируют за один и тот же центр фермента, то систему реакций типа (1.45), (1.46) называют *полностью конкурентной*. В таких реакциях один из субстратов может быть выбран для измерения скорости его реакции в эксперименте. При этом только он называется субстратом, а другой—*ингибитором*. Однако, как мы увидим ниже, этот выбор может иметь решающее значение при интерпретации экспериментальных результатов. Мы выбрали в качестве ингибитора I; его реакция описывается уравнением (1.46).

Ингибирование ферментов очень важно, и в гл. 4 и 5 мы увидим, что это явление может играть ключевую роль в управлении и регуляции биологических процессов. Значение ингибиторов в фармакологии, по-видимому, более очевидно.

Хотя один из поводов рассмотрения этой конкретной системы (1.45), (1.46)—продемонстрировать применимость описанных выше процедур к более сложным реакциям, чем реакция Михаэлиса—Ментен, главная причина состоит в том, что это пример полезности математики для понимания результатов некоторых биологических экспериментов. В частности, он показывает, как намеченная выше теория сингулярного возмущения разрешила кажущийся парадокс в биологическом эксперименте.

Миллер и Бейлис (1969) исследовали реакции фермента L-аспарагин-амидогидралазы, выделенного из кишечной палочки *Escherichia coli*, с двумя субстратами—аспарагином и глутамином—вместе и по отдельности. Эксперименты показали, что реакция была полностью конкурентной. Когда аспарагин использовался в качестве субстрата, т.е. скорость его реакции измерялась при различных концентрациях глутамин-а в качестве ингибитора, результаты соответствовали теории Михаэлиса—Ментен, и теория псевдостационарного состояния была применима в момент времени $t = 0$. Однако когда глутамин рассматривался как субстрат и скорость его реакции измерялась в присутствии различных концентраций аспарагина в роли ингибитора, результаты не согласовывались с теорией Михаэлиса—Ментен, несмотря на ожидавшуюся симметрию реакции. Следует подчеркнуть, что при измерении скорости реакции эксперимент организуется таким образом, чтобы концентрация субстрата была почти постоянна во время проведения измерений. Кажущийся парадокс проявился в графиках Лайнуивера—Бэрка (рис. 1.3): с аспарагином-субстратом и глутамином-ингибитором получились прямые линии, в то время как с глутамином-субстратом и аспарагином-ингибитором прямые линии не получились, хотя в последнем случае в отсутствие ингибитора график также представляет собой прямую линию. Рубинову и Лебовитц (1970) разрешили этот кажущийся парадокс: их анализ является интересным приложением метода сингулярных

возмущений описанного выше типа, или, что в данном случае одно и то же, правильным использованием теории псевдостационарного состояния. Мы будем следовать ниже их анализу при обсуждении конкретной реакции фермент-субстрат-ингибитор (1.45), (1.46), использованной ими. Из этого анализа вытекает довольно важный общий практический принцип для полностью конкурентных ферментов в такой реакции.

Применение закона действующих масс к (1.45) и (1.46) дает кинетические уравнения для концентраций реагентов, как в разд. 1.2 для (1.1) и (1.2). Как мы видели, там концентрация продукта при известной концентрации фермент-субстратного комплекса выражалась с помощью (1.11) или (1.14). Здесь концентрации продуктов также могут быть легко найдены, если известны концентрации комплексов ES и EI. Поскольку мы в первую очередь будем интересоваться скоростями реакции веществ S и I, нам в действительности нужны не уравнения для продуктов, а только константы скорости k_2 и k_4 , входящие в (1.45) и (1.46). Таким образом, нам необходимо рассмотреть кинетические уравнения для субстрата, ингибитора и комплексов фермента, концентрации которых как функции времени обозначены следующим образом:

$$s(t) = [S], \quad i(t) = [I], \quad e(t) = [E], \quad (1.47)$$

$$c_s(t) = [ES], \quad c_i(t) = [EI].$$

Кинетические уравнения для этих концентраций в реакциях (1.45) и (1.46) имеют следующий вид (сравните с (1.8)–(1.11)):

$$\frac{ds}{dt} = -k_1se + k_{-1}c_s, \quad (1.48)$$

$$\frac{dc_s}{dt} = k_1se - (k_{-1} + k_2)c_s, \quad (1.49)$$

$$\frac{di}{dt} = -k_3ie + k_{-3}c_i, \quad (1.50)$$

$$\frac{dc_i}{dt} = k_3ie - (k_{-3} + k_4)c_i, \quad (1.51)$$

$$\frac{de}{dt} = -k_1se - k_3ie + (k_{-1} + k_2)c_s + (k_{-3} + k_4)c_i. \quad (1.52)$$

Соответствующие начальные условия для уравнений (1.48)–(1.52) состоят в том, что начальные концентрации ферментных комплексов равны нулю, а s , i и e заданы:

$$s(0) = s_0, \quad i(0) = i_0, \quad e(0) = e_0, \quad c_s(0) = c_i(0) = 0. \quad (1.53)$$

Как уже указывалось, после того как $c_s(t)$ и $c_i(t)$ найдены, концентрации продуктов определяются из их кинетических уравнений

$$p_s(t) = k_2 \int_0^t c_s(t') dt', \quad p_i(t) = k_4 \int_0^t c_i(t') dt'.$$

Уравнение сохранения для фермента e получаем немедленно, складывая (1.49), (1.51) и (1.52) и учитывая (1.53):

$$\frac{d}{dt}(c_s + c_i + e) = 0 \Rightarrow c_s + c_i + e = e_0. \quad (1.54)$$

Исключая e из (1.48)–(1.51) с помощью подстановки, вытекающей из (1.54), получаем четыре уравнения для s , i , c_s и c_i . Заметим, что одна реакция Михаэлиса – Ментен типа (1.3) может быть сведена к двум кинетическим уравнениям (1.15), (1.16), в то время как две такие реакции, сопряженные, как в (1.45), (1.46), могут быть приведены только к четырем уравнениям.

Здесь мы введем безразмерные переменные с помощью обозначений

$$\begin{aligned} x(\tau) &= s(t)/s_0, & z(\tau) &= i(t)/i_0, & y_s(\tau) &= c_s(t)/e_0, \\ y_i(\tau) &= c_i(t)/e_0, & \tau &= k_1 e_0 t, & \varepsilon &= e_0/s_0, \\ \beta &= i_0/s_0, & \gamma &= k_3/k_1, & K_s &= \frac{k_{-1} + k_2}{k_1 s_0}, \\ K_i &= \frac{k_{-3} + k_4}{k_3 i_0}, & L_s &= \frac{k_2}{k_1 s_0}, & L_i &= \frac{k_4}{k_3 i_0}, \end{aligned} \quad (1.55)$$

и четыре уравнения для s , i , c_s и c_i приобретут безразмерный вид

$$\frac{dx}{d\tau} = -x + (x + K_s - L_s)y_s + xy_i, \quad (1.56)$$

$$\varepsilon \frac{dy_s}{d\tau} = x - (x + K_s)y_s - xy_i, \quad (1.57)$$

$$\frac{dz}{d\tau} = \gamma [-z + zy_s + (z + K_i - L_i)y_i], \quad (1.58)$$

$$\varepsilon \frac{dy_i}{d\tau} = \beta \gamma [z - zy_s - (z + K_i)y_i]. \quad (1.59)$$

Начальные условия для x , y_s , y_i и z получаем из (1.53) с помощью (1.55):

$$x(0) = z(0) = 1, \quad y_s(0) = y_i(0) = 0. \quad (1.60)$$

Как отмечалось выше, величина $\varepsilon = e_0/s_0$ в экспериментах обычно очень мала. В экспериментах Миллера и Бейлиса (1969) $\varepsilon = O(10^{-6})$. Таким образом, поскольку $0 < \varepsilon \ll 1$, задача (1.56)–(1.60) представляет собой задачу сингулярного возмущения и подобна рассмотренной в разд. 1.2. Отсюда аналог теории псевдостационарного состояния дает член порядка $O(1)$ во внешнем решении, полученном из несингулярного анализа; иными словами, мы ищем решение в виде рядов Тейлора по ε для малых ε аналогично (1.24). Так как в рассматриваемых экспериментах $\varepsilon = O(10^{-6})$, то для любых практических целей нам потребуются только члены порядка $O(1)$, обозначенные $x^{(0)}(\tau)$, $z^{(0)}(\tau)$, $y_s^{(0)}(\tau)$ и $y_i^{(0)}(\tau)$. С точностью до $O(1)$ уравнения (1.57) и (1.59) алгебраические, так как во внешней области левые части имеют порядок $O(\varepsilon)$, и, следовательно, ими можно пренебречь по сравнению с членами порядка $O(1)$. Эти уравнения дают выражения для $y_s^{(0)}$ и $y_i^{(0)}$ через $x^{(0)}$ и $z^{(0)}$

$$y_s^{(0)}(\tau) = \frac{K_i x^{(0)}}{K_s z^{(0)} + K_i x^{(0)} + K_s K_i}, \quad (1.61)$$

$$y_i^{(0)}(\tau) = \frac{K_s z^{(0)}}{K_s z^{(0)} + K_i x^{(0)} + K_s K_i}, \quad (1.62)$$

которые после их подстановки в (1.56) и (1.58) приводят к двум обыкновенным дифференциальным уравнениям для $x^{(0)}$ и $z^{(0)}$:

$$\frac{dx^{(0)}}{d\tau} = \frac{-L_s K_i x^{(0)}}{K_s z^{(0)} + K_i x^{(0)} + K_s K_i},$$

$$\frac{dz^{(0)}}{d\tau} = \frac{\alpha - \gamma K_s L_i z^{(0)}}{K_s z^{(0)} + K_i x^{(0)} + K_s K_i}.$$

Эти уравнения легко интегрируются и дают решения в неявном виде. А именно разделим второе уравнение на первое и выразим $z^{(0)}$ через $x^{(0)}$, а затем после подстановки этого выражения в первое уравнение получим из него в неявном виде решение для $x^{(0)}$:

$$z^{(0)}(\tau) = A [x^{(0)}(\tau)]^\delta, \quad \delta = \frac{\gamma K_s L_i}{K_i L_s} = \frac{(k_{-1} + k_2) k_3 k_4}{(k_{-3} + k_4) k_1 k_2}, \quad (1.63)$$

$$x^{(0)}(\tau) + \frac{A L_s}{\gamma L_i} [x^{(0)}(\tau)]^\delta + K_s \ln x^{(0)}(\tau) = B - L_s \tau.$$

Здесь A и B — постоянные интегрирования, которые должны быть определены путем сращивания этого внешнего решения с внутренним, справедливым при $\tau = 0$ и в его $O(\varepsilon)$ -окрестности.

Как и выше, мы видим из (1.57) и (1.59), что соответствующей внутренней независимой переменной вновь служит $\sigma = \tau/\varepsilon$, в результате чего $\varepsilon dy_j/d\tau$ и $\varepsilon dy_i/d\tau$ превращаются в $dy_j/d\sigma$ и $dy_i/d\sigma$, а $dx/d\tau$ и $dz/d\tau$ — в $\varepsilon^{-1} dx/d\sigma$ и $\varepsilon^{-1} dz/d\sigma$. Если мы обозначим внутренние решения соответствующими прописными буквами, то внутренняя (сингулярная) форма решения будет иметь вид

$$\left. \begin{aligned} x(\tau, \varepsilon) &= X^{(0)}(\sigma) + O(\varepsilon) \\ z(\tau, \varepsilon) &= Z^{(0)}(\sigma) + O(\varepsilon) \\ y_s(\tau, \varepsilon) &= Y_s^{(0)}(\sigma) + O(\varepsilon) \\ y_i(\tau, \varepsilon) &= Y_i^{(0)}(\sigma) + O(\varepsilon) \end{aligned} \right\} \begin{aligned} &0 \leq \sigma < \infty \\ &(0 \leq \tau \ll 1). \end{aligned} \quad (1.64)$$

Преобразование $\sigma = \tau/\varepsilon$ и внутреннее решение в форме (1.64) таковы, что подстановка их в систему (1.56)–(1.59) и предельный переход при $\varepsilon \rightarrow 0$ не понижают порядка системы; поэтому могут быть удовлетворены все начальные условия и, следовательно, определены все решения (1.64) порядка $O(1)$. Таким образом, заменяя τ на $\varepsilon\sigma$, подставляя (1.64) в систему (1.56)–(1.59) и полагая $\varepsilon \rightarrow 0$ при фиксированном σ , мы получим, что члены порядка $O(1)$ внутреннего решения удовлетворяют уравнениям

$$\begin{aligned} \frac{dX^{(0)}}{d\sigma} &= 0, \\ \frac{dY_s^{(0)}}{d\sigma} &= X^{(0)} - (X^{(0)} + K_s) Y_s^{(0)} - X^{(0)} Y_i^{(0)}, \end{aligned} \quad (1.65)$$

$$\frac{dZ^{(0)}}{d\sigma} = 0,$$

$$\frac{dY_i^{(0)}}{d\sigma} = \beta\gamma [Z^{(0)} - Z^{(0)} Y_s^{(0)} - (Z^{(0)} + K_i) Y_i^{(0)}],$$

решения которых должны удовлетворять начальным условиям из (1.60):

$$X^{(0)}(0) = Z^{(0)}(0) = 1, \quad Y_s^{(0)}(0) = Y_i^{(0)}(0) = 0. \quad (1.66)$$

Для сращения, из которого мы определим A и B в (1.63), нам нужны в (1.65) только $X^{(0)}$ и $Z^{(0)}$. Решения первого и третьего уравнений из (1.65) с условиями (1.66) имеют простой вид:

$$X^{(0)}(\sigma) \equiv Z^{(0)}(\sigma) \equiv 1. \quad (1.67)$$

Теперь можно легко решить остальные два уравнения из (1.65) и найти $Y_s^{(0)}(\sigma)$ и $Y_i^{(0)}(\sigma)$, удовлетворяющие условиям (1.66); они имеют экспоненциальные решения и сингулярные слои, как $\bar{y}_0(\sigma)$ в разд. 1.2. Когда $\sigma \rightarrow \infty$, они переходят в решения (1.61) и (1.62) при $\tau \rightarrow 0$. Для наших целей эти решения не нужны.

Сращивание внутренних решений (1.67) порядка $O(1)$ при $\sigma \rightarrow \infty$ с внешними решениями (1.63) порядка $O(1)$ при $\tau \rightarrow 0$ требует просто, чтобы $x^{(0)}(0) = z^{(0)}(0) = 1$, откуда следует, что A и B в (1.63) должны быть следующими:

$$A = 1, \quad B = 1 + L_s/\gamma L_i.$$

Тогда внешние решения порядка $O(1)$ для $x^{(0)}(\tau)$ и $z^{(0)}(\tau)$ полностью определяются указанными постоянными A и B и имеют вид

$$z^{(0)}(\tau) = [x^{(0)}(\tau)]^\delta, \quad \delta = \frac{(k_{-1} + k_2)k_3k_4}{(k_{-3} + k_4)k_1k_2}, \quad (1.68)$$

$$x^{(0)}(\tau) + \frac{L_s}{\gamma L_i} [x^{(0)}(\tau)]^\delta + K_s \ln x^{(0)}(\tau) = 1 + \frac{L_s}{\gamma L_i} - L_s \tau.$$

Заметим, что эти решения удовлетворяют начальным условиям (1.60); в $x^{(0)}(\tau)$ и $z^{(0)}(\tau)$ нет быстрых изменений, порожденных сингулярным характером возмущения в (1.56)–(1.59). Это напоминает поведение субстрата $x(\tau)$ в разд. 1.2. Решения (1.68)–это решения системы (1.56)–(1.59), соответствующие теории псевдостационарного состояния.

Обозначим теперь скорости реакции в безразмерных переменных для субстрата x и ингибитора z соответственно через $v_s(\tau)$ и $v_i(\tau)$, т.е.

$$v_s(\tau) = \left| \frac{dx}{d\tau} \right|, \quad v_i(\tau) = \left| \frac{dz}{d\tau} \right|. \quad (1.69)$$

Как описывалось выше, эти скорости рассчитываются экспериментально на основании измерений $x(\tau)$ и $z(\tau)$ для различных τ , которые соответствуют реальному времени t вне сингулярной области вблизи $t = 0$. Измеренные таким образом $x(\tau)$ и $z(\tau)$ отвечают внешнему решению и, если ϵ достаточно мало (что, конечно, выполняется, если $\epsilon = O(10^{-6})$), членам порядка $O(1)$ этого решения, т.е. (1.68). Скорости, вычисленные по экспериментальным данным, не зависят от времени, так как это скорости, определенные формулами (1.69), но экстраполированные назад к $\tau = 0$. Тем самым экспериментально определяются скорости из внешнего решения при $\tau = 0$, т.е. $v_s(0)$ и $v_i(0)$.

Если мы подставим (1.68) в (1.69), то получим зависящие от времени скорости реакций порядка $O(1)$ (обозначим их $v_s^{(0)}(\tau)$ и $v_i^{(0)}(\tau)$), связанные с внешними решениями порядка $O(1)$ следующим образом:

$$\frac{1}{v_s^{(0)}(\tau)} = \left| \frac{dx^{(0)}}{d\tau} \right|^{-1} = \frac{1}{L_s} \left[1 + \frac{K_s}{x^{(0)}(\tau)} \left\{ 1 + \frac{z^{(0)}(\tau)}{K_i} \right\} \right], \quad (1.70)$$

$$\frac{1}{v_i^{(0)}(\tau)} = \frac{x^{(0)}(\tau)}{\delta z^{(0)}(\tau)} \cdot \frac{1}{v_s^{(0)}(\tau)}. \quad (1.71)$$

Мы пишем скорости в знаменателе для удобства построения графика Лайнуивера-Бэрка. Экспериментально вычисленные скорости, основанные на теории Михаэлиса-Ментен, — это скорости при $\tau = 0$, которые находим из (1.70) и (1.71) с учетом того, что $x^{(0)}(0) = z^{(0)}(0) = 1$:

$$\frac{1}{v_s^{(0)}(0)} = \frac{1}{L_s} \left[1 + K_s \left(1 + \frac{1}{K_i} \right) \right], \quad \frac{1}{v_i^{(0)}(0)} = \frac{1}{\delta v_s^{(0)}(0)}. \quad (1.72)$$

В размерных переменных, если мы обозначим через $V_s^{(0)}$ и $V_i^{(0)}$ скорости Михаэлиса-Ментен, которые, согласно (1.55), связаны с безразмерными величинами формулами

$$V_s^{(0)} = k_1 e_0 s_0 v_s^{(0)}(0), \quad V_i^{(0)} = k_1 e_0 i_0 v_i^{(0)}(0),$$

то (1.72) даст с использованием (1.55) и (1.63)

$$\frac{1}{V_s^{(0)}} = \frac{1}{V_s} \left[1 + \frac{K_{ms}}{s_0} \left(1 + \frac{i_0}{K_{mi}} \right) \right], \quad \frac{1}{V_i^{(0)}} = \frac{s_0}{i_0 \delta V_s^{(0)}},$$

$$\delta = \frac{K_{ms} V_i}{K_{mi} V_s}, \quad V_s = k_2 e_0, \quad V_i = k_4 e_0, \quad (1.73)$$

$$K_{ms} = \frac{k_{-1} + k_2}{k_1}, \quad K_{mi} = \frac{k_{-3} + k_4}{k_3}.$$

В (1.73) K_{ms} и K_{mi} — это константы Михаэлиса для реакций (1.45) и (1.46) соответственно, а V_s и V_i — максимальные скорости, точнее $V_s = \max_{s_0} V_s^{(0)}$, $V_i = \max_{i_0} V_i^{(0)}$.

Если мы построим график Лайнуивера-Бэрка зависимости $1/V_s^{(0)}$ от $1/s_0$ при различных значениях i_0 для первого из уравнений (1.73), то получим типичный набор прямых линий, представленный на рис. 1.4.

Рассмотрим теперь более подробно, что именно предполагается при получении скорости Михаэлиса-Ментен в экспериментах. Для этого вернемся к зависящим от времени скоростям (1.70). Мы видим, что если в экспериментальных измерениях $x^{(0)}(\tau)$ меняется незначительно, так что $x^{(0)}(\tau) \approx 1$, и эксперименты организованы таким образом, что $s(t) \approx s_0$ (начальной концентрации субстрата), и если $z^{(0)}(\tau)$ меняется незначительно в том же интервале времени, т.е. $z^{(0)}(\tau) \approx 1$ и $i_0(t) \approx i_0$ (i_0 — начальная концентрация ингибитора), то (1.73) действительно дает очень хорошее практическое приближение к скоростям Михаэлиса-

Ментен (1.70). А теперь посмотрим, какой смысл вкладывается в предположение, что $z_0(\tau) \approx 1$.

В случае, когда $x^{(0)}(\tau)$ близка к постоянной во время экспериментальных измерений скоростей реакции, вопрос о том, близка ли $z^{(0)}(\tau)$ к постоянной, существенно зависит от значения δ в (1.68), поскольку $z^{(0)}(\tau) = [x^{(0)}(\tau)]^\delta$. Если $\delta \leq O(1)$, то $z^{(0)}(\tau) \approx 1$ при $x^{(0)}(\tau) \approx 1$ (при этом всегда $x^{(0)}(\tau) \leq 1$), и, таким образом, в этой ситуации теория Михаэлиса – Ментен, приводящая к формулам (1.73), справедлива и дает хорошее приближение для скоростей: на графике Лайнуивера – Бэрка получаются

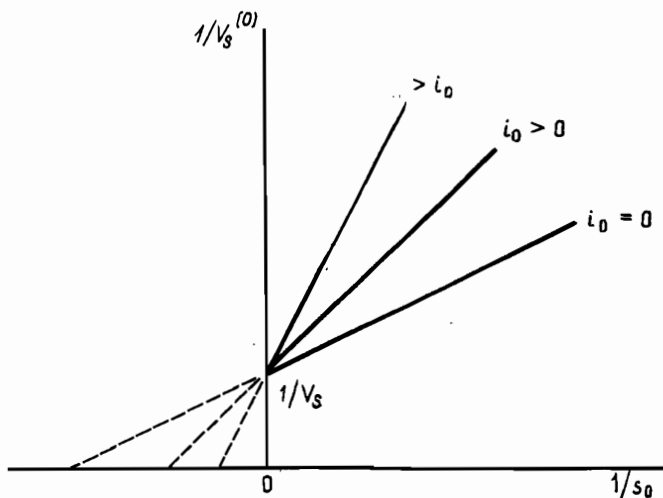


Рис. 1.4. Графики Лайнуивера – Бэрка для уравнения (1.73).

прямые линии. Однако если $\delta \gg 1$, то независимо от того, насколько близко $x^{(0)}(\tau)$ к 1 (но так, что $x^{(0)}(\tau) < 1$), имеет место неравенство $z^{(0)}(\tau) \ll 1$, и в этой ситуации равенство (1.73) не выполняется практически во всем диапазоне времени τ . В действительности $z^{(0)}(\tau)$ очень быстро падает для времен $\tau = O(1)$, которые находятся в диапазоне экспериментальных измерений. Рис. 1.5 иллюстрирует влияние δ на $z^{(0)}(\tau)$ как функцию от $x^{(0)}(\tau)$. В этом случае $\delta \gg 1$ и соответствующие скорости реакции должны получаться из (1.70) при $x^{(0)}(\tau) \approx 1$ (что обеспечивается условиями эксперимента), но с $z^{(0)}(\tau)$, изменяющейся согласно первому из уравнений (1.68). Согласно (1.70), размерная скорость реакции субстрата (обозначим ее $V_s^{(0)}(t)$) такова, что (сравните с (1.73))

$$\frac{1}{V_s^{(0)}(t)} = \frac{1}{V_s} \left[1 + \frac{K_{ms}}{s_0(t)} \left\{ 1 + \frac{i^{(0)}(t)}{K_{mi}} \right\} \right], \quad (1.74)$$

где $s^{(0)}(t)$ и $i^{(0)}(t)$ — размерные члены порядка $O(1)$, отвечающие $x^{(0)}(\tau)$ и $z^{(0)}(\tau)$ в (1.68). Таким образом, даже при $s^{(0)}(t) \approx s_0$ графики Лайнуивера-Бэрка для зависимости $1/V_s^{(0)}(t)$ от $1/s_0$, получающиеся из (1.74), сильно зависят от времени из-за быстро изменяющейся функции $i^{(0)}(t)$. Рис. 1.6 иллюстрирует типичную ситуацию при $\delta \gg 1$. Заметим, что если $i(t) \equiv 0$, то независимо от значения δ графики Лайнуивера-Бэрка при $s^{(0)}(t) \approx s_0$ будут, согласно (1.74), представлять собой прямые линии.

Мы можем теперь объяснить кажущийся парадокс в экспериментальных результатах Миллера и Бейлиса (1969). Эмпирические значения

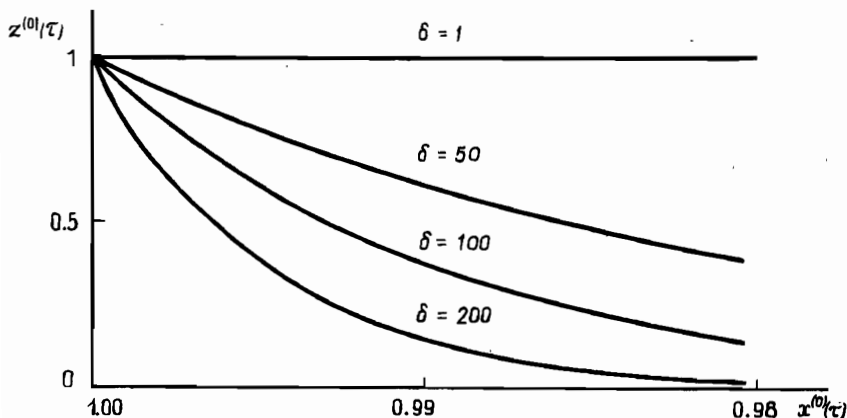


Рис. 1.5.

различных констант, определенных в (1.55) и (1.73), соответствующие экспериментам Миллера и Бейлиса (1969), для глутамина-субстрата и аспарагина-ингибитора равны

$$V_s = 8 \cdot 10^{-5} \text{ моль/}(\text{л} \cdot \text{мин}), \quad K_{ms} = 1.3 \cdot 10^{-2} \text{ моль/л},$$

$$V_i = 1.3 \cdot 10^{-3} \text{ моль/}(\text{л} \cdot \text{мин}), \quad K_{mi} = 1.3 \cdot 10^{-3} \text{ моль/л},$$

$$\delta = \frac{(k_{-1} + k_2)k_3k_4}{(k_{-3} + k_4)k_1k_2} = \frac{K_{ms}V_i}{K_{mi}V_s} = 1.62 \cdot 10^2.$$

Поскольку $\delta \gg 1$, это как раз ситуация, когда $i^{(0)}(t)$ быстро изменяется при малых изменениях $s^{(0)}(t)$ вследствие соотношения (1.68), и она проиллюстрирована рис. 1.5. В результате графики Лайнуивера-Бэрка для заданного i_0 изменяются во времени, как показано на рис. 1.6. Конечно,

если $i_0 \equiv 0$, то, как указывалось выше, получаются обычные прямые линии, как это было и в экспериментах. С другой стороны, если участвующие реагенты поменять ролями, т.е. аспарагин считать субстратом, а глутамин ингибитором, то значение δ получится обратным указанному выше, т.е. $\delta = 1/162 \ll 1$, а в этом случае $z^{(0)}(\tau) \approx 1$ согласно (1.68), так что $i^{(0)}(t) \approx i_0$, и (1.73) дает приемлемое приближение, приводящее к прямым графикам Лайнуивера–Бэрка. Таким образом, здесь нет никакого парадокса. В одном случае, когда аспарагин является субстратом с точки зрения экспериментов, т.е. именно его концентрация поддерживается близкой к постоянной, скорость реакции в форме Михаэлиса–

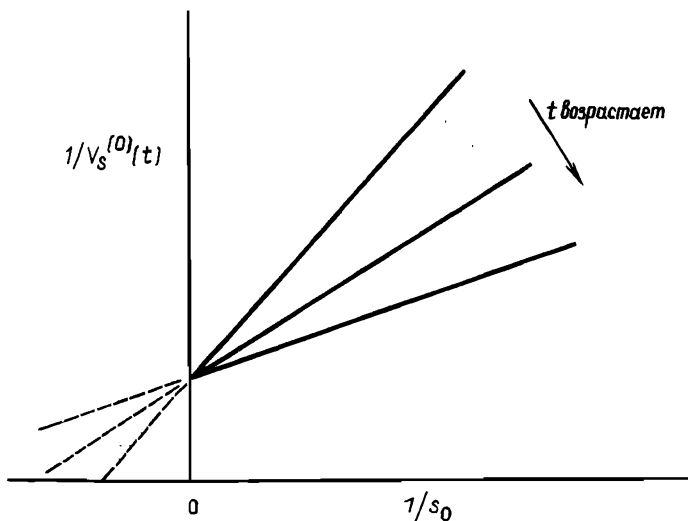


Рис. 1.6.

Ментен (1.73) является хорошим приближением к псевдостационарной форме (1.74), поскольку $\delta \ll 1$. В этом случае из $s(t) \approx s_0$ следует $i(t) \approx i_0$ для интервала времени проведения экспериментов. С другой стороны, когда глутамин считается субстратом, эффективное значение параметра $\delta \gg 1$, и необходимо пользоваться скоростью реакции (1.74), соответствующей псевдостационарному состоянию, но зависящей от времени, так как даже очень малые изменения $s(t)$ приводят к быстрым изменениям $i(t) \rightarrow 0$.

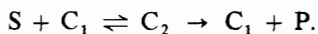
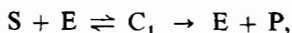
Важный общий вывод из работы Рубиноу и Лебовитца (1970) заключается в том, что если реакция фермента и двух субстратов полностью конкурентна, то — хотя, конечно, теоретически имеется произвол в том, что считать субстратом, а что ингибитором — экспериментальные результаты могут весьма существенно зависеть от этого выбора. Конкретнее,

результаты эксперимента решающим образом зависят от параметра $\delta = (k_{-1} + k_2)k_3k_4 / [(k_{-3} + k_4)k_1k_2]$. Причина этой зависимости состоит в том, что эксперименты организуются так, чтобы концентрация субстрата, скорость реакции которого измеряется, поддерживалась близкой к постоянной. В результате мы приходим к выводу, что при $\delta = O(1)$ теория Михаэлиса–Ментен для скорости реакции субстрата, т.е. псевдостационарная форма (1.73) при $t = 0$, справедлива, и графики Лайнуивера–Бэрка представляют собой прямые линии. При $\delta \gg 1$ нужно пользоваться теорией псевдостационарного состояния: для этого случая скорость реакции субстрата записывается в форме (1.74), зависящей от времени.

1.4. Аллостерические ферменты и модель Моно–Уаймена–Шанже

Имеется очень много белковых молекул, в особенности ферментов, которые имеют более одного связывающего центра для лиганда (молекулы субстрата). Например, гемоглобин (важный белок–переносчик кислорода в красных кровяных клетках) имеет четыре связывающих центра для лиганда (кислорода). Реакция между ферментом и субстратом называется *кооперативным явлением*, если одна молекула фермента после связывания лиганда в одном активном центре может затем связывать другой лиганд в другом центре. Есть множество примеров таких кооперативных явлений.

Опираясь на опыт предыдущих разделов, нетрудно разработать в качестве примера теорию для случая, когда фермент имеет два связывающих центра, и рассчитать эквивалент теории Михаэлиса–Ментен, который может быть представлен кривой скорости–концентрация субстрата. Такая модель включает в себя молекулу фермента, которая может связывать один лиганд, образуя один комплекс, а затем связывать другой лиганд, образуя второй комплекс. Первый комплекс распадается с образованием свободного фермента и продукта, тогда как комплекс с двумя лигандами распадается с образованием комплекса с одним лигандом и продукта. Если мы обозначим свободный фермент E , комплекс фермента с одним лигандом C_1 , двойной комплекс C_2 , а продукт P , то реакции для этой модели будут иметь вид



Оставим читателю в качестве упражнения составить кинетическую систему уравнений для этого кооперативного явления и разработать для него эквивалент теории Михаэлиса–Ментен. При некоторых обстоятельствах в зависимости от констант скорости график зависимости начальной скорости от концентрации субстрата имеет вид, показанный на рис. 1.7. S-образный характер этого графика существенно отличается от

простого случая фермент-субстрат теории Михаэлиса-Ментен, рассмотренного в разд. 1.2. Кривая, представленная на рис. 1.7, типична для кооперативных явлений, и график скорость-субстрат служит для определения того, является ли данная реакция кооперативным явлением.

Для некоторых ферментов с несколькими связывающими центрами связывание лиганда одним центром может влиять на активность другого центра. Считается, что этот кооперативный эффект вызван конформационным изменением молекулы фермента. Это косвенное взаимодействие

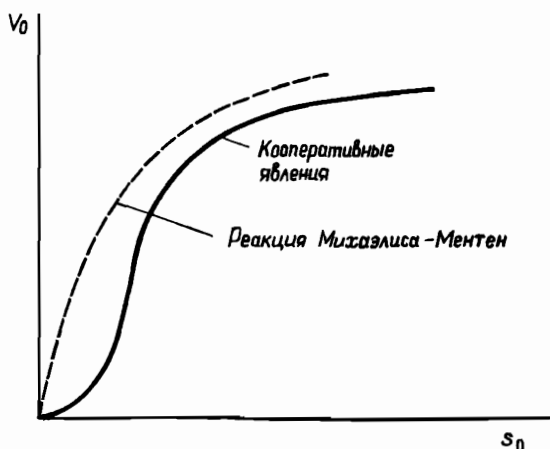


Рис. 1.7.

между различными специфическими связывающими центрами называется *аллостерическим эффектом*, а фермент, проявляющий это свойство, — *аллостерическим ферментом*. Таким образом, основная концепция аллостерического поведения заключается в том, что связывающие лиганд центры макромолекулы, например фермента, взаимодействуют только косвенно в результате лиганд-сопряженных конформационных состояний макромолекулы. Такая кооперативность между центрами является свойством макромолекулы.

Имеется значительное число систем, проявляющих аллостерические эффекты; некоторые из них были рассмотрены Моно, Уайменом и Шанже (1965), которые предложили также одну из основных теорий аллостерического поведения. Гемоглобин является, по-видимому, наиболее известным и глубоко изученным примером белка, которому присущи такие косвенные взаимодействия между различными специфическими связывающими центрами. Это хорошо известные (биологически) гем-гем-взаимодействия гемоглобина.

В настоящее время есть две основных теории аллостерических переходов, а именно Моно–Уаймена–Шанже (1965) и Кошланда–Немети–Аймера (1966)¹⁾. Уаймен (1972), обсуждая и сравнивая обе эти модели, показал, что они, в сущности, представляют собой частные случаи некоторой более общей «родительской» модели. Имея в виду важность аллостерических эффектов, мы описываем в этом разделе основную модель аллостерического перехода Моно–Уаймена–Шанже (1965).

Терминология и суть модели следующие. Предполагается, что аллостерический белок содержит конечное, относительно небольшое число, скажем n , идентичных субъединиц, называемых *протомерами*; такой белок называется *олигомером*. Термин «мономер» применяется по отношению к белку, который имеет только одну субъединицу или вообще не имеет идентичных субъединиц. Считается, что белок построен из этих протомеров таким образом, что они занимают эквивалентные положения на аллостерической макромолекуле; это означает, что есть по крайней мере одна ось симметрии. Предполагается, что олигомер существует по крайней мере в двух активных состояниях, которые обратимо достижимы. Таким образом, сродство одного из специфических центров к лиганду меняется, когда происходит переход от одного состояния к другому; это связано, как мы предполагаем, с конформационным изменением, сопровождающим переход.

Здесь мы рассмотрим простейшую модель, когда аллостерический фермент имеет два достижимых состояния, которые взаимодействуют с различной степенью сродства с одним лигандом, обозначенным S . Два состояния белка без какого-либо лиганда мы обозначим R_0 и T_0

и предположим, что переход $R_0 \xrightleftharpoons[k-]{k+} T_0$ является равновесным с констан-

той равновесия L . Это означает, что реакция $R_0 \xrightleftharpoons[k-]{k+} T_0$ соответствует стационарному состоянию, причем $k_- [T_0] = k_+ [R_0]$, т.е. $[T_0] = L[R_0]$, где $L = k_+/k_-$. Эта конкретная константа равновесия называется *аллостерической константой*. Белок может образовывать комплексы с присоединением к нему r лигандов, обозначенные R_r и T_r , где $r = 1, \dots, n$. Учитывая симметрию и считая здесь, что связывание лиганда с одним активным центром не зависит от связывания другого лиганда с другим центром, предположим, что микроскопические константы равновесия (иногда называемые константами диссоциации) лиганда S с центром в состояниях R и T всегда равны соответственно K_R и K_T . Представим процессы, включенные в модель, следующим

¹⁾ См. также на русском языке книги И. В. Березина и С. Д. Варфоломеева (1979)* и Б. И. Курганова (1978)*; из последних работ отметим также статью Филлипсона и Уаймена (1980)*. — Прим. перев.

образом:

$$R_0 \rightleftharpoons T_0, \quad (1.75)$$

$$S + R_r \rightleftharpoons R_{r+1}, \quad S + T_r \rightleftharpoons T_{r+1}, \quad r = 0, 1, \dots, n-1. \quad (1.76)$$

Хотя в этом случае нетрудно записать зависящие от времени кинетические уравнения, мы рассмотрим здесь только стационарную ситуацию, когда все реакции находятся в равновесии. Тогда для (1.75), (1.76) имеем (используя для концентраций те же буквы, что и для веществ)

$$T_0 = LR_0,$$

$$K_R R_1 = nR_0 S,$$

$$K_T T_1 = nT_0 S,$$

$$2K_R R_2 = (n-1)R_1 S,$$

$$2K_T T_2 = (n-1)T_1 S, \quad (1.77)$$

$$\dots \dots \dots$$

$$\dots \dots \dots$$

$$nK_R R_n = R_{n-1} S,$$

$$nK_T T_n = T_{n-1} S.$$

Заметим, что в (1.77) константа равновесия для любого состояния отражает тот факт, что здесь участвует вероятностный фактор. Например, для реакции $R_1 \rightleftharpoons R_2$ мы имеем в состоянии равновесия эффективные константы скорости

$$R_1 + S \xrightleftharpoons[2k_{-1}]{(n-1)k_1} R_2 \Rightarrow R_1 S \xrightleftharpoons[(n-1)k_1]{2k_{-1}} R_2 = \frac{2}{n-1} K_R R_2,$$

$$K_R = \frac{k_{-1}}{k_1},$$

поскольку имеется возможность того, что будут освобождены 2 лиганда и для каждого R_1 есть $n-1$ возможных комплексов R_2 .

Заметим, что аллостерический эффект в этом случае не является прямым в том смысле, что присоединение молекулы субстрата, скажем к R_i , непосредственно не влияет на реакцию T_i с субстратом. Здесь аллостерический процесс должен идти по R -цепи до R_0 , повлиять на T_0 , а затем вдоль T -цепи до T_i .

Важная величина, называемая *функцией насыщения* или просто *насыщением* Y , — это число, определенное как доля центров, связанных в данный момент с лигандом. Таким образом, $0 \leq Y \leq 1$, причем $Y=0$ соответствует состоянию, в котором все центры свободны, а $Y=1$ — состоянию, в котором все центры связаны, т.е. насыщенной макромолекуле. Это число Y является вообще важным параметром для многоцентровых белков, а не только для аллостерических ферментов. Оно оказывается, как мы увидим в гл. 2, важной характеристикой некоторых ситуаций при облегченной диффузии.

Для равновесной аллостерической системы (1.77) насыщение Y определяется формулой

$$Y = \frac{(R_1 + 2R_2 + \dots + nR_n) + (T_1 + 2T_2 + \dots + nT_n)}{n[(R_0 + R_1 + \dots + R_n) + (T_0 + T_1 + \dots + T_n)]} =$$

$$= \sum_{r=1}^n r(R_r + T_r) / [n \sum_{r=0}^n (R_r + T_r)]. \quad (1.78)$$

Обозначив

$$\alpha = \frac{S}{K_R}, \quad c = \frac{K_R}{K_T} \quad (1.79)$$

и заметив из первого уравнения (1.77), что $L = T_0/R_0$, получим из (1.78), (1.79) (используя (1.77) при выводе рекуррентных соотношений для R_r и T_r)

$$Y = \frac{R_0 \sum_{r=1}^n \frac{\alpha^r (n-1)!}{(n-r)!(r-1)!} + T_0 \sum_{r=1}^n \frac{(\alpha c)^r (n-1)!}{(n-r)!(r-1)!}}{R_0 \sum_{r=0}^n \frac{\alpha^r n!}{(n-r)!r!} + T_0 \sum_{r=0}^n \frac{(\alpha c)^r n!}{(n-r)!r!}}$$

и в результате

$$Y = \frac{\alpha(1+\alpha)^{n-1} + Lc\alpha(1+\alpha c)^{n-1}}{(1+\alpha)^n + L(1+\alpha c)^n}. \quad (1.80)$$

Типичные кривые, полученные Моно, Уайменом и Шанже (1965) для насыщения Y тетрамера ($n=4$) при нескольких значениях L и c , показаны соответственно на рис. 1.8, *a* и *б*. Заметим, что при малых c , чем больше L , тем более S-образна кривая насыщения. Большое L означает, что есть сильный сдвиг в сторону T_0 в равновесии $R_0 \rightleftharpoons T_0$. Специальный случай $L=0$ соответствует наличию лишь одного активного состояния и, следовательно, отсутствию аллостерического эффекта. В этом случае насыщение в обозначениях (1.79) имеет вид

$$Y = \frac{\alpha}{1+\alpha} = \frac{S}{S+K}. \quad (1.81)$$

Это обычная форма, которая возникает, как мы увидим, при облегченной диффузии комплекса гемоглобин-кислород.

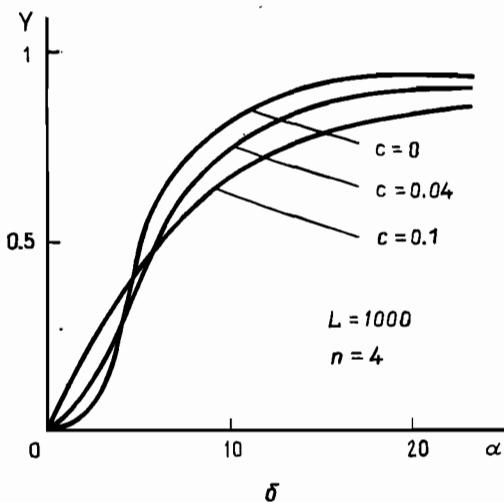
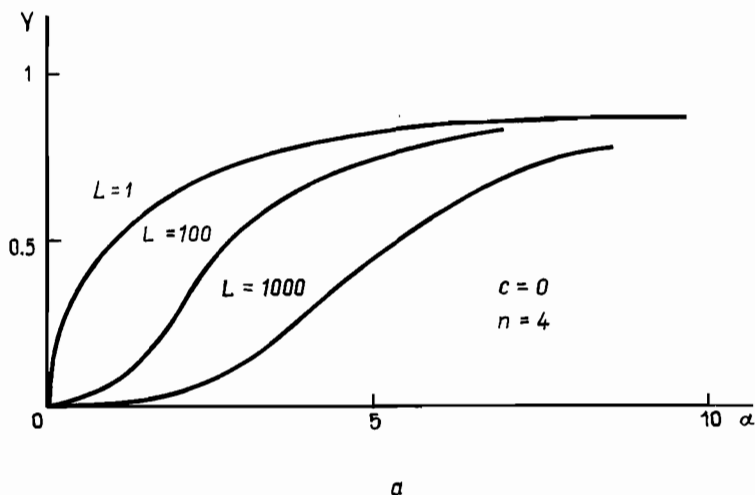


Рис. 1.8. Кривые насыщение-субстрат (уравнение (1.80)) из работы Моно, Ваймана и Шанже (1965).

Выражение (1.80) для насыщения Y — один из важных результатов модели Моно-Уаймена-Шанже (1965). В своей статье они применяют также описанные здесь принципы к другим системам и обсуждают возможные свойства структуры и симметрии конкретных олигомерных белков. Они также связывают свою теорию с экспериментальными

данными по различным аллостерическим системам. S-образный характер кривых насыщения, как на кривых рис. 1.8, а, является сильным свидетельством в пользу аллостерических эффектов. Уаймен (1972) представил другие результаты для кривых насыщения при соединении кислорода с гемоглобином у форели: они также обнаруживают явные S-образные характеристики и согласуются с приведенной выше аллостерической моделью.

Есть связь между насыщением Y и безразмерной скоростью реакции v_0 , объясняющая тот факт, что рис. 1.7 и 1.8 имеют схожие S-образные характеристики и оба указывают на аллостеричность. Рассмотрим кинетику Михаэлиса – Ментен, обсуждавшуюся в разд. 1.2, для которой скорость реакции по Михаэлису v_0 , равная, согласно (1.40) и (1.41), $\lambda V_0/V$, имеет вид

$$v_0 = \frac{\lambda s_0}{s_0 + K_m} = \frac{\lambda k_1 s_0}{k_1 s_0 + k_{-1} + k_2} = \lambda \frac{c}{e_0}$$

на основании (1.17), где s_0 – начальная концентрация субстрата s . Однако c/e_0 – это безразмерная концентрация (т.е. y) фермент-субстратного комплекса ES в (1.3), являющаяся мерой степени насыщения фермента субстратом, что, по сути, соответствует насыщению Y . В специальном случае отсутствия аллостеричности $L = 0$, и для Y получаем выражение в форме (1.81), совпадающее с выражением для v_0/λ из последнего уравнения.

1.5. Парциальное давление

В экспериментальных результатах, особенно относящихся к взаимодействию газообразного лиганда с белком, концентрация лиганда обычно дается в терминах *парциального давления* (или *напряжения*) газа в миллиметрах ртутного столба, или *торр*. Если единицы измерения опущены, что часто случается, то подразумевается, что давление дано в миллиметрах ртутного столба. Например, количество кислорода O_2 в крови почти всегда измеряется его парциальным давлением и записывается как p_{O_2} . В приведенном выше безразмерном анализе концентрации относились к единицам измерения вида моль/см³ или моль/л. Важно знать соотношения между различными единицами.

Парциальное давление некоторого газа в смеси – это давление, которое создавалось бы только этим газом. Например, кислород O_2 занимает около 21% объема воздуха при комнатной температуре и атмосферном давлении, поэтому парциальное давление кислорода в атмосферном воздухе приблизительно равно $0.21 \cdot 760$ мм рт.ст., т.е. $p_{O_2} \approx 160$ мм рт.ст. Здесь атмосферное давление принято за 760 мм рт.ст. В артериальной крови, например, $p_{O_2} \approx 90$ мм рт.ст., а в венозной крови $p_{O_2} \approx 40$ мм рт.ст. Основные причины использования парциального давления в качестве измеряемой величины заключаются

в том, что оно может измеряться непосредственно и, кроме того, для многих биологических и особенно физиологических систем более удобно измерять давления, чем молекулярные концентрации.

Измерения парциального давления в мм рт. ст. могут быть переведены в молярные концентрации, например в моль/см³, если известны условия для газа в среде, в частности растворимость газа в ней. Поскольку температура влияет на это явление, измерения парциального давления обычно проводятся при заданной температуре. Так как 1 моль газа, занимающий 22.414×10^3 см³ при 0°C, создает давление 1 атм, т.е. 760 мм рт. ст., переход к моль/см³ осуществляется следующим образом:

$$c \text{ (моль/см}^3\text{)} = \frac{p \text{ (мм рт. ст.)} \cdot \alpha \text{ ((моль/см}^3\text{) / (760 мм рт. ст.))}}{22.414 \times 10^3 \cdot 760}, \quad (1.82)$$

где α относится к адсорбции, которая также зависит от температуры. При повышении температуры α обычно падает, как и следовало ожидать. Например, в крови при 37°C $p_{O_2} \approx 90$ мм рт. ст., $\alpha = 2.35 \times 10^{-2}$ ((моль/см³)/760 мм рт. ст.), и из (1.82) следует, что $c \approx 1.24 \times 10^{-7}$ моль/см³.

ЛИТЕРАТУРА

- Баутин Н. Н., Леонтович Е. А.
(1976)* Методы и приемы качественного исследования динамических систем на плоскости.—М.: Наука.
- Березин И. В., Варфоломеев С. Д.
(1979)* Биокинетика.—М.: Наука.
- Бриггс, Холдейн (Briggs G. E., Haldane J. B. S.)
(1925) A note on the kinetics of enzyme action.—Biochem. J. 19, 338–339.
- Брюс Т., Бенкович С.
(1970)* Механизмы биоорганических реакций.—М.: Наука.
- Ван-Дайк (Van Dyke M.)
(1975) Perturbation methods in fluid dynamics.—Parabolic Press, Stanford (first edition Acad. Press, N. Y., 1964). [Имеется перевод: Методы возмущений в прикладной математике.—М.: Мир, 1967.]
- Васильева А. Б.
(1963) Асимптотика решений некоторых задач для обыкновенных дифференциальных уравнений с малым параметром при старшей производной.—УМН, т. XVIII, № 3, 15–86.
- Васильева А. Б., Бутузов В. Ф.
(1973)* Асимптотические разложения решений сингулярно возмущенных уравнений.—М.: Наука.
- Дженкс В.
(1972)* Катализ в химии и энзимологии.—М.: Мир.
- Диксон, Уэбб (Dixon M., Webb E. C.)
(1964) Enzymes.—Acad. Press, N. Y. [Имеется перевод: Ферменты.—М.: Мир, 1966.]
- Корниш-Боуден Э.
(1979)* Основы ферментативной кинетики.—М.: Мир.
- Коул (Cole J. D.)
(1968) Perturbation methods in applied mathematics.—Ginn (Blaisdell), Boston,

- Mass. [Имеется перевод: Методы возмущений в прикладной математике.—М.: Мир, 1972.]
- Кошланд, Немети, Аймер (Koshland D. E., Nemethy G., Imer D. F.)
(1966) Comparison of experimental binding data and theoretical models in proteins containing subunits.—*Biochemistry* 5, 365–385.
- Курганов Б. И.
(1978)* Аллостерические ферменты.—М.: Наука.
- Лайдлер (Laidler K. J.)
(1958) The chemical kinetics of enzyme action.—Clarendon Press, Oxford.
- Лайнувер, Бэрк (Lineweaver H., Burk D.)
(1934) The determination of enzyme dissociation constants.—*J. Amer. Chem. Soc.* 56, 658–666.
- Лефшец С.
(1961)* Геометрическая теория дифференциальных уравнений.—М.: ИЛ.
- Лин, Сиджел (Lin C. C., Segel L. A.)
(1974) Mathematics applied to deterministic problems in the natural sciences.—Macmillan, N. Y.
- Ломов С. А.
(1981)* Введение в общую теорию сингулярных возмущений.—М.: Наука.
- О'Маллей (O'Malley R. E.)
(1974) Introduction to singular perturbations.—Acad. Press, N. Y.
- Марри (Murray J. D.)
(1974) Asymptotic analysis.—Clarendon Press, Oxford.
- Миллер, Бейлис (Miller H. K., Balis M. E.)
(1969) Glutaminase activity of L-asparagine amidohydrolase.—*Biochem. Pharmacol.* 18, 2225–2232.
- Минорский (Minorsky N.)
(1974) Nonlinear oscillations.—Robert L. Krieger Publishing Co., N. Y. (first printed Van Nostrand, Princeton, 1962).
- Михаэлис, Ментен (Michaelis N., Menten M. I.)
(1913) Die Kinetik der Invertinwirkung.—*Biochem. Z.* 49, 333–369.
- Моно, Уаймен, Шанже (Monod J., Wyman J., Changeux J.-P.)
(1965) On the nature of allosteric transitions: a plausible model.—*J. Mol. Biol.* 12, 88–118.
- Найфэ (Nayfeh A. H.)
(1973) Perturbations methods.—Wiley-Interscience, N. Y. [Имеется перевод: Методы возмущений.—М.: Мир, 1976.]
- Рейссиг Р., Сансоне Г., Конти Р.
(1974)* Качественная теория нелинейных дифференциальных уравнений.—М.: Наука.
- Рубиноу (Rubinow S. I.)
(1975) Introduction to mathematical biology.—John Wiley, N. Y.
- Рубиноу, Лебовитц (Rubinow S. I., Lebowitz J. L.)
(1970) Time-dependent Michaelis-Menten kinetics for an enzyme-substrate-inhibitor system.—*J. Amer. Chem. Soc.* 92, 3388–3393.
- Сансоне, Конти (Sansone G., Conti R.)
(1964) Nonlinear differential equations.—Pergamon, Oxford.
- Тихонов А. Н.
(1952) Системы дифференциальных уравнений, содержащие малые параметры при производных.—Матем. сб., 31 (73), № 3, 575–586.
- Уаймен (Wyman J.)
(1972) On allosteric models, in Current topics in cellular regulation, vol. 6.—Acad. Press, N. Y., 209–226.
- Уолтер Ч.
(1969)* Кинетика ферментативных реакций, открытые и замкнутые системы.—М.: Мир.
- Уонг (Wang J. T.-F.)
(1975) Kinetics of enzyme mechanisms.—Acad. Press, N. Y.

Узбеков Л.

(1966)* Ингибиторы ферментов и метаболизма, общие принципы торможения.—М.: Мир.

Филлипсон, Уаймен (Phillipson P. E., Wyman J.)

(1980)* Kinetics of macromolecules reacting with ligand.—Biopolymers 19, 857–883.

Хайнекен, Цучия, Арис (Heineken F. G., Tsuchiya H. M., Aris R.)

(1967) On the mathematical status of the pseudo-steady state hypothesis of biochemical kinetics.—Math. Biosci. 1, 95–113.

Яковлев В. А.

(1966)* Кинетика ферментативного катализа.—М.: Наука.

ОБЛЕГЧЕННАЯ ДИФфуЗИЯ

2.1. Физиологические основы и наблюдаемые явления

В большом числе физиологических процессов диффузия играет основную роль. Здесь мы обсудим один ее важный аспект, связанный с *внутриклеточным транспортом*. Конкретнее, мы будем заниматься облегченным диффузионным транспортом субстратов через мембраны, происходящим благодаря взаимодействию субстратов с некоторыми компонентами мембран. Общая идея состоит в том, что мембрана содержит макромолекулы — «носители», облегчающие прохождение субстрата через нее. Существует, по-видимому, несколько возможных механизмов этого явления. Сейчас общепризнанно, что важным и широко распространенным является механизм, при котором субстрат соединяется с носителем, и комплекс субстрат — носитель осуществляет диффузию субстрата через мембрану. Такой процесс называется *облегченной диффузией*¹⁾.

Уиттенберг (1959) и Шоландер (1960) независимо исследовали облегченную диффузию кислорода через растворы, содержащие гемоглобин (Hb), белок, обратимо соединяющийся с кислородом²⁾. Позднее Уиттенберг (1966) провел серию экспериментов для выяснения истинного молекулярного механизма явления. Облегченная диффузия оценивалась количественно путем измерения избыточного потока кислорода через раствор при наличии гемоглобина по сравнению с потоком кислорода при его отсутствии. Первоначально эксперименты проводились с целью изучить функциональную роль миоглобина (Mb) в мышечных волокнах. Миоглобин — это белок, присутствующий в красных мышцах и обратимо соединяющийся с кислородом.

¹⁾ Употребляется также термин *индуцированный транспорт*; об облегченной диффузии см. книгу Лайтфута (1977)*; модель транспорта кислорода см. также в книге «Методы математической биологии» (1981)*. Следует отметить, что облегченная диффузия может представлять собой искусственный химико-технологический процесс, используемый для разделения некоторых веществ с применением специальных носителей и жидких пленок-мембран; см. статью Матулевичюса и Ли (1975)*. — *Прим. перев.*

²⁾ В работе Строва, Смита и Колтона (1976)* рассмотрена более реалистичная ситуация переноса кислорода посредством облегченной диффузии в гетерогенной среде, состоящей из плазмы крови и красных кровяных телец. — *Прим. перев.*

Тот факт, что миоглобин обратимо соединяется с кислородом, чрезвычайно важен физиологически. В течение долгого времени считали, что первоочередная роль миоглобина состоит в том, что он служит резервуаром кислорода в сердечной и красной скелетной мышцах, удовлетворяющим потребность в кислороде при повторной активности значительной силы. Нет сомнения, что эта роль, вообще говоря, существенна. В этом заключается основная функция миоглобина в мышцах таких животных, как кит и тюлень, при продолжительном нырянии которых внешний доступ кислорода прекращается: их мышцы могут запастись весьма значительное количество кислорода. У китов около 10% мышц состоит из миоглобина. В действительности мышцы китообразных не могут запасти достаточно кислорода на весь период ныряния, который для кашалотов составляет около 1 ч, тогда как для тюленей — около 5 мин. Мышцы китов потребляют весь свой кислород, а затем переходят в так называемое состояние *кислородной задолженности* с сопутствующим образованием молочной кислоты. Мы обсудим модель потребления кислорода мышечными волокнами и возникновения в них кислородной задолженности в разд. 2.6.

В результате исследований по облегченной диффузии кислорода, проведенных в последние несколько лет, теперь общепризнанно, что более общая и распространенная функция миоглобина состоит во внутриклеточном транспорте кислорода. Исчерпывающий (на момент опубликования) обзор по облегченной диффузии кислорода в мышцах посредством миоглобина дал Уиттенберг (1970), которому принадлежит основная заслуга в широком признании этой более общей роли миоглобина.

Когда транспорт субстрата осуществляется с помощью носителя, возможны, вообще говоря, два процесса. Чтобы рассмотрение было конкретным, а также учитывая наличие детальных экспериментальных данных, будем вначале считать субстратом кислород, а носителем гемоглобин. Однако теория, которую мы изложим, носит вполне общий характер и справедлива для любого субстрата, связывающего белок аналогичным образом. Мы будем заниматься в основном случаями, когда субстратами служат кислород и окись углерода, а в роли белков выступают гемоглобин и миоглобин. Один из возможных процессов здесь — это механизм «бригадной цепочки», когда центр, связывающий кислород, не перемещается, а транспорт осуществляется переходом лиганда-кислорода от одного связывающего центра к следующему. Для такого механизма фиксированные связывающие центры должны быть расположены весьма близко друг к другу. Подобный механизм облегченного транспорта хорошо известен для ионообменных мембран. Другой механизм заключается в том, что диффузия осуществляется перемещающимися носителями. Другими словами, существует диффузионный перенос оксигемоглобиновых молекул. Одной из причин изучения математической модели явления облегченной диффузии послужило стремление выяснить, какой из этих двух механизмов реализуется при переносе кислорода гемоглобином и миоглобином.

Шоландер (1960) предложил механизм бригадной цепочки для потока кислорода с участием гемоглобина через раствор, содержащий гемоглобин. Однако Уиттенберг (1966) показал, что в действительности поток кислорода, переносимого гемоглобином, уменьшается с ростом концентрации гемоглобина в растворе, что говорит не в пользу такого механизма. Уиттенберг (1966) предложил молекулярный механизм, при котором облегченная диффузия кислорода является следствием обратимого соединения кислорода и гемоглобина и трансляционной диффузии оксигемоглобиновых молекул. Уаймен (1966) предложил математическую модель реакции с диффузией, отражающую молекулярный механизм Уиттенберга, и получил *ad hoc* приближенные решения, которые, по-видимому, подтверждают этот механизм, альтернативный механизму бригадной цепочки. Если в модель Уаймена внести небольшие изменения, то она даст аналитические решения (Марри (1971)), которые хорошо согласуются количественно с экспериментами Уиттенберга (1966); см. также рис. 2.3. Решающий шаг в «доказательстве» этого молекулярного механизма сделали Риверос-Морено и Уиттенберг (1972), когда они измерили экспериментально коэффициенты самодиффузии гемоглобина и миоглобина в растворе. Величина коэффициентов диффузии падала с ростом концентрации гемоглобина и миоглобина. Вполне доказательные экспериментальные данные, показывающие роль миоглобина в облегчении диффузии в красных скелетных мышцах, привели Уиттенберг и др. (1975).

Одной из причин, почему указанный молекулярный механизм подвергался некоторое время сомнению, был тот факт, что даже при наличии диффузии носителя его коэффициент диффузии должен быть очень мал по сравнению с коэффициентом диффузии лиганда (он действительно меньше — приблизительно в 100 раз), так что носитель, казалось бы, не может внести заметный вклад в поток субстрата. Приведенный ниже анализ показывает, что в действительности этот вклад существен, даже если комплексу лиганд — белок требуется много времени (по сравнению с лигандом) на пересечение мембраны, поскольку в мембране очень много белка. Уаймен (1966) проводит эффектную аналогию с мухами (субстрат), переносимыми на спинах многочисленных черепах (белковые носители).

Кройзер и Хуфд (1970) и Кучай, Жак и Мазер (1970) также рассмотрели модель Уаймена (1966) и решили уравнения численно. Жак, Кучай и Дэниэлс (1972) учли сопротивление межфазной границы потоку кислорода. Они использовали существенно другие граничные условия, чем в работе Марри (1971). Их результаты также в целом согласуются с экспериментом.

В разд. 2.2 и 2.3 строится математическая модель Уаймена (1966) и Марри (1971), приводятся аналитический метод и решение, а также производится сравнение с экспериментом. Математическая процедура, развитая здесь, является нестандартной и отражает дух тех корректировок, которые часто приходится применять, чтобы учесть в модели жест-

кие биологические факты и присущие экспериментам ограничения. В приложении 2 мы обсуждаем интересную математическую задачу, связанную с двумя различными типами граничных условий для данной модели. Этот анализ иллюстрирует, каким должен быть более строгий подход к задаче. Он также подтверждает адекватность намного более простого эвристического подхода, легкодоступного нематематикам. Полученные здесь выводы имеют фундаментальное значение для общего случая аналогичных биологических ситуаций, связанных с облегченной диффузией. В разд. 2.4 мы приводим результаты Марри и Уаймена (1971) для облегченной диффузии окиси углерода, опосредованной миоглобином. Здесь объяснено также одно явление, которое в то время казалось биологическим парадоксом. Разделы 2.3 и 2.4 показывают, как математическое исследование таких проблем приводит к общим биологическим принципам, применимым для любого лиганда и любого макромолекулярного носителя; они обсуждаются в разд. 2.5. Наконец, в разд. 2.6 мы возвращаемся к роли миоглобина в мышцах и описываем модель облегченной диффузии, которая дает количественные выражения для облегченного потока кислорода, простую оценку критического мышечного метаболизма, при котором в мышечных волокнах начинается кислородная задолженность, и величину «долговой зоны», когда метаболизм превышает критическое значение.

По-видимому, следует отметить здесь, что есть другие белки, которые также обратимо связываются с кислородом и являются физиологически важными. Отметим среди них дыхательные пигменты гемоцианин, гемэритрин и хлорокруорин. Наиболее известным является, конечно, гемоглобин: это единственный дыхательный пигмент у позвоночных, и он имеется в избытке в красных кровяных клетках.

Эта глава представляет собой подробное описание успешного междисциплинарного сотрудничества.

2.2. Стационарная модель и описывающие ее уравнения

В экспериментах Уиттенберга (1966) мембрана, содержащая гемоглобин (с тем же успехом это мог быть миоглобин) в растворе, разделяла две газовые камеры, в одной из которых поддерживалась заданная концентрация кислорода, в то время как в другой концентрация кислорода поддерживалась как можно более близкой к нулю. Поток кислорода через мембрану измерялся для некоторого диапазона разностей давлений кислорода поперек мембраны. Для того чтобы оценить количественно вклад, который вносил гемоглобин в диффузию кислорода, измерялся и необлегченный поток при отсутствии в растворе гемоглобина, связывающегося с кислородом. Некоторые экспериментальные результаты для гемоглобина и кислорода приведены на рис. 2.3; на этом же рисунке и на рис. 2.4 и 2.5 приведены также результаты последующего анализа.

Имея в виду упомянутые выше эксперименты, рассмотрим слой раствора толщиной l см, через который происходит диффузия кислорода (рис. 2.1). В растворе имеется белок, для конкретности гемоглобин (Hb), который обратимо соединяется с субстратом, здесь с кислородом (O_2). Пусть c_0 и c_l — концентрации кислорода, выраженные, например, в моль/см³, соответствующие высокому давлению ($x = 0$) и низкому давлению ($x = l$), причем ось x выбрана перпендикулярно поверхностям мембраны. Рассмотрим одномерную стационарную модель (нетрудно применить эту модель и к двум- и трехмерным системам). Пусть $c = c(x)$ — концентрация свободного кислорода в слое, c_p — концентрация белка, а c_c — концентрация гемоглобин-кислородного комплекса.

Реакция гемоглобина с кислородом может быть адекватно описана

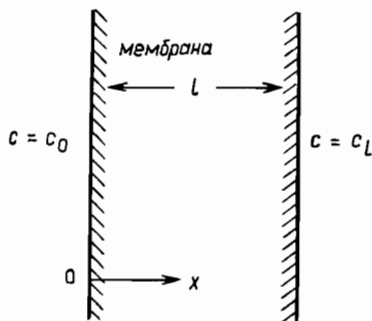


Рис. 2.1. Схема одномерной модели мембраны.

двумя константами скорости, а именно, k_1 и k_{-1} :



В случае, когда белком-носителем является миоглобин (Mb), схема (2.1) точно описывает реакцию с кислородом (или окисью углерода): миоглобин имеет только один центр, связывающий кислород. Для гемоглобина, имеющего четыре связывающих центра на молекулу кислорода, формула (2.1) достаточно хорошо описывает кинетику, за исключением того случая, когда гемоглобин почти полностью насыщен субстратом. Значение k_{-1} можно, безусловно, считать постоянным. Константа скорости k_1 — прямой реакции — зависит от насыщения гемоглобина, но эта зависимость заметна лишь при почти полном насыщении. Уаймен (1966) предположил, что в качестве k_1 можно принять некоторое среднее значение, так что в (2.1) мы считаем k_1 и k_{-1} постоянными; надежные экспериментальные значения для этих констант в схеме (2.1) были даны Уиттенбергом (1970) и приведены в табл. 2.1.

Таблица 2.1

	Гемоглобин	Миоглобин
c_t , моль/см ³	$1.2 \cdot 10^{-5}$	$1.2 \cdot 10^{-5}$
D_p , см ² /с	$2.45 \cdot 10^{-7}$	$4.35 \cdot 10^{-7}$
l , см	$2.2 \cdot 10^{-2}$	$2.2 \cdot 10^{-2}$
D_c , см ² /с	$1.2 \cdot 10^{-5}$	$1.2 \cdot 10^{-5}$
k_1 , см ³ /(моль · с)	$2.85 \cdot 10^9$	$1.4 \cdot 10^{10}$
k_{-1} , с ⁻¹	40	11
c_0 , моль/см ³	$1.56 \cdot 10^{-7}$	$1.56 \cdot 10^{-7}$
$(p_{O_2} = 100 \text{ мм рт.ст.})$		

Молекулярный механизм, предложенный Уиттенбергом (1966), состоит в том, что молекулы белок-субстратного комплекса в (2.1) диффундируют и вследствие обратимости реакции усиливают тем самым диффузионный поток кислорода. Поэтому при построении модели мы будем предполагать, что Hb и HbO₂ диффундируют в мембране. Разумно также предположить (хотя это и не обязательно для формулировки модели), что они имеют одинаковый коэффициент диффузии, поскольку молекула гемоглобина чрезвычайно велика по сравнению с молекулой лиганда. Пусть общий коэффициент диффузии Hb и HbO₂ равен D_p см² · с⁻¹, а свободного кислорода D_c см² · с⁻¹; экспериментально они были тщательно измерены Риверос-Морено и Уиттенбергом (1972) для D_p и Уиттенбергом (1970) для D_c и приведены в табл. 2.1.

В рассматриваемой модели различные компоненты непрерывно реагируют и в то же время диффундируют. Приведем краткий вывод¹⁾ уравнения, которому удовлетворяют такие системы реакций с диффузией. Если реагент (например, с) диффундирует с коэффициентом D_c , то его поток есть $\underline{J} = -D_c \nabla c$. Будем предполагать, что скорость реакции с описывается некоторой кинетической константой ρ (обычно согласно закону действующих масс). Рассмотрим теперь произвольный объем V , ограниченный поверхностью S , полностью лежащей внутри области, где происходит реакция с диффузией. Из баланса реагента с следует

$$\int_V \frac{\partial c}{\partial t} dV + \int_S \underline{J} \cdot \underline{n} dS + \int_V \rho dV = 0.$$

Здесь первый интеграл описывает скорость изменения с в V ; второй интеграл — поток (за единицу времени) с из V через поверхность S ; третий

¹⁾ Полный вывод уравнения диффузии см., например, в книге Кранка (1975).

интеграл-скорость уменьшения c в V в результате реакции; $\underline{n}$ — единичная внешняя нормаль к S . Применяя ко второму интегралу формулу Остроградского, приводим последнее уравнение к виду

$$\int_V \left\{ \frac{\partial c}{\partial t} + \underline{\nabla} \cdot \underline{J} + \rho \right\} dV = 0.$$

Поскольку это равенство должно выполняться для произвольного объема V , подынтегральная функция должна обратиться в нуль. Если предположить, что D_c — величина постоянная, то получаем следующее уравнение реакции с диффузией для любого реагента c в случае одной пространственной переменной x :

$$\frac{\partial c}{\partial t} = -\rho + D_c \frac{\partial^2 c}{\partial x^2}. \quad (2.2)$$

Для удобства в дальнейшем мы выбрали в качестве ρ скорость реакции (2.1) в направлении слева направо.

В стационарном случае уравнения реакции с диффузией для схемы (2.1) с одной пространственной переменной x имеют, согласно (2.2), вид

$$D_c \frac{d^2 c}{dx^2} = \rho, \quad (2.3)$$

$$D_p \frac{d^2 c_p}{dx^2} = -\rho, \quad (2.4)$$

$$D_p \frac{d^2 c_p}{dx^2} = \rho, \quad (2.5)$$

где, как указывалось выше, ρ — это скорость реакции (2.1) слева направо. При сделанных выше предположениях (см. также гл. 1) это означает, что

$$\rho = k_1 c_p c - k_{-1} c_c. \quad (2.6)$$

Система (2.3)–(2.5) с соотношением (2.6) требует для определения решений, вообще говоря, по три граничных условия на каждом краю мембраны, а именно при $x = 0$ и $x = l$.

С математической точки зрения было бы естественно задать c , c_c и c_p при $x = 0$ и $x = l$. Однако они не могут быть все определены из эксперимента, и краевые значения c_c , которые в первую очередь представляют биологический интерес, должны быть определены путем теоретического анализа. Можно задать другие граничные условия, которые также биологически корректны. Поскольку молекулы белка остаются в мембране, поток величин c_p и c_c на границах при $x = 0$ и $x = l$ равен

нулю. Естественно было бы ожидать, что c может быть задано на краях, но биологически даже это нельзя сделать достаточно точно на стороне низкого давления $x = l$. Давление кислорода можно задать точно только на стороне высокого давления $x = 0$. Таким образом, для сравнения с экспериментом математическая задача недостаточно четко сформулирована. Ниже мы покажем один из путей преодоления этих трудностей. Как указывалось выше, математическое обоснование приведено в приложении 2.

Примем формально c равным c_0 при $x = 0$ и равным c_l при $x = l$. Сделаем также согласующееся с экспериментом предположение, что сопротивление потоку субстрата через поверхности мембраны отсутствует (Жак, Кучай и Дэниэльс (1972) включили поверхностное сопротивление в численные решения уравнений). Если мы зададим нулевой поток для белка и его комплекса с субстратом при $x = 0$ и $x = l$, то получим формально в качестве граничных условий для задачи (2.3)–(2.6)

$$\begin{aligned} c = c_0, \quad \frac{dc_p}{dx} = 0, \quad \frac{dc_c}{dx} = 0 \quad \text{при } x = 0, \\ c = c_l, \quad \frac{dc_p}{dx} = 0, \quad \frac{dc_c}{dx} = 0 \quad \text{при } x = l. \end{aligned} \quad (2.7)$$

Если мы сложим (2.4) с (2.5) и дважды проинтегрируем, используя (2.7), то получим закон сохранения количества белка в виде

$$c_p + c_c = c_l = \text{const}, \quad (2.8)$$

где константа c_l — это заданная общая концентрация белка. Система (2.3)–(2.6) с условием (2.8) может быть сведена к системе двух обыкновенных дифференциальных уравнений для c и c_c , а именно

$$\begin{aligned} D_c \frac{d^2 c}{dx^2} = \rho = k_1(c_l - c_c)c - k_{-1}c_c, \\ D_p \frac{d^2 c_c}{dx^2} = -\rho. \end{aligned} \quad (2.9)$$

Величина c_c/c_l представляет долю белка, связанного с субстратом, в любой точке области. Это функция насыщения Y , обсуждавшаяся в разд. 1.4. Здесь Y — функция от x , такая, что $0 \leq Y \leq 1$. Уравнения (2.9) могут быть, таким образом, записаны в форме

$$\begin{aligned} D_c \frac{d^2 c}{dx^2} = \rho = k_1 c_l (1 - Y)c - k_{-1} c_l Y, \\ c_l D_p \frac{d^2 Y}{dx^2} = -\rho, \quad Y = c_c/c_l. \end{aligned} \quad (2.10)$$

Уравнения (2.10) по существу и представляют собой модель Уаймена (1966); его вывод этих уравнений был несколько иным. Заметим, что $c_1 Y(x)$ — это также концентрация *связанного* кислорода в любой точке x раствора. Насыщение $Y(x)$ и концентрация свободного кислорода $c(x)$ — наиболее биологически важные функции в рассматриваемой задаче, и далее мы будем обсуждать эффекты облегченной диффузии с помощью этих функций.

Таким образом, одномерная стационарная модель облегченной диффузии белка имеет вид (2.10) с граничными условиями, вытекающими из (2.7):

$$c = c_0, \quad \frac{dY}{dx} = 0 \quad \text{при} \quad x = 0, \quad (2.11)$$

$$c = c_l, \quad \frac{dY}{dx} = 0 \quad \text{при} \quad x = l,$$

или условиями, первоначально использованными Марри (1971):

$$\begin{aligned} c = c_0, \quad Y = Y_0 \quad \text{при} \quad x = 0, \\ c = c_l, \quad Y = Y_l \quad \text{при} \quad x = l. \end{aligned} \quad (2.12)$$

При условиях, реализуемых в экспериментах, Митчел и Марри (1973) доказали, что для всех *практических* целей эти два набора граничных условий дают эквивалентные решения (см. приложение 2).

Реальная трудность при решении задач (2.10), (2.11) или (2.10), (2.12) для последующего сравнения с экспериментом заключается в том, что c_l не может быть задано точно, а в случае (2.12) Y_0 и Y_l — это величины, которые мы в действительности хотим, определить и которые зависят от c_0 и c_l . Как мы увидим, c_l очень мало, но, что важно, отлично от нуля. На основании эксперимента можно точно задать c_0 , т.е. концентрацию на стороне высокого давления, и общий поток, задание которого, как мы увидим, равносильно заданию $Y_0 - Y_l$.

Кучай и др. (1970) решали уравнения (2.10) с условиями (2.11) численно при заданном c_l . Если оставить в стороне проблему c_l , их процедура дает требуемые решения, в частности Y_0 и Y_l . Чем толще мембрана, тем сложнее численный анализ. Такой метод не может дать, конечно, аналитической функциональной зависимости Y_0 и Y_l от граничных концентраций c_0 и c_l . Марри (1971) независимо рассматривал систему (2.10) с граничными условиями (2.12); его результаты обсуждал Уиттенберг (1970) в связи с экспериментальными данными и нашел, что они удовлетворительно согласуются количественно. Марри (1971) получил очень простые асимптотические аналитические решения, которые дают необходимую биологам функциональную зависимость Y_0 и Y_l от c_0 и c_l . Мы приводим этот анализ в следующем разделе, а в приложении 2 доказы-

ваем его пригодность в широком диапазоне биологических условий; таким образом, вопрос о двух типах граничных условий (2.11) и (2.12) решается полностью, а сама задача представляет собой интересную задачу сингулярного возмущения. Недавно Рубиноу и Дембо (1977) продолжили этот анализ; их результаты согласуются с экспериментальными данными, которые здесь не обсуждаются.

2.3. Асимптотические решения и сравнение с экспериментом

Мы рассмотрим здесь задачу, поставленную уравнениями (2.10) и граничными условиями (2.12). Предположим, что c_0 и c_1 или Y_0 — Y_1 заданы, т. е. известны из эксперимента, и задача состоит в том, чтобы найти $c(x)$, $Y(x)$, Y_0 , Y_1 и функциональную зависимость Y_0 и Y_1 от c_0 и c_1 и параметров задачи. Сформулированная таким образом задача математически не вполне определена. Будем, однако, продолжать, считая Y_0 , Y_1 и c_1 неопределенными постоянными. Этот раздел является примером выгодного объединения математических и биологических концепций для изучения модели, математически плохо сформулированной из-за исходного очевидного отсутствия достаточной биологической информации.

Удобно вывести одно дифференциальное уравнение для $c(x)$. При сложении обоих уравнений (2.10) правые части взаимно уничтожаются, и после однократного интегрирования имеем

$$D_c \frac{dc}{dx} + D_p c_1 \frac{dY}{dx} = -F, \quad (2.13)$$

где F — постоянная интегрирования, равная общему потоку кислорода, свободного и связанного. Заметим, что вклады от чистой диффузии, $D_c dc/dx$, и от облегченной диффузии, $D_p c_1 dY/dx$, просто складываются. Именно этот поток был тщательно измерен Уиттенбергом (1966; см. также 1970). При последующем анализе этот общий поток приводится на рис. 2.3 для кислорода и гемоглобина и на рис. 2.4 для миоглобина в зависимости от концентрации c_0 на стороне высокого давления. В свою очередь, интегрируя (2.13) и используя граничные условия (2.12), мы определим F и вторую постоянную интегрирования, что позволит нам получить следующее соотношение между $c(x)$ и $Y(x)$:

$$D_c(c - c_0) + D_p c_1(Y - Y_0) = \frac{x}{l} [D_c(c_1 - c_0) + D_p c_1(Y_1 - Y_0)]. \quad (2.14)$$

При этом выражение для общего потока оказывается равным

$$F = -D_c \frac{dc}{dx} - D_p c_1 \frac{dY}{dx} = \frac{1}{l} [D_c(c_0 - c_1) + D_p c_1(Y_0 - Y_1)]. \quad (2.15)$$

Знак минус в (2.13) и (2.15) связан с тем, что поток направлен против градиента концентрации, т.е. от высокой концентрации к низкой. Если c_0 , c_l , Y_0 , Y_l могут быть заданы, поток немедленно находится из (2.15). Заметьте, что поток не зависит от удельной скорости реакции ρ в (2.3)–(2.5).

Выражая из (2.14) Y через c и подставляя в первое уравнение (2.10), мы получаем единственное уравнение для c . Аналогично получается единственное уравнение для Y . Именно, решая (2.14), находим

$$Y = Y_0 + \frac{1}{c_l D_p} \left\{ \frac{x}{l} [D_c(c_l - c_0) + c_l D_p(Y_l - Y_0)] - D_c(c - c_0) \right\}, \quad (2.16)$$

что после подстановки в первое уравнение (2.10) и простых преобразований дает

$$\begin{aligned} D_c \frac{d^2 c}{dx^2} = & - [D_c c_0 + Y_0 c_l D_p] \frac{k_{-1}}{D_p} + \\ & + \left\{ \frac{k_{-1} D_c}{D_p} - k_1 c_l \left[Y_0 - 1 + \frac{D_0 c_0}{D_p c_l} \right] \right\} c + \\ & + \frac{k_{-1}}{D_p} [D_c(c_0 - c_l) + D_p c_l(Y_0 - Y_l)] \frac{x}{l} + \\ & + \frac{k_1}{D_p} [D_c(c_0 - c_l) + D_p c_l(Y_0 - Y_l)] \frac{x}{l} c + \frac{k_1 D_c}{D_p} c^2. \end{aligned} \quad (2.17)$$

Нам нужно решение, удовлетворяющее условиям (2.12). Следует помнить, конечно, что в (2.17) и (2.12) входят Y_0 , Y_l и c_l , которые пока не определены.

Как всегда, приведем теперь задачу к безразмерному виду, вводя в (2.17) безразмерные переменные

$$c_1 = c/c_0, \quad x_1 = x/l; \quad 0 \leq c_1 \leq 1, \quad 0 \leq x_1 \leq 1. \quad (2.18)$$

Умножая (2.17) на $l^2/c_0 D_c$, получаем уравнение для $c_1(x_1)$

$$\frac{d^2 c_1}{dx_1^2} = (\alpha + \gamma x_1) + (\beta + \delta x_1) c_1 + \lambda c_1^2 \quad (2.19)$$

с безразмерными постоянными

$$\begin{aligned} \alpha = & - \frac{k_{-1} l^2}{D_p} \left[1 + Y_0 \frac{c_l D_p}{c_0 D_c} \right], \\ \beta = & \frac{k_{-1} l^2}{D_p} - \frac{k_1 l^2 c_l}{D_c} \left[Y_0 - 1 + \frac{c_0 D_c}{c_l D_p} \right], \end{aligned}$$

$$\gamma = \frac{k_{-1}l^2}{D_p} \left[\left(1 - \frac{c_1}{c_0} \right) + \frac{c_1 D_p}{c_0 D_c} (Y_0 - Y_l) \right], \quad (2.20)$$

$$\delta = \frac{k_1 l^2 c_0}{D_p} \left[\left(1 - \frac{c_1}{c_0} \right) + \frac{c_1 D_p}{c_0 D_c} (Y_0 - Y_l) \right] = \frac{k_1 c_0}{k_{-1}} \gamma,$$

$$\lambda = \frac{k_1 l^2 c_0}{D_p}.$$

Поскольку c_1 , x_1 , α , β , γ , δ и λ — это просто числа, для величин, входящих в (2.20), может быть использована любая совместная система единиц. Условия для (2.19), полученные из (2.12) с учетом (2.18), имеют вид

$$c_1 = 1 \text{ при } x_1 = 0, \quad c_1 = c_l/c_0 \text{ при } x_1 = 1. \quad (2.21)$$

В некотором смысле условия (2.21) не являются граничными, поскольку мы использовали их при выводе единственного уравнения (2.19) с α , β , γ , δ и λ из (2.20); это фактически соотношения совместности.

Чтобы продолжить исследование, мы должны иметь типичные значения параметров в (2.20). Мы взяли их из работы Уиттенберга (1970), и они приведены в табл. 2.1 для гемоглобина и миоглобина. Для этих значений *все* параметры α , β , γ , δ и λ велики, порядка $O(10^6)$. Мы не можем точнее указать их значения, поскольку Y_0 , Y_l и c_l в (2.20) неизвестны, но мы знаем, что $c_l/c_0 \ll 1$ и $Y_0 - Y_l \leq 1$. Если мы введем теперь постоянные a , b , d , e , f и ε с помощью соотношений

$$\alpha = a/\varepsilon, \quad \beta = b/\varepsilon, \quad \gamma = d/\varepsilon, \quad (2.22)$$

$$\delta = e/\varepsilon, \quad \lambda = f/\varepsilon, \quad \varepsilon = 10^{-6} \ll 1,$$

то a , b , d , e и f будут *все* порядка $O(1)$. Уравнение (2.19) приводится к виду

$$\varepsilon \frac{d^2 c_1}{dx_1^2} = (a + dx_1) + (b + ex_1)c_1 + fc_1^2. \quad (2.23)$$

Так как $0 < \varepsilon \ll 1$ и a , b , d , e , f , $c_1(x_1)$, x_1 все порядка $O(1)$, уравнение (2.23) является сингулярным при $\varepsilon \rightarrow 0$, потому что, если положить в (2.23) $\varepsilon = 0$, порядок уравнения понижается и мы, вообще говоря, не можем удовлетворить граничным условиям. Как и в гл. 1, следует ожидать, что решения порядка $O(1)$, которые мы получим, полагая $\varepsilon d^2 c_1/dx_1^2$ всюду порядка $O(\varepsilon)$, не будут удовлетворять граничным условиям (здесь при $x_1 = 0$ и $x_1 = 1$). Таким образом, следует ожидать, что существуют

узкие сингулярные области вблизи границ, где $\varepsilon d^2 c_1 / dx_1^2 = O(1)$, позволяющие внешнему решению уравнения (2.23) с $\varepsilon = 0$ срачиваться с внутренним решением, удовлетворяющим граничным условиям. Соответствующие внутренние переменные для (2.23) здесь следует выбрать в виде

$$\xi = x_1 / \varepsilon^{1/2} \text{ вблизи } x_1 = 0; \quad \eta = \frac{1 - x_1}{\varepsilon^{1/2}} \text{ вблизи } x_1 = 1, \quad (2.24)$$

в результате чего $\varepsilon d^2 c_1 / dx_1^2$ переходит в $d^2 c_1 / d\xi^2$ вблизи $x_1 = 0$, т.е. $\xi = 0$, и в $d^2 c_1 / d\eta^2$ вблизи $x_1 = 1$, т.е. $\eta = 0$. Преобразования типа (2.24) позволяют растянуть сингулярные области (здесь с коэффициентом $1/\varepsilon^{1/2} \gg 1$), после чего они могут быть исследованы детально. Согласно (2.24), толщина каждой из этих сингулярных областей вблизи границ имеет порядок $O(\varepsilon^{1/2})$. Таким образом, если функция $c_1(x_1)$ должна изменяться столь быстро, чтобы внешнее решение сопрягалось с внутренними, эта область быстрого изменения по переменной x_1 в размерных единицах имеет порядок $O(\varepsilon^{1/2}l)$, что для l из табл. 2.1 и $\varepsilon = 10^{-6}$ соответствует толщине порядка $O(10^{-5} \text{ см})$ — практически очень малой величине. В действительности эти сингулярные слои настолько узкие, что крайне невероятно биологически, что концентрация $c(x)$ и $Y(x)$ может резко изменяться в этих слоях. Поэтому, опираясь на такое естественное биологическое ограничение, мы приходим к выводу, что здесь не может быть сингулярных слоев с резким изменением c и Y и, следовательно, внешнее решение до порядка $O(1)$, полученное из (2.23) при $\varepsilon = 0$, должно удовлетворять граничным условиям (2.21). На этой основе мы можем определить соотношения между Y_0 , Y_1 и c_1 через параметры задачи. Следует еще раз подчеркнуть, что этот вывод обусловлен тем фактом, что ε достаточно мало, т.е. по крайней мере один из параметров α , β , γ , δ , λ должен быть достаточно велик, чтобы сингулярная область была достаточно узкой для использования практического биологического ограничения. В экспериментах Уиттенберга (1966) и большом числе других практических ситуаций соответствующее ε достаточно мало.

Обозначим $c_1^{(0)}(x_1)$ внешнее решение (2.23) порядка $O(1)$. Это означает, что мы ищем решения уравнения (2.23) в форме

$$c_1(x_1) = c_1^{(0)}(x_1) + o(1), \quad \varepsilon \rightarrow 0^1, \quad (2.25)$$

что после подстановки в (2.23) и удерживания членов порядка $O(1)$ позволяет найти $c_1^{(0)}(x_1)$ как соответствующее (повсюду неотрицательное)

¹⁾ Через $o(1)$ обозначен член, стремящийся к нулю при $\varepsilon \rightarrow 0$.

решение простого квадратного уравнения

$$(a + dx_1) + (b + ex_1)c_1^{(0)} + fc_1^{(0)2} = 0,$$

или с учетом (2.22)

$$(\alpha + \gamma x_1) + (\beta + \delta x_1)c_1^{(0)} + \lambda c_1^{(0)2} = 0. \quad (2.26)$$

Неотрицательный корень этого уравнения имеет вид

$$c_1^{(0)}(x_1) = \frac{1}{2\lambda} [-(\beta + \delta x_1) + \{(\beta + \delta x_1)^2 - 4\lambda(\alpha + \gamma x_1)\}^{1/2}]. \quad (2.27)$$

Однако из приведенных выше рассуждений вытекает, что это решение должно удовлетворять условиям (2.21), так что $c_1^{(0)}(0) = 1$ и $c_1^{(0)}(1) = c_l/c_0$. Из (2.26) получаем

$$c_1^{(0)}(0) = 1 \Rightarrow \alpha + \beta + \gamma = 0,$$

что после подстановки α , β и γ из (2.20) приводится к виду

$$Y_0 = \frac{k_1 c_0}{k_1 c_0 + k_{-1}}. \quad (2.28)$$

Из (2.26) следует также

$$c_1^{(0)}(1) = c_l/c_0 \Rightarrow \alpha + \gamma + (\beta + \delta)c_l/c_0 + \lambda(c_l/c_0)^2 = 0,$$

что с учетом выражений из (2.20) приводит к соотношению

$$Y_l = \frac{k_1 c_l}{k_1 c_l + k_{-1}}. \quad (2.29)$$

Таким образом, если c_l или $Y_0 - Y_l$ дано, все остальные неопределенные постоянные находятся из (2.28) и (2.29). Отсюда определяются все параметры α , β , γ , δ и λ в (2.20), и, следовательно, $c_1^{(0)}(x_1)$ в (2.27) полностью находится, удовлетворяет граничным условиям (2.21) и представляет собой решение порядка $O(1)$ уравнения (2.19) для малых ϵ . Подстановка $c_1^{(0)}(x_1)$ в (2.16) немедленно дает $Y(x_1)$ с точностью до $O(1)$ для малых ϵ . Мы должны добавить здесь, что в действительности не погрешили против математики, найдя решение порядка $O(1)$ для малых ϵ с помощью лишь двух из четырех граничных условий (2.21). Вместо этого мы использовали биологическое ограничение, т.е. выбрали тип допустимых решений. Это позволило нам найти весьма легко очень простое аналитическое решение.

Предположение, подсказанное биологическим смыслом задачи и доказанное в приложении 2, состоящее в том, что для малых ϵ сингулярные

слои отсутствуют, равносильно утверждению, что $\epsilon d^2 c_1 / dx_1^2 = O(\epsilon)$ повсюду и, следовательно, скорость реакции $\rho \approx 0$ также повсюду. Это означает, что реакция (2.1) находится в равновесии по всей мембране.

Размерный поток F из (2.15) с учетом (2.28) и (2.29) имеет вид

$$F = \frac{c_0 D_c}{l} (1 - c_l / c_0) + \frac{c_l D_p}{l} (Y_0 - Y_l) = \quad (2.30)$$

$$= \frac{c_0 D_c}{l} (1 - c_l / c_0) + \frac{c_l D_p k_1 k_{-1} c_0 (1 - c_l / c_0)}{l(k_1 c_0 + k_{-1})(k_1 c_l + k_{-1})} = F_d + F_f, \quad (2.31)$$

где F_d — чисто диффузионный поток, а F_f — вклад от облегченной диффузии.

Вернемся к экспериментальным результатам и сравним их с математическими. Как уже указывалось выше, это не совсем просто из-за трудностей точного измерения c_l со стороны низкого давления ($x_1 = 1$). Предположим, мы примем $c_l = 0$, что на первый взгляд кажется разумным. Из (2.29) следует тогда, что $Y_l = 0$. Далее, согласно (2.28), если c_0 велико или, лучше, если $k_1 c_0$ велико по сравнению с k_{-1} (как в табл. 2.1), то $Y_0 \approx 1$, и, таким образом, $Y_0 - Y_l \approx 1$ для широкого диапазона $c_0 > 0$. Однако $Y_0 - Y_l$ в эксперименте не очень близко к единице, а, как указывает Уиттенберг (1970), составляет 0.85 для Nb и 0.45 для Mb, причем эти значения отличаются замечательным постоянством в широком диапазоне c_0 . Это именно то, чего следовало ожидать, так как при больших c_0 облегченный поток¹⁾, согласно (2.31), близок к постоянному. Мы приходим к выводу, что c_l может быть очень мало, но, что важно, не равно нулю и в действительности является, по-видимому, функцией c_0 .

Биолог ожидает получить из математических выкладок значения концентраций и насыщения внутри мембраны и на ее поверхностях. В качестве исходных данных из эксперимента находится c_0 и из выражения для облегченного потока (2.30) определяется $Y_0 - Y_l$ в ситуации, когда c_0 велико. Положим для удобства $Y_0 - Y_l = s$. Приравнявая два выражения для облегченного потока в (2.30) и (2.31), имеем

$$s = \frac{k_1 k_{-1} (c_0 - c_l)}{(k_1 c_0 + k_{-1})(k_1 c_l + k_{-1})} \Rightarrow c_l = \frac{k_1 k_{-1} c_0 (1 - s) - k_{-1}^2 s}{k_1 (k_1 c_0 + k_{-1}) s + k_1 k_{-1}}. \quad (2.32)$$

¹⁾ Здесь и далее, следуя автору, мы называем «облегченным потоком» вклад в общий поток от облегченной диффузии. — Прим. перев.

Если c_0 и $s = (Y_0 - Y_1)$ даны из эксперимента, то c_1 находится из (2.32), и, следовательно, Y_1 — из (2.29) и Y_0 — из (2.28). После этого могут быть определены безразмерные параметры α , β , γ , δ и λ в (2.20), и, следовательно, решения порядка $O(1)$ для малых ϵ полностью задаются формулами $c_1^{(0)}(x_1)$ из (2.27) и $Y^{(0)}(x_1)$ из (2.16), если c здесь заменено размерной концентрацией $c_0 c_1^{(0)}$. Для значений, приведенных в табл. 2.1, и данных Уиттенберга (1970) $Y_0 - Y_1 = 0.85$ для гемоглобина и $Y_0 - Y_1 = 0.45$ для миоглобина, концентрация свободного кислорода и насыщение даны на рис. 2.2 для Hb и Mb. Как указывалось выше, c_1/c_0 весьма мало, но отлично от нуля. Для значений из табл. 2.1 и $Y_0 - Y_1$ для Hb и Mb на рис. 2.2 имеем из (2.32) $c_1/c_0 \approx 0.013$ для Hb и $c_1/c_0 \approx 0.006$ для Mb. Для умеренных значений c_0 практически невозможно измерить c_1 с такой точностью.

Для биологов представляет также интерес соотношение между потоком и c_0 для значений c_0 от умеренных до малых. Приближенную форму этого соотношения мы можем получить следующим образом. Для $k_1 c_0 \gg k_{-1}$ и $s > 1$, как в случае $c_0 \neq c_1$, формула (2.32) дает качественно справедливое соотношение между c_1 и c_0

$$c_1 \approx \frac{k_{-1} c_0 (1 - s)}{c_0 s k_1 + k_{-1} (1 + s)} < c_0 \text{ для } s > 0, \quad (2.33)$$

где мы оставили $k_{-1}(1 + s)$ в знаменателе, чтобы сохранить в (2.33) предельное соотношение $c_1 \rightarrow 0$ при $c_0 \rightarrow 0$; в этом случае также $s \rightarrow 0$. Если теперь выбрать фиксированное s (обозначим его $\bar{s}$), представляющее собой значение $Y_0 - Y_1$ для больших c_0 , то, используя (2.33) в (2.31), мы получим качественное описание облегченного потока F_f в следующем виде:

$$F_f \approx \frac{c_1 D_p k_1 c_0 \bar{s}}{l(k_1 c_0 + k_{-1})} \left[\frac{k_1 c_0 + 2k_{-1}}{k_1 c_0 + k_{-1}(1 + \bar{s})} \right]. \quad (2.34)$$

Это выражение дает нам F_f как функцию c_0 ; из него получаем $F_f = 0$, когда $c_0 = 0$, и $F_f \rightarrow c_1 D_p \bar{s} / l$ для больших c_0 . На рис. 2.3 и 2.4 проиллюстрированы эти результаты для облегченного потока F_f из (2.34) в сравнении с чисто диффузионным потоком F_d из (2.31) в двух случаях: гемоглобина ($\bar{s} = 0.85$) и миоглобина ($\bar{s} = 0.45$) при значениях параметров, приведенных в табл. 2.1.

Для изучения дыхания мышц представляет интерес сравнение облегченного потока с диффузионным во внутренних точках мембраны, поскольку оно показывает, насколько существенным становится вклад

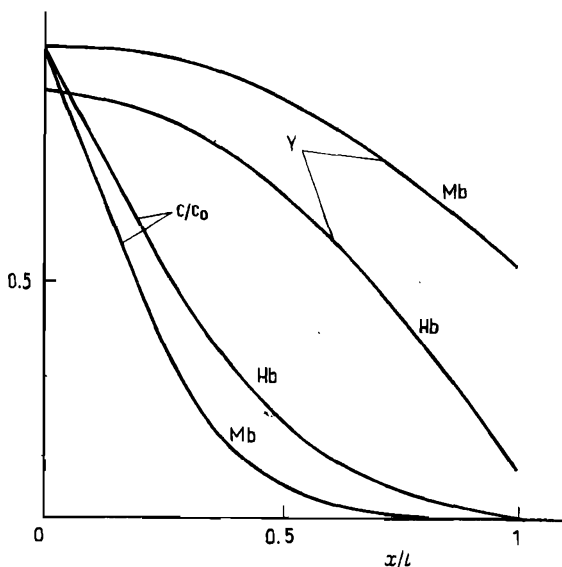


Рис. 2.2. Концентрация свободного кислорода и насыщение для гемоглобина и миоглобина. Значения параметров соответствуют табл. 2.1.

облегченной диффузии по мере удаления от поверхности высокого давления. Используя (2.27) для $c_1^{(0)}(x_1)$ и соответственно $Y^{(0)}(x_1)$ из (2.16), получаем из (2.13) доли общего потока:

$$\frac{\text{диффузионный поток}}{\text{общий поток}} = \frac{D_c dc_1^{(0)}/dx_1}{D_c dc_1^{(0)}/dx_1 + c_t D_p dY^{(0)}/dx_1}, \quad (2.35)$$

$$\frac{\text{облегченный поток}}{\text{общий поток}} = \frac{c_t D_p dY^{(0)}/dx_1}{D_c dc_1^{(0)}/dx_1 + c_t D_p dY^{(0)}/dx_1}.$$

На рис. 2.5 показаны эти относительные потоки для случая миоглобина с учетом табл. 2.1 при $Y_0 - Y_l = 0.45$.

Если иметь в виду роль миоглобина в мышцах, рис. 2.4 показывает, насколько важен вклад облегченной диффузии в общий поток, особенно при низком давлении кислорода, т.е. при малых c_0 .

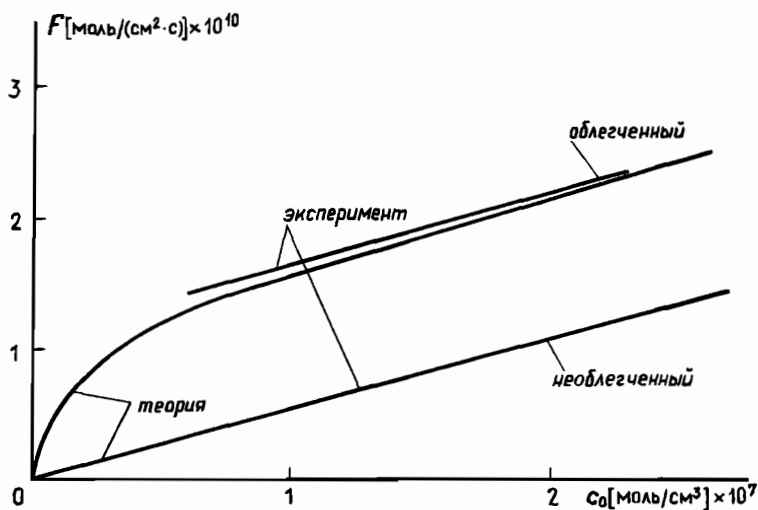


Рис. 2.3. Полный поток кислорода F как функция давления кислорода c_0 для гемоглобина по экспериментальным данным Уиттенберга (1966). Значения параметров соответствуют табл. 2.1.

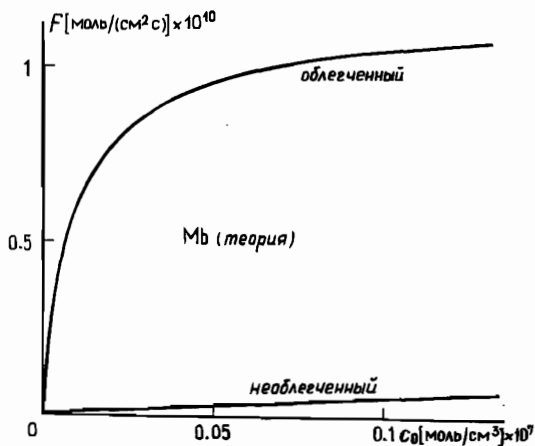


Рис. 2.4. Полный поток кислорода F как функция давления кислорода c_0 для миоглобина. Значения параметров соответствуют табл. 2.1.

Таким образом, можно сделать вывод, что приведенная выше аналитическая процедура особенно пригодна для рассмотренных конкретных ситуаций, связанных с облегченной диффузией, из-за трудностей задания граничных условий. Для своего успешного применения эта процедура требует следующего:

(i) По крайней мере один из параметров α , β , γ , δ и λ должен быть достаточно велик, чтобы $\epsilon \ll 1$ и размер $\epsilon^{1/2}l$ оказался настолько

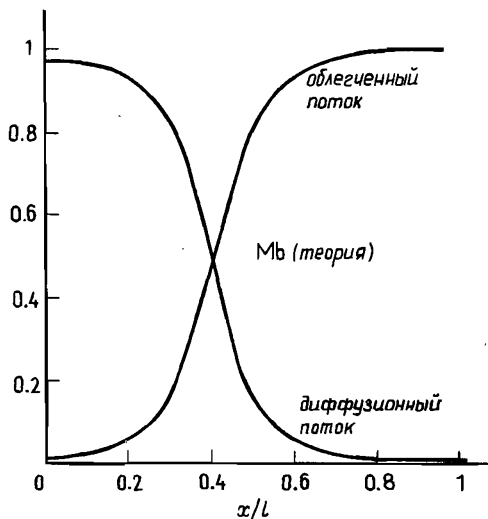


Рис. 2.5. Доли полного потока для различных точек мембраны. Случай миоглобина.

малым, чтобы не могло произойти биологически реальных изменений в значениях c и Y на таком расстоянии. Это требование, как видно из выражений (2.20), соответствует тому, чтобы времена релаксации молекул с лигандами и без лигандов были короткими по сравнению с временами диффузии белка, т.е. в терминах (2.20) $1/k_{-1} \ll l^2/D_p$, $1/k_1 \ll c_1 l^2/D_p$.

(ii) На стороне высокого давления должно быть задано c_0 .

(iii) Должен быть задан общий облегченный поток, т.е. задана разность насыщений $Y_0 - Y_1$ для разумных значений концентраций c_0 . Практически достаточно большими являются значения порядка 10^{-7} моль/см³ или парциальные давления порядка 100 мм рт.ст. С другой стороны, если c_1 может быть задано с достаточной точностью, поток не требуется.

Наиболее легко изменяемая величина, влияющая на ϵ , это, согласно (2.20), толщина мембраны l . Чем меньше l , тем менее точной становится

приведенная выше асимптотическая процедура. (При $\epsilon \gg 1$ асимптотика находится очень просто. В этом случае малый параметр — теперь уже $1/\epsilon$ — умножается на правую часть уравнения (2.23) и решение находится из задачи с несингулярным возмущением, причем вклад порядка $O(1)$ относится к чистой диффузии. В этом случае $c_1(x_1) = [1 + (c_1/c_0 - 1)x_1] + O(1/\epsilon)$. Согласно (2.20), это та ситуация, когда времена диффузии белка *короткие* по сравнению с временами реакции $1/k_{-1}$ и $1/k_1 c_1$. Этот вопрос обсуждался в работе Смита, Мелдона и Колтона (1973).) Из (2.20) мы видим, что имеются различные диапазоны параметров, в которых ϵ может быть велико или мало. Когда $\epsilon = O(1)$ или даже $\epsilon = O(10^{-2})$, для получения количественных результатов следует использовать численное решение. Жак, Кучай и Дэниэльс (1972) привели численные результаты, иллюстрирующие, как толщина мембраны влияет на различные представляющие интерес характеристики. В их работе, как указывалось выше, учтено поверхностное сопротивление и использованы граничные условия, соответствующие (2.11). Подробнее вопрос о граничных условиях обсуждается в приложении 2 с помощью строгого анализа сингулярных возмущений¹⁾.

2.4. Облегченная диффузия и случай окиси углерода

Явление облегченной диффузии, проявляющееся в усиленном потоке кислорода через растворы гемоглобина, миоглобина и других дыхательных белков, привело к пониманию того, как миоглобин может выступать в роли носителя кислорода. Как указывалось во введении в разд. 2.1, это был один из основных мотивов изучения данного вопроса в этой главе. После работы Уиттенберга и др. (1975) имеются очень сильные экспериментальные доводы в пользу того, что наиболее важная общая функция миоглобина — служить механизмом внутриклеточного транспорта кислорода. Асимптотический анализ для малых ϵ , проведенный в приложении 2, доказывает корректность полученных в разд. 2.3 результатов, один из которых состоит в том, что с точностью до порядка $O(1)$ макромолекулярный носитель находится в равновесии с растворенным кислородом повсюду в растворе; это означает, что скорость реакции носителя и субстрата равна нулю в качестве первого (и обычно достаточного) приближения.

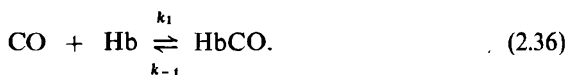
Случай окиси углерода CO кажется аналогичным, однако, хотя, подобно кислороду, это вещество соединяется с миоглобином и гемогло-

¹⁾ Укажем здесь на недавнюю математическую работу Недельмана (1981)*, в которой для уравнений стационарной облегченной диффузии доказано существование и единственность положительных решений этих уравнений, а также строго обоснованы применяемые для нахождения приближенных решений (в том числе и в этой книге) асимптотические разложения. — *Прим. перев.*

бином в тех же связывающих центрах, ни в одном из экспериментов с окисью углерода *не обнаруживается* заметной облегченной диффузии. Фундаментальное различие между двумя лигандами, CO и O₂, в отношении облегченной диффузии должно быть связано с различиями в кинетических константах, описывающих их реакции с белком-носителем, будь то гемоглобин или миоглобин. Константы диссоциации (эквивалент k_{-1} в (2.1)) CO для обоих белков приблизительно на три порядка меньше этих констант для O₂. Сродство CO к миоглобину приблизительно в 40 раз больше, чем у O₂, и в 250 раз больше, чем у O₂ в случае гемоглобина. Анализ, проведенный в настоящем разделе, посвящен обсуждению различий между этими двумя лигандами и частично следует работе Марри и Уаймена (1971).

Физиологически в нормальных обстоятельствах окись углерода намного менее важна, чем кислород, для процесса облегчения диффузии с помощью миоглобина. Однако большое число происходящих в промышленности случаев отравления окисью углерода требует тщательного изучения роли миоглобина и, что еще более важно, гемоглобина в этих процессах. Некоторые предварительные результаты по влиянию на человека очень малых доз CO содержатся в работе Бриттона и Марри (1977). Одно из следствий этого анализа, приводимое здесь, заключается в том, что предлагается общий принцип внутриклеточного транспорта *любого* лиганда *любым* макромолекулярным носителем; эта проблема имеет большое значение для клеточной биологии.

Мы предполагаем, что реакция окиси углерода с белком, в качестве которого для определенности принимается гемоглобин, хотя могут быть приведены результаты и для миоглобина, описывается константами скорости k_1 и k_{-1} в форме (2.1), т.е.



Для миоглобина — молекулы с одним связывающим центром — механизм реакции (2.36) является точным. Для гемоглобина он является достаточно хорошим описанием кинетики, за исключением того случая, когда насыщение близко к 1, как и в случае Hb и O₂.

В стационарном состоянии с постоянными коэффициентами диффузии D_c для свободной окиси углерода и D_p для белка и его комплексов соответствующие уравнения в одномерном случае имеют такой же вид, как (2.3)–(2.5). Используя, как и ранее, функцию насыщения белка Y (сравните с (2.10)) и те же приближения для реакции (2.36), что и в разд. 2.2, мы получим искомые уравнения в форме (2.10), где теперь $c(x)$ — это концентрация свободной CO. Ожидая появления малого параметра ϵ при обезразмеривании (а именно этот случай имеет место, как мы увидим), рассмотрим граничные условия (2.12) для системы дифференциальных уравнений (2.10). В этом случае непосредственно приложим

Таблица 2.2

	Гемоглобин	Миоглобин
c_0 , моль/см ³	$1.2 \cdot 10^{-5}$	$1.2 \cdot 10^{-5}$
D_p , см ² /с (при 37°C)	$2.5 \cdot 10^{-7}$	$4.4 \cdot 10^{-7}$
l , см	$2.2 \cdot 10^{-2}$	$2.2 \cdot 10^{-2}$
D_c , см ² /с (в 20%-ном растворе)	$9 \cdot 10^{-4}$	$9 \cdot 10^{-4}$
k_1 , см ³ /(моль·с)	$2 \cdot 10^8$	$2 \cdot 10^8$
k_{-1} , с ⁻¹	$8 \cdot 10^{-3}$	$17 \cdot 10^{-2}$
c_0 , моль/см ³ ($p_{O_2} = 100$ мм рт. ст.)	$1.56 \cdot 10^{-7}$	$1.56 \cdot 10^{-7}$

анализ разд. 2.2, и мы выводим единственное безразмерное уравнение (2.19) для $c_1(x_1)$ (теперь CO) с α , β , γ , δ и λ , приведенными в (2.20), и с $c_1(0) = 1$, $c_1(1) = c_l/c_0$, как в (2.21).

Значения различных постоянных параметров в правых частях формул (2.20) для окиси углерода приведены в табл. 2.2. Они основаны на данных Уиттенберга (1970) и (для k_1 и k_{-1}) Гибсона (1959) и Брунори и др. (1966). Полагая Y_0 и Y_l порядка $O(1)$, с помощью табл. 2.2 получаем значения α , β , γ , δ и λ , приведенные в табл. 2.3, которая показывает, что β , δ и λ не только велики, но и намного больше, чем α и γ , не менее чем на три порядка. Таким образом, как мы и ожидали, мы вновь можем ввести малый параметр ϵ , основанный на больших значениях величин β , δ и λ . Здесь мы выберем $\epsilon = 10^{-5}$ и, как и ранее (ср. с (2.22)), введем новые постоянные a , b , d , e и f с помощью соотношений

$$\alpha = \frac{a}{\epsilon}, \quad \beta = \frac{b}{\epsilon}, \quad \gamma = \frac{d}{\epsilon}, \quad (2.37)$$

$$\delta = \frac{e}{\epsilon}, \quad \lambda = \frac{f}{\epsilon}, \quad \epsilon = 10^{-5} \ll 1.$$

Как следует из табл. 2.3, для гемоглобина и миоглобина b , e и f порядка $O(1)$, в то время как a и d малы, порядка $O(10^{-4})$. Используя (2.37) и данные табл. 2.3, из (2.19) получаем вместо (2.23)

$$\epsilon \frac{d^2 c_1}{dx_1^2} = (b + ex_1)c_1 + fc_1^2 + O(10^{-3}), \quad (2.38)$$

поскольку здесь a и d порядка $O(10^{-4})$; все другие члены в правой части последнего уравнения имеют порядок $O(1)$. В (2.38) фактически есть второй малый параметр, основанный на членах $O(10^{-4})$, однако с точностью до членов порядка $O(1)$ ими можно пренебречь, так как более точное решение, учитывающее эти члены, будет представлять собой просто регулярно возмущенное по этому второму параметру решение.

Опираясь на строгое аналитическое обоснование (приложение 2) простого метода, изложенного в разд. 2.3, мы немедленно получаем, что $\varepsilon d^2 c_1 / dx_1^2 = O(\varepsilon)$ повсюду, и решение порядка $O(1)$ для концентрации СО (обозначим ее $c_1^{(0)}(x_1)$) в мембране должно обращать в нуль правую часть уравнения (2.38).

Два возможных решения имеют вид

$$c_1^{(0)}(x_1) = 0; \quad c_1^{(0)}(x_1) = -\frac{1}{f}(b + ex_1). \quad (2.39)$$

Очевидно, что первое из этих решений непригодно; во-первых, потому, что оно физически нереалистично, так как указывало бы на отсутствие какой-либо диффузии, и, во-вторых, математически, так как оно не удовлетворяет граничным условиям (2.21) для $c_1^{(0)}(x_1)$. Тогда второе решение (2.39) должно быть искомым, и, так как сингулярный слой отсутствует, оно должно удовлетворять граничным условиям (2.21):

$$c_1^{(0)}(0) = 1 \Rightarrow 1 = -\frac{b}{f} = -\frac{\beta}{\lambda}, \quad (2.40)$$

$$c_1^{(0)}(1) = \frac{c_l}{c_0} \Rightarrow \frac{c_l}{c_0} = -\frac{1}{f}(b + e) = -\frac{1}{\lambda}(\beta + \delta).$$

Используя в выражениях для β , δ и λ в (2.20) значения, приведенные в табл. 2.2, получаем из первого соотношения (2.40), что $Y_0 \approx 1$, в то вре-

Таблица 2.3

	Гемоглобин	Миоглобин
α	$-O(10)$	$-O(10)$
β	$-O(10^5)$	$-O(10^5)$
γ	$O(10)$	$O(10)$
δ	$O(10^5)$	$O(10^4)$
λ	$O(10^4)$	$O(10^5)$

мя как из второго следует точное равенство $Y_l = Y_0$. Заметим, что здесь Y_l не зависит от c_l . Поэтому из (2.40) следует, что *облегченного транспорта СО нет*, и белок повсюду насыщен. С учетом (2.40) второе решение (2.39) приводится к простому виду

$$c_1^{(0)}(x_1) = 1 - \left(1 - \frac{c_l}{c_0}\right)x_1, \quad (2.41)$$

что, конечно, совпадает с решением, которое было бы получено при отсутствии образования комплекса гемоглобин-окись углерода (HbCO), т.е. при доминировании простой диффузии.

2.5. Биологическая интерпретация результатов и общие принципы облегченной диффузии лиганда с помощью макромолекулярного носителя

В этом разделе мы кратко обсудим физическую интерпретацию полученных выше результатов. Анализ, приведенный в разд. 2.4, формально в точности совпадает с анализом, осуществленным для кислорода в разд. 2.3. В обоих случаях из того факта, что членом $\epsilon d^2 c_1 / dx_1^2$ можно пренебречь, поскольку в (2.23) и (2.38) он повсюду порядка $O(\epsilon)$, следует, что скорость реакции ρ в (2.6) пренебрежимо мала, и, по существу, система везде находится в равновесии. Для обоих лигандов приведение основного нелинейного дифференциального уравнения второго порядка к простому алгебраическому, на параметры которого наложены такие ограничения, чтобы удовлетворялись граничные условия $c_1(0) = 1$ и $c_1(1) = c_l/c_0$ из (2.21), приводит к двум соотношениям (см. (2.19)):

$$\alpha + \beta + \lambda = 1, \quad (2.42)$$

$$\alpha + \gamma + (\beta + \delta)c_l/c_0 + \lambda(c_l/c_0)^2 = 0.$$

Глубокое различие в поведении двух лигандов вытекает из того, что в случае кислорода все параметры α , β , γ , δ и λ имеют одинаковый порядок, а именно $O(10^6)$, в то время как в случае окиси углерода две константы α и γ имеют порядок $O(10)$ по сравнению с $O(10^4)$ и $O(10^5)$ для β , δ и λ ; это вызвано прежде всего сильно пониженным значением кинетической константы диссоциации k_{-1} и повышенным значением константы сродства. Это позволяет в случае окиси углерода пренебречь α и γ в (2.42), и по этой причине насыщение Y остается равным 1 повсюду, что видно после подстановки выражения (2.41) в формулу (2.16) для Y при $Y_l = Y_0$ и $Y_0 \approx 1$.

С практической точки зрения следствием этого является то, что на стороне низкого давления слоя ($x_1 = 1$) насосная система, использованная в экспериментах, была не в состоянии поддержать парциальное дав-

ление окиси углерода на достаточно низком уровне, чтобы снять лиганд с молекул носителя в сколь-нибудь заметной степени. Если мы посмотрим на ситуацию с этой точки зрения, то разница в поведении кислорода и окиси углерода может быть объяснена намного большим сродством белка к окиси углерода, чем к кислороду.

С этим рассуждением согласуется тот факт, что в случае кислорода значение $Y_0 - Y_p$ найденное Уиттенбергом (1970), составляло около 0.45 для миоглобина по сравнению с 0.85 для гемоглобина. Миоглобин имеет приблизительно в 14 раз большее сродство к кислороду, чем гемоглобин.

Метод сингулярных возмущений, использованный здесь, применим только при условии, что по крайней мере один из параметров α , β , γ , δ и λ велик и, следовательно, параметр ϵ в уравнении (2.23) очень мал, так что член $\epsilon d^2 c_1 / dx_1^2$ мал по сравнению с другими членами; тем не менее из анализа вытекают общие принципы, применимые к любому лиганду и любому макромолекулярному носителю. Наиболее важный из этих принципов состоит в том, что (i) молекула носителя может внести значительный вклад в поток субстрата только в том случае, когда его сродство к лиганду по отношению к активности окружающего лиганда таково, что он лишь частично насыщен лигандом в некоторой части системы. Это немедленно следует из выражения (2.15) для полного потока, откуда видно, что если $Y_0 = Y_1$ (что, вообще говоря, верно, лишь когда $c_1 = c_0$) или если $Y_1 \rightarrow Y_0 \rightarrow 1$ при достаточно высоких значениях c_0 , то макромолекула не вносит вклада в поток. Второй принцип, уже затронутый в конце разд. 2.3, заключается в том, что (ii) лишь в том случае, когда времена жизни молекул с лигандом и без лиганда, определяемые значениями k_{-1} и k_1 , достаточно малы по сравнению со временем (порядка l^2/D_p), требуемым молекуле для диффузии на расстояние l , будет иметь место облегчение диффузии. Этот второй принцип, который, как и первый, более или менее интуитивно очевиден, следует из (2.20), где α , β , γ , δ и λ пропорциональны одному из безразмерных отношений $k_{-1}l^2/D_p$, $k_1l^2c_0/D_p$ или $k_1l^2c_1/D_p$. Если отношения велики, то ϵ мало, и в случае окиси углерода это приводит к функции $c(x)$, линейной по x , и к возможности, что $Y_0 \rightarrow Y_1$, даже если $c_0 \neq c_1$. Эта ситуация может быть описана и с помощью времен релаксации.

В заключение следует отметить, что миоглобин ввиду его особого сродства к кислороду хорошо приспособлен для того, чтобы играть существенную роль в транспорте кислорода при условиях, характерных для клеток. С другой стороны, гемоглобин с его низким сродством к кислороду хорошо приспособлен к своей функции переносчика кислорода от легких к тканям, работающего в широком диапазоне давлений кислорода. В следующем разделе мы вернемся к роли миоглобина в облегченной диффузии кислорода и обсудим модель мышечного дыхания, в которой мышцы потребляют кислород с постоянной скоростью.

2.6. Модель мышечного дыхания: роль миоглобина

На основании экспериментальных данных, особенно из работы Уиттенберга и др. (1975), и анализа, приведенного в предыдущих разделах, мы приходим к выводу, что миоглобин, несомненно, может действовать как макромолекулярный носитель кислорода. Исходным поводом для изучения облегченной посредством белка диффузии кислорода было стремление понять роль миоглобина в красных мышцах. В этом разделе мы обсуждаем модель, показывающую роль миоглобина в облегче-

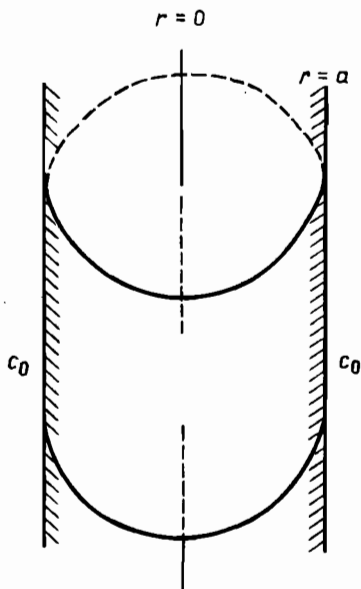


Рис. 2.6. Цилиндрическая модель мышечного волокна.

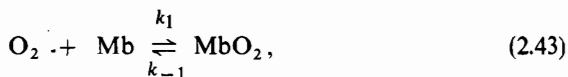
нии транспорта, с помощью рассмотрения диффузии кислорода в мышечном волокне, в котором происходит равномерное потребление кислорода. Заметим прежде всего, что эта его роль в красных мышцах не заключается в том, чтобы просто служить резервуаром кислорода. У человека потребление кислорода живой мышечной тканью в состоянии покоя составляет приблизительно $5 \cdot 10^{-8}$ моль/(см³·с). Поскольку в живой ткани приблизительно $2.6 \cdot 10^{-7}$ моль/см³ миоглобина, который может соединяться с таким же количеством кислорода, то кислорода, запасенного миоглобином, хватит только на $2.6 \cdot 10^{-7} / 5 \cdot 10^{-8}$ с ≈ 5.2 с. Обсудим здесь простую модель мышечного волокна, предложенную Уайменом (1966) и подробно проанализированную в работе Марри (1974). Мы выведем выражения, зависящие от различных параметров, для критического потребления, выше которого мышцы переходят в со-

стояние кислородной задолженности, и укажем размер зоны кислородной задолженности, когда метаболизм превышает критическое значение. При этом прояснится количественная характеристика роли миоглобина в облегчении потока кислорода, поступающего в мышцы.

Здесь следует, пожалуй, добавить, что предположение об однородности и постоянстве потребления является сильным, но в то же время разумным первым приближением. В работе Тейлора и Марри (1977) подробно обсуждается случай, когда потребление меняется по закону Михаэлиса – Ментен. Показано, что в условиях, свойственных человеческому организму, обсуждаемая здесь модель с постоянным потреблением достаточна для практических целей.

Физиологически длина мышечных волокон обычно намного больше их толщины, и, таким образом, нам необходимо рассматривать только изменения в радиальном направлении. Поэтому мы представляем здесь мышечное волокно, как на рис. 2.6, в виде бесконечно длинного кругового цилиндра радиуса a (типичное значение около $2.5 \cdot 10^{-3}$ см), внутри которого находится раствор миоглобина с общей концентрацией c_1 (типичное значение около $2.8 \cdot 10^{-7}$ моль/см³). Обозначим постоянное потребление кислорода (метаболизм) в волокне через q (эта величина меняется в зависимости от мышечного усилия, однако типичное значение составляет $5 \cdot 10^{-8}$ моль/(см³·с)), концентрацию свободного кислорода, как и раньше, c [моль/см³], а степень насыщения миоглобина Y ($0 \leq Y \leq 1$); c и Y – функции различных параметров и радиального расстояния r – независимой пространственной переменной. Как и в разд. 2.2, концентрация связанного кислорода равна $c_1 Y$. Волокно окружено кислородом с постоянной концентрацией c_0 (типичное значение около $3.5 \cdot 10^{-8}$ моль/см³ при 37°C, что соответствует парциальному давлению $p_{O_2} \approx 20$ мм рт. ст.)¹⁾.

Предполагается, что реакция между миоглобином и кислородом в мышце адекватно описывается схемой, соответствующей (2.1),



где k_1 (приблизительно $2.4 \cdot 10^{10}$ см³/(моль·с)) и k_{-1} (приблизительно 65 с⁻¹) – константы скорости. Для стационарной скорости ρ реакции (2.43) получается выражение, соответствующее (2.10):

$$\rho = k_1 c_1 (1 - Y) c - k_{-1} c_1 Y. \quad (2.44)$$

¹⁾ В работе Флетчера (1980)* рассмотрен центральный капилляр, по которому поступает кровь, окруженный мышечными волокнами в виде концентрического цилиндра, при этом вся система имеет конечную длину и концентрация кислорода вне мышечного волокна не считается постоянной. В такой постановке с помощью метода возмущений выясняется роль погранслоя, примыкающего к капилляру. – Прим. перев.

Для цилиндрической модели (рис. 2.6) имеет место радиальная симметрия, так что стационарные уравнения, которым удовлетворяет диффузия свободного и связанного кислорода, получаются аналогично (2.9) и имеют следующий вид (включая член, соответствующий потреблению):

$$D_c \frac{1}{r} \frac{d}{dr} \left(r \frac{dc}{dr} \right) = \rho + q, \quad (2.45)$$

$$c_l D_p \frac{1}{r} \frac{d}{dr} \left(r \frac{dY}{dr} \right) = -\rho. \quad (2.46)$$

Здесь D_c (порядка 10^{-5} см²/с при 37°C) и D_p (согласно Уаймену (1966), порядка $5 \cdot 10^{-7}$ см²/с при 37°C) — соответственно коэффициенты диффузии свободного кислорода и комплекса MbO₂. Эти коэффициенты диффузии очень трудно измерять внутри клетки; приведенные величины — лишь разумные приближения, основанные на значениях для миоглобина в воде и учитывающие влияние вязкости внутриклеточной жидкости. Эта модель предполагает, что в метаболическом процессе непосредственно используется лишь свободный кислород.

Что касается граничных условий для (2.45) и (2.46), в силу осевой симметрии имеем

$$\frac{dc}{dr} = \frac{dY}{dr} = 0 \text{ при } r = 0. \quad (2.47)$$

Это эквивалентно требованию конечности значений c и Y при $r = 0$ (на оси волокна). Если $c \rightarrow 0$ и (или) $Y \rightarrow 0$ для некоторого $r > 0$, условия (2.47) больше неприменимы и должны быть заменены так называемыми условиями Стефана. Мы вернемся к этому ниже в связи с условиями, которые достигаются, когда волокно переходит в состояние кислородной задолженности; там будут обсуждаться условия Стефана. На наружной границе $r = a$ мы имеем $c = c_0$ и для Y выбираем, как в разд. 2.2 и 2.4, $Y = Y_0$, где Y_0 будет определено. Вновь мы ожидаем, что при приведении к безразмерному виду множителем при второй производной в соответствующих уравнениях будет малый параметр ϵ , так что мы сможем использовать простую процедуру разд. 2.3. Таким образом, мы имеем

$$c = c_0, \quad Y = Y_0 \text{ при } r = a. \quad (2.48)$$

Продолжим теперь аналогично разд. 2.3, т.е. сложим (2.45) и (2.46), проинтегрируем дважды, используя (2.47) и (2.48), и в результате получим выражение Y через c :

$$Y = Y_0 + \frac{1}{c_l D_p} \left[\frac{1}{4} q (r^2 - a^2) - D_c (c - c_0) \right]. \quad (2.49)$$

Подставляя это выражение в (2.44) и затем в (2.45), получим единственное уравнение для c , соответствующее (2.17):

$$D_c \frac{1}{r} \frac{d}{dr} \left(r \frac{dc}{dr} \right) = q - k_{-1} c_1 \left[Y_0 + \frac{q}{4c_1 D_p} (r^2 - a^2) + \frac{c_0 D_c}{c_1 D_p} \right] + \\ + \left\{ k_1 c_1 \left[1 - Y_0 - \frac{q}{4c_1 D_p} (r^2 - a^2) - \frac{c_0 D_c}{c_1 D_p} \right] + k_{-1} \frac{D_c}{D_p} \right\} c + \frac{k_1 D_c}{D_p} c^2. \quad (2.50)$$

Граничными условиями служат первое условие в (2.47) и первое условие в (2.48), которое, как и ранее, является в некотором смысле условием совместности.

Соответствующие безразмерные переменные суть

$$c_1 = c/c_0, \quad r_1 = r/a; \quad (2.51)$$

в этих переменных уравнение (2.50) приводится к безразмерному виду (аналог (2.19))

$$\frac{1}{r_1} \frac{d}{dr_1} \left(r_1 \frac{dc_1}{dr_1} \right) = (\alpha + \gamma r_1^2) + (\beta + \lambda r_1^2) c_1 + \delta c_1^2, \quad (2.52)$$

где безразмерные параметры даны следующими выражениями:

$$\alpha = \frac{qa^2}{c_0 D_c} - \frac{k_{-1} a^2 c_1 Y_0}{c_0 D_c} + \frac{k_{-1} qa^4}{4c_0 D_c D_p} - \frac{k_{-1} a^2}{D_p}, \\ \beta = \frac{c_1 k_1 a^2}{D_c} \left[1 - Y_0 + \frac{qa^2}{4c_1 D_p} - \frac{c_0 D_c}{c_1 D_p} \right] + \frac{k_{-1} a^2}{D_p}, \quad (2.53) \\ \gamma = - \frac{k_{-1} qa^4}{4c_0 D_c D_p}, \quad \delta = \frac{k_1 a^2 c_0}{D_p}, \quad \lambda = - \frac{k_1 qa^4}{4D_c D_p}.$$

Типичные значения для различных параметров в правых частях (2.53), взятые из работ Уиттенберга (1970) и Риверос-Морено и Уиттенберга (1972), представлены в табл. 2.4 вместе с оценками порядков величин D_c и D_p , а соответствующие значения для α , β , γ , δ и λ — в табл. 2.5 с использованием, например, $Y_0 = 0.9$; истинное значение здесь по-прежнему не является решающим.

Все безразмерные параметры в (2.53) вновь велики, хотя и не так, как в предыдущих разделах. Так же как мы делали в (2.22), введем новые параметры b , d , e , f , g и малый параметр ε :

$$\alpha = d/\varepsilon, \quad \beta = b/\varepsilon, \quad \gamma = e/\varepsilon, \\ \delta = f/\varepsilon, \quad \lambda = g/\varepsilon, \quad \varepsilon = 10^{-3}. \quad (2.54)$$

Здесь d и g порядка 1, e порядка 10^{-1} , а b и f порядка 10. С учетом (2.54) уравнение (2.52) приводится (сравните с (2.23)) к виду

$$\varepsilon \frac{1}{r_1} \frac{d}{dr_1} \left(r_1 \frac{dc_1}{dr_1} \right) = (d + er_1^2) + (b + gr_1^2)c_1 + fc_1^2 \quad (2.55)$$

с граничными условиями из (2.47), (2.48) и (2.51)

$$c_1 = 1 \text{ при } r_1 = 1, \quad \frac{dc_1}{dr_1} = 0 \text{ при } r_1 = 0. \quad (2.56)$$

Значение ε , а именно 10^{-3} , примерно такой величины, которая допускается в методе разд. 2.3 при точности, достаточной на практике для

Таблица 2.4

c_i	$2.8 \cdot 10^{-7}$ моль/см ³
c_0 (при 37°C)	$3.5 \cdot 10^{-8}$ моль/см ³
	($p_{O_2} \approx 20$ мм рт. ст.)
D_p (при 37°C)	$5 \cdot 10^{-7}$ см ² /с
D_c (при 37°C)	10^{-5} см ² /с
a	$2.5 \cdot 10^{-3}$ см
k_{-1}	65 с ⁻¹
k_1	$2.4 \cdot 10^{10}$ см ³ /(моль · с)
q	$5 \cdot 10^{-8}$ моль/(см ³ · с)

Таблица 2.5

α	$\approx$	$-9.3 \cdot 10^2 = -O(10^3)$
β	$\approx$	$-7.0 \cdot 10^3 = -O(10^4)$
γ	$\approx$	$-1.81 \cdot 10^2 = -O(10^2)$
δ	$\approx$	$1.05 \cdot 10^4 = O(10^4)$
λ	$\approx$	$-2.3 \cdot 10^3 = -O(10^3)$

качественного анализа. Вновь последуем процедуре разд. 2.3 и получим решение $c_1^{(0)}(r_1)$ порядка $O(1)$ как приемлемое решение, обращающее в нуль правую часть уравнения (2.52), т.е. (сравните с (2.26))

$$\delta c_1^{(0)2} + (\beta + \lambda r_1^2) c_1^{(0)} + (\alpha + \gamma r_1^2) = 0. \quad (2.57)$$

Потребуем теперь, чтобы $c_1^{(0)}$ удовлетворяло первому из условий (2.56); полагая в (2.57) $c_1 = r_1 = 1$, получаем

$$\delta + (\beta + \lambda) + (\alpha + \gamma) = 0,$$

что после использования (2.53) определяет насыщение Y_0 на границе в виде

$$Y_0 = \frac{k_1 c_0 + q/c_i}{k_1 c_0 + k_{-1}}. \quad (2.58)$$

Согласно табл. 2.4, $(q/c_1)/(k_1 c_0) \approx 2.1 \cdot 10^{-4}$, так что, за исключением тех случаев, когда c_0 очень мало, мы можем пользоваться приближенной формулой для (2.58),

$$Y_0 = \frac{k_1 c_0}{k_1 c_0 + k_{-1}}, \quad (2.59)$$

дающей равновесное насыщение на периферии волокна. Для типичных значений, приведенных в табл. 2.4, $Y_0 \approx 0.93$.

Заметим, что решения $c_1^{(0)}$ уравнения (2.57) удовлетворяют также второму из условий (2.56), поскольку после дифференцирования (2.58) по r_1 и разрешения относительно $dc_1^{(0)}/dr_1$ мы получаем

$$\frac{dc_1^{(0)}}{dr_1} = \frac{-2r_1(\gamma + \lambda c_1^{(0)})}{\beta + \lambda r_1^2 + 2\delta c_1^{(0)}} = 0, \text{ когда } r_1 = 0.$$

Концентрация свободного кислорода выражается теперь с ошибкой порядка $O(\epsilon^{1/2})$ (здесь $O(10^{-3/2})$) положительным решением простого квадратного уравнения (2.57), а именно

$$c_1^{(0)} = -\frac{(\beta + \lambda r_1^2)}{2\delta} + \frac{1}{2\delta} [(\beta + \lambda r_1^2)^2 - 4\delta(\alpha + \gamma r_1^2)]^{1/2}. \quad (2.60)$$

Имея решение $c_1^{(0)}$ в форме (2.60), из которой мы получаем размерную концентрацию кислорода $c = c_0 c_1^{(0)}$, мы можем найти приближение порядка $O(1)$ для насыщения Y как функции r , используя (2.49), и, наконец, размерный поток F из соотношения

$$-F = D_c \frac{dc}{dr} + c_i D_p \frac{dY}{dr}.$$

На рис. 2.7 представлена концентрация кислорода в мышечном волокне, найденная с помощью выражений (2.60), (2.59), (2.53) и табл. 2.4 для нескольких значений потребления кислорода q . Для сравнения приведены также профили концентрации кислорода при отсутствии облегченной диффузии. Эти простые (необлегченные) профили описываются точным решением

$$c_1 = 1 - \frac{qa^2}{4c_0 D_c} (1 - r_1^2) \quad (2.61)$$

первого из уравнений (2.45) при $\rho \equiv 0$ и граничных условиях $c_1(1) = 1$, $dc_1/dr_1 = 0$ при $r_1 = 0$. Уравнение (2.61) справедливо для всех $0 \leq r_1 \leq 1$ до тех пор, пока $qa^2/(4c_0 D_c) \leq 1$; при достижении равенства получаем критическое значение q , после которого в случае простой диффузии возникает кислородная задолженность.

Мы можем теперь вывести условия возникновения кислородной задолженности. Согласно (2.60) и прежде всего биологическому смыслу задачи, наименьшее значение концентрации $c_1^{(0)}$ достигается на оси мышечного волокна (при $r_1 = 0$). Критическая величина метаболизма q (обозначим ее $\bar{q}$)—это такое значение q , при котором $c_1^{(0)} = 0$ в точке $r_1 = 0$. Тогда из (2.57) следует $\alpha = 0$, что позволяет получить из (2.53) с заменой q на $\bar{q}$

$$\frac{\bar{q}a^2}{c_0 D_c} - \frac{k_{-1}a^2 c_1 Y_0}{c_0 D_c} + \frac{k_{-1}\bar{q}a^4}{4c_0 D_c D_p} - \frac{k_{-1}a^2}{D_p} = 0, \quad (2.62)$$

и, следовательно, при использовании выражения (2.58) для Y_0 критиче-

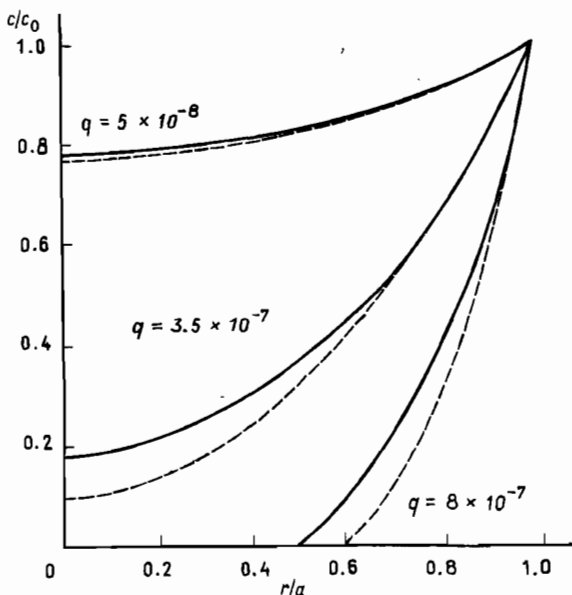


Рис. 2.7. Концентрация кислорода в мышечном волокне при различных значениях метаболической активности q моль/(см³·с). Сплошные линии—диффузия, облегченная миоглобином; штриховые линии—простая диффузия. Условия указаны в табл. 2.4.

ское потребление кислорода описывается соотношением:

$$\begin{aligned} \bar{q} = & \frac{k_{-1}c_0 D_c}{D_p} \left[1 + \frac{D_p}{D_c} \frac{c_1 k_1}{(k_1 c_0 + k_{-1})} \right] \times \\ & \times \left[1 + \frac{k_{-1}a^2}{4D_p} - \frac{k_{-1}}{(k_1 c_0 + k_{-1})} \right]^{-1}. \end{aligned} \quad (2.63)$$

Для типичных значений, приведенных в табл. 2.4, уравнение (2.63) дает достаточно точное приближение:

$$\bar{q} \approx \frac{4c_0 D_c}{a^2} \left[1 + \frac{c_1 D_p k_1}{D_c (k_1 c_0 + k_{-1})} \right]. \quad (2.64)$$

Вновь используя табл. 2.4, получаем $\bar{q} \approx 3.07 \cdot 10^{-7}$ моль/(см³·с), что примерно в 6 раз превышает метаболизм в состоянии покоя. Это значение сравнимо с критическим метаболизмом без облегченной диффузии, равным, согласно (2.61), $4c_0 D_c / a^2 \approx 2.24 \cdot 10^{-7}$ моль/(см³·с), что приблизительно в 4 раза превышает потребление кислорода в состоянии покоя. Это немедленно следует и из (2.64), если положить $D_p = 0$.

Для значений $q > \bar{q}$ зона кислородной задолженности распространяется от оси мышечного волокна, откуда следует, что концентрация $c(r)$ и насыщение $Y(r)$ должны обращаться в нуль для некоторого $r = \bar{r}$, где $0 < \bar{r} \leq a$. В этой ситуации мы должны сформулировать задачу как задачу Стефана. Определяющие уравнения по-прежнему суть (2.45) и (2.46), а граничные условия $c = c_0$ и $Y = Y_0$ при $r = a$, как и в (2.48). Однако вместо условий симметрии (2.47) при $r = 0$ мы должны воспользоваться условиями Стефана, имеющими здесь вид

$$\left. \begin{aligned} c &= \frac{dc}{dr} = 0, \\ Y &= \frac{dY}{dr} = 0 \end{aligned} \right\} \text{ при } r = \bar{r}, \quad 0 < \bar{r} \leq a. \quad (2.65)$$

Физический смысл условий (2.65) очевиден. Он заключается в том, что если концентрация кислорода c стремится к нулю в некоторой точке $r = \bar{r}$, то поток кислорода (т.е. $D_c dc/dr$) в область $r < \bar{r}$ равен нулю. Решение с условиями (2.65) должно с необходимостью удовлетворять условиям

$$c(r) \equiv Y(r) \equiv 0 \text{ для } 0 \leq r \leq \bar{r}. \quad (2.66)$$

Дифференциальное уравнение применимо только для $\bar{r} < r < a$.

Предположим теперь, что $q > \bar{q}$, т.е. превышает критическое значение метаболизма (2.64), при котором возникает кислородная задолженность. Начнем, как и выше, со сложения (2.45) и (2.46) и после двукратного интегрирования получим

$$D_c c(r) + D_p c_1 Y(r) = \frac{1}{4} q r^2 + L \ln r + M, \quad (2.67)$$

где L и M — постоянные интегрирования, подлежащие определению. При $r = a$ имеем из (2.48) $c = c_0$ и $Y = Y_0$, так что

$$D_c c_0 + D_p c_1 Y_0 = \frac{1}{4} q a^2 + L \ln a + M. \quad (2.68)$$

Условия Стефана (2.65) дают

$$0 = 1/4 q \bar{r}^2 + L \ln \bar{r} + M, \quad (2.69)$$

$$0 = 1/2 q \bar{r} + \frac{L}{\bar{r}}.$$

Уравнения (2.68) и (2.69) позволяют теперь выразить три неизвестные постоянные L , M и $\bar{r}$ через параметры D_c , D_p , c_1 , a , $q (> \bar{q})$, c_0 , Y_0 :

$$L = -1/2 q \bar{r}^2, \quad M = 1/2 q \bar{r}^2 (\ln \bar{r} - 1/2), \quad (2.70)$$

где $\bar{r}$ в неявной форме дается уравнением (2.68) после подстановки L и M из (2.70). После перегруппирования и применения формулы (2.58) для Y_0 получаем

$$\left(\frac{\bar{r}}{a}\right)^2 \left[1 - \ln\left(\frac{\bar{r}}{a}\right)^2\right] = \left[1 - \frac{4D_p}{a^2(k_1 c_0 + k_{-1})}\right] \times$$

$$\times \left\{1 - \frac{1}{q} \left[\frac{4D_c c_0 \left(1 + \frac{c_1 D_p k_1}{D_c(k_1 c_0 + k_{-1})}\right)}{a^2 \left(1 - \frac{4D_p}{a^2(k_1 c_0 + k_{-1})}\right)} \right] \right\}.$$

Для значений из табл. 2.4, т.е. для $4D_p a^{-2} (k_1 c_0 + k_{-1})^{-1} = O(10^{-4})$ и критического потребления $\bar{q}$, заданного формулой (2.64), последнее уравнение с высокой степенью точности может быть заменено следующим упрощенным уравнением:

$$\left(\frac{\bar{r}}{a}\right)^2 \left[1 - \ln\left(\frac{\bar{r}}{a}\right)^2\right] = 1 - \frac{\bar{q}}{q}, \quad q > \bar{q}. \quad (2.71)$$

Для каждой метаболической скорости $q > \bar{q}$ существует единственное значение $\bar{r}$, для которого $0 < \bar{r} < a$, удовлетворяющее этому уравнению.

В отсутствие облегченной диффузии (2.71) сохраняет силу, только в качестве критического значения метаболизма нужно взять величину $\bar{q} = 4c_0 D_c / a^2$, получаемую из (2.64) при $D_p = 0$. На рис. 2.7 для одного значения $q > \bar{q}$ показан размер зоны волокна, перешедшей в состояние кислородной задолженности; для сравнения приведен и случай необлегченной диффузии. В этих «стефановских» случаях вместо (2.49) нужно использовать (2.67), (2.70). На рис. 2.8 показан размер зоны кислородной задолженности в зависимости от характеристики метаболизма $q (> \bar{q})$.

В предположении что какие-либо другие биохимические процессы отсутствуют, рост зоны, переходящей в состояние кислородной задол-

женности при $q > \bar{q}$, легко рассчитать на основании (2.71). Однако другие процессы, конечно, происходят, так что размер зоны кислородной задолженности, получаемый из (2.71) для данного q , является оценкой ее максимально возможного размера. Эта характеристика и не может быть истинно количественной, пока не будут известны с достаточной точностью значения D_c и D_p внутри волокна.

Концентрация $c_1^{(0)}$ как функция r_1 и параметров дается выражением (2.60), из которого следует, что $c_1^{(0)} = 0$ при $r_1 = 0$ для $q = \bar{q}$. Когда $q > \bar{q}$, $c_1^{(0)}(r_1)$ следует находить, используя (2.67) и выражения для L и M

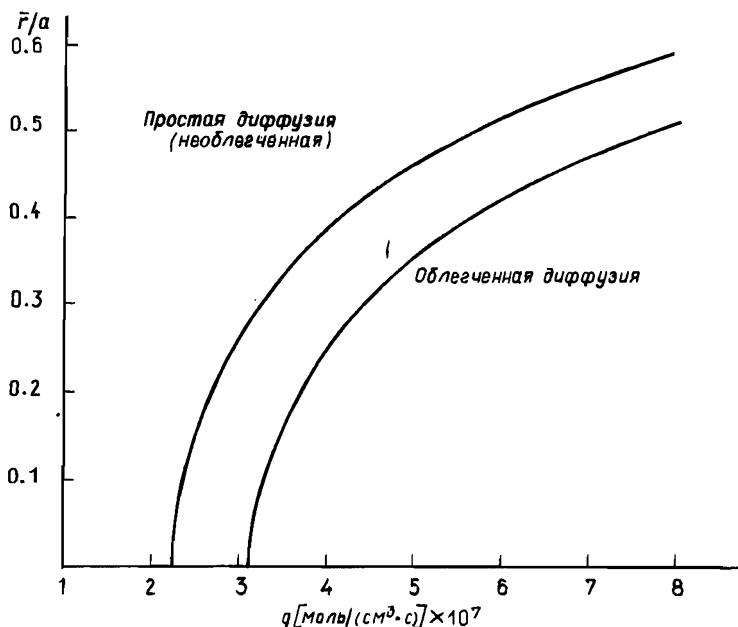


Рис. 2.8. Область кислородной задолженности $\bar{r}$ в зависимости от метаболизма $q (> \bar{q})$; значения параметров приведены в табл. 2.4.

из (2.69) с $\bar{r}$ из (2.71); эта процедура применима для $\bar{r}/a \leq r_1 \leq 1$. В случае необлегченной диффузии

$$c_1(r_1) = \frac{q}{\bar{q}} \left\{ r_1^2 - \left(\frac{\bar{r}}{a} \right)^2 + \left(\frac{\bar{r}}{a} \right)^2 \ln \left(\frac{\bar{r}}{r} \right)^2 \right\}, \quad q > \bar{q}, \quad \bar{r} < r < a.$$

На рис. 2.7 показаны некоторые профили концентрации кислорода для

различных q , включая то, при котором $q > \bar{q}$, т.е. превышает значение, критическое для возникновения кислородной задолженности в ситуации с облегченной диффузией. Вклад миоглобина в облегчение диффузии действительно существен. Экспериментальная работа Уиттенберга и др. (1975) ясно указывает зону кислородной задолженности, и имеется очевидное качественное соответствие между экспериментом и теорией. Количественное сравнение будет возможно, когда будут получены более точные значения некоторых существенных параметров, а именно D_c и D_p . Учитывая, насколько хорошо согласуется теория и эксперимент, особенно в разд. 2.2 и 2.3, целесообразно попробовать, используя теорию этого раздела, подогнать ее к экспериментальным результатам и таким образом найти значения D_c и D_p внутри волокна.

Проведенный здесь анализ вместе с экспериментальной работой Уиттенберга и др. (1975) подтверждает важность миоглобина в облегчении притока кислорода в мышечные волокна. Весьма простая процедура разд. 2.3 приводит к аналитическим выражениям для зависимостей критического потребления и размера зоны кислородной задолженности от параметров. Для значений метаболизма, больших критического, могут вступать в игру другие факторы, и рис. 2.7 и 2.8 представляют в некотором смысле оптимальное для заданных значений D_c и D_p влияние диффузии, облегченной посредством миоглобина.

Моделирование и анализ, продемонстрированные в настоящей главе (и приложении 2), являются примером того, как подлинное взаимодействие между теорией и экспериментом позволяет с уверенностью выявить молекулярный механизм важного физиологического явления. Обнаруживается также косвенный путь определения коэффициентов диффузии свободного кислорода и миоглобина в красных скелетных мышцах.

ЛИТЕРАТУРА

- Бриттон, Марри (Britton N.F., Murry J.D.)
 (1977) The effect of carbon monoxide on haem-facilitated oxygen diffusion.—*Biophys. Chem.* 252.
- Брунори, Ноубл, Антоници, Уаймен (Brunori M., Noble R.W., Antonini E., Wyman J.)
 (1966) The reactions of the isolated α and β chains of human haemoglobin with oxygen and carbon monoxide.—*J. Biol. Chem.* 241, 5238–5243.
- Гибсон (Gibson Q.H.)
 (1959) The kinetics of reactions between haemoglobin and gases.—*Progr. Biophys. Chem.* 9, 1–53.
- Жак, Кучай, Дэниэльс (Jacquez J.A., Kutchai H., Daniels E.)
 (1972) Haemoglobin-facilitated diffusion of oxygen: interfacial and thickness effects.—*Respir. Physiol.* 15, 166–181.
- Кранк (Crank J.)
 (1975) The mathematics of diffusion.—Clarendon Press, Oxford.
- Кройзер, Хуфд (Kreuzer F., Hoofd L.J.C.)
 (1970) Facilitated diffusion of oxygen in the presence of haemoglobin.—*Respir. Physiol.* 8, 280–302.
- Кучай, Жак, Мазер (Kutchai H., Jacquez J.A., Mather F.J.)

- (1970) Nonequilibrium facilitated oxygen transport in haemoglobin solution.—*Biophys. J.* 10, 38–54.
- Лайтфут Э.
(1977)* Явления переноса в живых системах.—М.: Мир.
- Марри (Murray J.D.)
(1971) On the molecular mechanism of facilitated oxygen diffusion by haemoglobin and myoglobin.—*Proc. Roy. Soc. B* 178, 95–110.
(1974) On the role of myoglobin in muscle respiration.—*J. Theor. Biol.* 57, 115–126.
- Марри, Уаймен (Murray J.D., Wyman J.)
(1971) Facilitated diffusion: the case of carbon monoxide.—*J. Biol. Chem.* 246, 5903–5906.
- Матулевичус, Ли (Matulevicius E.S., Li N.N.)
(1975)* Facilitated transport through liquid membranes.—*Separation and purification methods* 4(1), 73–96.
- Методы математической биологии
(1981)* Кн. 3. Методы синтеза динамических моделей биологических систем.—Киев: Наукова думка.
- Митчел, Марри (Mitchell P.J., Murray J.D.)
(1973) Facilitated diffusion: the problem of boundary conditions.—*Biophysik* 9, 177–190.
- Недельман (Nedelman J.)
(1981)* On the equations of facilitated diffusion.—*Nonlinear Anal., Theory, Methods. Applicat.* 5, N8, 875–890.
- Риверос-Морено, Уиттенберг (Riveros-Moreno V., Wittenberg J.B.)
(1972) The self-diffusion coefficients of myoglobin and haemoglobin in concentrated solutions.—*J. Biol. Chem.* 247, 895–901.
- Рубиноу, Дембо (Rubinow S.I., Dembo M.)
(1977) The facilitated diffusion of oxygen by haemoglobin and myoglobin.—*Biophys. J.* 18, 29–42.
- Смит, Мелдон, Колтон (Smith K.A., Meldon J.M., Colton C.K.)
(1973) An analysis of carrier facilitated transport.—*A.I. Ch. E. Journal* 19, 102–111.
- Стров, Смит, Колтон (Stroeve P., Smith K.A., Colton C.K.)
(1976)* An analysis of carrier facilitated transport in heterogeneous media.—*A. I. Ch. E. Journal* 22, N6, 1125–1132.
- Тейлор, Марри (Taylor B.A., Murray J.D.)
(1977) Effect of the rate of oxygen consumption on muscle respiration.—*J. Math. Biol.* 4, 1–20.
- Уаймен (Wyman J.)
(1966) Facilitated diffusion and the possible role of myoglobin as a transport mechanism.—*J. Biol. Chem.* 241, 115–121.
- Уиттенберг Б., Уиттенберг Дж., Колдуэлл (Wittenberg B.A., Wittenberg J.B., Caldwell P.R.B.)
(1975) Role of myoglobin in the oxygen supply to red skeletal muscle.—*J. Biol. Chem.* 250, 9038–9043.
- Уиттенберг (Wittenberg J.B.)
(1959) Oxygen transport: a new function proposed for myoglobin.—*Biol. Bull.* 117, 402, 403.
(1966) The molecular mechanism of haemoglobin-facilitated oxygen diffusion.—*J. Biol. Chem.* 241, 104–114.
(1970) Myoglobin-facilitated oxygen diffusion: role of myoglobin in oxygen entry into muscle.—*Physiol. Rev.* 50, 559–636.
- Флетчер (Fletcher J.E.)
(1980)* On facilitated oxygen diffusion in muscle tissues.—*Biophys. J.* 29, 437–458.
- Шоландер (Scholander P.F.)
(1960) Oxygen transport through haemoglobin solutions.—*Science* 131, 585–590.

ПОНИЖЕНИЕ РАЗМЕРНОСТИ В ДИФФУЗИОННЫХ ПРОЦЕССАХ: АНТЕННЫЕ РЕЦЕПТОРЫ БАБОЧЕК

3.1. Введение

Для многих видов животных, и в частности насекомых, важным и часто решающим способом коммуникации является испускание химических сигналов. Химические вещества, выделяемые животным и вызывающие специфический отклик у других представителей того же вида, называются *феромонами* или *одорантами*: это обычно очень летучие вещества. Такое явление называют *обонятельной связью*.

Есть много причин испускания пахучего химического сигнала независимо от того, является или не является он феромоном. Среди зверей распространено, например, провозглашение прав на ту или иную территорию. Лев применяет для этого свою мочу, обладающую сильным запахом. Иногда одорант используется для прокладывания следа: у муравьев, идущих по следу, таких, как муравей-листорез *Atta*, след ведет к пище. У некоторых насекомых одорант, применяемый для прокладывания следа к пище, действует ограниченное время, чтобы на небольшое количество пищи не претендовало слишком много насекомых. Другой пример: муравей-жнец *Pogonomyrmex badius* секретирует очень летучее вещество в качестве сигнала тревоги. Когда другой муравей обнаруживает это вещество, он приходит в умеренно возбужденное состояние и движется по направлению к источнику сигнала; он явно может распознавать градиенты концентрации. При достаточно высокой концентрации он сам испускает химический сигнал тревоги и тем самым обеспечивает его передачу. Эксперименты с муравьями-жнецами, проведенные с целью количественных измерений этого типа связи, описаны в интересной статье Боссерта и Уилсона (1963). В поразительной книге Уилсона (1974) описаны среди прочего разнообразные проявления связи у насекомых.

Очень важный класс феромонов, особенно распространенный среди насекомых, это группа половых аттрактантов. Химическое вещество, являющееся половым аттрактантом, обычно выделяется самкой для привлечения самца. Некоторые из этих одорантов были идентифицированы химически, например половой аттрактант одомашненной бабочки тутового шелкопряда *Bombyx mori*, названный *бомбиколом*. Одна из причин возрастающего интереса к феромонам и механизмам их действия — это надежда, что их можно будет использовать для борьбы с насекомыми-вредителями. В настоящей главе прежде всего рассматривается, как самец бабочки тутового шелкопряда обнаруживает (и в особенности — как его антенны улавливают) бомбикол, испускаемый

самкой, на невероятно больших расстояниях. Популярное описание рецептора полового аттрактанта этой бабочки (*Bombyx mori*) приведено в статье Шнайдера (1974). Подробный обзор по этой проблеме в связи с бабочкой тутового шелкопряда принадлежит Кейслингу (1974), который также выполнил большинство экспериментальных исследований с этим насекомым. Статья Кейслинга (1971) представляет собой более общий обзор по обонятельной связи у насекомых.

Самец бабочки одомашненного тутового шелкопряда не может летать, поэтому ему не очень-то просто искать самку. У него на голове, однако, имеется пара больших перьевоподобных антенн¹⁾, структура одной из которых схематически показана на рис. 3.1. Длина их составляет около 0.6 см. Эти антенны собирают бомбикол, который в конце

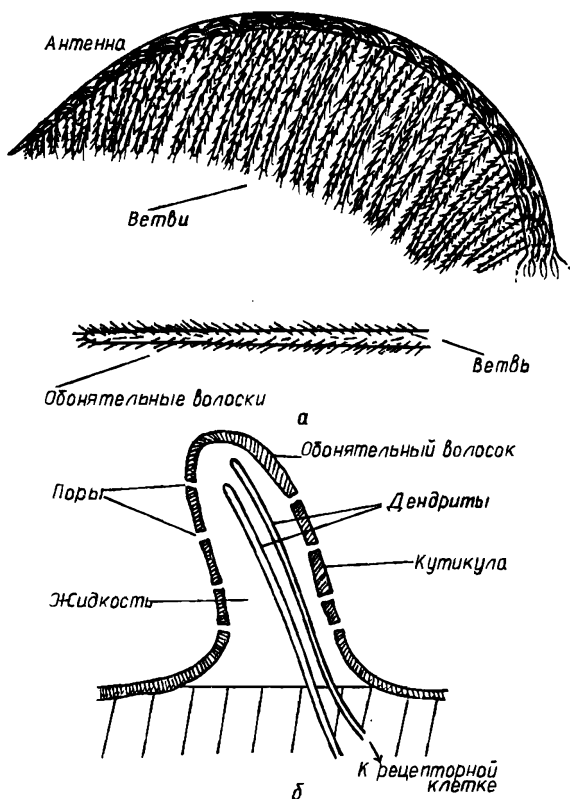


Рис. 3.1. Рецептор для бомбикол самца тутового шелкопряда (схема); см. фотографию антенны на стр. 88.

¹⁾ См. фото 3.1.

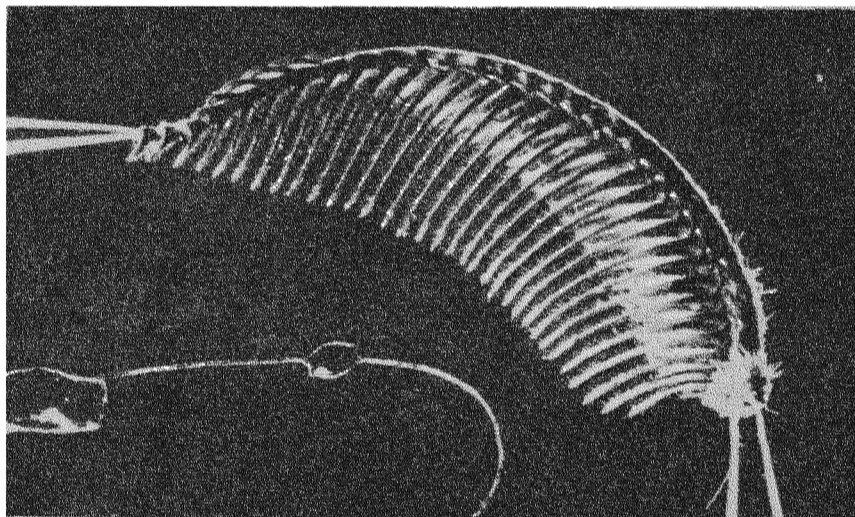


Фото 3.1. Антенный рецептор культивируемой бабочки тутового шелкопряда *Bombyx mori* (воспроизводится с разрешения д-ра К.-Э. Кейсслинга, Институт сравнительной физиологии им. Макса Планка, Зеевизен).

концов достигает обонятельных рецепторов к данному феромону. Наиболее замечательным свойством этих антенн является их невероятная собирательная способность по отношению к молекулам бомбиколола. Каждая антенна имеет главный стержень, поддерживающий ветви, на которых расположено большое число маленьких волоскоподобных органов чувств, среди которых есть и обонятельные волоски. Каждый обонятельный волосок (см. рис. 3.1б) иннервирован двумя клетками-рецепторами, одна из которых соответствует бомбиколу. Волосок вместе с рецептором и вспомогательными клетками называется сенсиллой. Та из сенсилл, которая реагирует на бомбикол, называется *sensilla trichodea* (волосковая), и их на каждой антенне около 17 000; они имеют приблизительно 100 мкм в длину и 2 мкм в диаметре. Эти рецепторы могут улавливать ничтожно малые концентрации бомбиколола в воздухе. Достоверно показано, что самка способна привлекать самцов на расстояниях, достигающих километра.

Рассмотрим теперь физические характеристики волосковой сенсиллы. По всей длине каждого волоска (рис. 3.1) проходят два волоконных окончания, или *дендрита*, клетки-рецептора. Эти дендриты защищены от воздуха оболочкой из кутикулы; контакт с наружной средой осуществляется только через поры оболочки. Поры, диаметр которых составляет около 150 Å, равномерно распределены вдоль сенсиллы с интервалами около 4500 Å. На каждом волоске около 3200 пор, так что

они занимают только приблизительно $1/1000$ площади поверхности сенсиллы. Общая площадь поверхности волосков составляет менее $1/5$ площади антенны.

Во время эксперимента (см., например, Шнайдер (1974)), когда в потоке воздуха имеется около 10^3 молекул бомбикола в 1 см^3 , самец бабочки обнаруживает его в течение 1 с, что несколько больше времени его реакции, называемого иногда латентностью порогового уровня. Шнайдер (1974) высказывает предположение, что рецепторы фактически считают молекулы, возбуждающие клетку у основания дендрита, и, когда количество импульсов от антенны превышает 200 в 1 с, бабочка реагирует и движется к источнику бомбикола. Шнайдер отмечает интересный факт, что рецепторные клетки антенны спонтанно возбуждаются с частотой около 1600 раз в 1 с. Из теории информации известно, что для преодоления этого фонового шума необходим сигнал с частотой импульсов около $3\sqrt{1600}$, т.е. 120 с^{-1} .

Как мы увидим, если бы обонятельные волоски собирали бомбикол только за счет обычной конвективной диффузии к имеющимся порам, то практически бабочка не могла бы собрать достаточного числа молекул для получения того отклика, который наблюдается в биологических экспериментах. Цель этой главы — показать, как сочетание трех- и двумерной диффузии с высокоэффективной фильтрацией в антеннах может объяснить этот замечательный обонятельный процесс. Изложение разд. 3.2–3.6 основано главным образом на важной и фундаментальной теоретической работе Адама и Дельбрюка (1968). Важный аспект их работы, называемый собственно понижением размерности диффузионных процессов, обсуждается в разд. 3.2. Проведенный этими авторами анализ рецепторов бабочки тутового шелкопряда, содержащийся в разд. 3.3–3.6, существенно использует тот факт, что коэффициент диффузии бомбикола очень велик. Поэтому в разд. 3.7 мы обсуждаем другую возможную биологическую ситуацию, в которой коэффициент диффузии на порядок меньше. Здесь математическая модель и анализ совершенно отличны от модели и анализа Адама и Дельбрюка. Несколько неожиданный результат, представленный в разд. 3.7, заключается в том, что в широком диапазоне значений коэффициента диффузии собирательная эффективность антенны практически нечувствительна к истинному значению коэффициента диффузии или, если выразиться точнее, к числу Пекле, определенному ниже формулой (3.48). Антенны можно представить себе как оптимальный фильтр для собирания молекул полового аттрактанта бомбикола. В разд. 3.8 мы применяем эти аналитические результаты к экспериментам по пороговому обонятельному восприятию бомбикола.

Бокх и др. (1965) предположили другую возможную причину высокой собирательной эффективности, а именно наличие отражения молекул от поверхности волосков между порами и их повторной адсорбции порами. Мы не обсуждаем здесь эту возможность, но соответствующую модель нетрудно проанализировать.

3.2. Понижение размерности в диффузионных процессах

Диффузия играет главную роль в очень большом числе физиологических процессов. Часто расстояния, которые должно пройти вещество между своим источником и пунктом назначения, велики: от размеров клеток до метра у человека и до километра в случае половых аттрактантов. Часто характерное время чисто диффузионного переноса молекул намного больше физиологических времен, представляющих интерес, и в таких случаях обычно вносят вклад другие процессы переноса. В гл. 2, например, мы видели, как диффузия субстрата может быть облегчена белковыми носителями. Когда расстояния порядка метра, как, например, у человека, где кислород из легких должен попасть во все другие части тела, другим важным фактором является *конвекция*. Здесь диффузия имеет первостепенную важность при обмене в легких, затем циркуляция крови путем вынужденной конвекции разносит кислород к другим частям тела, где диффузия, или облегченная диффузия, как в гл. 2, вновь становится доминирующим механизмом переноса. В настоящем разделе мы исходим из предположения, что другим очень важным фактором облегчения диффузии является так называемое *понижение размерности*. Для этого явления будут получены количественные результаты.

В основном понижение размерности заключается в сопряжении двух диффузионных процессов, один из которых происходит в пространстве меньшей размерности, чем второй. Например, имея в виду волосковую сенсиллу бабочки тутового шелкопряда, представим себе небольшую двумерную мишень – пору, расположенную на большей поверхности (волоске); если пренебречь упомянутой выше возможностью отражения¹⁾, молекула может достигнуть мишени путем 1) чисто трехмерной диффузии к этой мишени и 2) трехмерной диффузии к большой поверхности и *затем* двумерной диффузии вдоль этой поверхности к мишени. Предполагается, что при таком процессе молекула, диффундирующая на большую поверхность, удерживается достаточно сильно для осуществления адсорбции, но не так сильно, чтобы препятствовать ее диффузии вдоль поверхности к малой мишени. В зависимости от различных факторов, таких, как коэффициенты диффузии в трех- и двумерном пространствах, это понижение размерности диффузии может заметно способствовать захвату молекул мишенью за требуемое время благодаря уменьшению среднего времени (формальное определение дано ниже), нужного молекуле для достижения мишени от заданного источника. Как мы увидим в разд. 3.8, это является решающим для собирания до-

¹⁾ Хотя это предположение кажется нам вполне разумным, для его обоснования можно, по-видимому, получить и количественные результаты, анализируя достаточно реалистичную модель.

статочного количества бомбикола самцом тутового шелкопряда. Воистину замечательное свойство антенн самца тутового шелкопряда — их эффективность в качестве собирательных фильтров для полового аттрактанта бомбикола: она столь высока, что преодолевает фактическую задержку диффузии по направлению к сенсорным клеткам, вызванную понижением размерности. Эффективность такого фильтра и его количественные характеристики обсуждаются в разд. 3.5–3.8.

Трурнит (1945) и Бюхер (1953) предположили, что двумерная поверхностная диффузия может быть важным фактором в существенно трехмерных задачах. Адам и Дельбрюк (1968) впервые получили количественные результаты для проверки пригодности понижения размерности в качестве механизма облегчения диффузии: конкретно они обсуждают применение этого механизма к системе антенных рецепторов самца тутового шелкопряда *Bombyx mori*.

Предварительно мы должны определить, что подразумевается под *средним временем* в диффузионной ситуации. Среднее время — это осредненное время, необходимое частице для достижения данной мишени из данного источника. Мы будем интересоваться здесь ситуациями, когда область мишени мала по сравнению с пространством, в котором происходит диффузия; это означает, что источник частиц находится на большом расстоянии от мишени. Обозначим $c(\underline{r}, t)$ концентрацию молекул, которые испытывают диффузию, а возможно, и конвекцию, причем концентрация измеряется в молекулах в 1 см^3 , а $\underline{r}$, t — пространственная и временная координаты соответственно. Число молекул $p(t)$, которые находятся во всем диффузионном пространстве V в момент времени t , дается формулой

$$p(t) = \int_V c(\underline{r}, t) dV. \quad (3.1)$$

Доля молекул, собранных за время t , равна

$$f(t) = 1 - \frac{p(t)}{p(0)}, \quad (3.2)$$

а среднее время пребывания τ молекулы в диффузионном пространстве определяется выражением

$$\tau = \frac{\int_0^\infty t \frac{df}{dt} dt}{\int_0^\infty \frac{df}{dt} dt} = \frac{\int_0^\infty t \frac{df}{dt} dt}{[f(t)]_0^\infty} = \int_0^\infty t \frac{df}{dt} dt. \quad (3.3)$$

Для детального рассмотрения антенного рецептора тутового шелкопряда нам потребуются результаты для чистой диффузии, поэтому в следующем разделе мы выведем средние времена диффузии для одно-

мерного случая и симметричных ситуаций для двумерного и трехмерного случаев. Стандартный предварительный анализ приведен в приложении 3.

3.3. Средние времена диффузии

Здесь нас будет интересовать чистая диффузия, так что $c(\underline{r}, t)$ удовлетворяет уравнению диффузии

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D^{(i)} \nabla^2 c, \quad (3.4)$$

где $D^{(i)}$, $i = 1, 2, 3$, — коэффициенты диффузии, предполагаемые постоянными, для 1, 2 и 3 измерений соответственно, а ∇^2 — обычный оператор Лапласа. Соответствующие граничные условия для (3.4) заключаются в том, что поток, задаваемый выражением $-D^{(i)} \nabla c$ (где ∇ — обычный оператор градиента), через наружную границу B рассматриваемой области отсутствует, а концентрация на поверхности мишени S равна нулю, т.е. эта мишень идеально адсорбирующая; кроме того, задано начальное распределение. Таким образом, в общем случае граничные условия имеют вид

$$c(\underline{r}, t) = 0, \quad \underline{r} \in S; \quad \underline{n} \cdot \nabla c = 0, \quad \underline{r} \in B; \quad (3.5)$$

$$c(\underline{r}, 0) = f(\underline{r}), \quad (3.6)$$

где $f(\underline{r})$ задано, а $\underline{n}$ — единичная нормаль к наружной граничной поверхности B . В последующем мы будем задавать однородное начальное распределение, т.е. выберем $f(\underline{r}) \equiv c_0 = \text{const}$. Решения уравнения (3.4) в симметричных случаях получаются непосредственно, например, с помощью преобразования Лапласа, разделения переменных или функций Грина. Мы продемонстрируем здесь подробно лишь одномерный случай; детальный анализ двух- и трехмерной ситуаций дан в разд. А3.1 и А3.2 приложения 3.

(i) Одномерная диффузия в области $a \leq x \leq b$

Пусть мишени соответствует $x = a$, внешней границе $x = b$, а однородное начальное распределение равно c_0 . Тогда задача (3.4)–(3.6) имеет вид

$$\begin{aligned} c_t &= D^{(1)} c_{xx}, \\ c(a, t) &= 0, \quad \frac{\partial c}{\partial x} = 0 \text{ при } x = b, \quad t \geq 0, \\ c(x, 0) &= c_0, \quad a < x < b. \end{aligned} \quad (3.7)$$

Здесь стандартным приемом получения решения является разделение переменных или преобразование Лапласа¹⁾, которым мы и воспользуемся.

Если s -переменная преобразования, то преобразование Лапласа определяется выражением

$$\mathcal{L}c(x, t) = \bar{c}(x, s) = \int_0^{\infty} e^{-st} c(x, t) dt, \quad (3.8)$$

а обратное к нему — выражением

$$\mathcal{L}^{-1}\bar{c}(x, s) = c(x, t) = \frac{1}{2\pi i} \int_{\alpha - i\infty}^{\alpha + i\infty} e^{st} \bar{c}(x, s) ds, \quad (3.9)$$

где $\alpha > 0$ такое, что все особенности функций $\bar{c}(x, s)$ в плоскости s находятся слева от линии интегрирования. Применяя преобразование к уравнению (3.7), получаем задачу

$$D^{(1)}\bar{c}_{xx} - s\bar{c} + c_0 = 0, \quad \bar{c}(a, s) = \left[\frac{\partial \bar{c}}{\partial x} \right]_{x=b} = 0,$$

решение которой имеет вид

$$\bar{c}(x, s) = \frac{c_0}{s} \left[1 - \frac{\operatorname{ch} \lambda (x - b)}{\operatorname{ch} \lambda (a - b)} \right], \quad \lambda^2 = \frac{s}{D^{(1)}}. \quad (3.10)$$

Мы интересуемся числом частиц $p(t)$ в диффузионном пространстве в момент t , определенным формулой (3.1), и средним временем диффузии τ , определенным в (3.3). Интегрируя (3.10) по x от a до b , получим изображение $\bar{p}(t)$, т.е. $\bar{p}(s)$ в виде

$$\bar{p}(s) = \frac{c_0}{s} (b - a) + \frac{c_0}{\lambda s} \operatorname{th} \lambda (a - b), \quad \lambda^2 = \frac{s}{D^{(1)}},$$

откуда с помощью (3.9) получаем

$$p^{(1)}(t) = \frac{c_0}{2\pi i} \int_{\alpha - i\infty}^{\alpha + i\infty} \left\{ \frac{b - a}{s} + \frac{\sqrt{D^{(1)}}}{s^{3/2}} \operatorname{th} \left[\sqrt{\frac{s}{D^{(1)}}} (a - b) \right] \right\} e^{st} ds, \quad (3.11)$$

¹⁾ См., например, в книге Майлза (1971) очень доступное, практическое и краткое описание преобразования (на русском языке см. книгу Г. Дёча (1965)*. — Прим. ред.).

где верхний индекс (1) означает просто одномерный случай. Как легко проверить, точка $s = 0$ не является особенностью для функции $\bar{p}(s)$, так что ее особенности — это простые полюсы в нулях функции $\text{ch} \sqrt{s/D^{(1)}}(a-b)$, т.е. в точках

$$s = s_n = \frac{-(2n+1)^2 \pi^2 D^{(1)}}{4(b-a)^2}, \quad n = 0, 1, 2, \dots, \quad (3.12)$$

вычеты в которых суть

$$R_n = \frac{2c_0 D^{(1)}}{(a-b)s_n} = c_0(b-a) \frac{8}{\pi^2(2n+1)^2}. \quad (3.13)$$

Окончательно из (3.11) с помощью (3.12) и (3.13) получаем

$$p^{(1)}(t) = p^{(1)}(0) \sum_{n=0}^{\infty} A_n^{(1)} e^{-t/\tau_n},$$

$$p^{(1)}(0) = c_0(b-a), \quad A_n^{(1)} = \frac{8}{\pi^2(2n+1)^2}, \quad (3.14)$$

$$\tau_n = \frac{b^2}{D^{(1)}} \left[\frac{4(1-a/b)^2}{\pi^2(2n+1)^2} \right].$$

Величины τ_n в (3.14) — это времена релаксации. В обонятельных процессах нас интересует главным образом максимальное время релаксации, которое равно τ_0 . Это время, которое мы получаем из первого приближения для (3.14) при $t/\tau_n \gg 1$; как видно из последнего уравнения в (3.14), это соответствует ситуации, когда $b^2/D^{(1)}$ значительно меньше характерного времени рассматриваемого процесса. В этом случае

$$p^{(1)}(t) \approx p^{(1)}(0) \frac{8}{\pi^2} e^{-t/\tau_0}, \quad \tau_0 = \frac{4}{\pi^2} \frac{b^2(1-a/b)^2}{D^{(1)}}. \quad (3.15)$$

Осредненное время жизни молекулы в одномерном диффузионном пространстве обозначим $\tau^{(1)}$. Оно определено выражением (3.3), где доля f собранных молекул вычисляется по формуле (3.2). С помощью (3.14) получаем

$$\tau^{(1)} = \sum_{n=0}^{\infty} A_n^{(1)} \tau_n =$$

$$= 2 \left(\frac{2}{\pi} \right)^4 \frac{b^2(1-a/b)^2}{D^{(1)}} \sum_{n=0}^{\infty} \frac{1}{(2n+1)^4} = \frac{b^2}{D^{(1)}} \frac{(1-a/b)^2}{3}, \quad (3.16)$$

поскольку $\sum_{n=0}^{\infty} (2n+1)^{-4} = \pi^4/96$. Среднее время, найденное с помощью только (3.15), т.е. только первого члена в (3.14), и обозначенное $\tau_0^{(1)}$, равно

$$\tau_0^{(1)} = \frac{b^2}{D^{(1)}} \frac{32}{\pi^4} (1 - a/b)^2, \quad (3.17)$$

что с точностью 3% соответствует точному среднему времени (3.16). Заметим, что в этой ситуации независимо от значения величины $b^2/D^{(1)}$ первый член в выражении для $p(t)$ в (3.14) дает очень точную оценку $\tau_0^{(1)}$ в (3.17) для среднего времени $\tau^{(1)}$ в (3.16). При рассмотрении обонятельных процессов мы обычно имеем $b \gg a$; это означает, что источник феромона находится очень далеко от мишени.

(ii) *Двумерная диффузия в области $a \leq r \leq b$*

Из (3.4)–(3.6) в осесимметричном случае получаем двумерную задачу, сходную с (3.7):

$$\begin{aligned} c_t &= D^{(2)} \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} \left(r \frac{\partial c}{\partial r} \right), \\ c(a, t) &= 0; \quad \frac{\partial c}{\partial r} = 0 \text{ при } r = b, \quad t \geq 0, \\ c(r, 0) &= c_0, \quad a < r < b. \end{aligned} \quad (3.18)$$

Здесь также решение получается непосредственно, но алгебраически процедура более сложна и приведена в разд. А3.1. В результате для доли частиц, оставшихся в пространстве, имеем (сравните с (3.14))

$$p^{(2)}(t) = p^{(2)}(0) \sum_{n=1}^{\infty} A_n^{(2)} e^{-t/\mu_n}, \quad (3.19)$$

где

$$\begin{aligned} p^{(2)}(0) &= c_0 \pi (b^2 - a^2), \quad \mu_n = \frac{b^2}{D^{(2)}} \frac{1}{y_n^2}, \\ A_n^{(2)} &= \frac{4}{y_n^2 (1 - k^2)} \cdot \frac{[J_1(y_n)]^2}{[J_0(ky_n)]^2 - [J_1(y_n)]^2}, \quad k = a/b, \end{aligned} \quad (3.20)$$

а y_n – корни уравнения

$$J_0(ky) Y_1(y) - Y_0(ky) J_1(y) = 0; \quad (3.21)$$

здесь J_n , Y_n — функции Бесселя порядка n ¹⁾.

Подстановка (3.19) в (3.3) дает среднее время $\tau^{(2)}$ в виде

$$\tau^{(2)} = \sum_{n=1}^{\infty} A_n^{(2)} \mu_n, \quad (3.22)$$

где $A_n^{(2)}$ и μ_n приведены в (3.20).

Для малых $k = a/b$ ($k \leq 10^{-1}$) доминирующим членом ряда (3.22) является $A_1^{(2)} \mu_1$. Используя в (3.20) разложения в ряды для бесселевых функций J_0 и J_1 , получаем

$$\begin{aligned} A_1^{(2)} &= \frac{1}{1-k^2} \cdot \frac{4}{y_1^2} \cdot \frac{\frac{1}{4} y_1^2 (1 - y_1^2/8 + \dots)^2}{\left(1 - \frac{k^2 y_1^2}{4} + \dots\right)^2 - \frac{y_1^2}{4} \left(1 - \frac{y_1^2}{8} + \dots\right)^2} = \\ &= \frac{1}{1-k^2} \cdot \frac{1 - y_1^2/4 + \dots}{1 - y_1^2/4 - k^2 y_1^2/2 + \dots} = 1 + O(k^2), \quad k \text{ мало } (y_1 \rightarrow 0 \text{ при } k \rightarrow 0). \end{aligned}$$

Таким образом, из (3.22), используя (3.20), получаем первое приближение для $\tau^{(2)}$ (сравните с $\tau_0^{(1)}$ в (3.17))

$$\tau_0^{(2)} = A_1^{(2)} \mu_1 \approx \frac{b^2}{D^{(2)} y_1^2}, \quad k \leq 10^{-1}. \quad (3.23)$$

Адам и Дельбрюк (1968) подсчитали $\tau^{(2)}$ по формуле (3.22) с помощью (3.20) и нашли, что приближенное выражение $\tau_0^{(2)}$ по (3.23) соответствует $\tau^{(2)}$ с точностью 6%. Таким образом, для практических целей, когда $k = O(10^{-1})$ или меньше, как это имеет место в случае обонятельного процесса бабочки тутового шелкопряда, среднее время диффузии можно определять согласно (3.23). Для $k \leq 10^{-1}$ y_1 будет порядка $O(1)$ или меньше. Некоторые значения y_1 были подсчитаны Адамом и Дельбрюком (1968) и приведены в табл. 3.1. Для $k \leq 10^{-2}$ из (3.21) можно получить простое приближенное соотношение между y_1 и k , если в это уравнение подставить следующие разложения для бесселевых функций:

$$J_0(ky_1) = 1 + O(k^2 y_1^2) + \dots, \quad J_1(y_1) = \frac{y_1}{2} + O(y_1^3),$$

$$Y_0(ky_1) = \frac{2}{\pi} J_0(ky_1) \left(\ln \frac{ky_1}{2} + \gamma \right) + O(k^2 y_1^2),$$

$$Y_1(y_1) = -\frac{2}{\pi y_1} + \frac{2}{\pi} J_1(y_1) \ln \frac{y_1}{2} + \frac{2\gamma - 1}{2\pi} y_1 + O(y_1^3 \ln y_1),$$

$$\gamma = 0.5772 \text{ (постоянная Эйлера).}$$

¹⁾ См., например, книги Ватсона (1952) и Абрамовица и Стиган (1965). — Прим. ред.

В результате (3.21) аппроксимируется уравнением

$$\frac{4}{y_1^2} = 2 \ln k^{-1} - 1, \quad (3.24)$$

откуда получается значение y_1 , отличающееся при $k \leq 10^{-3}$ от точного корня не более чем на 2%. Если $k \ll 1$, например меньше чем 10^{-4} , (3.24) достаточно точно аппроксимируется уравнением

$$\frac{1}{y_1^2} = \frac{1}{2} \ln k^{-1}, \quad k \ll 10^{-1}, \quad (3.25)$$

которое может быть использовано для подстановки в (3.23).

Таблица 3.1

k	10^{-1}	$5 \cdot 10^{-2}$	$2 \cdot 10^{-2}$	10^{-2}	$5 \cdot 10^{-3}$	10^{-3}	10^{-4}
y_1	1.103	0.927	0.792	0.726	0.660	0.568	0.485

(iii) Трехмерная диффузия в области $a \leq r \leq b$

Рассмотрим центрально-симметричную задачу с однородным начальным распределением c_0 ; задача (3.4)–(3.6) тогда приводится к виду

$$c_t = D^{(3)} \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial c}{\partial r} \right),$$

$$c(a, t) = 0, \quad \frac{\partial c}{\partial r} = 0 \text{ при } r = b, \quad t \geq 0, \quad (3.26)$$

$$c(r, 0) = c_0, \quad a < r < b.$$

Здесь анализ, более детально проведенный в разд. А3.2 приложения 3, дает следующее выражение для доли частиц, остающихся в диффузионном пространстве (сравните с (3.14) и с (3.19), (3.20)):

$$p^{(3)}(t) = p^{(3)}(0) \sum_{n=1}^{\infty} A_n^{(3)} e^{-t/v_n}, \quad (3.27)$$

где

$$p^{(3)}(0) = c_0 \frac{4}{3} \pi (b^3 - a^3), \quad v_n = \frac{b^2}{D^{(3)} x_n^2}, \quad k = a/b, \quad (3.28)$$

$$A_n^{(3)} = \frac{6 [\sin \{(1-k)x_n\} - x_n \cos \{(1-k)x_n\} + kx_n]^2}{(1-k^3)x_n^4 [(1-k) - (1+x_n^2)^{-1}]},$$

а x_n — положительные корни уравнения

$$x \operatorname{ctg} \{(1 - k)x\} = 1. \quad (3.29)$$

Среднее время диффузии $\tau^{(3)}$ получаем из (3.3), используя (3.27), в виде

$$\tau^{(3)} = \sum_{n=1}^{\infty} A_n^{(3)} v_n \quad (3.30)$$

с выражениями для $A_n^{(3)}$ и v_n , приведенными в (3.28). Для данного k корни x_n уравнения (3.29) легко вычисляются. В табл. 3.2 представлены некоторые значения для малых k из книги Карслоу и Егера (1959). Подстановка этих значений для x_n в (3.30), где (3.28) вычислены при $k \leq 10^{-1}$, показывает, как и следовало ожидать, что первый член в (3.30), а именно $A_1^{(3)} v_1$, дает хорошую аппроксимацию для $\tau^{(3)}$. Для $k \leq 10^{-1}$ x_1 достаточно мало (см. (3.33)), что дает возможность разложить $A_1^{(3)}$ в (3.28) в ряд по x_1 ; в результате получаем $A_1^{(3)} \approx 1$. Таким образом, первое приближение $\tau_0^{(3)}$ для среднего времени диффузии $\tau^{(3)}$ в (3.30) при $k \leq 10^{-1}$ дается выражением

$$\tau_0^{(3)} = A_1^{(3)} v_1 \approx v_1 = \frac{b^2}{D^{(3)}} \frac{1}{x_1^2}. \quad (3.31)$$

Это, конечно, достаточно точная аппроксимация среднего времени для большинства практических целей при $k \leq 10^{-1}$.

Таблица 3.2

k	x_1	x_2	x_3	x_4
10^{-1}	0.603	5.02	8.60	12.13
$5 \cdot 10^{-2}$	0.406	4.74	8.14	11.48
$5 \cdot 10^{-3}$	0.123	4.52	7.77	10.96

Приближенные решения для x_n при $k \leq 10^{-1}$ получаются простым разложением левой части уравнения (3.29) в ряд Тейлора в окрестности соответствующего x . Первый корень x_1 получается из разложения около $x = 0$ в виде

$$x_1^2 \approx \frac{6k}{(1 - k)^2 (2 + k)}, \quad (3.32)$$

что для $k \leq 10^{-1}$ отвечает точному значению с погрешностью в несколько процентов. Для $k \ll 1$

$$x_1 \approx \sqrt{3k}. \quad (3.33)$$

В итоге имеем из (3.16), из (3.23) с учетом (3.25) и из (3.31) с учетом (3.33) перечисленные ниже зависимости.

$$a/b \leq 10^{-1} \quad a/b \ll 10^{-1}$$

Одномерный случай

$$\tau^{(1)} = \frac{b^2}{D^{(1)}} f^{(1)}\left(\frac{a}{b}\right) \approx \frac{b^2}{D^{(1)}} \frac{\left(1 - \frac{a}{b}\right)^2}{3} \approx \frac{b^2}{D^{(1)}} \frac{1}{3}.$$

Двумерный случай ¹⁾

$$\tau^{(2)} = \frac{b^2}{D^{(2)}} f^{(2)}\left(\frac{a}{b}\right) \approx \frac{b^2}{D^{(2)}} \frac{1}{y_1^2} \approx \frac{b^2}{D^{(2)}} \frac{1}{2} \ln \frac{b}{a}. \quad (3.34)$$

Трехмерный случай ²⁾

$$\tau^{(3)} = \frac{b^2}{D^{(3)}} f^{(3)}\left(\frac{a}{b}\right) \approx \frac{b^2}{D^{(3)}} \frac{1}{x_1^2} \approx \frac{b^2}{D^{(3)}} \frac{1}{3} \frac{b}{a}.$$

Заметим, что в общем виде средние времена диффузии $\tau^{(i)}$ при $i = 1, 2, 3$ можно выразить одной и той же формулой

$$\tau = \frac{b^2}{D} f(a/b). \quad (3.35)$$

Здесь b^2/D – диффузионное время частицы, проходящей расстояние b посредством диффузии с коэффициентом диффузии D . Функция $f(a/b)$ существенно зависит от размерности. Адам и Дельбрюк (1968) назвали эту функцию *коэффициентом прослеживания* (*tracking factor*); как мы увидим ниже, это очень важная функция. Они предположили, что переход от трехмерной к двумерной диффузии может быть решающим фактором в сокращении среднего времени диффузии, необходимого для захвата частицы (в данном случае молекулы) на малых двумерных порах сенсиллы самца тутового шелкопряда. В следующем разделе мы используем полученные результаты для изучения комбинированного двух- и трехмерного диффузионного процесса.

¹⁾ Адам и Дельбрюк (1968) пользовались десятичными логарифмами, в то время как мы всюду используем натуральные.

3.4. Сопряженные процессы трехмерной и поверхностной диффузии

Представим себе область, захватывающую частицы, в виде небольшого круглого диска радиуса a , расположенного в центре сферы радиуса b , как показано на рис. 3.2. Рассмотрим диффузию к этому двумерному диску в виде комбинированного процесса, состоящего из обычной трехмерной диффузии к диску с коэффициентом диффузии $D^{(3)}$ и двумерной поверхностной диффузии к нему, совершаемой частицами, которые в результате диффузии попали на экваториальную плоскость, содержащую диск, а затем диффундируют к нему с коэффициентом

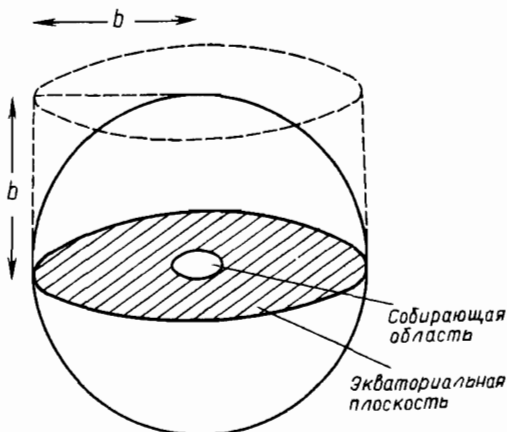


Рис. 3.2.

диффузии $D^{(2)}$, как показано на рис. 3.2. Мы хотим сравнить этот комбинированный процесс с чисто трехмерной диффузией к диску.

Математически эта ситуация описывается линейной задачей (3.4)–(3.6), которая может быть решена аналитически. Это связано, однако, с довольно громоздкими выкладками. Что нас действительно интересует, это в самом ли деле комбинированный трех- и двумерный процесс может заметно повлиять на среднее время диффузии и, в частности, сделать его меньшим, чем при чисто трехмерной диффузии. Поэтому мы рассмотрим более простую задачу, которая легко решается аналитически и дает оценку сверху для среднего времени диффузии при комбинированной трехмерной и поверхностной диффузии.

Рассмотрим верхний полушар на рис. 3.2 и заменим его круговым цилиндром радиуса b и длины b , основанием которого служит экваториальная плоскость, содержащая собирающую область (рис. 3.2). В этой модели боковая поверхность цилиндра и верхнее основание абсолютно

отражающие, т.е. поток через них равен нулю ($\underline{n} \cdot \nabla c = 0$). На дне цилиндра экваториальная плоскость идеально адсорбирующая ($c = 0$). Частицы, диффундирующие на экваториальную плоскость, затем диффундируют к малому собирающему диску в центре этой плоскости. В этой модели в момент времени $t = 0$ частицы равномерно распределены в цилиндре, и им нужно пройти большее расстояние, чтобы достигнуть экваториальной плоскости, чем при соответствующем распределении в полушаре, так что среднее время диффузии частиц к экваториальной плоскости будет больше, чем в случае полушара. При этом и больше частиц будет диффундировать к внешней части плоскости основания, чем для полушара. Оба эффекта приведут к большей продолжительности диффузии, так что среднее время диффузии для цилиндрической модели будет оценкой *сверху* для диффузии к диску.

Описанная цилиндрическая модель диффузии к плоскости основания — это просто одномерный случай, обсуждавшийся выше в разд. 3.3 (i) с $D^{(3)}$ вместо $D^{(1)}$ и с b вместо $b - a$. Поэтому из первого выражения (3.34) мы получим среднее время диффузии для цилиндра на рис. 3.2; обозначим его $\tau_{\text{цил}}^{(3)}$, где

$$\tau_{\text{цил}}^{(3)} = \frac{b^2}{3D^{(3)}}. \quad (3.36)$$

Эту величину можно сравнить с вычислениями для точной задачи с полушаром, т.е. со средним временем диффузии к основанию, которое, согласно Адаму и Дельбрюку (1968), есть

$$\tau_{\text{полуш}}^{(3)} = \frac{b^2}{5.4D^{(3)}}. \quad (3.37)$$

Таким образом, $\tau_{\text{цил}}^{(3)}$ для цилиндрической модели в 1.8 раза превышает истинное среднее время диффузии.

Рассмотрим теперь частицы на плоскости основания, диффундирующие с коэффициентом $D^{(2)}$ по направлению к малому собирающему диску радиуса a . На сенсилле мы ожидаем $D^{(2)} \ll D^{(3)}$, так что время диффузии $\tau^{(2)}$ на плоскости будет намного больше, чем время $\tau^{(3)}$. Таким образом, оценка *сверху* для среднего времени диффузии при комбинации трехмерного и поверхностного диффузионного процесса — это просто время поверхностной диффузии, которое, согласно (3.34), равно

$\tau_0^{(2)} = \frac{b^2}{D^{(2)}y_1^2}$. Поэтому отношение ρ средних времен трехмерной плюс поверхностной диффузии (обозначено $\tau^{(3,2)}$) и чисто трехмерной диффузии находится по формуле

$$\begin{aligned} \rho = \frac{\tau^{(3,2)}}{\tau^{(3)}} &= \frac{D^{(3)} f^{(2)}(a/b)}{D^{(2)} f^{(3)}(a/b)} \approx \frac{D^{(3)} x_1^2}{D^{(2)} y_1^2}, \quad k \leq 10^{-1}, \\ &\approx \frac{D^{(3)}}{D^{(2)}} \frac{3}{2} \frac{a}{b} \ln \frac{b}{a}, \quad k \ll 10^{-1}, \end{aligned} \quad (3.38)$$

где использованы формулы (3.34) для $f^{(2)}(a/b)$ и $f^{(3)}(a/b)$. Функция $\rho(D^{(3)}/D^{(2)}, a/b)$, определенная выражением (3.38), и представляет собой тот коэффициент, который показывает, насколько для частицы, удаленной на расстояние b от захватывающего центра диаметра a , изменяется время достижения мишени при наличии комбинированной трехмерной и поверхностной диффузии в области, примыкающей к мишени¹⁾. При $\rho = 1$ уравнение (3.38) дает критическое b/a (выраженное через $D^{(2)}/D^{(3)}$), выше которого комбинированные процессы приводят к снижению времени сбора частиц по сравнению с чисто трехмерной диффузией. Критическое значение b/a ($(b/a)_{кр}$) представляет собой решение уравнения

$$\frac{\ln(b/a)_{кр}}{(b/a)_{кр}} = \frac{2}{3} \frac{D^{(2)}}{D^{(3)}} \quad (3.39)$$

для $b/a \ll 10^{-1}$. Для больших значений b/a принцип, конечно, остается тем же, и уравнение в общем случае имеет вид

$$\frac{f^{(2)}((a/b)_{кр})}{f^{(3)}((a/b)_{кр})} = \frac{D^{(2)}}{D^{(3)}}, \quad (3.40)$$

где $f^{(2)}$ и $f^{(3)}$ — коэффициенты прослеживания в случаях двух и трех измерений.

Для обонятельных волосков ρ в действительности очень велико (порядка $O(10^3)$ или более, как мы увидим), и, следовательно, среднее время диффузии заметно возрастает. Для данной концентрации возрастает, конечно, и окончательное количество собранного материала. Как упоминалось выше и будет показано ниже, антенная система является столь эффективным коллектором, что это перекрывает недостатки ее геометрии, а именно большую длину волосков и относительно малое число пор, что приводит к значительной задержке диффузии бомбиколо к сенсорной клетке. Хотя ρ велико, этот недостаток скорее кажущийся, чем истинный, поскольку $\tau^{(2)}$ само по себе весьма мало — порядка 1 мс, а именно это время имеет решающее значение.

¹⁾ На самом деле здесь вычисления относятся к среднему времени, если расстояние $\leq b$; для расстояния, равного b , время достижения мишени равно

$$\frac{d(V\tau^{(3)})}{dV} = d\left(\frac{4}{3}\pi b^3 \cdot \frac{b^3}{3D^{(3)}a}\right)/d\left(\frac{4}{3}\pi b^3\right) = \frac{2}{3} \frac{b^3}{D^{(3)}a} = 2\tau^{(3)};$$

соответственно изменяются и остальные формулы. — Прим. ред.

3.5. Применение метода понижения размерности диффузии к рецепторам полового аттрактанта бабочки тутового шелкопряда

Как мы упоминали в вводном разд. 3.1, области захвата, т. е. поры, для каждой волосистой сенсиллы антенн бабочки-самца составляют лишь около $1/1000$ площади поверхности сенсиллы. При этом возникает важный вопрос: что происходит с молекулами бомбикола, которые диффундируют на сенсиллу, но не непосредственно к порам? Предположение о возможности того, что молекулы бомбикола могут достаточно прочно прикрепляться к сенсилле, чтобы оставаться на ней, и в то же время настолько свободно, чтобы могла иметь место поверхностная диффузия, усиливающая поток молекул к порам, было впервые высказано Локке (1965). Данные, изложенные в статье Шнайдера (1974), существенно подтверждают это предположение¹⁾. Интересно поэтому подсчитать число молекул, диффундирующих к сенсилле, и число молекул, участвующих в поверхностной диффузии. Это связано с оценкой эффективности антенн как молекулярных фильтров, что в свою очередь требует решения соответствующих уравнений конвективной диффузии, описывающих данную физическую ситуацию. Нам необходимо рассмотреть только стационарный случай, поскольку можно предположить, что концентрация бомбикола в потоке воздуха вдали от антенных фильтров постоянна. Путем такого анализа нам нужно найти поток (число молекул бомбикола в 1 с) к сенсилле.

Уравнение конвективной диффузии можно вывести аналогично тому, как это делалось в разд. 2.2. Если $c(\underline{r}, t)$ — концентрация, выраженная в соответствующих единицах, например в молекулах на 1 см^3 , то поток молекул $\underline{J}$ имеет диффузионную составляющую $\underline{J}_{\text{диф}} = -D \nabla c$, где D — коэффициент диффузии, и конвективную составляющую $\underline{J}_{\text{конв}} = c \underline{v}$, где $\underline{v}$ — скорость жидкости, которая также является функцией $\underline{r}$ и t . Тогда общий поток равен

$$\underline{J} = c \underline{v} - D \nabla c. \quad (3.41)$$

Рассмотрим теперь произвольный объем V , фиксированный в пространстве, ограниченный поверхностью S и полностью лежащий в той части пространства, где имеется концентрация c . Тогда $\int_S \underline{J} \cdot \underline{n} dS$ (где $\underline{n}$ — единичная внешняя нормаль к поверхности S) представляет собой общее число частиц, покидающих объем V в единицу времени. Эта величина в сумме со скоростью изменения числа частиц в рассматриваемом объеме дол-

¹⁾ Как упоминалось выше, есть еще возможность отражения, указанная Бокхом и др. (1965), которая здесь не моделируется и не анализируется.

жна, согласно закону сохранения массы, равняться нулю:

$$\int_V \frac{\partial c}{\partial t} dV + \int_S \underline{J} \cdot \underline{n} dS = 0;$$

это соотношение после применения формулы Остроградского принимает вид

$$\int_V \left(\frac{\partial c}{\partial t} + \nabla \cdot \underline{J} \right) dV = 0.$$

Поскольку оно справедливо для произвольного объема V , подынтегральная функция должна равняться нулю:

$$\frac{\partial c}{\partial t} + \nabla \cdot (c\underline{v} - D\nabla c) = 0. \quad (3.42)$$

здесь вместо $\underline{J}$ подставлено его выражение (3.41). Если жидкость, участвующая в конвекции, несжимаема, а воздух можно считать несжимаемым до скоростей порядка 200 м/с, то $\nabla \cdot \underline{v} = 0$ (см., например, учебник Л. Д. Ландау и Е. М. Лифшица (1954)). Если коэффициент диффузии можно считать постоянным, как в рассматриваемой нами ситуации, то (3.42) принимает вид

$$\frac{\partial c}{\partial t} + (\underline{v} \cdot \nabla) c = D \nabla^2 c, \quad (3.43)$$

что и представляет собой уравнение конвективной диффузии со скоростью конвекции $\underline{v}(\underline{r}, t)$. Значительная часть книги В. Г. Левича (1959) посвящена процессам конвективной диффузии.

Вернемся теперь к задаче расчета фильтрующей эффективности антенных рецепторов. Это требует изучения отложения частиц на поверхности сенсиллы в результате конвективной диффузии. Для этого рассмотрим единичный волосок сенсиллы в виде кругового цилиндра с осью, перпендикулярной стационарному потоку воздуха, скорость которого равна v_0 (например, в см/с), а бомбикол в потоке распределен равномерно с концентрацией c_0 (в молекулах на 1 см³). Требуемое уравнение для концентрации $c(\underline{r})$ — это стационарная форма уравнения (3.43), где $\underline{v}(\underline{r})$ — поле скоростей потока воздуха, обтекающего цилиндрическую сенсиллу и содержащего бомбикол. Конкретный вид $\underline{v}(\underline{r})$ зависит от числа Рейнольдса Re течения. Это безразмерное число Рейнольдса составляется следующим образом: $Re = v_0 \cdot 2a/\nu$, где $v_0 \hat{e}_x$ ($\hat{e}_x$ — единичный вектор положительного направления оси x) — скорость воздуха далеко вверх по течению перед цилиндрическим волокном, как на рис. 3.3, a — радиус волоска, а ν (в см²/с) — кинематическая вязкость воздуха при нормальных температуре и давлении. Число Рейнольдса является мерой отношения конвективных (инерционных) эффектов к вязким (подробнее см., например, у Л. Д. Ландау и Е. М. Лифшица (1954)).

В экспериментах Бокха и др. (1965), в которых определялся порог поведения самца тутового шелкопряда, использовалось значение $v_0 \approx 100$ см/с. При диаметре волоска сенсиллы $2a \approx 2 \cdot 10^{-4}$ см и кинематической вязкости воздуха $\nu = 0.15$ см²/с число Рейнольдса $Re \approx 0.13$, что с точки зрения гидродинамики считается малой величиной. Когда $Re < 1$, течение жидкости является ламинарным вязким течением Стокса, т. е. в нем доминируют вязкие эффекты. Довольно подробное введе-

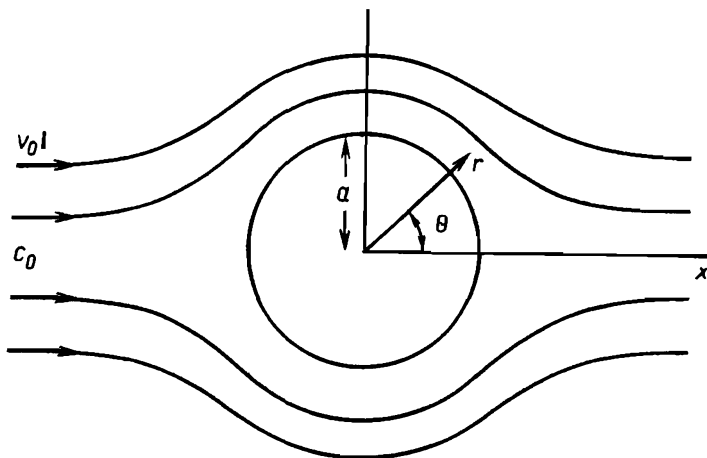


Рис. 3.3.

ние в гидромеханику малых чисел Рейнольдса содержится в книге, вышедшей под редакцией Розенхеда (1963)¹⁾. Для наших целей здесь нам необходимо поле скоростей $\underline{v}(\underline{r})$, соответствующее стационарному (стоксовому) обтеканию кругового цилиндра (рис. 3.3). Задача нахождения $\underline{v}(\underline{r})$ для всех $a \leq r \leq \infty$ нетривиальна в отличие от обтекания сферы. Это решение выражается следующим образом (см., например, главу Иллингворта по течениям при малых числах Рейнольдса в упомянутой выше книге Розенхеда (1963)):

$$\underline{v}(\underline{r}) = (v_r, v_\theta) = \left(\frac{1}{r} \frac{\partial \psi}{\partial \theta}, -\frac{\partial \psi}{\partial r} \right). \quad (3.44)$$

¹⁾ На русском языке см., например, учебник Н. Е. Кочина, И. А. Кибеля и Н. В. Розе (1963).—Прим. ред.

Здесь v_r, v_θ — составляющие скорости в полярных координатах r, θ на плоскости, а функция тока $\psi(r, \theta)$ имеет вид

$$\psi = \frac{v_0 a}{S} \left\{ \frac{r}{a} \left(\ln \frac{r}{a} - \frac{1}{2} \right) + \frac{a}{2r} \right\} \sin \theta + O(\text{Re}) \quad \text{для} \quad \frac{r}{a} = O(1), \quad (3.45)$$

$$\psi \sim v_0 r \sin \theta \quad \text{для} \quad \frac{r}{a} \gg 1, \quad (3.46)$$

где

$$\text{Re} = \frac{2av_0}{\nu}, \quad S = \frac{1}{2} - \gamma + \ln \frac{8}{\text{Re}}, \quad (3.47)$$

$$\gamma = 0.5772 \text{ (постоянная Эйлера).}$$

Решение в форме (3.45) справедливо вблизи цилиндрической поверхности сенсиллы и удовлетворяет условию прилипания $\underline{v} = 0$ при $r = a$, тогда как (3.46) описывает свободное течение, для которого $\underline{v} = v_0 \underline{i}$ (рис. 3.3). Решение в форме (3.45) неприменимо на большом удалении от обтекаемого тела¹⁾. Эта гидродинамическая задача представляет собой еще один пример более сложной ситуации с сингулярным возмущением.

Введем теперь безразмерные величины

$$c_1(\underline{r}_1) = \frac{c(\underline{r})}{c_0}, \quad \underline{r}_1 = \frac{\underline{r}}{a}, \quad \underline{v}_1 = \frac{\underline{v}}{v_0}, \quad (3.48)$$

$$\underline{\nabla}_1 = a \underline{\nabla}, \quad \text{Pe} = \frac{v_0 a}{D},$$

где c_0 и v_0 — соответственно невозмущенная концентрация в свободном потоке и скорость воздуха (рис. 3.3). Безразмерная комбинация Pe — это *число Пекле*; оно играет для процессов конвективной диффузии роль, сравнимую с числом Рейнольдса для вязкого течения. В переменных, введенных в (3.48), стационарная форма $\left(\frac{\partial c}{\partial t} \equiv 0 \right)$ уравнения (3.43) имеет вид

$$(\underline{v}_1 \cdot \underline{\nabla}_1) c_1 = \frac{1}{\text{Pe}} \nabla_1^2 c_1, \quad (3.49)$$

¹⁾ Цилиндрический (или скорее плоский) случай отличается от сферического (трехмерного), где течение Стокса, аналогичное (3.45), применимо при всех r , $a \leq r \leq \infty$.

где v_1 находится из (3.44)–(3.47). Граничные условия для (3.49) соответствуют предположению, что молекулы, диффундирующие на цилиндрический волосок, прикрепляются к нему:

$$\begin{aligned} c_1(r_1) &\rightarrow 1, & r_1 &\rightarrow \infty, \\ c_1(r_1) &= 0, & r_1 &= 1. \end{aligned} \quad (3.50)$$

Следующим шагом после определения $c_1(r_1)$ является оценка скорости адсорбции на поверхности цилиндра, т.е. нам требуется вычислить размерный поток F_L молекул на длине L цилиндра за 1 с:

$$F_L = aLD \int_0^{2\pi} \left(\frac{\partial c}{\partial r} \right)_{r=a} d\theta = Lc_0D \int_0^{2\pi} \left(\frac{\partial c_1}{\partial r_1} \right)_{r_1=1} d\theta. \quad (3.51)$$

Безразмерный поток F_1 на длине L цилиндра может быть определен в форме

$$F_1 = \frac{F_L}{2\pi a L c_0 v_0} = \frac{1}{2\pi \text{Pe}} \int_0^{2\pi} \left(\frac{\partial c_1}{\partial r_1} \right)_{r_1=1} d\theta. \quad (3.52)$$

В дальнейшем для удобства мы опускаем индекс 1 при обозначении безразмерных величин, однако следует помнить, что, если не указано противное, имеются в виду только безразмерные переменные.

Точное аналитическое решение уравнения (3.49) с $v(r)$ из (3.45)–(3.47) в безразмерной форме и граничными условиями (3.50) в какой-либо простой форме не найдено (и вряд ли может быть найдено), так что мы должны пытаться найти приближенное решение. Величина числа Пекле Pe в (3.49) определяет выбор используемого для этого метода. Число Пекле, приведенное в (3.48), является мерой отношения конвективного переноса к диффузионному. Когда $\text{Pe} \ll 1$, распределение концентрации обеспечивается прежде всего чистой диффузией. Когда $\text{Pe} \gg 1$, существенна конвекция. В этом случае задача, образованная уравнением (3.49) с граничными условиями (3.50), представляет собой еще один пример сингулярного возмущения, поскольку малый параметр $1/\text{Pe}$ является множителем у старшей производной.

На основании экспериментов Бокха и др. (1965) $v_0 \approx 100$ см/с и радиус волоска $a \approx 10^{-4}$ см. Трудность состоит в уточнении значения коэффициента диффузии D ; пока что его невозможно было измерить. Адам и Дельбрюк (1968) приняли значение $D = 2.5 \cdot 10^{-2}$ см²/с, проэкстраполировав¹⁾ его от известных значений для паров некоторых орга-

¹⁾ Для сравнения укажем, что коэффициент диффузии кислорода в воздухе равен $O(10^{-1})$ см²/с, в то время как в растворе гемоглобина в экспериментах, описанных в гл. 2, его величина составляет $O(10^{-5})$ см²/с.

нических соединений в воздухе на молекулярную массу бомбикола. Для этого значения D число Пекле $Pe = 0.4$; это означает, что диффузия вносит более существенный вклад, чем процесс конвекции, но последним нельзя пренебречь. С другой стороны, если $D = O(10^{-3})$ см²/с, то $Pe = O(10)$, что с точки зрения асимптотики может считаться большой величиной. Значение D в диапазоне от $O(10^{-2})$ до $O(10^{-3})$ является вполне реалистическим.

Уравнение (3.49) с различными $\underline{v}(\underline{r})$ изучалось в исследованиях по фильтрации аэрозолей. Здесь упор делается на определение числа частиц, которые могут быть отфильтрованы из потока воздуха с помощью системы волокон, обычно идеализируемых в виде круговых цилиндров. В большинстве практических задач волоконной фильтрации число Пекле очень велико, главным образом из-за малости коэффициента диффузии D для аэрозолей. Если оставить пока в стороне вопрос о величине числа Пекле, задачи фильтрации аэрозолей, очевидно, имеют отношение к рассматриваемой здесь ситуации, а именно к фильтрационным свойствам антенн. Можно указать две книги, посвященные аэрозолям, — монографию Н. А. Фукса (1964) и сборник обзорных статей под редакцией Дэвиса (1966). Эти вопросы обсуждаются также в упомянутой выше книге В. Г. Левича (1959).

Рассмотрим теперь отдельно случаи малого ($Pe < 1$) и большого ($Pe \gg 1$) чисел Пекле.

3.6. Собирательная эффективность изолированной сенсиллы: число Пекле $Pe < 1$

Если число Пекле очень мало, то $1/Pe \gg 1$, и можно предположить (как оказывается, ошибочно), что асимптотическая форма уравнения (3.49) соответствует чистой диффузии, т.е. конвективным переносом можно пренебречь, и уравнение принимает вид $\nabla^2 c = 0$. Однако с граничными условиями (3.50), т.е. $c(1) = 0$, $c(\infty) = 1$, эта задача не имеет решения. Таким образом, даже для очень малых чисел Пекле в стационарном случае конвективными членами нельзя пренебречь повсюду. Это задача сингулярного возмущения, относящаяся к важному классу задач, в которых малый параметр не является множителем при старшей производной; математические задачи для обыкновенных дифференциальных уравнений такого типа подробно обсуждаются в приложении 1, посвященном методам сингулярных возмущений. Этот особый класс задач конвективной диффузии достаточно подробно освещен в литературе по гидромеханике; здесь мы приведем модификацию метода, изложенного в книге под редакцией Розенхеда (1963).

Поскольку конвекцией нельзя пренебречь, сразу же возникает задача: как аппроксимировать конвективные члены $(\underline{v} \cdot \nabla)c$ в (3.49) с полем скоростей $\underline{v}$, заданным в (3.44)–(3.47)? На поверхности цилиндра ($r = 1$) $\underline{v} = 0$, в то время как $\underline{v} \rightarrow \underline{i}$ при $r \rightarrow \infty$. Если в качестве первого ша-

га мы заменим $\underline{u}$ на $\bar{v}\underline{i}$, где $\bar{v}$ — некоторое среднее значение скорости потока в рассматриваемом пространстве, т.е. $0 < \bar{v} < 1$, то мы как-то учтем влияние конвективного переноса. Это напоминает метод Озеена в теории течений вязкой жидкости (см. книгу под редакцией Розэнхеда (1963)). В действительности такая процедура равносильна тому, что поле скоростей считается состоящим только из возмущения однородного течения на бесконечности. Таким образом, конвективный член $(\underline{v} \cdot \underline{\nabla})c$ аппроксимируется членом вида $(\bar{v}\underline{i} \cdot \underline{\nabla})c$, и уравнение (3.49) приводится к виду

$$\bar{v} \frac{\partial c}{\partial x} = \frac{1}{Pe} \nabla^2 c, \quad (3.53)$$

где $\bar{v}$ — пока еще не определенная положительная постоянная, удовлетворяющая условиям $0 < \bar{v} < 1$. Решение уравнения (3.53) должно удовлетворять граничным условиям (3.50).

Введем новую зависимую переменную $\varphi(\underline{r})$ с помощью замены

$$c(\underline{r}) = 1 - e^{\lambda x} \varphi(\underline{r}), \quad \lambda = \frac{1}{2} Pe \bar{v}, \quad (3.54)$$

в результате чего уравнение (3.53) запишется в виде

$$\nabla^2 \varphi = \lambda^2 \varphi. \quad (3.55)$$

Решения уравнения (3.53) и, следовательно, (3.55) должны быть симметричны относительно линии $y = 0$, т.е. симметричны по θ . Тогда после разделения переменных имеем

$$\varphi(r, \theta) = \sum_{n=1}^{\infty} B_n K_n(\lambda r) \cos n\theta, \quad (3.56)$$

где $K_n(\lambda r)$ — модифицированные функции Бесселя второго рода, а B_n — неопределенные константы. Решения (3.56) уравнения (3.55) не содержат модифицированных функций Бесселя I_n , поскольку они неограниченны при $r \rightarrow \infty$.

Граничные условия (3.50) требуют, чтобы $c \rightarrow 1$ при $r \rightarrow \infty$. При $r \rightarrow \infty$ асимптотическая форма функций Бесселя такова (см., например, справочник Абрамовица и Стиган (1965)), что

$$K_n(\lambda r) \sim \left(\frac{\pi}{2\lambda r} \right)^{1/2} e^{-\lambda r}, \quad r \rightarrow \infty;$$

поэтому в (3.54)

$$e^{\lambda x} K_n(\lambda r) \sim \left(\frac{\pi}{2\lambda r} \right)^{1/2} e^{\lambda r(\cos \theta - 1)} \rightarrow 0 \quad \text{при } r \rightarrow \infty. \quad (3.57)$$

Рассмотрим теперь граничное условие $c = 0$ при $r = 1$. Поскольку мы рассматриваем случай $Pe < 1$, то $\lambda = (1/2) Pe \bar{v} < 0.5$, причем выше мы приняли оценку $Pe = 0.4$, т.е. максимальное значение λ составляет 0.2, так как $0 < \bar{v} < 1$. Если мы теперь воспользуемся разложениями $K_n(\lambda r)$ для малых λr (см. руководства Абрамовица и Стиган (1965) или Ватсона (1952)), то получим

$$\left. \begin{aligned} K_0(\lambda r) &= -\left(\ln \frac{\lambda r}{2} + \gamma\right) \left[1 + O\left(\left(\frac{\lambda r}{2}\right)^2\right)\right], \\ K_n(\lambda r) &= O\left(\left(\frac{\lambda r}{2}\right)^{-n}\right), \end{aligned} \right\} \lambda r \text{ малó,} \quad (3.58)$$

где γ — постоянная Эйлера, приведенная в разд. 3.3. Видно, что при $r \rightarrow 1$ функции $K_n(\lambda)$ с ростом n становятся все более сингулярными, т.е. неограниченными при стремлении λ к нулю. Наименее сингулярный член в (3.56) — это $B_0 K_0(\lambda r)$. Поэтому положим $B_{n \geq 1} = 0$, а B_0 выберем таким, чтобы (3.54) с учетом (3.58) удовлетворяло условию $c(1, \theta) = 0$ как можно точнее. При $B_{n \geq 1} = 0$ в (3.56) решение $c(\underline{r})$ уравнения (3.54) имеет вид

$$c(\underline{r}) = 1 - e^{\lambda r \cos \theta} B_0 K_0(\lambda r),$$

откуда следует, согласно (3.58), что при $r = 1$

$$\begin{aligned} c(1, \theta) &= 1 - e^{\lambda \cos \theta} B_0 K_0(\lambda) = \\ &= 1 + B_0 \left(\ln \frac{\lambda}{2} + \gamma\right) + O\left(B_0 \lambda \left|\ln \frac{\lambda}{2} + \gamma\right|\right), \quad \lambda \text{ малó}^{1)}. \end{aligned}$$

Таким образом, если мы выберем $B_0 = -\left[\ln \frac{\lambda}{2} + \gamma\right]^{-1}$, то получим $c(1, \theta) = 0$ с ошибкой порядка $O(\lambda^2)$ для малых λ ; при этом мы рассматриваем случай $\lambda \leq 0.2^2)$. Тогда (3.54) превращается в приближенное решение

$$c(\underline{r}) \approx 1 - \frac{e^{\lambda r \cos \theta} K_0(\lambda r)}{\left[\ln \frac{2}{\lambda} - \gamma\right]}, \quad \lambda \left(= \frac{1}{2} Pe \bar{v}\right) \text{ малó.} \quad (3.59)$$

Поток частиц на длину L цилиндра для малых λ есть, согласно (3.52) и (3.59),

¹⁾ В оригинале было $O(\lambda^2)$ — автор не учел, что $e^{\lambda \cos \theta} = 1 + \lambda \cos \theta + \dots$, и членом $\lambda \cos \theta \cdot B_0 K_0(\lambda)$ нельзя пренебречь. — Прим. ред.

²⁾ При θ , близких к 90° , точность повышается и становится порядка $O((\lambda/2)^2)$. — Прим. ред.

$$\begin{aligned}
F &= \frac{1}{2\pi Pe} \int_0^{2\pi} \left(\frac{\partial c}{\partial r} \right)_{r=1} d\theta = \\
&= \frac{1}{2\pi Pe} \int_0^{2\pi} \frac{\lambda e^{\lambda \cos \theta}}{\left[\ln \frac{2}{\lambda} - \gamma \right]} \{K_1(\lambda) - \cos \theta K_0(\lambda)\} d\theta = \\
&= \frac{1}{Pe} \frac{1}{\left[\ln \frac{2}{\lambda} - \gamma \right]} \{1 + O(\lambda \ln \lambda)^{11})\}, \quad \lambda \text{ мало} \\
&\sim \frac{1}{Pe} \frac{1}{\left[\ln \frac{4}{Pe \bar{v}} - \gamma \right]}, \quad Pe < 1,
\end{aligned} \tag{3.60}$$

в силу малости величины $\lambda = (1/2) Pe \bar{v}$, а также известных соотношений

$$\frac{d}{d\lambda} K_0(\lambda) = -K_1(\lambda), \quad \lambda K_0(\lambda) \sim -\lambda \ln \lambda, \quad \lambda K_1(\lambda) \sim 1 \text{ при } \lambda \rightarrow 0.$$

Если $v_0 \rightarrow 0$, то $Pe \rightarrow 0$ и поток F в (3.60) имеет особенность вида $O((Pe |\ln Pe \bar{v}|)^{-1})$. Это сингулярное поведение отражает тот факт, что в случае цилиндра, как и любой конечной двумерной области, уравнение Лапласа с граничными условиями (3.50) не имеет решения.

Размерный поток F_L (т.е. число молекул за единицу времени на длину L волоска)—это, согласно (3.52), с учетом (3.60)

$$F_L = \frac{2\pi a L c_0 v_0}{Pe \left[\ln \frac{4}{Pe \bar{v}} - \gamma \right]} = \frac{2\pi L c_0 D}{\left[\ln \frac{4}{Pe \bar{v}} - \gamma \right]}, \tag{3.61}$$

где $\gamma = 0.5772$ —постоянная Эйлера, $0 < \bar{v} < 1$ и $Pe = v_0 a/D$. Поток в (3.61) не очень чувствителен к выбору осредненной скорости $\bar{v}$ ¹¹⁾. Если мы выберем $\bar{v} = 1, 0.5$ и 0.25 , то $F_L/2Lc_0D$ при $Pe = 0.4$ равняется соответственно 0.58, 0.41 и 0.32. Существует систематическая процедура, разработанная Марри (1967) для получения конкретного значе-

¹¹⁾ Более точная оценка показывает, что этот член в действительности $\sim \lambda^2 \ln(\lambda/2)$.—Прим. ред.

¹⁾ Если только не взять $\bar{v}$ слишком близким к нулю или $\ln(4/Pe \bar{v})$ близким к γ ; впрочем, последнее невозможно, поскольку при $0 < Pe < 1$ и $0 < \bar{v} < 1$ будет $\ln(4/Pe \bar{v}) - \gamma > m4 - 0.5772 \approx 0.81 > 0$.

ния осредненной скорости $\bar{v}$, но для наших целей требуется лишь порядок величины, поэтому достаточно взять любое значение, не очень близкое к нулю.

3.7. Собирательная эффективность изолированной сенсиллы: число Пекле $Pe \gg 1$

В этой ситуации конвективный перенос молекул более существен, чем чисто диффузионный, но последний, как мы увидим, совершенно необходим. Здесь уравнение (3.49) имеет малый параметр $1/Pe \ll 1$ при старшей производной, и с граничными условиями (3.50) задача вновь, как мы увидим, является задачей сингулярного возмущения. Для получения количественных результатов из последующего анализа число Пекле может быть не слишком большим, хотя приближения первого порядка, как мы покажем, имеют ошибку $O((Pe)^{-1/3})$. Во всяком случае, удовлетворительные качественные результаты получаются для $Pe \geq 10$.

Здесь удобно ввести малый параметр $\varepsilon = 1/(Pe)^{1/3}$ и привести математическую задачу к виду

$$(\mathbf{v} \cdot \nabla)c = \varepsilon^3 \nabla^2 c, \quad \varepsilon^3 = \frac{1}{Pe} = \frac{D}{v_0 a} \ll 1, \quad (3.62)$$

$$c(r) \rightarrow 1, \quad r \rightarrow \infty; \quad c(r) = 0, \quad r = 1.$$

Сингулярный характер возмущения в (3.62) при $\varepsilon \rightarrow 0$ очевиден, если положить $\varepsilon = 0$, после чего уравнение сводится к виду $(\mathbf{v} \cdot \nabla)c = 0$, откуда получим

$$c(r) = \text{const} \quad (3.63)$$

в качестве единственного разумного решения. Оно может удовлетворять условию $c = 1$ при $r \rightarrow \infty$, но не может одновременно удовлетворять условию $c = 0$ при $r = 1$. Этого следовало ожидать, поскольку пренебрежение членами с ε в (3.62) понижает порядок уравнения на единицу. Решение $c = 1$ или (3.63) играет здесь роль подходящего внешнего решения. (См. приложение 1, где обсуждается на примерах этот тип задач сингулярного возмущения.)

Класс уравнений с частными производными вида (3.62) с $\varepsilon \ll 1$ широко изучался в связи с пограничными течениями при больших числах Рейнольдса; см., например, книги Голдстейна (1960) или под редакцией Розенхеда (1963).

Мы вновь приходим к уже знакомым рассуждениям для этого типа задач сингулярного возмущения. Поскольку решение (3.63), а именно $c \equiv 1$, не может удовлетворять граничному условию на поверхности цилиндра $r = 1$, то правой частью (3.62), т.е. $\varepsilon^3 \nabla^2 c$, нельзя пренебречь вблизи цилиндрической поверхности, поэтому необходимо исследовать

уравнение в непосредственной близости к $r = 1$. Вблизи цилиндра, где $c \rightarrow 0$ при $r \rightarrow 1$, должна быть тонкая сингулярная область (в данном случае *диффузионный слой*), в которой $c(r)$ изменяется достаточно быстро, чтобы $\varepsilon^3 \nabla^2 c$ было сравнимым с конвективным вкладом $(\mathbf{v} \cdot \nabla)c$. Диффузионный слой позволяет сшить решение, справедливое вблизи $r = 1$, с внешним решением $c = 1$. Заметим, что в этой двумерной ситуации диффузионные члены не могут в диффузионном слое настолько доминировать, чтобы можно было пренебречь конвективными членами, поскольку в противном случае мы имели бы уравнение $\nabla^2 c = 0$ с граничными условиями $c = 0$ при $r = 1$ и условием срачивания $c \rightarrow 1$, когда растянутая переменная r стремится к бесконечности; эта задача, как упоминалось в начале разд. 3.6, не имеет решения. Таким образом, в сингулярном (диффузионном) слое должно быть равновесие между диффузией и конвекцией.

В плоских полярных координатах r, θ (рис. 3.3) уравнение (3.62) приобретает вид

$$v_r \frac{\partial c}{\partial r} + \frac{v_\theta}{r} \frac{\partial c}{\partial \theta} = \varepsilon^3 \left(\frac{\partial^2 c}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial c}{\partial r} + \frac{1}{r^2} \frac{\partial^2 c}{\partial \theta^2} \right), \quad (3.64)$$

где компоненты скорости жидкости v_r, v_θ в направлениях r, θ соответственно даны в (3.44), поскольку число Рейнольдса нашей задачи мало ($Re < 1$). Для внутреннего (сингулярного или погранслоного) решения вблизи цилиндра мы должны растянуть переменную r в окрестности цилиндра, чтобы исследовать этот тонкий слой. Для этого произведем замену переменной

$$\xi = \frac{r - 1}{\varepsilon^\alpha}, \quad \alpha > 0 \quad (\varepsilon \ll 1), \quad (3.65)$$

где α следует определить таким образом, чтобы правая часть (3.64) вносила вклад в член (или члены) в первом приближении такого же порядка, как наибольший член в левой части уравнения.

Поскольку в сингулярной (внутренней) области $r = O(1)$, то соответствующее поле скоростей $\underline{v}$ получается из (3.44), (3.45) после приведения к безразмерному виду с помощью (3.48), причем нижний индекс 1 опускается:

$$\begin{aligned} v_r &= \frac{1}{S} \left\{ \ln r - \frac{1}{2} + \frac{1}{2r^2} \right\} \cos \theta, \\ v_\theta &= \frac{1}{S} \left\{ \frac{1}{2r^2} - \ln r - \frac{1}{2} \right\} \sin \theta, \\ S &= \frac{1}{2} - \gamma + \ln \frac{8}{Re}. \end{aligned} \quad (3.66)$$

С учетом преобразования (3.65) это дает

$$v_r = \frac{1}{S} \{ \varepsilon^{2\alpha} \xi^2 + O(\varepsilon^{3\alpha} \xi^3) \} \cos \theta, \quad (3.67)$$

$$\frac{1}{r} v_\theta = \frac{1}{S} \{ -2\varepsilon^\alpha \xi + O(\varepsilon^{2\alpha} \xi^2) \} \sin \theta.$$

Так как $\partial/\partial r = \varepsilon^{-\alpha} \partial/\partial \xi$, то для функции $c(\xi, \theta)$ из (3.64) с помощью (3.65), (3.67) получаем следующее дифференциальное уравнение в сингулярной области вблизи цилиндра для $\varepsilon \ll 1$:

$$\varepsilon^\alpha \frac{1}{S} \left[\xi^2 \cos \theta \frac{\partial c}{\partial \xi} - 2\xi \sin \theta \frac{\partial c}{\partial \theta} \right] + O(\varepsilon^{2\alpha}) = \varepsilon^{3-2\alpha} \frac{\partial^2 c}{\partial \xi^2} + O(\varepsilon^{3-\alpha}). \quad (3.68)$$

Чтобы доминирующий член в правой части (3.68), а именно $O(\varepsilon^{3-2\alpha})$, был при $\varepsilon \rightarrow 0$ того же порядка, что и доминирующий вклад левой части, степени ε должны быть одинаковыми, т.е. $\varepsilon^\alpha = \varepsilon^{3-2\alpha}$, откуда следует $\alpha = 1$, и, следовательно, преобразование (3.65) окончательно определено. При $\alpha = 1$ доминирующие члены одного порядка в (3.64) образуют следующее уравнение, полученное из (3.68) и (3.65) при $\alpha = 1$:

$$\frac{1}{S} \left[\xi^2 \cos \theta \frac{\partial c}{\partial \xi} - 2\xi \sin \theta \frac{\partial c}{\partial \theta} \right] = \frac{\partial^2 c}{\partial \xi^2}, \quad (3.69)$$

$$\xi = \frac{r-1}{\varepsilon}.$$

Фактически мы использовали в (3.69) для поля скоростей $\underline{v}$ приближенную безразмерную функцию тока $\psi_1 = \psi/v_0 a$ из (3.45), проделав преобразование $\xi = (r-1)/\varepsilon$ и сохранив только основной член (вновь для удобства опущен нижний индекс 1); эта функция имеет вид

$$\psi = \frac{1}{S} \varepsilon^2 \xi^2 \sin \theta + O(\varepsilon^3). \quad (3.70)$$

Отсюда нетрудно найти компоненты скорости

$$v_r = \frac{1}{r} \frac{\partial \psi}{\partial \theta} \sim \frac{\partial \psi}{\partial \theta} = \frac{\varepsilon^2 \xi^2}{S} \cos \theta + O(\varepsilon^3), \quad (3.71)$$

$$v_\theta = -\frac{\partial \psi}{\partial r} = -\frac{1}{\varepsilon} \frac{\partial \psi}{\partial \xi} = -\frac{2}{S} \varepsilon \xi \sin \theta + O(\varepsilon^2).$$

Видно, что ошибка в (3.69) по сравнению с (3.64) порядка $O(\varepsilon)$ для r ,

близких к $r = 1$. Условия для $c(\xi, \theta)$ состоят в том, что это решение должно сращиваться с внешним решением $c = 1$ при $\xi \rightarrow \infty$ и удовлетворять граничному условию $c = 0$ при $\xi = 0$ (т.е. $r = 1$); тем самым для (3.69) имеем

$$c(\infty, \theta) = 1, \quad c(0, \theta) = 0. \quad (3.72)$$

Задача (3.69), (3.72) исследована в работе Г. Л. Натансона (1957). Приведенный ниже анализ, достаточно стандартный в гидромеханике, следует в основном этой работе.

Для решения уравнения (3.69) удобно воспользоваться независимыми переменными ¹⁾ θ и $\Psi = \psi/\varepsilon^2$ вместо θ и ξ , где ψ как функция ξ и θ приведена в (3.70), т.е.

$$\xi, \theta \rightarrow \Psi, \theta, \quad (3.73)$$

$$\Psi = \frac{1}{S} \xi^2 \sin \theta, \quad \theta = \theta$$

(для простоты можно считать, что это преобразование применяется только в положительном квадранте).

Для этого преобразования

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial \xi} &= \frac{\partial \Psi}{\partial \xi} \frac{\partial}{\partial \Psi} = \frac{1}{S} 2\xi \sin \theta \frac{\partial}{\partial \Psi} = \frac{2}{S^{1/2}} \Psi^{1/2} \sin \theta \frac{\partial}{\partial \Psi}, \\ \frac{\partial}{\partial \theta} &= \frac{\partial \Psi}{\partial \theta} \frac{\partial}{\partial \Psi} + \frac{\partial}{\partial \theta} = \frac{1}{S} \xi^2 \cos \theta \frac{\partial}{\partial \Psi} + \frac{\partial}{\partial \theta} = \Psi \operatorname{ctg} \theta \frac{\partial}{\partial \Psi} + \frac{\partial}{\partial \theta}, \\ \frac{\partial^2}{\partial \xi^2} &= \frac{4}{S} \sin \theta \Psi^{1/2} \frac{\partial}{\partial \Psi} \left(\Psi^{1/2} \frac{\partial}{\partial \Psi} \right), \end{aligned} \quad (3.74)$$

и уравнение (3.69) принимает вид

$$-\frac{S^{1/2}}{2 \sin^{1/2} \theta} \frac{\partial c}{\partial \theta} = \frac{\partial}{\partial \Psi} \left(\Psi^{1/2} \frac{\partial c}{\partial \Psi} \right). \quad (3.75)$$

Если ввести теперь новую независимую переменную

$$\varphi = \frac{2}{S^{1/2}} \int_0^{\pi - \theta} \sin^{1/2} \theta' d\theta', \quad (3.76)$$

¹⁾ В теории движения вязкой жидкости к решению уравнения (3.64) применяется эквивалентное этому преобразование Мизеса, при котором функция тока ψ принимается за одну из независимых переменных; см., например, Розенхед (1963).

то (3.75) примет еще более простую форму:

$$\frac{\partial c}{\partial \varphi} = \frac{\partial}{\partial \Psi} \left(\Psi^{1/2} \frac{\partial c}{\partial \Psi} \right), \quad (3.77)$$

представляющую собой уравнение «диффузии», в котором эффективный «коэффициент диффузии» является функцией одной из независимых переменных.

Граничные условия для $c(\Psi, \theta)$ в (3.77) получаются из (3.72), (3.73):

$$c \rightarrow 1 \text{ при } \Psi \rightarrow \infty; \quad c = 0 \text{ при } \Psi = 0. \quad (3.78)$$

Форма уравнения (3.77) и граничных условий (3.78) подсказывает, что можно попытаться найти автомодельное решение вида

$$c(\Psi, \varphi) = u(\eta), \quad \eta = \Psi^a / \varphi^b, \quad (3.79)$$

где a и b должны быть определены из требования, что подстановка (3.79) в (3.77) приведет к обыкновенному дифференциальному уравнению для $u(\eta)$. В результате мы находим, что $b = 1/3$, $a = 1/2$, и уравнение для $u(\eta)$ есть

$$-\frac{4}{3} \eta^2 \frac{du}{d\eta} = \frac{d^2 u}{d\eta^2}, \quad \eta = \Psi^{1/2} / \varphi^{1/3}. \quad (3.80)$$

Граничные условия для u определяются из (3.78) в виде

$$u(\infty) = 1, \quad u(0) = 0. \quad (3.81)$$

Краткое общее описание того, как выяснить, существуют ли автомодельные решения, дано в разд. А3.3 приложения 3.

Интегрируя (3.80), получаем решение

$$u(\eta) = A \int_0^\eta e^{-4\sigma^{3/9}} d\sigma,$$

удовлетворяющее второму условию в (3.81). Чтобы удовлетворялось первое условие, постоянную A нужно найти из соотношения

$$1 = A \int_0^\infty e^{-4\sigma^{3/9}} d\sigma = A \frac{\Gamma(1/3)}{3^{1/3} \cdot 4^{1/3}},$$

где Γ — это гамма-функция¹⁾. Таким образом, определены постоянная

$$A = \frac{\sqrt[3]{12}}{\Gamma(1/3)} \approx 0.87$$

¹⁾ См., например, Абрамовиц и Стиган (1965).

и тем самым решение $u(\eta)$. С помощью преобразований (3.76) и (3.73) выписываем решение уравнения (3.69) с граничными условиями (3.72):

$$c(\xi, \theta) = \frac{(12)^{1/3}}{\Gamma(1/3)} \int_0^{\Psi^{1/2}/\Phi^{1/3}} e^{-4\sigma^3/9} d\sigma, \quad (3.82)$$

$$\Psi = \frac{1}{S} \xi^2 \sin \theta, \quad \Phi = \frac{2}{S^{1/2}} \int_0^{\pi-\theta} \sin^{1/2} \theta' d\theta'.$$

Размерный поток молекул, диффундирующих на длину L волоска за единицу времени, дается теперь формулой (3.51) в виде

$$F_L = aLD \int_0^{2\pi} \left(\frac{\partial c}{\partial r} \right)_{r=a} d\theta = 2aLD \int_0^{\pi} \left(\frac{\partial c}{\partial r} \right)_{r=a} d\theta, \quad (3.83)$$

где c и r — размерные величины. В безразмерной форме

$$F = \frac{F_L}{2\pi a L c_0 v_0} = \frac{1}{\pi Pe} \int_0^{\pi} \left(\frac{\partial c}{\partial r} \right)_{r=1} d\theta, \quad (3.84)$$

где c и r безразмерны (т.е. они фактически равны $c_1 = c/c_0$, $r_1 = r/a$, но нижние индексы опущены, как это делалось повсюду в разд. 3.6 и 3.7). В (3.84) $(\partial c / \partial r)_{r=1}$ зависит от θ , и, следовательно, мы должны произвести интегрирование по цилиндрической поверхности; при малых числах Пекле этого не требовалось и F получалось немедленно в виде (3.60).

Из (3.82) находим

$$\left(\frac{\partial c}{\partial r} \right)_{r=1} = \frac{1}{\varepsilon} \left(\frac{\partial c}{\partial \xi} \right)_{\xi=0} = \frac{1}{\varepsilon} \frac{6^{1/3}}{\Gamma(1/3) S^{1/3}} \frac{\sin^{1/2} \theta}{\left[\int_0^{\pi-\theta} \sin^{1/2} \theta' d\theta' \right]^{1/3}}. \quad (3.85)$$

Для (3.84) нам необходимо вычислить интеграл

$$\begin{aligned} I &= \int_0^{\pi} \sin^{1/2} \theta \left[\int_0^{\pi-\theta} \sin^{1/2} \theta' d\theta' \right]^{-1/3} d\theta = - \int_0^{\pi} \frac{3}{2} \frac{d}{d\theta} \left[\int_0^{\pi-\theta} \sin^{1/2} \theta' d\theta' \right]^{2/3} d\theta = \\ &= \frac{3}{2} \left[\int_0^{\pi} \sin^{1/2} \theta d\theta \right]^{2/3} = \frac{3}{2^{1/3}} \left[\int_0^{\pi/2} \sin^{1/2} \theta d\theta \right]^{2/3} = \frac{3}{2^{1/3}} \left[\frac{\sqrt{\pi}}{2} \frac{\Gamma(3/4)}{\Gamma(5/4)} \right]^{2/3} \approx 2.69. \end{aligned} \quad (3.86)$$

Тогда из (3.84)–(3.86) для $\varepsilon = (\text{Re})^{-1/3}$ находим из (3.62) безразмерный поток

$$F = \frac{6^{1/3} I}{\pi \text{Re} \varepsilon \Gamma(1/3) S^{1/3}} = \frac{0.581}{(\text{Re})^{2/3} S^{1/3}}, \quad (3.87)$$

где S выражено в (3.66) через число Рейнольдса. Размерный поток молекул за единицу времени на длину L волоска, согласно (3.87) и (3.84), есть

$$F_L = \frac{2\pi L c_0 v_0 \cdot 0.581}{\left(\frac{v_0 a}{D}\right)^{2/3} \left(\frac{1}{2} - \gamma + \ln \frac{8}{\text{Re}}\right)^{1/3}} = \frac{2\pi L c_0 (v_0 a)^{1/3} D^{2/3} \cdot 0.581}{\left(\frac{1}{2} - \gamma + \ln \frac{8}{\text{Re}}\right)^{1/3}}. \quad (3.88)$$

В книге Н. А. Фукса (1964) и обзорной статье Пича (1966) обсуждается общая теория фильтрации аэрозолей; предыдущий и последующий разделы отражают только часть диффузионного аспекта этой теории.

3.8. Применение к антениному фильтру и экспериментам по порогу обонятельного восприятия бомбикола

Число молекул в 1 с, диффундирующих на каждую сенсиллу длиной L и радиусом a , выражается соответственно формулами (3.60) для чисел Пекле $\text{Pe} < 1$ и (3.87) для чисел Пекле $\text{Pe} > 10$ (например) или в размерной форме соответственно формулами (3.61) и (3.88). Эти значения получены в предположении, что молекулы представляют собой точечные массы, а волосок перпендикулярен направлению потока. Однако молекулы обладают хоть и очень малыми, но конечными размерами, и включение этого факта в анализ несколько повышает собирательную эффективность волоска. Кроме того, случайная ориентация сенсиллы на ветви антенны означает, что волоски не перпендикулярны потоку. Однако диффузионный поток на длину L кругового цилиндра радиуса a с осью, параллельной однородному потоку, имеет тот же порядок, что и для волоска, перпендикулярного потоку. Таким образом, в качестве первого приближения для количественных оценок мы можем считать все сенсиллы перпендикулярными потоку.

Намного более существенное влияние на фильтрующую эффективность единичного волоска оказывают соседние сенсиллы. Влияние соседних волосков носит простой качественный характер: они понижают скорость жидкости между ними (одновременно повышая сопротивление течению), и, следовательно, молекулам требуется большее время для диффузии на сенсиллы. Н. А. Фукс и И. Б. Стечкина (1963) рассмотрели эту задачу, используя фактически анализ такого же типа, как и выше, но с приближенным полем течения, соответствующим потоку сквозь случайно расположенную систему параллельных круговых цилиндров

с малой плотностью упаковки. Здесь плотность упаковки — это доля единичной площади, занятая поперечным сечением цилиндров, находящихся в этой площади. Можно использовать и такую альтернативную, достаточно распространенную характеристику, как пористость ε , которая легче поддается измерению. Тогда $1 - \varepsilon$ определяется как доля единичного объема, занятая волосками. Н. А. Фукс и И. Б. Стечкина (1963) приводят вместо выражения, эквивалентного (3.87), соотношение

$$F = \frac{0.581}{\text{Re}^{2/3} \left[-\frac{1}{2} \ln(1 - \varepsilon) - 0.5 \right]^{1/3}}, \quad (3.89)$$

справедливое для $\text{Re} \geq 10$ и $\varepsilon \geq 0.65$. (Заметим, что число Рейнольдса здесь не фигурирует; подразумевается, однако, что оно меньше единицы.) Отсюда мы видим, например, что для пористости 0.83 собирательная эффективность отдельного волоска в системе волосков, согласно (3.89), приблизительно в два раза превышает собирательную эффективность изолированного волоска, вычисленную на основании (3.87) с числом Рейнольдса, равным 0.13 (как предполагалось в разд. 3.5). Таким образом, эффективность единичной сенсиллы, описываемая формулами (3.60) и (3.87), должна быть модифицирована с учетом влияния соседних волосков. Сделать это с достаточной точностью, однако, не так легко, так как мы не знаем пористости в окрестности ветвей антенны.

Общая площадь волосков составляет около 18% общей площади антенны (Шнайдер (1974)). Однако на каждой ветви антенны сенсиллы расположены с интервалом лишь в несколько диаметров волоска. Таким образом, пористость сенсилл на ветвях существенно меньше, чем можно было бы судить только по тому факту, что волоски занимают около 18% площади поверхности проекции антенны. Как указывалось выше, при пористости 0.83 эффективность при больших числах Пекле (например, больших чем 10) почти удваивается, так что имеет смысл предположить, что при той пористости, которая должна иметь место для сенсилл на антенне, например порядка 0.7, коэффициент увеличения эффективности, вызванный пористостью, может достигать 3–4; возможно, что это предположение даже слишком осторожное.

Рассмотрим теперь ширину полосы воздуха, очищенную от молекул единичным волоском, по сравнению с шириной такой полосы в свободном потоке, равной диаметру волоска $2a$, т.е. сравним F_L в (3.61) или (3.88) с $v_0 c_0 2aL$. Отношение этих величин является, по определению, эффективностью Γ волоска как фильтра. В точности такой же форме это понятие было использовано Кейслингом (1971) и названо им коэффициентом адсорбции. Эти отношения $\Gamma = F_L / 2aL v_0 c_0$ для (3.61) и (3.88)

соответственно суть

$$\Gamma = \frac{\pi}{\text{Pe} \left[\ln \frac{4}{\bar{v}\text{Pe}} - \gamma \right]}, \quad \text{Pe} < 1, \quad (3.90)$$

и

$$\Gamma = \frac{0.581\pi}{\text{Pe}^{2/3} \left[\frac{1}{2} - \gamma + \ln \frac{8}{\text{Re}} \right]^{1/3}}, \quad \text{Pe} \gg 1. \quad (3.91)$$

Для $\text{Pe} = 0.4$ (как в разд. 3.5) из (3.90) следует

$$\Gamma \approx 4.6 \text{ при } \bar{v} = 1; \quad \Gamma \approx 2.5 \text{ при } \bar{v} = 1/4,$$

в то время как для $\text{Re} = 0.13$ (как в разд. 3.5) $1/2 - \gamma + \ln(8/\text{Re}) = 4.04$, и из (3.91) следует

$$\Gamma \approx 1.15/\text{Pe}^{2/3} \approx 0.25 \text{ для } \text{Pe} = 10.$$

В случае $\text{Pe} < 1$ собирательная эффективность, измеряемая значением Γ из формулы (3.90), показывает, что от молекул очищена площадь, в 2.5–4.5 раза превышающая площадь, ограниченную контуром волоска. В этом случае влияние соседних волосков заключается в том, что антенна в целом более или менее эффективно очищает всю площадь, ограниченную ее контуром. С другой стороны, в случае $\text{Pe} \gg 1$ собирательная эффективность индивидуального волоска как фильтра меньше: он очищает только около $1/4$ площади профиля волоска. Однако в этой ситуации соседние сенсиллы играют важную роль в повышении фильтрующей способности индивидуальной сенсиллы с коэффициентом порядка 3–4, что было обоснованно предположено выше для плотности упаковки или пористости, реальной для антенн. Таким образом, и в этом случае можно считать, что антенна очищает воздух на почти всей площади своего профиля. Тем самым мы приходим к выводу, что с точки зрения фильтрации антенны более или менее очищают весь воздух, проходящий через площадь их профиля, от молекул бомбикола. Этот вывод, который мы проверим ниже, справедлив для довольно широкого диапазона коэффициентов диффузии, например от 10^{-2} до $10^{-3} \text{ см}^2/\text{с}$, или, что более существенно, для довольно широкого диапазона чисел Пекле, по крайней мере для диапазона $O(10^{-1}) \leq \text{Pe} \leq O(10)$.

На бабочку могут оказать воздействие только те молекулы бомбикола, которые осаждаются на самой сенсилле; мы не ожидаем, что понижение размерности диффузии играет какую-либо роль для ветвей. В самом деле, рассмотрим улавливание молекул волосками по сравнению с ветвями антенны. Поскольку число Пекле $\text{Pe} = v_0 a/D$ и в (3.60) поток F пропорционален Pe^{-1} , а в (3.87) $-(\text{Pe})^{-2/3}$, поток примерно обратно пропорционален радиусу коллектора. Поэтому собирательная

способность ветвей на порядки слабее, чем сенсилл. Следовательно, большая часть молекул бомбикола, улавливаемая этим замечательно эффективным фильтром, осаждается на собственно сенсиллах. Это согласуется с экспериментальными результатами, сообщенными Шнайдером (1974), согласно которым адсорбция бомбикола всей антенной и волосками, сбритыми с антенны, показала, что по крайней мере 80% молекул диффундируют на волоски.

Теперь мы попытаемся ответить на несколько естественных вопросов. Сколько молекул осаждается на сенсилле в секунду и какова эта величина по сравнению с содержанием молекул в потоке воздуха в полосе, ширина которой равна ширине профиля антенны? Если каждая из 17 000 волосковых сенсилл настроена на бомбикол (каждая имеет одну клетку, чувствительную к бомбиколу), то как много молекул достигнет пор сенсиллы за секунду? Это включает в себя, конечно, учет понижения размерности диффузии, и, следовательно, нам необходимо найти какой-то нижний предел для коэффициента поверхностной диффузии бомбикола на волосках. Наконец, какова должна быть концентрация бомбикола в свободном потоке, чтобы были зарегистрированы требуемые 200 молекул в 1 с — приблизительно минимальное число, необходимое для того, чтобы вызвать реакцию у самца тутового шелкопряда (Шнайдер (1974))?

Рассмотрим последовательно два случая, например $Pe = 0.4$ и $Pe = 10$, и вычислим количество молекул, адсорбируемых сенсиллой за 1 с.

Случай $Pe < 1$.

Используя выражение (3.61) при $D = 2.5 \cdot 10^{-2} \text{ см}^2/\text{с}$, $a = 10^{-4} \text{ см}$ (радиус волоска), $L = 10^{-2} \text{ см}$ (длина волоска), $v_0 = 10^2 \text{ см/с}$ и два достаточно осторожных значения для $\bar{v}$, получим

$$\begin{aligned} F_L &\approx 6.5 \cdot 10^{-4} c_0 \text{ см}^3/\text{с на сенсиллу}, \quad \bar{v} = 0.5, \\ F_L &\approx 5 \cdot 10^{-4} c_0 \text{ см}^3/\text{с на сенсиллу}, \quad \bar{v} = 0.25. \end{aligned} \quad (3.92)$$

Поскольку каждая из 17 000 волосковых сенсилл настроена на регистрацию бомбикола, это означает, что число молекул, адсорбируемых в секунду антенной на ее регистрирующих волосках, равно

$$n_s = 17\,000 F_L,$$

или

$$\begin{aligned} n_s &\approx 11 c_0 \text{ см}^3/\text{с}, \quad \bar{v} = 0.5^1), \\ n_s &\approx 8.6 c_0 \text{ см}^3/\text{с}, \quad \bar{v} = 0.25. \end{aligned} \quad (3.93)$$

¹⁾ Концентрация c_0 в молекулах/см³, а n_s в молекулах/с.

Число молекул, переносимых воздухом через площадь, равную профилю антенны, есть n_A , где

$$n_A = v_0 A c \approx 6c_0 \text{ см}^3/\text{с}; \quad (3.94)$$

здесь мы приняли $A \approx 6 \cdot 10^{-2} \text{ см}^2$ (см. Бокх и др. (1965)) и $v_0 = 10^2 \text{ см/с}$. Значение n_A следует сравнить с n_s из (3.93), чтобы проверить гипотезу, что антенна очищает всю площадь своего профиля от молекул. Эта гипотеза явно реалистична, так как n_A и n_s получились сравнимыми по величине; n_s даже слишком велико. Два возможных источника числовой ошибки в (3.93)—это, во-первых оценка, использованная для $\bar{v}$ (осредненной скорости при линеаризации конвективного вклада в дифференциальное уравнение, примененной в модели (3.53)), и, во-вторых, значение $D = 2.5 \cdot 10^{-2} \text{ см}^2/\text{с}$, принятое Адамом и Дельбрюком (1968) для коэффициента диффузии бомбикола. Хотя для $\bar{v}$ может быть, по-видимому, найдена более обоснованная оценка, и так очевидно, что описанный механизм может обеспечить весьма эффективный процесс фильтрации воздуха антенной для чисел Пекле, близких к 0.5.

Случай $Re \gg 1$.

Здесь мы используем формулу (3.88) для размерного потока к сенсилле. Если мы примем для a , v_0 и L те же значения, что и в случае $Re < 1$, и положим $Re = 0.13$, как в разд. 3.5, то при $D = 10^{-3} \text{ см}^2/\text{с}$ и $Re = 10$ получим

$$F_L = 0.85 \cdot 10^{-4} c_0 \text{ см}^3/\text{с на сенсиллу}. \quad (3.95)$$

В этом случае общее число n_s молекул, улавливаемых за 1 с 17 000 волосковыми сенсиллами, настроенными на регистрацию бомбикола, дается (сравните с (3.93)) формулой

$$n_s \approx p \cdot 17\,000 \cdot 0.85 \cdot 10^{-4} c_0 \text{ см}^3/\text{с} \approx p \cdot 1.45 c_0 \text{ см}^3/\text{с}, \quad (3.96)$$

где p —коэффициент пористости или упаковки, показывающий влияние соседних волосков на собирательную эффективность индивидуального волоска. При плотности упаковки, достигаемой в антенне, значение коэффициента, близкое к 3–4, является, как обсуждалось выше, вполне разумным. Даже значение коэффициента, равное 4, является, по-видимому, заниженным. Для этого значения $n_s \approx 5.8 c_0 \text{ см}^3/\text{с}$ согласно (3.96), т.е. сравнимо со значением n_A , приведенным в (3.94).

Таким образом, в обеих ситуациях, т.е. для коэффициента диффузии из диапазона $10^{-2} \leq D \text{ (см}^2/\text{с)} \leq 10^{-3}$, фильтрующая эффективность всей антенны приблизительно равна единице, т.е. антенна, по существу, очищает воздух от молекул бомбикола по всей площади своего профиля.

Согласно Шнайдеру (1974), самец бабочки реагирует, когда каждая антенна адсорбирует около 200 или более молекул бомбикола в 1 с. Этот пороговый уровень был отмечен им при концентрации $c_0 \approx 10^3$ молекул/см³. В экспериментах, описываемых Шнайдером (1974), такая концентрация создавалась источником бомбикола массой $3 \cdot 10^{-6}$ мкг. При этом значении c_0 число молекул, улавливаемых в секунду регистрирующей сенсиллой, равно $11 \cdot 10^3$ или $8.6 \cdot 10^3$ согласно (3.93) и $p \cdot 1.45 \cdot 10^3$ согласно (3.96). Таким образом, даже при коэффициенте упаковки $p = 1$ это дает величину, надежно превышающую пороговое значение. Довольно трудно, однако, измерить истинную концентрацию в воздухе (хотя бабочка тутового шелкопряда делает это с замечательной точностью), и в экспериментах Бокха и др. (1965) значение $c_0 = 2 \cdot 10^2$ молекул/см³ было гипотетическим. Но и для этого значения количество n_s улавливаемых молекул уверенно превышает пороговый уровень.

Что было продемонстрировано аналитически, так это то, что в довольно широком диапазоне переменных параметров (а в природе это прежде всего скорость воздуха, поскольку коэффициент диффузии D имеет определенное значение, даже если он еще не измерен) антенны самца бабочки тутового шелкопряда могут собирать на волосках более чем достаточное количество молекул, чтобы вызвать реакцию, если все они в конечном счете движутся к порам на сенсилле. Если мы не признаем явления понижения размерности диффузии, считая, что регистрируемые молекулы — это только те, которые адсорбируются непосредственно порами, то их число будет по крайней мере на четыре порядка меньше, чем значение n_s , приведенное выше в (3.93) или (3.96). Во всех экспериментах это означало бы, что оценки для концентраций, способных вызвать реакцию у бабочек, должны быть по крайней мере на три порядка больше! Поэтому не подлежит сомнению, что понижение размерности в процессе диффузии (или другой столь же эффективный процесс) абсолютно необходимо для объяснения экспериментальных данных и наконец для выживания тутового шелкопряда *Bombyx mori*. Поэтому мы должны допустить наличие какого-либо процесса улавливания молекул, первоначально сталкивающихся с поверхностью волоска вне пор. Кандидатом на этот процесс, обсуждавшимся здесь, является поверхностная диффузия молекул по сенсилле к порам. Вопрос теперь состоит в том, получится ли реалистичное значение для минимального коэффициента поверхностной диффузии, при котором молекулы, адсорбированные на сенсилле, окажут воздействие за время, не превосходящее известного времени пороговой реакции (оно немного меньше 1 с).

Воспользуемся результатами, полученными в разд. 3.3, в частности, для двумерного случая. Здесь отношение площади мишени (поры) к площади области диффузии, а именно сенсиллы, мало: оно равно, как следует из разд. 3.1, приблизительно $a/b \approx 75 \text{ \AA}/2250 \text{ \AA} = 0.03 = k$. Поэтому нам достаточно приближения первого порядка для среднего

времени диффузии, т.е. $\tau_0^{(2)}$ в (3.23):

$$\tau_0^{(2)} = \frac{b^2}{D^{(2)}} \frac{1}{y_1^2}. \quad (3.97)$$

Воспользовавшись формулой (3.24), получим $y_1 \approx 0.82$. При $b \approx 2252 \text{ \AA} = 2.25 \cdot 10^{-5} \text{ см}$ среднее время диффузии будет менее 1 с, если, согласно (3.97), коэффициент поверхностной диффузии

$$D^{(2)} > \frac{b^2}{y_1^2} \approx 7.5 \cdot 10^{-10} \text{ см}^2/\text{с}, \quad (3.98)$$

что, конечно, не очень ограничительно.

На основании своих экспериментов с обонятельным рецептором бабочки-самца Штейнбрехт и Казанг (1972) получили нижний предел для значения коэффициента поверхностной диффузии $D^{(2)} = 5 \cdot 10^{-7} \text{ см}^2/\text{с}$, что вполне соответствует ограничению (3.98).

В заключение отметим, что в этой главе мы продемонстрировали, какую важную роль играют исключительная фильтрующая эффективность антенн и понижение размерности диффузионного процесса в способности самца тутового шелкопряда обнаруживать на больших расстояниях очень малые концентрации бомбикола — полового аттрактанта самки. Эти сенсорные антенные рецепторы являются замечательным продуктом эволюции: в качестве фильтрующего механизма они фактически проявляют максимальную собирательную эффективность по отношению к частицам молекулярного размера в широком диапазоне существенных параметров. Другое следствие анализа этой главы и обсуждавшихся здесь результатов — это то, что возможность понижения размерности диффузии до поверхностной была убедительно продемонстрирована как факт, имеющий место в природе¹⁾. Существование этого процесса, почти наверняка, не ограничивается обонятельной связью. Различие в геометрии подобным образом функционирующих антенн насекомых отражает, по-видимому, их оптимальную фильтрующую эффективность в условиях, типичных для этих видов.

ЛИТЕРАТУРА

- Абрамовиц, Стиган (Abramovitz M., Stegun I. A.)
(1965) Handbook of mathematical functions.—Dover, New York. [Имеется перевод: Абрамовиц и Стиган. Справочник по специальным функциям.—М.: Наука, 1979.]
Адам, Дельбрюк (Adam G., Delbrück M.)
(1968) Reduction of dimensionality in biological diffusion processes.—В кн.:

¹⁾ См. также работу Хардта (1979)*.—Прим. перев.

- Structural chemistry and molecular biology edited by Rich A. and Davidson N., Freeman and Co., San Francisco, 198–215.
- Бокх, Кейслинг, Шнайдер (Boeckh J., Kaissling K.-E., Schneider D.).
(1965) Insect olfactory receptors. В кн.: Gold Spring Harbor Symposia Quantitative biology, 30, 263–280.
- Боссерт, Уилсон (Bossert W. H., Wilson E. O.).
(1963) The analysis of olfactory communication among animals.—J. Theor. Biol. 5, 443–469.
- Бюхер (Bücher T.)
(1953) Probleme des Energietransports innerhalb lebender Zellen.—Adv. in Enzymol. 14, 1–48.
- Ватсон (Watson G. N.)
(1952) Theory of Bessel functions.—Cambridge University Press, Cambridge. [Имеется перевод: Теория бесселевых функций.—М.: ИЛ, 1949.]
- Голдстейн (Goldstein S.)
(1960) Lectures on fluid mechanics.—Interscience, London.
- Дэвис (Davies C. N. ed.)
(1966) Aerosol science.—Academic Press, New York.
- Дёч Г.
(1965)* Руководство к практическому применению преобразования Лапласа.—М.: Наука.
- Карслоу и Егер (Carslaw H. S., Jaeger J. C.)
(1959) Conduction of heat in solids.—Clarendon Press, Oxford. [Имеется перевод: Теплопроводность твердых тел.—М.: Наука, 1964.]
- Кейслинг (Kaissling K.-E.)
(1971) Insect olfaction.—В кн.: Handbook of sensory physiology (Ed. L. M. Beidler) IV/1, 351–431, Springer, Berlin.
(1974) Sensory transduction in insect olfactory receptors.—В кн.: 25 Mosbacher Colloquium der Gesellschaft für biologische Chemie: Bioch. of sensory functions (Ed. L. Jaenicke), 223–273, Springer, Berlin.
- Кочин Н. Е., Кибель И. А., Розе Н. В.
(1963)* Теоретическая гидромеханика. ч. II.—М.: Физматгиз.
- Ландау Л. Д., Лифшиц Е. М.
(1954) Механика сплошных сред.—М.: Гостехиздат, (2-е изд.).
- Левич В. Г.
(1959) Физико-химическая гидродинамика.—М.: Физматгиз.
- Локке (Locke M.)
(1965) Permeability of insect cuticle to water and lipids.—Science 147, 295–298.
- Майлз (Miles J. W.)
(1971) Integral transforms in applied mathematics.—Cambridge University Press, Cambridge.
- Марри (Murray J. D.)
(1967) A simple method for determining asymptotic forms of Navier–Stokes solutions for a class of large Reynolds number flows.—J. Math. and Physics 46, 1–20.
- Натансон Г. Л.
(1957) Диффузионное осаждение аэрозолей на обтекаемом цилиндре при малых коэффициентах захвата.—Докл. АН СССР, 112, с. 100–103.
- Пич (Pich J.)
(1966) Theory of aerosol filtration.—В кн.: Aerosol science (Ed. Davies C. N.), 223–285, Acad. Press, New York.
- Розенхед (Rosenhead L. (Ed.))
(1963) Laminar boundary layers.—Clarendon Press, Oxford.
- Трунит (Trumit H. J.)
(1945) Über monomolekulare Filme an Wassergrenzflächen und über Schichtfilme.—Fortschr. Chem. organ. Naturst. 4, 347–376.

Уилсон (Wilson E. O.)

(1974) *Insect societies*.—Harvard University Press, Cambridge, Mass.

Фукс (Fuchs N. A.)

(1964) *The mechanics of aerosols*.—Macmillan, New York.

Фукс, Стечкина (Fuchs N. A., Stechkina I. B.)

(1963) A note on the theory of fibrous aerosol filters.—Ann occup. Hyg. 6, 27–30.

Хардт (Hardt S. L.)

(1979)* Rates of diffusion controlled reactions in one, two and three dimensions.—Biophys. Chem. 10, 239–243.

Шнайдер (Schneider D.)

(1974) The sex-attractant receptor of moths.—Sci. Amer. 231, N1, 28–35.

Штейнбрехт, Казанг (Steinbrecht R. A., Kasang G.)

(1972) Capture and conveyance of odour molecules in an insect olfactory receptor.—В кн.: Proc IV Internat. Symp. on Olfaction and Taste, Ed. D. Schneider, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft MBH Stuttgart.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЦИЛЛЯТОРЫ I. ОДНОРОДНЫЕ КОЛЕБАНИЯ ВО ВРЕМЕНИ

4.1. Введение: модель Жакоба и Моно и практические примеры

Живые биологические системы чрезвычайно сложны как на микромолекулярном, так и на макромолекулярном уровне. В то же время они высоко упорядочены, компактны и фактически представляют собой замечательно эффективные молекулярные машины. Такие системы явились результатом длительного эволюционного процесса, и они способны хранить невероятно эффективным образом информацию, требующуюся для воспроизведения, организации, управления и других процессов жизнедеятельности клетки. Чтобы сравнить эффективность хранения для биологических машин и машин, сделанных руками человека, достаточно сравнить, например, отношение массы к количеству информации для наиболее сложного и компактного блока ЭВМ и молекулы информационной рибонуклеиновой кислоты (мРНК), являющейся матрицей памяти для живых существ (мРНК передает информацию для образования белка в клетке).

Большая часть молекулярной биологии направлена на исследование биологических функций и структур и их взаимодействия в живых клетках. Хотя бурное и волнующее развитие (микро) молекулярной биологии позволило ответить на многие фундаментальные вопросы, но до сих пор не объяснены даже качественно многие важные процессы биологии развития, легко наблюдаемые на макромолекулярном уровне. Некоторые последние тенденции показывают, что этот чрезмерный уклон в (микро) молекулярную биологию осознается. Вслед за успешными исследованиями в некоторых областях биологии развития и достижением понимания некоторых явлений, имеющих первостепенное значение, интерес к этой области вновь сильно возрастает. В этой и последующей главах мы будем заниматься колебательными явлениями, их ролью в клеточном воспроизведении, регуляции и биологии развития, а также их математическим моделированием и анализом. В теоретической биологии это одна из наиболее быстро развивающихся областей. Здесь мы дадим введение в предмет и частичный обзор некоторых полезных математических моделей пространственно однородных колебаний во времени. Следует подчеркнуть, что эта глава ни в коей мере не претендует на исчерпывающее изложение этой весьма обширной области исследований.

Важное общее и чрезвычайно подходящее для наших целей обсуждение некоторых клеточных явлений содержится в статье Моно и Жакоба

(1961). Она посвящена главным образом регуляторным механизмам в клеточной физиологии и в меньшей степени важным комплексным управляющим воздействиям, участвующим в функционировании и дифференцировке¹⁾ клеток высших организмов (например, образующих ткани). Вследствие отмеченного выше увлечения микромолекулярной биологией эти механизмы, по-видимому, больше изучены для микроорганизмов. Моно и Жакоб (1961) предложили целый ряд модельных взаимодействующих систем, которые применимы как на межклеточном, так и на внутриклеточном уровне. Все их модели таковы, что механизмы содержат средства саморегуляции или управления, которые известны у бактерий. Имеется много возможных способов повлиять на регуляцию и управление синтезом и активностью фермента. Мы приведем здесь два примера, почерпнутых из упомянутой статьи. В разд. 4.7 мы подробно обсудим другую модель управления синтезом фермента, предложенную Гудвином (1965), а в разд. 4.8 — некоторые ее модификации.

На простейшем уровне мы можем иметь две метаболические системы, взаимосвязанные таким образом, что продукт метаболизма одной из систем является репрессором или индуктором другой²⁾. Модель Моно и Жакоба (1961) для такой схемы представлена на рис. 4.1. Здесь две последовательности ферментативных реакций имеют метаболиты *a*, *b*, *c*, *d* и *A*, *B*, *C*, *D* соответственно. Делается предположение, что фермент-катализатор первой реакции каждого пути метаболизма ингибируется конечным продуктом другого пути. В этом механизме влияние ингибирования путем перекрестной обратной связи таково, что имеется два возможных стационарных состояния, когда тот или иной путь метаболизма постоянно ингибируется другим. Какое стационарное состояние в конце концов достигается, зависит от того, какой путь имеет метаболическое преимущество. Можно осуществить переключение из одного такого стационарного состояния в другое, например временно ингибируя один из ферментов активного пути метаболизма. Какой путь метаболизма в итоге будет доминировать, зависит от целого ряда фак-

¹⁾ Под дифференцировкой здесь понимается процесс развития специализированных морфологических форм или функций.

²⁾ *Метаболизм* — совокупность всех химических реакций, происходящих в живой клетке; *метаболический путь* — ряд последовательных ферментативных реакций, с помощью которых в клетке происходит превращение одной молекулы в другую; *индукторы* — молекулы, вызывающие образование больших количеств ферментов, участвующих в их потреблении и метаболизме, по сравнению с количествами, которые содержатся в клетках, растущих в отсутствие индуктора. Все эти определения цитируются по книге Уотсона (1978)* (раздел «Словарь терминов»); содержащееся там точное определение *репрессора* (грубо говоря, белка, подавляющего ту или иную реакцию) требует в свою очередь дополнительных пояснений и здесь не приводится. — *Прим. перев.*

торов, таких, как фактические ферментативные реакции на каждой стадии, степень ингибирования, начальные концентрации метаболитов и т.д.

Другие модели, предложенные Моно и Жакобом (1961), демонстрируют другой регуляторный механизм, а именно связанный с действием регуляторного гена. Этот тип взаимосвязи не зависит от метаболической активности. В некотором смысле это примеры генетической передачи информации. Механизм такого типа должен, например, существовать

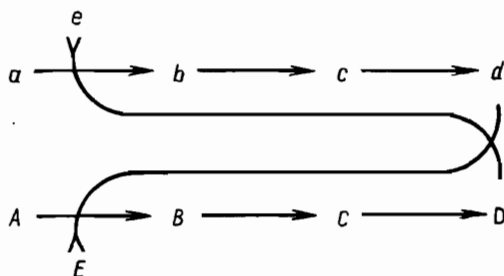


Рис. 4.1. Каждый из ферментов e и E , катализирующих первые реакции, ингибируется конечным продуктом другого метаболического пути.

в какой-либо форме при эмбриональном развитии. Такая передача информации должна иметь место на макроскопическом уровне, причем за конечные времена. Пример такого генетического регуляторного механизма представлен на рис. 4.2. Здесь синтез фермента E каждой системы генетически осуществляется структурным геном SG . Синтез фермента E_1 блокируется опероном¹⁾ O_1 с помощью регуляторного гена RG_1 , который активируется продуктом P_2 другого метаболического пути²⁾. Продукт P_1 реакции, катализируемой E_1 , активирует регуляторный ген RG_2 , который действует в качестве индуктора для синтеза фермента E_2 . Это в свою очередь повышает выход продукта P_2 , который ингибирует синтез E_1 . Это приводит к снижению выхода продукта P_1 и, следовательно, E_2 и т.д. Как указывали Моно и Жакоб (1961), существует возможность, что в такой сопряженной системе будут возникать колебания во времени от одного состояния к другому.

Суть этих моделей в том, что они показывают, как биохимические системы могут обладать свойством *саморегуляции* благодаря управле-

¹⁾ Оперон — это, вообще говоря, система примыкающих генов, один из которых (регуляторный ген) действует таким образом, что он управляет активностью других структурных генов системы.

²⁾ См. также книгу Уотсона (1978)*; подробная классификация генов с описанием их функций имеется в книге В. А. Ратнера (1975)*, краткое введение в генетические регуляторные механизмы в связи с их математическим моделированием содержится в книге Ю. М. Романовского, Н. В. Степановой и Д. С. Чернавского (1975)*. — Прим. перев.

нию типа обратной связи. Пример индукции и репрессии фермента на рис. 4.2 показывает, что механизмы самоорганизации могут приводить к колебательным явлениям. Джагил Дж. и Джагил И. (1971) описывают несколько таких наблюдаемых систем с регуляторным геном и сравнивают экспериментальные результаты по конкретному механизму управления синтезом фермента с моделью, основанной на схеме Жакоба и Моно; сравнение подтверждает реалистичность указанной схемы.

Очень важно здесь отметить, что такая регуляция осуществляется *внутри* клетки, а не обязательно из какого-либо внешнего источника.

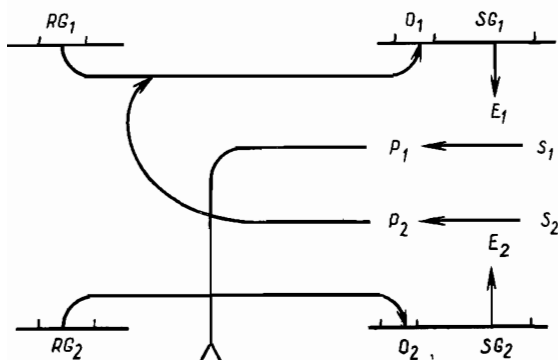


Рис. 4.2. Регуляторный механизм с участием гена-регулятора.

Согласно традиционной точке зрения, развитие клетки происходит равномерно до некоторого конечного стационарного состояния, определяемого окружением. В настоящее время в свете экспериментальных данных считается, что многие клеточные процессы носят колебательный характер и присущее им ритмичное поведение обеспечивает устойчивую основу динамической самоорганизации развития клетки; некоторые примеры описаны в разд. 5.1. Сюда примыкают важные ранние работы Гудвина (1963, 1965), которые мы частично обсуждаем в разд. 4.7. В них указывается, что деление клеток, по-видимому, управляется некоторым автономным колебательным сигналом. Мы описываем в гл. 5 некоторые аспекты роли колебаний в экспериментально наблюдаемом процессе регенерации морской гидроидной медузы *Tubularia* и в жизненном цикле миксомицетов *Dictyostelium discoideum*.

Возможно, здесь следует упомянуть о существующем предположении, что такие сопряженные системы, как показанная на рис. 4.2, имеют отношение к первичному процессу, приводящему к росту злокачественных клеток. Злокачественный рост означает, что клетки потеряли чувствительность к процессам, управляющим увеличением числа клеток в здоровой клеточной ткани. Сейчас, по-видимому, признано, что в основе злокачественных нарушений лежат генетические механизмы; исходное событие, ведущее к злокачественности, может быть вызвано вирусами, канцерогенами и целым рядом других агентов.

Последние годы, как упоминалось выше, отмечены повышением интереса к исследованию биологических и биохимических систем, в которых появляются незатухающие колебания – временные или пространственные. Отчасти это связано с тем фактом, что ферментативные реакции, обладающие этим свойством, могут играть фундаментальную роль в регуляторных процессах в клетке и в информации, относящейся к расположению, например, в эмбриогенезе. Здесь, конечно, очень существенны *пространственно-временные* эффекты, мы обсуждаем их в гл. 5. Это связано также с тем, что многие такие колебательные системы теперь обнаружены экспериментально. Некоторые из них мы обсудим ниже. Иногда роль колебаний не ясна; мы опишем один из таких примеров. Биологические колебания охватывают широкий диапазон частот и волновых явлений. Периоды колебаний, сопровождающих, например, некоторые явления в нервных клетках, измеряются секундами или долями секунд, тогда как на другом конце шкалы они могут измеряться годами – для генетических процессов, эпидемий и колебаний численности некоторых биологических популяций. Между ними расположены циркадные (околосуточные) ритмы, например в биологических часах человека, и биохимические колебания с периодами порядка минут.

Литература по биологическим колебаниям в настоящее время весьма обширна. Труды двух симпозиумов по биологическим и биохимическим осцилляторам, собранные и изданные под редакцией Чанса и др. (1973), труды Фарадеевского симпозиума 1974 года и конференции Европейской организации молекулярной биологии (1976) по колебательным явлениям указывают на то, насколько широк интерес к ним. В книге Павлидиса (1974) обсуждаются явления, связанные с циркадными ритмами, и некоторые их модели. Обзорные статьи (отчасти написанные на одном и том же материале) по колебательным химическим и биохимическим реакциям опубликовали Николис и Портнов (1973), Нойес и Филд (1974), Грей (1974) и Гольдбетер и Каплан (1976)¹⁾. В статье Дейна (1972) описаны некоторые конкретные реакции. В этих обзорных статьях содержатся также перечисления многих практических примеров колебательных явлений, которые здесь не обсуждаются, например митоз, агрегация миксомицетов, колебания в мембранах и т. д.²⁾

Одна из целей этой и следующей глав – описать некоторые основные химические и биохимические процессы, которые представляются необ-

¹⁾ См. также обзор Гесса (1977)*. – *Прим. перев.*

²⁾ К сожалению, автор не ссылается на основополагающие и широко известные работы советских авторов, среди которых особенно важное место занимают два сборника «Колебательные процессы в биологических и химических системах» (1971)*, книга А. М. Жаботинского (1964)*, работы Е. Е. Селькова (см. книгу Г. Р. Иваницкого, В. И. Крицкого и Е. Е. Селькова (1978)*). Кроме того, на русском языке с учебными целями эти вопросы представлены в монографиях Ю. М. Романовского, Н. В. Степановой и Д. С. Чернавского (1975)*, а также А. Б. Рубина, Н. Ф. Пытьевой и Г. Ю. Ризниченко (1977)*. – *Прим. перев.*

ходимыми для возникновения колебательных явлений. Биологические колебания, вообще говоря, сильно отличаются от колебаний в физических науках тем, что в последних существенные переменные и уравнения или законы, которым подчиняются колебательные явления, обычно известны, однако это редко имеет место в случае колеблющихся биологических и биохимических систем, хотя некоторые их главные черты могут быть известны. Это не означает, что в физических науках, когда уравнения известны, их решения легко найти. Например, уравнения, описывающие конвекцию Бенара (см., например, книгу Чандрасеkhара (1961)¹⁾)—явление возникновения периодической системы упорядоченных гексагональных ячеек в тонком слое несжимаемой жидкости, нагреваемого снизу,—известны давно, однако анализ этой проблемы весьма сложен и занимает гидромехаников уже много лет.

Не существует общей теории колебательных реакций. Если бы даже такая теория имелась, она в любом случае была бы очень сложной и обладала ограниченной практической полезностью. Однако в результате различных экспериментов и анализа моделей был достигнут значительный прогресс в накоплении практического опыта, что способствовало лучшему пониманию предмета в целом. Ниже будут более или менее подробно обсуждаться различные примеры, в том числе имеющие педагогический характер, и в соответствующих местах будут отмечены некоторые общие принципы. Некоторые интересные особенности колебательных явлений охарактеризованы Франком (1975), который сравнивает несколько конкретных осцилляторов и делает ряд обобщающих выводов. Более математически разработанные подходы, особенно к управлению биохимическими путями метаболизма посредством обратной связи, содержатся в работах Хастингса, Тайсона и Уэбстера (1977) и Тайсона и Отмера (1977).

Широкое признание существования колебательных биологических и биохимических реакций приходится лишь на последние 20–25 лет. В важной, но почти не привлечшей внимания статье Лотки (1910) предлагалась теоретическая реакция, которой свойственны затухающие колебания. Позднее Лотка (1920, а, b; см. также 1956) модифицировал свою исходную схему реакций и предложил новую модельную систему, которая обсуждается в разд. 4.2; в ней возникают уже незатухающие временные колебания. Эта работа послужила отправной точкой для большинства последующих теорий. Модель, порождающая пару дифференциальных уравнений, математически идентична экологической модели Вольтерры (1926), описывающей ситуацию хищник—жертва в Адриатическом море для двух видов рыб.

Наиболее ранние экспериментальные исследования были проведены Бреем (1921), который ссылается на первую работу Лотки (1910) по колебаниям. Он обнаружил, что при реакции между перекисью водорода

¹⁾ См. также книгу Г. З. Гершуни, и Е. М. Жуховицкого (1972)*.—Прим. перев.

и иодистым калием в разбавленной серной кислоте возникают временные колебания концентрации иода и скорости образования кислорода. Дейн (1972) обсуждает эту конкретную реакцию и ряд других более подробно.

Более свежий и зрительно впечатляющий пример, вызвавший большой интерес и поток исследований,—это реакция Белоусова–Жаботинского¹⁾. Б. П. Белоусов (1959) наблюдал продолжительные временные колебания при окислении лимонной кислоты броматом в присутствии иона церия в качестве катализатора. Он заметил, что отношение концентраций трех- и четырехвалентных ионов церия колебалось во времени. При использовании соответствующего красителя колебания проявляются во впечатляющем изменении окраски. Один из рецептов для визуальной демонстрации этой реакции можно найти у Уинфри (1972) (см. также Филд (1972)); здесь катализатор—церий заменяется ферроином, и окраска изменяется из оранжево-красной в голубую²⁾. Если расположить реагенты тонким (в несколько миллиметров) слоем, то из случайных центров будут двигаться кольцевые химические волны; впервые об этом явлении сообщили А. Н. Заикин и А. М. Жаботинский (1970). Эти волны голубого цвета распространяются по оранжево-красному фону; они изображены на рис. 5.1 в следующей главе, где обсуждаются бегущие волны. Одна из причин широкого исследования этой реакции заключается в том, что, хотя химическая кинетика сложна, она намного проще биохимических реакций и является кандидатом на роль универсального химического осциллятора. Мы подробно изучим эту реакцию вместе с реалистической моделью временных колебаний в разд. 4.4 и 4.5, а также в связи с моделью пространственных колебаний, т. е. химических концентрационных волн, в гл. 5.

Наиболее важные колебательные реакции—это, конечно, биологические и биохимические; они также намного сложнее химических. Мы уже видели выше, как появляется возможность колебаний на клеточном уровне в модели Моно и Жакоба (1961). В разд. 4.7 мы опишем и детально проанализируем модель, предложенную Гудвином (1965) для

¹⁾ Реакции Белоусова–Жаботинского посвящена прежде всего монография А. М. Жаботинского (1974)*, по-видимому, неизвестная автору. Результаты, полученные при исследовании этой и родственных химических реакций, вошли в цикл работ «Обнаружение нового класса автоволновых процессов и исследование их роли в нарушении устойчивости распределенных возбудимых систем», авторы которого (Г. Р. Иваницкий, А. Н. Заикин, А. М. Жаботинский, В. И. Кринский, Б. П. Белоусов (посмертно)) получили в 1980 г. Ленинскую премию в области науки и техники. Кроме того, химические автоволновые процессы были зарегистрированы как открытие (см. об этом в научно-популярной литературе: «Наука и жизнь», № 2 (1980), с. 62–64; «Химия и жизнь», № 11 (1980), с. 30–33).—Прим. перев.

²⁾ См. также заметку А. М. Жаботинского «Часы в стакане» («Химия и жизнь», № 7 (1973), с. 42–48) и там же, № 9 (1981), с. 69.—Прим. перев.

управления синтезом фермента, а в разд. 4.8—две ее модификации, в одной из которых возникают колебания, а в другой—иное важное явление. Колебания на молекулярном уровне существуют в различных ферментативных реакциях. Одно из наиболее известных явлений такого рода, по-видимому, наиболее широко изученное экспериментально,—это колебательное поведение концентраций продукта и некоторых промежуточных веществ в цепи реакций, называемой *гликолитическим путем метаболизма*. Здесь биологический смысл колебаний неясен и, конечно, возможно, что они вообще никакой роли не играют.

Гликолиз—это физиологический процесс, заключающийся в расщеплении глюкозы для обеспечения энергией клеточного метаболизма. Когда параметры процесса таковы, что колебания не возникают, то служащий источником энергии конечный продукт все равно образуется. Серия реакций, обеспечивающая его синтез, называется гликолитическим путем. Колебания концентраций некоторых метаболитов, т.е. веществ, образуемых в процессе метаболизма, регистрировались количественно. В сущности, гликолитический путь—это серия ферментативных реакций расщепления глюкозы с образованием АТФ (аденозинтрифосфата). Часть энергии запасается в химических связях АТФ. Гидролиз АТФ до АДФ (аденозиндифосфата) и фосфата обеспечивает энергией, например, мышечное сокращение. Часть функций гликолиза заключается в регенерации АТФ. Это очень сложный путь, но основные его свойства могут быть промоделированы, и результаты хорошо согласуются с экспериментом. Экспериментально было найдено, а теперь общепризнано, что наиболее важный фермент в этой цепи с точки зрения колебательных явлений—это фосфофруктокиназа (ФФК). Колебания с периодом 2–5 мин вызваны, по-видимому, аллостерической активацией и инактивацией ФФК продуктами ее реакции в пути метаболизма. Имеются различные обзоры по гликолитическим колебаниям, например Буато и Гесса (1975)¹⁾, а также в книге о биохимических и биологических колебаниях под редакцией Чанса и др. (1973), которая в основном посвящена этому явлению. В статье Буато, Гольдбетера и Гесса (1975) показано, что у гликолитического осциллятора могут проявляться субгармоники. Первоначальный модельный механизм, на котором основаны все последующие модели, принадлежит Е.Е. Селькову (1968). Последние общие результаты по метаболическим сетям были представлены Рейхом и Сельковым (1974)²⁾. Возможно, конечно, что колебания здесь являются средством регуляции конечного продукта и промежуточных веществ в метаболическом пути. По этому конкретному механизму есть, действительно, несколько моделей, согласующихся с экспериментом. Есть надежда, что они помогут разрешить одно из

¹⁾ См. также статью Е.Е. Селькова (1971)*.—Прим. перев.

²⁾ См. также книгу Г.Р. Иваницкого, В.И. Кринского и Е.Е. Селькова (1978)*.—Прим. перев.

биохимических противоречий, связанных с этим процессом: речь идет об аллостерическом поведении.

В следующем разделе мы обсудим систему Лотки–Вольтерры, в которой возникают колебания. Хотя эта модель *не является* экспериментально реалистичной (и мы увидим, почему), тем не менее она указывает на некоторые важные принципы и требования, выполнение которых необходимо для существования реальных колебательных явлений. Она является также базовой для различных модификаций модели, находящих практическое применение. Работы Лотки и Вольтерры являются основополагающими в развитии предмета вообще, и естественно, что на них все еще часто ссылаются в литературе.

4.2. Система Лотки–Вольтерры

Интерес Вольтерры (1926) к описываемому здесь механизму возник, как упоминалось выше, из наблюдения экологической ситуации, связанной с взаимодействием популяций. Модельные уравнения, предложенные им, совпадают с уравнениями Лотки (1920, а, b; см. также 1956) для механизма гипотетической химической реакции



где X , Y – промежуточные вещества, k_1 , k_2 и k_3 – константы скорости реакций, а концентрации исходного реагента A и продукта B поддерживаются постоянными. Эти условия постоянства A и B означают, что система (4.1)–(4.3) *открыта* и здесь тем самым должен происходить обмен веществом с окружением. Мы вернемся позднее к этому важному суждению об открытых системах. На практике, если A и B имеются в столь больших количествах, что их уменьшение или производство в механизме реакции (4.1)–(4.3) оказывает пренебрежимо малое влияние на их концентрации, то, за исключением долгих времен, концентрации A и B можно считать постоянными.

Если обозначить концентрации веществ A , B , X и Y для удобства теми же буквами, то из закона действующих масс (гл. 1), примененного к (4.1)–(4.3), следуют кинетические уравнения для $X(t)$ и $Y(t)$

$$\dot{X} = \frac{dX}{dt} = k_1AX - k_2XY = X(k_1A - k_2Y), \quad (4.4)$$

$$\dot{Y} = \frac{dY}{dt} = k_2XY - k_3Y = Y(k_2X - k_3), \quad (4.5)$$

в которых A , k_1 , k_2 и k_3 — постоянные. Для решения этих уравнений нам нужны начальные условия, которые мы примем в виде

$$X(0) = X_0, \quad Y(0) = Y_0, \quad (4.6)$$

где реалистично потребовать $X_0 > 0$, $Y_0 > 0$. Система (4.4), (4.5) имеет два стационарных состояния, для которых $\dot{X} = \dot{Y} = 0$:

$$X = Y = 0; \quad X_s = \frac{k_3}{k_2}, \quad Y_s = \frac{k_1 A}{k_2}.$$

Теперь естественно ввести следующие безразмерные переменные:

$$u(\tau) = \frac{X}{X_s} = \frac{k_2 X}{k_3}, \quad v(\tau) = \frac{Y}{Y_s} = \frac{k_2 Y}{k_1 A}, \quad (4.7)$$

$$\tau = k_1 A t, \quad a = \frac{k_3}{k_1 A} = \frac{X_s}{Y_s} > 0.$$

В этих переменных система (4.4), (4.5) принимает вид

$$\frac{du}{d\tau} = u(1 - v), \quad \frac{dv}{d\tau} = av(u - 1) \quad (4.8)$$

и имеет два стационарных состояния

$$u = v = 0, \quad u = v = 1. \quad (4.9)$$

Эти точки являются *особыми точками* в фазовой плоскости (u, v) системы (4.8), которая в этой фазовой плоскости записывается в форме

$$\frac{dv}{du} = \frac{av(u - 1)}{u(1 - v)}. \quad (4.10)$$

Анализ с помощью фазовой плоскости является важным методом при исследовании систем химических реакций, сводящихся к двум уравнениям первого порядка. Такой анализ в случае большего числа измерений заметен хуже разработан, хотя во многих случаях (особенно трех измерений) он может оказаться полезным. Исчерпывающие описания методов фазовой плоскости имеются, например, в книгах Сансоне и Конти (1964) и Минорского (1962).

Исследуем вначале устойчивость стационарных состояний (4.9), поскольку это практически важно для любой модели. Особая точка в начале координат плоскости (u, v) является неустойчивой *седловой точкой*, поскольку вблизи точки $u = v = 0$ (4.10) при $|u| \ll 1$, $|v| \ll 1$ принимает

вид

$$\frac{dv}{du} \approx -\frac{av}{u} \Rightarrow vu^a = \text{const}, \quad (4.11)$$

т.е. вблизи начала координат в плоскости (u, v) получаются линии гиперболической формы (рис. 4.3). Вблизи ненулевой особой точки $u =$

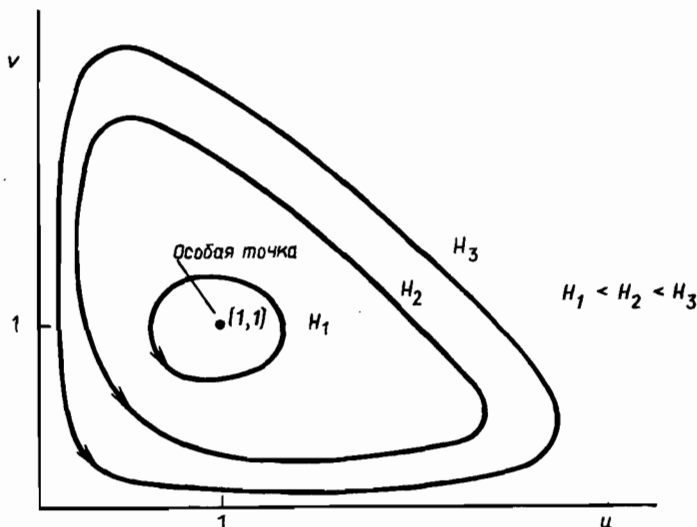


Рис. 4.3. Замкнутые траектории, отвечающие решениям системы Лотки-Вольтерры (4.8), даваемые формулой (4.13).

$= v = 1$, т.е. второй точки (4.9), запишем

$$u = 1 + \bar{u}, \quad v = 1 + \bar{v}, \quad |\bar{u}| \ll 1, \quad |\bar{v}| \ll 1,$$

и (4.10) с точностью до членов первого порядка по $\bar{u}$ и $\bar{v}$ принимает вид

$$\frac{d\bar{v}}{d\bar{u}} \approx -\frac{a\bar{u}}{\bar{v}} \Rightarrow a\bar{u}^2 + \bar{v}^2 = \text{const}, \quad (4.12)$$

так что $u = v = 1$ представляет собой *центр*, откуда следует, что по крайней мере в окрестности этой точки имеются замкнутые траектории¹⁾. Из (4.12) ясно, что это эллипсы; см. также рис. 4.3.

¹⁾ Еще не следует, так как отброшены члены более высокого порядка. Впрочем, если укороченная система имеет центр, а полная — фокус, то относительная скорость затухания или возрастания колебаний стремится к нулю при приближении к особой точке. — Прим. ред.

Уравнение (4.10) может быть, конечно, проинтегрировано точно:

$$au + v - \ln(u^a v) = H = \text{const.} \quad (4.13)$$

Конкретное H для любой данной задачи определяется начальными условиями (4.6) в безразмерной форме с помощью (4.7). Таким образом, единственное решение задачи (4.4)–(4.6) в безразмерной форме имеет, согласно (4.13), (4.6), (4.7), вид

$$a(u - u_0) + (v - v_0) = \ln\left(\frac{u}{u_0}\right)^a \left(\frac{v}{v_0}\right), \quad (4.14)$$

$$u(0) = u_0 = \frac{k_2}{k_3} X_0, \quad v(0) = v_0 = \frac{k_2}{k_1 A} Y_0.$$

Для данного H , т.е. при предписанных начальных условиях, (4.13) описывает замкнутую траекторию в плоскости (u, v) , как показано на рис. 4.3, и, следовательно, решение системы (4.4)–(4.5) имеет колебательный характер, поскольку с течением времени решение в плоскости (u, v) вновь пройдет через любую точку, которая была принята за исходную при $t = 0$. Направление на орбитах задается уравнениями (4.8): для этого просто нужно найти знак du/dt или dv/dt в любой точке. Конкретные колебательные решения получаются путем численного интегрирования системы (4.8) для данных начальных условий и имеют типичный вид, показанный на рис. 4.4; точки поворота для v всегда находятся при $u = 1$ (поскольку, как следует из (4.8), здесь $dv/dt = 0$) и для u при $v = 1$. Отсюда следует, что концентрации двух зависимых переменных u и v в общем случае не в фазе одна с другой; при $a = 1$ $u(\tau)$ получается из $v(\tau)$ простым сдвигом по τ .

Конкретная система (4.1)–(4.3) представляет собой консервативный механизм: это просто означает, что уравнения (4.4), (4.5) имеют константу движения H , заданную здесь в (4.13) и определенную начальными значениями. Из этого закона сохранения следует, что ни u , ни v не могут никогда обратиться в нуль или бесконечность для любого конечного H ¹⁾. Для каждой орбиты на рис. 4.3, определяемой заданным H , и, таким образом, для пары компонент каждого колебательного решения на рис. 4.4 существует период T , т.е. $u(\tau + nT) = u(\tau)$ и $v(\tau + nT) = v(\tau)$ для всех целых n .

Производя осреднение по этому периоду, мы получим, согласно (4.8),

$$\frac{1}{T} \int_{\tau}^{\tau+T} \frac{1}{u} \frac{du}{d\tau'} d\tau' = \frac{1}{T} \int_{\tau}^{\tau+T} (1 - v) d\tau', \quad \frac{1}{T} \int_{\tau}^{\tau+T} \frac{1}{v} \frac{dv}{d\tau'} d\tau' = \frac{a}{T} \int_{\tau}^{\tau+T} (u - 1) d\tau',$$

¹⁾ Это станет яснее, если первый интеграл (4.13) системы (4.8) записать в виде $a(u - \ln u) + (v - \ln v) = H$, т.е. $af(u) + f(v) = H$, где $f(s) \rightarrow \infty$ при $s = 0$ и $s \rightarrow \infty$ и $\min f(s) = f(1) = 1$. — Прим. ред.

т.е.

$$\frac{1}{T} [\ln u(\tau')]_{\tau}^{\tau+T} = 1 - \frac{1}{T} \int_{\tau}^{\tau+T} v d\tau', \quad \frac{1}{T} [\ln v(\tau')]_{\tau}^{\tau+T} = \frac{a}{T} \int_{\tau}^{\tau+T} u d\tau' - a.$$

Отсюда вытекает в силу периодичности u и v , что

$$\begin{aligned} \frac{1}{T} \int_{\tau}^{\tau+T} v d\tau' &= \frac{1}{T} \int_0^T v(\tau) d\tau = 1, \\ \frac{1}{T} \int_{\tau}^{\tau+T} u d\tau' &= \frac{1}{T} \int_0^T u(\tau) d\tau = 1. \end{aligned} \quad (4.15)$$

Хотя для различных H в (4.13), т.е. различных u_0 и v_0 в (4.14), период T различен, из (4.15) следует, что среднее по времени для всех концен-

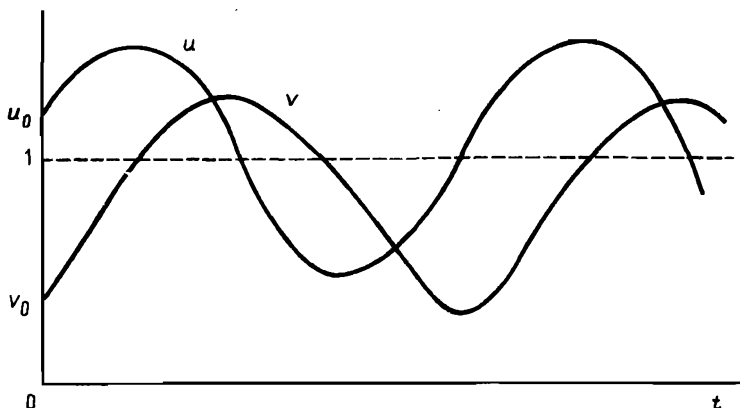


Рис. 4.4. Колебательные решения системы Лотки–Вольтерры (4.8).

траций u и v по периоду равно стационарным значениям $u = v = 1$, т.е. второму значению в (4.9), для всех орбит.

В этой модели конкретное периодическое решение зависит непосредственно от начальных данных, что указывает на одно из нескольких ее несоответствий требованиям практики. В следующем разделе мы рассмотрим некоторые из необходимых свойств практической модели, описывающей колебания¹⁾.

¹⁾ Заметим, что иногда под системой Лотки–Вольтерры понимают также обобщение (4.8) на системы n -го порядка ($n > 2$). Поведение таких систем может носить колебательный характер и без каких-либо дополнительных требований – см. работы Ю. А. Пыха (1981)* и Со (1979)*. – Прим. перев.

4.3. Некоторые общие принципы для реальных биологических осцилляторов

Рассмотрим для начала более детально устойчивость системы (4.4), (4.5) в безразмерной форме (4.8). Во-первых, заметим, что, когда мы возмутили стационарное состояние $u = v = 0$ в (4.8), линейный анализ устойчивости привел к (4.11), откуда следует, что начало координат неустойчиво (см. также рис. 4.3). Линейный анализ не всегда позволяет получить полную картину устойчивости, если задача существенно нелинейна; конкретные примеры этого будут показаны ниже. Однако в системе Лотки–Вольтерры полный нелинейный механизм неустойчив по своей сути в том смысле, что любое малое возмущение u или v переводит систему на другую орбиту с иной частотой¹⁾. Это особенно заметно для орбит, проходящих вблизи начала координат, поскольку здесь малое возмущение приводит к тому, что орбита возмущенного решения далеко отходит от исходной невозмущенной орбиты вдали от начала координат, как ясно из рис. 4.3. В системе (4.4), (4.5) (или (4.8)) нет механизма, который может вызвать затухание любого возмущения и, следовательно, привести решение на некоторую фиксированную орбиту; другими словами, нет стабилизирующей силы какого-либо рода. Поэтому с практической точки зрения система, порождающая уравнения (4.4), (4.5), как возможная модель реальных колебательных явлений в биохимии должна быть отвергнута. Для получения воспроизводимых биологических и биохимических колебаний должен существовать некоторый стабилизирующий механизм, возвращающий систему на устойчивую замкнутую орбиту. Такое требование носит общий характер и не ограничивается системами с двумя компонентами. Это есть физическая формулировка условия, состоящего в том, что модельные уравнения системы реакций для описания колебательного явления должны иметь по крайней мере одно не равное константе решение типа устойчивого *предельного цикла* в смысле Пуанкаре (1892–1899). Предельный цикл—это просто замкнутая орбита, такая, что в ее достаточно узкой окрестности нет никакой другой замкнутой орбиты. Тривиальный пример: в полярных координатах r, θ уравнения

$$\frac{dr}{dt} = r(1 - r^2), \quad \frac{d\theta}{dt} = 1$$

имеют решение типа устойчивого предельного цикла $r = 1, \theta = \theta_0 + t$, где θ_0 —константа, в то время как уравнения

$$\frac{dr}{dt} = r(r^2 - 1), \quad \frac{d\theta}{dt} = 1$$

¹⁾ Для (X_s, Y_s) это называется отсутствием *асимптотической устойчивости* (см. определение (i) на стр. 141). Малое возмущение мало меняет частоту, но *длительное* малое возмущение может сильно изменить и орбиту, и частоту.—Прим. ред.

дают неустойчивый предельный цикл $r = 1$, $\theta = \theta_0 + t$. Предельные циклы подробно обсуждаются в упомянутых выше книгах. Таким образом, важным моментом является здесь то, что наблюдаемые воспроизводимые биологические колебания должны представлять собой устойчивые предельные циклы. Мы еще вернемся к этому в дальнейшем.

Уточним теперь наше определение устойчивости в общем случае и рассмотрим это понятие для общей системы кинетических уравнений, которая может быть записана в форме

$$\frac{dx_i}{dt} = f_i(x_1, x_2, \dots, x_n), \quad i = 1, 2, \dots, n,$$

или (4.16)

$$\frac{d\mathbf{x}}{dt} = \mathbf{f}(\mathbf{x}),$$

где $\mathbf{x}(t)$ — вектор концентраций реагентов в рассматриваемой системе. Такие системы уравнений, причем не только относящиеся к классу автономных (т.е. таких, что t не входит явно в $\mathbf{f}(\mathbf{x})$, как в (4.16), обсуждаются с достаточной степенью общности во многих книгах, например в монографии А.А. Андропова и др. (1959). Классические работы по нелинейным уравнениям этого класса — это по-прежнему работы Пуанкаре (1892–1899).

Есть два главных аспекта устойчивости, которые нас интересуют. Рассмотрим вначале более строгий из них:

(i) Если $\mathbf{x}_0(t)$ ($\tau \leq t < \infty$) — решение системы (4.16), то мы говорим, что $\mathbf{x}_0(t)$ *устойчиво*, если для любого $\varepsilon > 0$ и $t_0 > \tau$ существует такое $\delta(\varepsilon, t_0) > 0$, что если $\mathbf{x}_1(t)$ — любое другое решение системы (4.16), удовлетворяющее

$$\|\mathbf{x}_1(t_0) - \mathbf{x}_0(t_0)\| < \delta(\varepsilon), \text{ то } \|\mathbf{x}_1(t) - \mathbf{x}_0(t)\| < \varepsilon \text{ для всех } t > t_0. \quad (4.17)$$

Такая устойчивость иногда называется *устойчивостью по Ляпунову*. Если, кроме (4.17), решение $\mathbf{x}(t) \rightarrow \mathbf{x}_0(t)$, когда $t \rightarrow \infty$, то мы говорим, что решение $\mathbf{x}_0(t)$ *асимптотически устойчиво*. Устойчивость таких систем обсуждается в упомянутых выше книгах, а также в монографии Чезари (1959)¹⁾.

(ii) Если совокупность всех траекторий $\mathbf{x}(t)$ системы (4.16) сохраняет в том или ином смысле структурное подобие, когда правые части этой системы подвергаются достаточно малым возмущениям, то мы говорим, что система (4.16) в рассматриваемом смысле *структурно устой-*

¹⁾ См. также книгу Е.А. Барбашина (1967)*. — Прим. ред.

чива. При этом траекторией или орбитой системы (4.16) называется линия, которую описывает точка $\underline{x} = \underline{x}(t)$ в фазовом пространстве $\underline{x}$, где $\underline{x}(t)$ — какое-либо решение этой системы. Можно говорить о структурной устойчивости системы (4.16) и в какой-либо интересующей нас области фазового пространства $\underline{x}$. Требование структурной устойчивости математической модели реального процесса представляется естественным в связи с тем, что правые части системы (4.16) не могут быть известны совершенно точно, а общий характер процессов, описываемых данной системой, не должен зависеть от этой неточности.

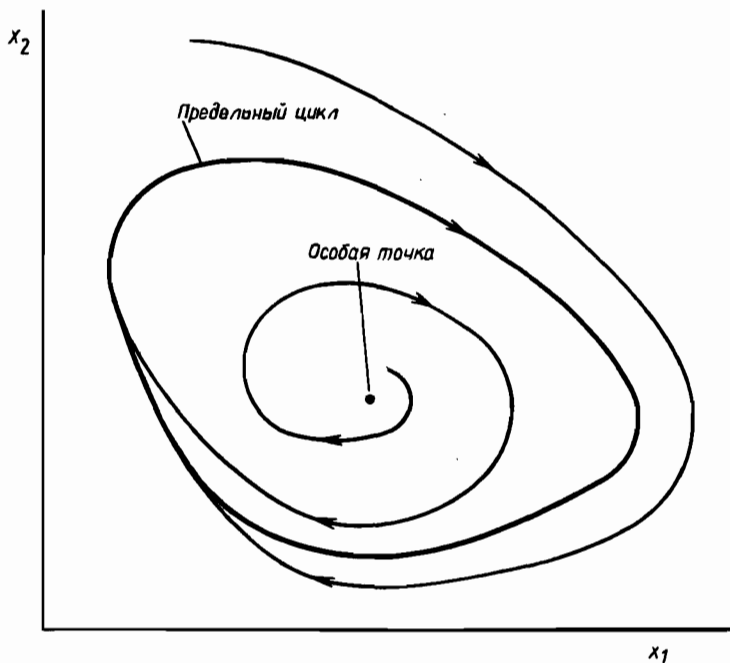


Рис. 4.5. Пример решения типа предельного цикла.

Возвращаясь к системе Лотки – Вольтерры (4.4), (4.5) и соответствующему рис. 4.3, мы видим, что малое изменение правых частей (происходящее, например, из-за неучтенных в (4.1)–(4.3) малых взаимодействий) может превратить замкнутые траектории в спирали и тем самым качественно изменить общую картину. Поэтому данная система не является структурно устойчивой. Все консервативные системы структурно неустойчивы.

С точки зрения устойчивости предельный цикл автономной системы обыкновенных дифференциальных уравнений — это траектория, отвечающая периодическому решению, не принадлежащая непрерывному семей-

ству замкнутых траекторий и обычно обладающая структурно устойчивой окрестностью. Типичный устойчивый предельный цикл в двумерной фазовой плоскости показан на рис. 4.5. Предельный цикл может быть и неустойчивым: пример этого содержится в приложении 4, где доказана важная теорема существования предельных циклов; другой, тривиальный пример был указан на с. 140.

Во многих задачах, сводящихся к системе дифференциальных уравнений, например (4.16), система сохраняет структуру для некоторого диапазона какого-либо параметра λ , но в момент перехода λ через некоторое критическое значение λ_c ее структура меняется. Это значение λ_c называется *точкой бифуркации* системы. Может быть несколько параметров λ , между которыми имеются критические бифуркационные соотношения, а также несколько значений λ_c для одного параметра, когда, например, предельный цикл переходит из устойчивого состояния в неустойчивое и обратно. В разд. 4.5 и 4.6, где мы обсуждаем реакцию Белоусова–Жаботинского, мы увидим практический пример бифуркации и ее важности. Простая иллюстрация приведена в разд. 4.4 и вновь в разд. 4.8 и 4.9. Понятие бифуркации решений широко используется, например, в нелинейной теории гидродинамической устойчивости.

Для двумерных систем имеется хорошо разработанная теория, и метод фазовой плоскости является основным орудием получения аналитических результатов; см. упоминавшиеся выше книги. Однако в случае большего числа измерений (это означает, что в изучаемой системе реакций участвуют по крайней мере три промежуточных вещества, а в биологии это, как правило, именно так) математическая задача сложна, и часто каждый случай должен быть исследован отдельно. Фазовый анализ для трех или более измерений намного труднее и обычно может быть использован только в некоторых конкретных случаях. Иногда системы более высокой размерности могут быть сведены к двумерным с достаточным практическим обоснованием; так, реакция Белоусова–Жаботинского, обсуждаемая нами в разд. 4.5, представляет собой пример с тремя промежуточными реагентами, однако при определенных условиях этот случай сводится к двумерному. В разд. 4.9 рассмотрен другой пример.

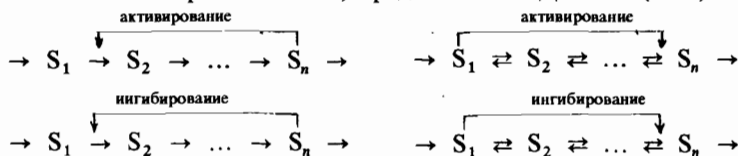
Здесь мы хотим сделать несколько общих замечаний о требованиях, необходимых для того, чтобы реалистическая модельная система представляла биологический осциллятор, или, выражаясь конкретнее, реакцию, при которой возникают незатухающие колебания.

(i) Система должна быть структурно устойчива. Это автоматически исключает консервативные системы. Структурно устойчивые системы допускают траектории типа устойчивого предельного цикла, которые являются аналитическим признаком устойчивых и воспроизводимых колебаний.

(ii) Для наличия колебаний модельный механизм реакции должен быть *открытым*. В случае системы (4.1)–(4.3), если бы система была замкнутой, т.е. имелось бы лишь ограниченное количество реагента А, то

в конце концов оно бы истощилось и, следовательно, согласно (4.4), (4.5), конечным стационарным состоянием было бы $X = Y = A = 0$, $B \neq 0$. Это, конечно, ясно и из (4.1)–(4.3), так как после сложения всех реакций получаем просто $A \rightarrow B$. Хотя это требование открытости интуитивно очевидно, оно может быть получено из стандартных термодинамических рассуждений (см., например, Нойес и Филд (1974)). Это не означает, что мы должны теперь включать во все модели термодинамические аспекты. Практически для всех моделей об этом нет необходимости даже упоминать. Хотя в основе модели (как и большинства реальных ситуаций) лежат термодинамические факты, они не фигурируют ни в формулировке биологической модели, ни в математическом анализе, ни в биологической интерпретации или понимании результатов¹⁾. Нойес (1976) специально обсуждает применимость замкнутых систем к колебательным механизмам с двумя и тремя переменными.

(iii) В механизме должна быть по крайней мере одна обратная связь или автокаталитическая реакция. В (4.1), (4.2) X и Y соответственно являются продуктами автокаталитических реакций. Лучше представлять себе колебательные процессы как механизмы обратной связи. Например, то, что в (4.1) X активирует свое собственное производство, является своего рода обратной связью. Сопряженная модельная система Мона и Жакоба (1961), изображенная на рис. 4.2, служит более очевидным примером управления с помощью обратной связи. С этой точки зрения наше утверждение фактически означает, что должна существовать замкнутая цепь реакций, вдоль которой может проходить информация активирования или ингибирования. Если $S_1, S_2, \dots, S_n$ – реагенты в общей последовательности реакций, то мы имеем, например, одно из следующих управлений типа обратной связи, предложенных Дейном (1972):



¹⁾ Здесь автор вступает в полемику с брюссельской школой Пригожина, которая много и успешно занимается возникновением колебаний и упорядоченных пространственных структур в химических и биологических явлениях в рамках *термодинамики необратимых процессов*. В этих работах, хорошо известных советскому читателю, применяется разнообразный математический аппарат, в том числе теория ветвления решений нелинейных уравнений (см. книгу Николиса и Пригожина (1979)*, а также приведенные там ссылки на более ранние работы). В то же время автор, которому эти работы, несомненно, известны, ссылается на них скупно. Такая точка зрения автора представляется спорной – заметим, что уже после выхода в свет книги Марри Пригожин получил за эти работы Нобелевскую премию по химии. – Прим. перев.

В последних двух механизмах необходима обратимость, чтобы проявлялась обратная связь. Будут ли в таких системах колебания, решающим образом зависит, как мы увидим, от фактического типа реакции в последовательности.

Вообще говоря, автокатализ распространен в химических колебаниях, но редко встречается в биологии. Таким образом, неперенное условие колебательного поведения в биологии — наличие какой-либо обратной связи. Значительные усилия были направлены на создание теоретических моделей метаболических систем управления с обратной связью; см., например, работы Гудвина (1963, 1965), Гриффита (1968), Уолтера (1972) и в последнее время Раппа (1975, а, б), Хастингса и др. (1977) и Тайсона и Отмера (1977), а также приведенные в них ссылки¹⁾.

(iv) Если механизм реакции может быть представлен двумя обыкновенными дифференциальными уравнениями первого порядка, то, как упоминалось выше, можно использовать хорошо разработанный метод фазовой плоскости. Даже если реалистическая модель требует трех или более промежуточных реагентов, как это обычно имеет место, она часто может быть аппроксимирована двумерной системой; в разд. 4.5 и 4.9 имеются соответствующие практические примеры. Чтобы модельная система была в состоянии отражать реальный колебательный процесс, она должна иметь решение в виде устойчивого предельного цикла. Двумерные кинетические уравнения для концентрации x и y в автономной ситуации имеют следующий общий вид:

$$\dot{x} = f(x, y), \quad \dot{y} = g(x, y). \quad (4.18)$$

Хотя уравнения (4.4), (4.5) относятся к типу (4.18), они не имеют решения в виде предельного цикла. Читатель может обратиться к упомянутым выше книгам Сансоне и Конти (1964) и Минорского (1962). Здесь мы просто приведем некоторые основные результаты (большинство из них принадлежат Пуанкаре), имеющие отношение к биологическим колебаниям, т. е. основные свойства, которыми должна обладать система (4.18) для наличия у нее предельного цикла; любую модель легко проверить на эти свойства.

(а) Система должна иметь по крайней мере одну физически реалистичную (т. е. с положительными концентрациями) особую точку, окруженную замкнутой периодической траекторией.

(б) Если траектория окружает только одну особую точку, то эта точка не может быть седловой; это означает, что якобиан в этой точке положителен:

$$J = \frac{\partial(f, g)}{\partial(x, y)} = f_x g_y - f_y g_x > 0. \quad (4.19)$$

¹⁾ См. также Сингх (1977)*, Гласс и Пастернак (1978)* и Ю. М. Романовский, Н. В. Степанова и Д. С. Чернавский (1975)*. — *Прим. перев.*

(в) Если траектория окружает несколько особых точек, то среди них общее число фокусов, узлов и центров должно превышать на единицу число седловых точек.

(г) Отрицательный критерий Бендиксона (см., например, Сансоне и Конти (1964) или Минорский (1962)) утверждает, что если величина

$$\nabla \cdot (f, g) = f_x + g_y \quad (4.20)$$

не меняет знака в некоей односвязной области фазовой плоскости (например, для всех $x > 0$, $y > 0$), то в этой области не может быть ни одного предельного цикла. Отсюда немедленно следует, что кинетика реакций для возникновения колебаний должна быть *нелинейна*, поскольку дивергенция линейной формы равна просто постоянной. В ситуации, когда существует предельный цикл, этот отрицательный критерий дает некоторую информацию о поведении периодического решения и его значении. Это связано с тем, что предельный цикл должен в фазовой плоскости (x, y) пересекать кривую, заданную уравнением $\nabla \cdot (f, g) = 0$, так как в противном случае величина $\nabla \cdot (f, g)$ не будет менять знака.

(д) Если траектория системы (4.18) всегда остается внутри конечной области фазовой плоскости для всех $t \rightarrow \infty$ и не приближается к какой-либо особой точке, то эта траектория является предельным циклом или стремится к нему при $t \rightarrow \infty$. Это *теорема Пуанкаре – Бендиксона*. Если B – простая замкнутая линия в фазовой плоскости с единичной внешней нормалью $\underline{n}$, то условие того, что траектория, начавшаяся внутри B , всегда там останется, имеет вид

$$\dot{\mathbf{r}} \cdot \underline{n} = (\dot{x}, \dot{y}) \cdot \underline{n} < 0 \text{ для } (x, y) \in B, \quad (4.21)$$

поскольку это означает, что для всех точек B скорость $\dot{\mathbf{r}}$ направлена внутрь области, окруженной B . Обычно такую линию B строят непосредственно, однако зачастую для этого требуется большая изобретательность. Глобальная устойчивость¹⁾ является, конечно, необходимым условием для устойчивого предельного цикла и в пространствах более высокого числа измерений.

В качестве примера применения этой теоремы укажем, что если внутри линии B имеется только одна и притом неустойчивая особая точка, а линия B удовлетворяет условию (4.21), то внутри B должен быть устойчивый предельный цикл; эта ситуация иллюстрируется рис. 4.6.

С помощью условий (а)–(д) и реалистических биологических ограничений можно непосредственно доказать, что для двумерной системы реакций, содержащей только бимолекулярные реакции, предельных циклов не существует; этот интересный результат был получен Хануссе (1972).

¹⁾ Здесь и далее «глобальная устойчивость» понимается как вхождение траекторий в конечную область. В математической литературе этот термин имеет другой смысл (устойчивость в целом). – *Прим. ред.*

(е) Пусть система двух уравнений первого порядка (4.18) может быть записана в форме уравнения Лъенара

$$\ddot{x} + \varphi(x)\dot{x} + \psi(x) = 0, \quad (4.22)$$

где функции $\varphi(x)$ и $\psi(x)$ удовлетворяют следующим условиям:

$\varphi(x)$ четная, $\psi(x)$ нечетная, $x\psi(x) > 0$ для всех $x \neq 0$ и $\varphi(0) < 0$;

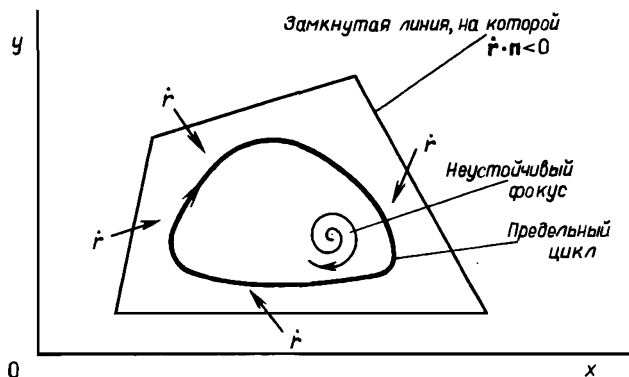


Рис. 4.6. Пример граничной кривой Пуанкаре–Бендиксона, охватывающей предельный цикл.

$\varphi(x)$ и $\psi(x)$ непрерывны и $\psi(x)$ на каждом конечном интервале удовлетворяет условию Липшица¹⁾;

$$\Phi(x) = \int_0^x \varphi(x') dx' \rightarrow \pm \infty \text{ при } x \rightarrow \pm \infty;$$

функция $\Phi(x)$ имеет единственный положительный нуль $x = a$ и для $x \geq a$ она монотонно возрастает.

Тогда (4.22) имеет единственное устойчивое периодическое решение. Были получены некоторые полезные обобщения этого результата, например для $\varphi(x, \dot{x})$; их можно найти вместе с результатами Лъенара в книгах Минорского (1962) и Чезари (1959).

Проверяя, приводится ли данная биологическая система реакций к уравнению Лъенара, обычно сначала для удобства преобразовывают

¹⁾ Функция $f(x)$ удовлетворяет в некоторой области условию Липшица, если существует такая постоянная $k > 0$, что для любых x_1 и x_2 в этой области будет $|f(x_1) - f(x_2)| \leq k|x_1 - x_2|$.

зависимые переменные таким образом, чтобы соответствующая точка равновесия совпала с началом координат фазовой плоскости.

(v) Для случая, когда система дифференциальных уравнений (4.16) имеет размерность больше двух, теория периодических решений, как уже упоминалось, разработана хуже. Один очень важный результат, обладающий действительной практической ценностью, это *бифуркационная теорема Хопфа* (1942), доказанная в приложении 4. В силу этой теоремы, если точка бифуркации λ_c системы обыкновенных дифференциальных уравнений такова, что при переходе от $\lambda < \lambda_c$ к $\lambda > \lambda_c$ точка равновесия из устойчивого фокуса превращается в неустойчивый, т.е. возникает неустойчивость с возрастающими колебаниями, то при некоторых предположениях существует периодическое решение в виде предельного цикла, по крайней мере для $\lambda (> \lambda_c)$ в окрестности λ_c . Кроме того, эта теорема указывает период предельного цикла для малых $\lambda - \lambda_c$. В приложении 4 приведено несколько иллюстративных примеров ее использования; мы применим ее также в следующем разделе.

(vi) Если $\underline{f}(\underline{x})$ в системе уравнений (4.16) таково, что $\partial f_i / \partial x_j \equiv \partial f_j / \partial x_i$ для любых $i, j = 1, 2, \dots, n$, то можно построить скалярный потенциал $F(\underline{x})$ для $\underline{f}(\underline{x})$, т.е.

$$\underline{f}(\underline{x}) = \underline{\nabla}_{\underline{x}} F(\underline{x}). \quad (4.23)$$

При этом (4.16) может быть записано в форме

$$\frac{d\underline{x}}{dt} = \underline{f}(\underline{x}) = \underline{\nabla}_{\underline{x}} F(\underline{x}), \quad (4.24)$$

которая называется *градиентной системой* обыкновенных дифференциальных уравнений. Градиентная система не может иметь решений типа предельного цикла. Чтобы доказать это, воспользуемся следующими энергетическими соображениями.

Предположим, что $\underline{x}(t)$ — периодическое решение с периодом T . Умножим (4.24) скалярно на $d\underline{x}/dt$ и проинтегрируем обе части по времени за период T :

$$\begin{aligned} \int_t^{t+T} \left(\frac{d\underline{x}}{dt'} \right)^2 dt' &= \int_t^{t+T} \frac{d\underline{x}}{dt'} \cdot \underline{\nabla}_{\underline{x}} F(\underline{x}) dt' = \\ &= \int_{\underline{x}(t)}^{\underline{x}(t+T)} \underline{\nabla}_{\underline{x}} F(\underline{x}) \cdot d\underline{x} = [F(\underline{x})]_{\underline{x}(t)}^{\underline{x}(t+T)} = \\ &= F(\underline{x}(t+T)) - F(\underline{x}(t)) = 0, \end{aligned} \quad (4.25)$$

поскольку $\underline{x}(t) = \underline{x}(t+T)$. Так как $(d\underline{x}/dt)^2 \geq 0$, то из уравнения (4.25) следует, что $d\underline{x}/dt \equiv 0$, а это противоречит предположению, что $\underline{x}(t)$ — периодическое (не постоянное) решение.

Теорема Пуанкаре–Бендиксона, результаты по уравнению Лъенара, проверка на градиентность системы и теорема бифуркации Хопфа являются мощными средствами исследования и нахождения предельных циклов. В двумерном случае они дополняют друг друга, так как теорема Пуанкаре–Бендиксона дает информацию о расположении предельного цикла, его существовании и единственности, сюда же примыкают результаты по уравнению Лъенара и его модификациям, в то время как бифуркационная теорема дает информацию о существовании и периоде предельных циклов в окрестности точки бифуркации. Следует при этом отметить одно важное достоинство бифуркационной теоремы—она применима также к системам с числом измерений больше двух и, следовательно, может быть использована для систем реакций с более чем двумя промежуточными реагентами. Это замечание распространяется также на градиентные системы, определенные в пункте (vi).

Тематика теории колебательных решений систем обыкновенных дифференциальных уравнений весьма обширна. Мы лишь кратко затронули ее здесь и в приложении 4, чтобы указать некоторые основные для наших целей требования, которые должны выполняться при моделировании реальных биологических колебаний. В конце разд. 4.7 приведем важный общий результат по существованию периодических решений у одного класса механизмов обратной связи для n видов. Теперь, после того как мы установили некоторые элементарные общие принципы, мы посвятим остаток этой главы в основном конкретным механизмам реакций, проявляющих в какой-либо форме колебательное поведение, и их детальному анализу.

4.4. Простая гипотетическая модельная химическая реакция, имеющая предельный цикл

Гипотетическая модельная реакция только с двумя промежуточными веществами, имеющая периодические решения, была предложена Пригожиным и Лефевром (1968). Однако эта система содержит нереалистичные реакции третьего порядка, как, конечно, и должно быть вследствие результата Хануссе (1972). В связи с относительной простотой этой системы она активно использовалась в педагогических целях, и за последние годы ей было посвящено много статей математического характера. Тайсон и Кауфман (1975) пытались использовать эту модель в приложениях¹⁾. Существование предельного цикла объясняется здесь наличием автокаталитической стадии; как упоминалось ранее, это является редкостью в биологии, где преобладают активирование или

¹⁾ В честь брюссельской школы Пригожина эту модель называют «брюсселятором». О «брюсселяторе» см. также статью Тайсона (1973)*, книгу Николиса и Пригожина (1979)*, обзор В. Г. Бабского, Г. С. Маркмана и А. Л. Урищева (1981)* и приведенные там ссылки.—Прим. перев.

ингибирование типа обратной связи, и две такие модели обсуждаются ниже в разд. 4.7–4.9.

В этом разделе из педагогических соображений мы рассмотрим эту гипотетическую модельную систему реакций в безразмерной форме с упором на временные колебания, поскольку это позволяет проиллюстрировать некоторые из перечисленных выше общих принципов. Здесь мы покажем существование предельных циклов иначе, чем сделали указанные выше авторы; мы используем теорему о бифуркации, доказанную и проиллюстрированную в приложении 4.

Рассматривается система реакций



где все константы скорости k_i предполагаются постоянными; реакция (4.28) является тримолекулярной. Концентрации A , B , D и E поддерживаются на постоянном уровне, так что система открыта, и промежуточными реагентами являются только X и Y .

Хотя эта схема реакций гипотетическая и не соответствует какой-либо известной химической системе, это один из простейших механизмов с двумя промежуточными реагентами, обладающий некоторыми характеристиками, свойственными реальным биохимическим осцилляторам. В качестве модели реального биологического осциллятора эта система обладает некоторыми серьезными недостатками, отчасти указанными выше; еще один важный недостаток связан с предположением, что концентрации реагентов «пула» A и B в (4.26) и (4.27) постоянны; мы обсудим это ниже. В статье Грея (1974) вопрос о постоянстве химикалиев пула рассматривается более полно. Он указывает также, насколько важной может быть роль температуры при возбуждении колебаний в реальной ситуации. Грей и Ааронс (1975)¹⁾ обсуждают как общую проблему химикалиев пула, так и некоторые конкретные примеры. Один из интересных результатов состоит в том, что система Лотки–Вольтерры (4.1)–(4.3) может иметь предельный цикл, если к ней добавить уравнение для реагента A , входящего в (4.1), которое соответствует постоянному

¹⁾ См. также Ааронс и Грей (1975)*.–Прим. перев.

потоку. В разд. 4.9 мы увидим, что привлечение членов, связанных с потоком, во многих отношениях более практично, чем требование постоянства концентраций химикалий пула.

Рассмотрим систему (4.26)–(4.29) в ситуации, когда все константы скорости обратных реакций k_{-1} , k_{-2} , k_{-3} и k_{-4} равны нулю, и система дифференциальных уравнений для $X(t)$ и $Y(t)$ на основании закона действующих масс имеет вид

$$\dot{X} = k_1 A - k_2 B X + k_3 Y X^2 - k_4 X, \quad (4.30)$$

$$\dot{Y} = k_2 B X - k_3 Y X^2. \quad (4.31)$$

Когда обратные реакции отсутствуют или ими можно пренебречь, D и E из (4.27) и (4.29) не входят в уравнения. В безразмерных переменных, определенных формулами

$$\begin{aligned} \tau = k_4 t, \quad u(\tau) &= \frac{k_4}{k_1 A} X(t), \quad v(\tau) = \frac{k_4}{k_1 A} Y(t), \\ a &= \frac{k_3 (k_1 A)^2}{k_4^3}, \quad b = \frac{k_2 B}{k_4}, \end{aligned} \quad (4.32)$$

(4.30) и (4.31) принимают вид

$$u' = \frac{du}{d\tau} = 1 - (b + 1)u + au^2v, \quad (4.33)$$

$$v' = \frac{dv}{d\tau} = bu - au^2v. \quad (4.34)$$

Эти уравнения мы теперь и проанализируем.

Особые точки в плоскости (u, v) — это точки равновесия для системы (4.33), (4.34), заданные соотношениями

$$\left. \begin{aligned} u' = 0 &\Rightarrow 1 - (b + 1)u + au^2v = 0 \\ v' = 0 &\Rightarrow bu - au^2v = 0 \end{aligned} \right\} \Rightarrow \begin{aligned} u &= u_0 = 1, \\ v &= v_0 = \frac{b}{a}. \end{aligned} \quad (4.35)$$

Таким образом, в квадранте $u > 0$, $v > 0$ имеется единственная точка равновесия. Мы должны теперь исследовать ее устойчивость или, что в сущности то же самое, определить тип особой точки (u_0, v_0) в фазовой плоскости. Здесь будет проанализирована именно устойчивость, поскольку это более важно практически.

Как и в разд. 4.2, исследуем устойчивость по линейному приближению с помощью замены

$$u = u_0 + x(\tau), \quad v = v_0 + y(\tau), \quad |x| \ll 1, \quad |y| \ll 1. \quad (4.36)$$

Подставляя эти выражения в (4.33) и (4.34) и пренебрегая членами более высокого порядка с x , x^2 и x^2 , получим в матричных обозначениях

$$\begin{aligned} \underline{r}' &= \begin{pmatrix} x' \\ y' \end{pmatrix} = M \begin{pmatrix} x \\ y \end{pmatrix} = M \underline{r}, \\ M &= \begin{pmatrix} 2au_0v_0 - b - 1 & au_0^2 \\ b - 2au_0v_0 & -au_0^2 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} b - 1 & a \\ -b & -a \end{pmatrix}, \end{aligned} \quad (4.37)$$

где мы воспользовались выражениями (4.35) для u_0 и v_0 . Задача (4.37) имеет решение вида (см., например, книгу Коддингтона и Левинсона (1955))

$$\underline{r}(\tau) = \underline{R}e^{\lambda_1\tau} + \underline{S}e^{\lambda_2\tau}, \quad (4.38)$$

где $\underline{R}$ и $\underline{S}$ — постоянные (векторы) интегрирования, а λ_1, λ_2 — собственные значения матрицы M , т.е. корни уравнения

$$\lambda^2 - (\text{Sp } M)\lambda + \Delta = 0 \Rightarrow \left. \begin{matrix} \lambda_1 \\ \lambda_2 \end{matrix} \right\} = \frac{1}{2} \text{Sp } M \pm \frac{1}{2} [(\text{Sp } M)^2 - 4\Delta]^{1/2}. \quad (4.39)$$

Здесь на основании (4.37)

$$\text{Sp } M = b - a - 1, \quad (4.40)$$

$$\Delta = |M| = \begin{vmatrix} b - 1 & a \\ -b & -a \end{vmatrix} = a.$$

Если хотя бы одно из собственных значений λ_1 или λ_2 имеет положительную действительную часть, точка равновесия неустойчива, так как $\underline{r}(\tau)$ при $\tau \rightarrow \infty$ будет неограниченно возрастать. Из (4.39) мы видим, что в общем случае, если выполняется хотя бы одно из неравенств

$$\text{Sp } M > 0 \text{ или } \Delta < 0, \quad (4.41)$$

то (u_0, v_0) — неустойчивая точка равновесия. Но из (4.40) следует, что $\Delta = a > 0$, так что условие неустойчивости имеет вид

$$\text{Sp } M = b - a - 1 > 0, \text{ т.е. } b > b_c = 1 + a, \quad (4.42)$$

где b_c для данного a определяется формулой (4.42). Для данного a при увеличении b точка равновесия устойчива до тех пор, пока b не достигнет бифуркационного значения b_c , после которого она становится неустойчивой.

Для любого заданного a имеется диапазон значений $b > b_c$ в окрест-

ности b_c , такой, что

$$(\text{Sp } \dot{M})^2 - 4\Delta = (b - a - 1)^2 - 4a < 0, \quad (4.43)$$

поэтому точка равновесия не только неустойчива, она неустойчива по способу возрастания колебаний, поскольку λ_1 и λ_2 — комплексные числа с положительными действительными частями. В точке бифуркации

$$b = b_c, \quad \lambda_1, \lambda_2 = \pm i\Delta^{1/2} = \pm i\sqrt{a}; \quad (4.44)$$

решения уравнения (4.39) в этом случае задаются формулой (4.44) и являются чисто мнимыми. Поэтому мы можем немедленно применить теорему Хопфа о бифуркации (см. приложение 4) и утверждать, что для значений $b > b_c$ в окрестности бифуркационного значения b_c , заданного формулой (4.42), существует решение вида предельного цикла¹⁾. Для значений b , близких к b_c , период T_0 дается приближенной формулой (см. приложение 4)

$$T_0 \approx 2\pi/\sqrt{\Delta} = 2\pi/\sqrt{a}, \quad b > 1 + a. \quad (4.45)$$

Из последнего уравнения с помощью (4.32) его можно выразить через константы скорости в размерном времени:

$$\text{период} = \frac{T_0}{k_4} \approx \frac{2\pi}{k_4} \left(\frac{k_4^3}{k_3 k_1^2 A^2} \right)^{1/2} = \frac{2\pi}{k_1 A} \left(\frac{k_4}{k_3} \right)^{1/2}.$$

Лефевр и Николис (1971) провели численный анализ для схемы реакций (4.26)–(4.29), когда она представлена уравнениями (4.30), (4.31), т.е. когда A , B , D и E постоянны, и получили решение вида предельного цикла для значений a и b , удовлетворяющих условию $b = b_c = 1 + a$.

Рассмотрим теперь подробнее предположение, что A и B в (4.26), (4.27) поддерживаются постоянными. С точки зрения колебаний в практической ситуации (например, в реакции Белоусова–Жаботинского, обсуждаемой в следующих двух разделах) подразумевается, что A и B имеются в достаточно больших количествах по сравнению с X и Y и что их концентрации не меняются существенно за период колебаний.

Допустим теперь изменение A и B , т.е. добавим к (4.30), (4.31) два

¹⁾ Строго говоря, приведенное рассуждение недостаточно, так как при переходе от устойчивого фокуса к неустойчивому может либо исчезнуть неустойчивый предельный цикл, либо появиться устойчивый. Более подробное рассуждение, применяющее построение типа рис. 4.6, показывает, что здесь имеет место второй случай. — Прим. ред.

уравнения для A и B как функций времени:

$$\begin{aligned}\dot{A} &= -k_1 A, \\ \dot{B} &= -k_2 B X, \\ \dot{X} &= k_1 A - k_2 B X + k_3 Y X^2 - k_4 X, \\ \dot{Y} &= k_2 B X - k_3 Y X^2.\end{aligned}\tag{4.46}$$

Пусть A_0 , B_0 , X_0 и Y_0 обозначают начальные концентрации реагентов A , B , X и Y . Введем следующие естественные безразмерные переменные:

$$\begin{aligned}a(\tau) &= \frac{A(t)}{A_0}, & b(\tau) &= \frac{B(t)}{B_0}, & x(\tau) &= \frac{X(t)}{X_0}, \\ y(\tau) &= \frac{Y(t)}{Y_0}, & \varepsilon &= \frac{X_0}{A_0}, & \tau &= k_4 t.\end{aligned}\tag{4.47}$$

Разумно предположить, что $\varepsilon \ll 1$, и (только для удобства) выбрать $A_0 = B_0$, $X_0 = Y_0$. Система (4.46) принимает вид

$$\begin{aligned}\frac{da}{d\tau} &= -\frac{k_1}{k_4} a, & \frac{db}{d\tau} &= -\frac{\varepsilon k_2 A_0}{k_4} b x, \\ \frac{dx}{d\tau} &= \frac{k_1}{\varepsilon k_4} a - \frac{k_2 A_0}{k_4} b x + \frac{\varepsilon^2 k_3 A_0^2}{k_4} y x^2 - x, \\ \frac{dy}{d\tau} &= \frac{k_2 A_0}{k_4} b x - \frac{\varepsilon^2 k_3 A_0^2}{k_4} y x^2.\end{aligned}\tag{4.48}$$

В пределе $\varepsilon \rightarrow 0$ (4.48) сводится к системе (4.30), (4.31) в безразмерных переменных (4.47), если только

$$\frac{k_1}{k_4} = O(\varepsilon), \quad \frac{k_3 A_0^2}{k_4} = O\left(\frac{1}{\varepsilon^2}\right), \quad \frac{k_2 A_0}{k_4} = O(1).\tag{4.49}$$

При таких порядках величин получаем $da/d\tau = db/d\tau = O(\varepsilon)$ и, пока период колебаний имеет порядок $O(1)$, величины a и b , т.е. A и B , можно считать постоянными, как и требовалось. В этом случае необходимое условие для существования предельного цикла задается неравенством (4.42); выраженное через константы k_i и A , оно имеет вид

$$k_2 A > k_4 + \frac{k_3 k_1^2 A^2}{k_4^2}.\tag{4.50}$$

Если мы воспользуемся оценками (4.49), заменив порядки на знаки равенств, и положим $A = A_0$, то условие (4.50) превращается в неравенство $1 > 2$. Конечно, (4.49) — это соотношения порядка, поэтому все-таки возможно, что константы скорости могут удовлетворять критерию неустойчивости (4.50), но даже в этом случае придется ввести сильные ограничения, состоящие в том, что если k_1 и k_2 не велики (в противном случае A и B будут быстро уменьшаться), то k_3 и k_4 должны быть очень велики, поскольку $\varepsilon \ll 1$. Это кажется неправдоподобным химически¹⁾.

Если в уравнения для A и B включить члены типа потоков, то, как показали Грей (1974) и Грей и Ааронс (1975), необходимые условия для существования предельного цикла в этой тримолекулярной модельной системе с двумя промежуточными реагентами (4.30), (4.31) все еще крайне маловероятны для любой практической ситуации.

Этот гипотетический механизм реакций (4.26)–(4.29) частично иллюстрирует характер анализа двумерных моделей на наличие временных колебаний типа предельного цикла. Механизм «обратной связи» представляет собой здесь автокаталитическую стадию в реакции (4.28). Реакция, конечно, нелинейна. Однако в реальных биологических и биохимических колебательных реакциях система, подлежащая анализу, или намного сложнее, если она включает только два промежуточных реагента (поскольку она аппроксимирует систему более высокого порядка, как в примерах разд. 4.9), или, что более правдоподобно, она включает в себя по крайней мере три промежуточных реагента, как в анализируемой в следующих двух разделах модели важной колебательной химической реакции Белоусова–Жаботинского.

Моделирование реальных биологических осцилляторов — трудная задача. Если мы хотим, чтобы модель поддавалась математическому исследованию и в то же время была биологически актуальна, нужно тщательно следить за аппроксимациями биохимических процессов и за сделанными предположениями. Обычно (но, конечно, не всегда) более полезно для биологии изучать модели реальных осцилляторов, когда их можно построить, чем тратить чрезмерно большие усилия на гипотетические системы, как бы интересны они ни были математически.

4.5. Реакция Белоусова–Жаботинского и ее модельный механизм

Реакция Белоусова–Жаботинского, кратко описанная выше в разд. 4.1, по-видимому, является наиболее детально изученной за последние годы колебательной реакцией. Ее важность объясняется тем,

¹⁾ Это рассуждение непонятно. Например, соотношения (4.49) и (4.50) выполнены при $\varepsilon = 10^{-2}$, если положить $k_1 = k_2 = 10^{-2}$, $k_3 = 0,1$, $k_4 = 1$, $A = 250$. Может быть, дело не в том, что k_3 и k_4 велики, а в том, что трудно удовлетворить всем условиям, т.е. попасть в нужную область. — Прим. ред.

что, несмотря на свою химическую сложность, она все еще очень проста по сравнению с биологическими осцилляторами. Было предпринято немало попыток сформулировать ее детальный химический механизм, начиная с Б. П. Белоусова (1959), который фактически первым сообщил об этой реакции. Дальнейшая работа осуществлялась главным образом А. М. Жаботинским (1964, а, б)¹⁾. Используя накопившиеся с тех пор данные по этой реакции, Филд, Кёрёс и Нойес (1972) в конце концов разработали детальный механизм реакции, который в настоящее время общепризнан, и дали значения констант скорости конкретных реакций; иногда на этот механизм ссылаются как на ФКН-механизм. В обзорной статье Тайсона (1976) подробно обсуждается сама реакция и ФКН-механизм для нее вместе с некоторыми результатами анализа различных моделей. Здесь мы достаточно полно опишем основные моменты реакции, а механизм в целом дадим в приложении 4А1 в конце этой главы. Затем мы приведем вывод, детальный анализ и сравнение с экспериментом реалистичной пятистадийной модели, предложенной Филдом и Нойесом (1974).

В среде с серной кислотой малоновая кислота²⁾ окисляется броматом при комнатной температуре, если используется соответствующий катализатор. Если в качестве катализатора взят церий, наблюдаются периодические изменения желтой окраски четырехвалентного иона Ce IV . Период колебаний меняется в зависимости от начальных концентраций, но продолжительность его порядка минуты. Когда церий находится в своем трехвалентном состоянии Ce III , раствор прозрачен. Если вместо церия используется ферроин, изменения окраски более драматичны, поскольку небольшое количество краски фенантролина позволяет зарегистрировать оранжево-красную окраску, когда ион железа находится в двухвалентном состоянии Fe II , и голубую, когда он находится в окисленном состоянии Fe III . Конкретный количественный рецепт для демонстрации этой реакции можно найти у Уинфри (1972) и Филда (1972). Вкратце рецепт Уинфри (1972) состоит в том, что к хорошо перемешанному раствору серной кислоты, содержащему первоначально некоторое количество бромата натрия (и немного раствора бромида натрия), добавляются малоновая кислота, сульфат железа и краска фенантролин.

Конечно, колеблется во времени не только отношение двух ионных состояний Ce IV/Ce III , но и концентрации других компонентов реакции.

¹⁾ См. также книги А. М. Жаботинского (1974)*, Николиса и Пригожина (1979)* и приведенные там ссылки и статьи Гайзелера и Фёлнера (1973)*, Томиты и Китахары (1975)*, Мареха и Свободовой (1975)*, Маклапа (1977)*, Маклапа и Слущкина (1980)*, Кёрёса, Бургера, Нада и Орбана (1978) и Кёрёса и Орбана (1978)*. — *Прим. перев.*

²⁾ Б. П. Белоусов (1959) использовал лимонную кислоту.

С помощью ионспецифического электрода Филд, Кёрс и Нойес (1972) смогли измерить концентрацию иона бромид (Br^-); на рис. 4.7, воспроизведенном из их статьи, показан тип колебательного поведения, обнаруженный в этой реакции.

Реакцию можно грубо разделить на две части (I и II), и доминирование той или иной из них в данный момент времени зависит от концентрации Br^- , записываемой в виде $[\text{Br}^-]$. Когда величина $[\text{Br}^-]$ достаточно велика, доминирует процесс I, и в ходе его Br^- поглощается; во

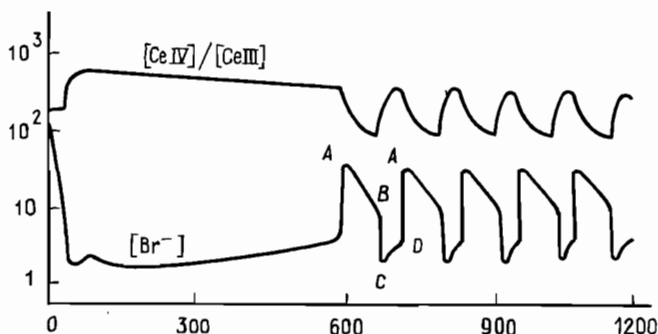


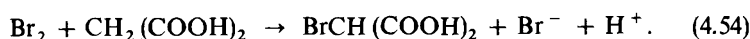
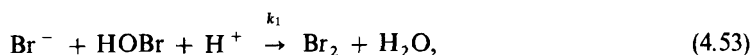
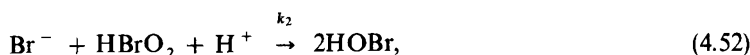
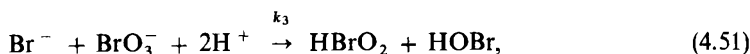
Рис. 4.7. Потенциометрические экспериментальные кривые $\lg[\text{Br}^-]$ и $\lg([\text{Ce IV}]/[\text{Ce III}])$ из работы Филда, Кёрса и Нойеса (1972) для типичных временных осцилляций в реакции Белоусова–Жаботинского (воспроизведено с любезного согласия авторов работы). По оси абсцисс — время в секундах; $[\text{Br}^-]$ в молях $\times 10^{-7}$.

время этой части реакции Ce III не изменяется. Когда $[\text{Br}^-]$ падает ниже некоторого критического значения, процесс II начинает доминировать над процессом I. Но в процессе II, во время которого Ce III превращается в Ce IV , побочным продуктом является Br^- , и, когда $[\text{Br}^-]$ вновь переходит через критическое значение (в этот раз снизу), процесс I реакции снова становится доминирующим. Эта последовательность непрерывно повторяется, отсюда и колебания.

Чтобы описать реакцию более подробно, рассмотрим рис. 4.7. Начнем с точки A, где $[\text{Br}^-]$ превышает критическое значение, и обратимся к реакциям (4.51)–(4.60), (4.62), (4.63). В процессе I ион бромата BrO_3^- (образующийся из бромата натрия в кислом растворе) поглощает Br^- , и в качестве промежуточных реагентов появляется бром Br_2 и бромистая кислота HBrO_2 . В ходе процесса I малоновая кислота $\text{CH}_2(\text{COOH})_2$ быстро бромруется Br_2 , и Ce III в основном остается неизменным. Когда $[\text{Br}^-]$ падает до нижнего значения C на рис. 4.7, становится доминирующим процесс II, и происходит регенерация Br^- . Это связано с тем, что ион бромата BrO_3^- теперь соединяется с бромистой кислотой HBrO_2 с образованием радикалов, окисляющих Ce III до Ce IV , причем HBrO_2 производится автокаталитически. Когда ион це-

рия полностью находится в окисленном состоянии, Се IV реагирует с броммалоновой кислотой $\text{BrCH}(\text{COOH})_2$, и вновь образуются Br^- и Се III; концентрация бромистой кислоты HBrO_2 резко падает. Таким образом, $[\text{Br}^-]$ проходит вдоль пути CDA на рис. 4.7, и цикл начинается снова.

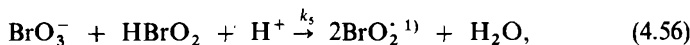
Основными реагентами с точки зрения модели являются ион бромида Br^- , бромистая кислота HBrO_2 и окисленный ион церия Се IV. Согласно механизму ФКН, основные реакции для процесса I (см. (4.A1.1)–(4.A1.3), (4.A1.7) в приложении 4.A1) следующие:



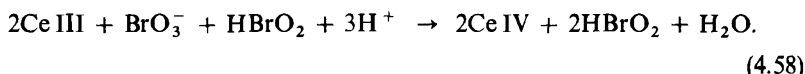
Здесь k_i – константы скорости реакций. В (4.54) не указана конкретная константа скорости; это, по существу, k_5 , т. е. константа скорость-лимитирующей вспомогательной реакции (4.56), указанной ниже. Умножая (4.53) и (4.54) на 3 и складывая с (4.51) и (4.52), получим для всего процесса I



Для процесса II превращение Се III в Се IV обеспечивается реакциями (4.A1.5), (4.A1.6) из приложения 4.A1:



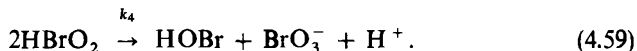
что после сложения удвоенного (4.57) с (4.56) дает



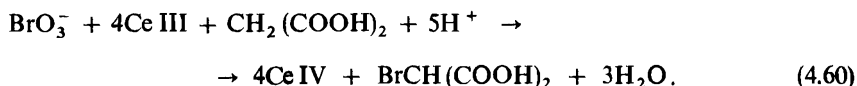
Скорость этой реакции контролируется скоростью реакции (4.56) с константой k_5 ; (4.57) – быстрая реакция. Заметим, что здесь HBrO_2 регенерируется автокаталитически. Однако часть процесса II, согласно (4.A1.4),

¹⁾ $\text{BrO}_2^{\cdot}$ – свободный радикал (см. А. М. Жаботинский (1974)*). – Прим. перев.

заключается также в восстановлении бромистой кислоты, а именно



Таким образом, весь процесс II описывается реакцией, получаемой путем сложения удвоенного (4.58) с (4.59), (4.53) и (4.54):



В этом механизме реакции отметим следующие важные моменты: (i) конкуренцию Br^- и BrO_3^- за HBrO_2 (согласно (4.52) и (4.56)) и (ii) автокаталитический характер (4.58) в процессе II. Для достаточно высокой концентрации Br^- почти вся HBrO_2 реагирует с Br^- , как в (4.52). По мере израсходования Br^- в процессе I реакция (4.56) становится все более важной в конкуренции за бромистую кислоту HBrO_2 . Когда HBrO_2 производится в реакции (4.58) с такой же скоростью, как расходуется в реакции (4.52) процесса I, концентрация Br^- является критической, и затем процесс II берет верх над процессом I.

Критическая концентрация Br^- получается из формул (4.52) и (4.58), поскольку из них можно вывести с помощью закона действующих масс уравнение для $[\text{HBrO}_2]$

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} [\text{HBrO}_2] &= k_5 [\text{BrO}_3^-] [\text{H}^+] [\text{HBrO}_2] - \\ &- k_2 [\text{Br}^-] [\text{H}^+] [\text{HBrO}_2] = \{k_5 [\text{BrO}_3^-] - k_2 [\text{Br}^-]\} [\text{H}^+] [\text{HBrO}_2]^{1)}, \end{aligned}$$

откуда

$$\frac{d}{dt} [\text{HBrO}_2] \leq 0, \text{ когда } [\text{Br}^-] \geq [\text{Br}^-]_{\text{крит}}, \quad (4.61)$$

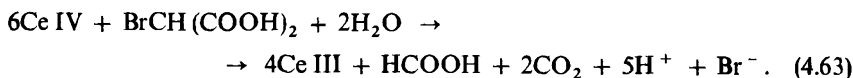
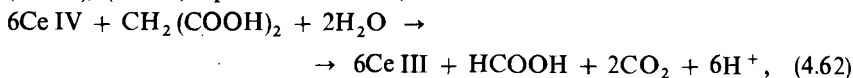
$$[\text{Br}^-]_{\text{крит}} = \frac{k_5}{k_2} [\text{BrO}_3^-].$$

Это критическое значение $[\text{Br}^-]$ приблизительно соответствует точке В на рис. 4.7. Если взять k_5 и k_2 из табл. 4.1 и $[\text{BrO}_3^-] \approx 6 \cdot 10^{-2}$ М (экспериментальное значение из (4.74), см. ниже), эта величина $[\text{Br}^-]_{\text{крит}} \approx 3 \cdot 10^{-7}$ М, что согласуется с экспериментальным значением, найденным Филдом, Кёрёсом и Нойсесом (1972).

Когда доминирует процесс II, HBrO_2 производится в избытке автокаталитической реакцией (4.58), Ce III окисляется до Ce IV и остаток Br^- быстро потребляется HBrO_2 согласно (4.52). Это точка С на рис. 4.7. На этой стадии Ce IV реагирует в соответствии со схемами

¹⁾ Первое слагаемое в правой части получается из (4.56).—Прим. ред.

(4.A1.8), (4.A1.9) приложения 4.A1, а именно



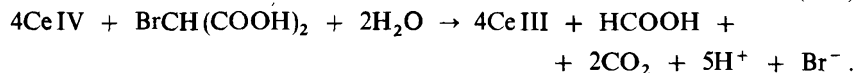
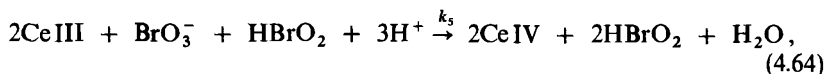
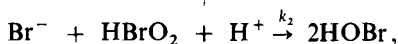
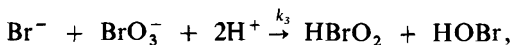
В последней реакции (4.63) Br^- производится в достаточном количестве, так что реакция (4.52) в процессе I вновь становится доминирующей в потреблении HBrO_2 , концентрация которой быстро падает, а Br^- возрастает, и процесс I доминирует. Весь цикл теперь должен начаться снова, что происходит, когда концентрация Ce IV существенно уменьшается в результате реакций (4.62) и (4.63).

Константы скорости $k_1 - k_5$ для этих реакций были определены Филдом, Кёрсом и Нойесом (1972) и приведены в табл. 4.1.

Таблица 4.1

$$k_1 = 8 \cdot 10^9 \text{ моль}^{-2} \cdot \text{с}^{-1}, \quad k_2 = 2 \cdot 10^9 \text{ моль}^{-2} \cdot \text{с}^{-1} \\ k_3 = 2.1 \text{ моль}^{-3} \cdot \text{с}^{-1}, \quad k_4 = 4 \cdot 10^7 \text{ моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}, \quad k_5 = 10^{-4} \text{ моль}^{-2} \cdot \text{с}^{-1}$$

Теперь мы в состоянии сформулировать простую пятистадийную модель, предложенную Филдом и Нойесом (1974). Пять наиболее важных реакций — это (4.51), (4.52), (4.58), (4.59) и (4.63):



Напомним, что скорость третьей из этих реакций лимитируется реакцией (4.56), которая имеет константу скорости k_5 , поэтому эта константа и используется в (4.64). Первая из реакций (4.64) лимитирует скорость процесса I, вторая переводит механизм с процесса I на процесс II, третья — это автокаталитическое производство HBrO_2 и окисление Ce III до Ce IV , четвертая ограничивает количество HBrO_2 и, наконец, пятая регенерирует вновь Br^- , превращая в то же время Ce IV в Ce III . Для

этой модели обозначим

$$A = \text{BrO}_3^-, \quad P_1 = \text{HOBr}, \quad X = \text{HBrO}_2, \quad (4.65)$$

$$Y = \text{Br}^-, \quad Z = \text{Ce IV}$$

и промоделируем (4.64) в рассмотренном порядке последовательностью пяти необратимых реакций:



где f — стехиометрический коэффициент, подлежащий определению, а $K_1, \dots, K_5$ соответствуют $k_1, \dots, k_5$. Эта форма, несколько отличная от использованной Филдом и Нойесом (1974), идентична схеме Тайсона (1976). Первые авторы обозначают $Z = 2\text{Ce IV}$, и их коэффициент f равен удвоенному нашему. Недавно Нойес, Филд и Джву (1975) пришли к выводу, что в (4.70) целесообразно выбрать $f = 0.5$.

Если влиянием температуры и давления можно пренебречь (а здесь это можно сделать) и концентрация BrO_3^- (A) не изменяется заметно за времена порядка минут (см. конец разд. 4.4), как это показано Нойесом (1976), то применение закона действующих масс к (4.66)–(4.70) дает только скорости изменения трех промежуточных компонентов X , Y и Z (продукт P не влияет на реакции). Система кинетических уравнений, где концентрации веществ обозначены теми же буквами, что и сами вещества, имеет вид

$$\frac{dX}{dt} = K_1AY - K_2XY + K_3AX - 2K_4X^2, \quad (4.71)$$

$$\frac{dY}{dt} = -K_1AY - K_2XY + fK_5Z, \quad (4.72)$$

$$\frac{dZ}{dt} = 2K_3AX - K_5Z. \quad (4.73)$$

Теперь мы хотим исследовать, могут ли в модельной системе (4.66)–(4.70), приводящей к системе из трех обыкновенных дифферен-

циальных уравнений (4.71)–(4.73), существовать незатухающие периодические колебания типа предельных циклов в предположении, что A постоянно, для типичных значений A и K_5 , определенных экспериментально. Конечно, решение будет иметь реальный смысл только для неотрицательных X , Y и Z . Поскольку это система третьего порядка, мы не можем воспользоваться хорошо разработанной теорией систем второго порядка. Имеющиеся теоретические результаты довольно сложны и возможности их ограничены; исключение составляют результаты, приведенные в разд. 4.8 для механизмов обратной связи n -го порядка при синтезе фермента.

В следующем разделе мы увидим, что колебательное поведение критическим образом зависит от значений f и K_5 . Так, если $K_5 = 0$, то Y , согласно (4.72), падает до нуля, и поэтому в такой ситуации колебания не возникают. Если $f = 0.5$, а K_5 очень велико, т.е. реакция (4.70), регенерирующая Y , очень быстрая, то (4.68) и (4.70) превращаются в одну реакцию $A + X \xrightarrow{K_3} 2X + Y$. Но в получающейся системе только два промежуточных реагента, она бимолекулярна, а потому в ней, как следует из общего результата Хануссе (1972), не могут возникать колебания. Ниже мы получим в плоскости (f, K_5) область, в которой должны лежать значения f и K_5 , чтобы были возможны колебания типа предельного цикла.

Из экспериментов Эдельсона, Филда и Нойеса (1975) имеем

$$[H^+] \approx 1 \text{ моль/л}, [BrO_3^-] = A \approx 6 \cdot 10^{-2} \text{ моль/л}, \quad (4.74)$$

$$[BrCH(COOH)_2] \approx 10^{-3} \text{ моль/л}$$

и, сравнивая (4.71)–(4.73) с реакциями (4.64), получаем с помощью табл. 4.1 следующие значения, типичные для практики (см. также обзор Тайсона (1976)):

Таблица 4.2

$$\begin{aligned} K_1 &= k_3 [H^+]^2 \approx 2.1 \text{ моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1} \\ K_2 &= k_2 [H^+] \approx 2 \cdot 10^9 \text{ моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1} \\ K_3 &= k_5 [H^+] \approx 10^4 \text{ моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1} \\ K_4 &= k_4 \approx 4 \cdot 10^7 \text{ моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1} \\ K_5 &\approx 0.4 \frac{[BrCH(COOH)_2]}{[BrCH(COOH)_2]} \text{ моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1} \text{ для} \\ &\quad [BrCH(COOH)_2] \ll 2 \cdot 10^{-1} \text{ моль} \end{aligned}$$

Для приведения системы (4.71)–(4.73) к безразмерному виду введем

переменные

$$\begin{aligned}
 x(\tau) &= \frac{K_2}{K_1 A} X \approx 1.6 \cdot 10^{10} (\text{моль/л})^{-1} [\text{HBrO}_2], \\
 y(\tau) &= \frac{K_2}{K_3 A} Y \approx 3.3 \cdot 10^6 (\text{моль/л})^{-1} [\text{Br}^-], \\
 z(\tau) &= \frac{K_2 K_5}{2 K_1 K_3 A^2} Z \approx 5.3 \cdot 10^3 (\text{моль/л})^{-1} [\text{Ce IV}], \\
 \tau &= K_1 A t \approx 1.3 \cdot 10^{-1} (\text{с}^{-1}) t, \quad \varepsilon = \frac{K_1}{K_3} \approx 2 \cdot 10^{-4}, \\
 p &= \frac{K_1 A}{K_5} \approx 3.1 \cdot 10^2, \quad q = \frac{2 K_1 K_4}{K_2 K_3} \approx 8.4 \cdot 10^{-6},
 \end{aligned} \tag{4.75}$$

в которых модельные уравнения принимают вид

$$\varepsilon \frac{dx}{d\tau} = \varepsilon x' = x + y - xy - qx^2, \tag{4.76}$$

$$\frac{dy}{d\tau} = y' = 2fz - y - xy, \tag{4.77}$$

$$p \frac{dz}{d\tau} = pz' = x - z, \tag{4.78}$$

где штрих означает дифференцирование по τ . Эту систему мы подробно рассмотрим в следующем разделе. Заметим мимоходом, что из того факта, что в (4.76) $\varepsilon \ll 1$, следует, что соответствующая реакция большую часть времени находится практически в равновесии. Так как $\varepsilon = K_1/K_3$, то условие $\varepsilon \ll 1$ означает, что в модельном механизме (4.66)–(4.70) третья (автокаталитическая) реакция является быстрой по сравнению с первой.

4.6. Линейный и глобальный анализ модельной системы

Мы будем следовать в основном элементарному анализу, приведенному в работе Марри (1974).

Удобно записать (4.76)–(4.78) в векторной форме:

$$\dot{\underline{r}} = \begin{pmatrix} x \\ y \\ z \end{pmatrix}, \quad \underline{r}' = \underline{F}(\underline{r}; \varepsilon, p, q, f), \quad \underline{F} = \begin{pmatrix} \frac{1}{\varepsilon}(x + y - xy - qx^2) \\ 2fz - y - xy \\ \frac{1}{p}(x - z) \end{pmatrix} \quad (4.79)$$

Возможность колебательных решений почти всегда связана с существованием у рассматриваемой системы уравнений по крайней мере одного неустойчивого ненулевого стационарного состояния. Эта точка в $\underline{r}$ -пространстве окружена траекторией периодического решения¹⁾. Стационарные состояния системы (4.79) нетрудно найти, положив $\underline{r}' = 0$, откуда находим две точки

$$\underline{r} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}, \quad \underline{r} = \underline{r}_0 = \begin{pmatrix} x_0 \\ y_0 \\ z_0 \end{pmatrix},$$

$$z_0 = x_0, \quad y_0 = \frac{2fx_0}{1 + x_0} = \frac{1}{2}(1 + 2f - qx_0), \quad (4.80)$$

$$2qx_0 = (1 - 2f - q) + [(1 - 2f - q)^2 + 4q(1 + 2f)]^{1/2}.$$

Есть еще одно стационарное состояние, для которого $x_0 < 0$, но оно, конечно, лишено физического смысла. В (4.80), если $q \geq 0$, $f \geq 0$, то $x_0 \geq 0$, $y_0 \geq 0$, $z_0 \geq 0$.

Устойчивость стационарных состояний исследуется путем линеаризации системы (4.79) около $\underline{r} = 0$ и $\underline{r} = \underline{r}_0$. Рассмотрим сначала равновесное состояние $\underline{r} = 0$. Линеаризованную форму системы (4.76)–(4.78) получаем, просто пренебрегая квадратичными членами:

$$\begin{pmatrix} x' \\ y' \\ z' \end{pmatrix} = M \begin{pmatrix} x \\ y \\ z \end{pmatrix}, \quad M = \begin{pmatrix} \frac{1}{\varepsilon} & \frac{1}{\varepsilon} & 0 \\ 0 & -1 & 2f \\ \frac{1}{p} & 0 & -\frac{1}{p} \end{pmatrix}.$$

Собственные значения λ матрицы M являются решениями уравнения

$$|M - \lambda I| = 0 \Rightarrow \varepsilon p \lambda^3 - \lambda^2(p - \varepsilon - \varepsilon p) - \lambda(p + 1 - \varepsilon) - (1 + 2f) = 0.$$

¹⁾ Речь идет о возникновении предельного цикла при малом ε ; при этом можно приближенно считать, что цикл содержится в плоскости, проходящей через точку покоя.—Прим. ред.

Три решения λ_1 , λ_2 и λ_3 этого уравнения удовлетворяют соотношению $\lambda_1 \lambda_2 \lambda_3 = (1 + 2f)/\varepsilon p > 0$, так что есть по крайней мере один корень с положительной действительной частью, и состояние равновесия $\underline{r} = 0$ неустойчиво. Колебательное решение, окружающее $\underline{r} = 0$, физически неинтересно, так как оно с необходимостью захватывает область отрицательных значений для x , y , z , т.е. отрицательных концентраций.

Для равновесного состояния $\underline{r} = \underline{r}_0$ запишем

$$u = x - x_0, \quad v = y - y_0, \quad w = z - z_0,$$

и система (4.76)–(4.78) превращается в систему уравнений для возмущений

$$\begin{aligned} \varepsilon u' &= -au - bv - uv - qu^2, \\ v' &= 2fw - cu - dv - uv, \\ pw' &= u - w, \end{aligned} \quad (4.81)$$

где для $q \geq 0$ и $f > 0$

$$\begin{aligned} a &= -1 + 2qx_0 + y_0 = qx_0 + \frac{y_0}{x_0} > 0^1), \\ b &= x_0 - 1 > 0, \text{ если } q < 1, \quad c = y_0 > 0, \quad d = x_0 + 1 > 0. \end{aligned} \quad (4.82)$$

Линеаризованную систему получаем из (4.81), пренебрегая нелинейными членами uv и u^2 :

$$\begin{pmatrix} u' \\ v' \\ w' \end{pmatrix} = N \begin{pmatrix} u \\ v \\ w \end{pmatrix}, \quad N = \begin{pmatrix} -\frac{a}{\varepsilon} & -\frac{b}{\varepsilon} & 0 \\ -c & -d & 2f \\ \frac{1}{p} & 0 & -\frac{1}{p} \end{pmatrix}.$$

Собственные значения λ находятся из уравнения $|N - \lambda I| = 0$. В развернутом виде после простых преобразований оно записывается так:

$$\lambda^3 + A\lambda^2 + B\lambda + C = 0,$$

$$A = \frac{a}{\varepsilon} + d + \frac{1}{p} = E + \frac{1}{p},$$

¹⁾ Второе равенство получается из выражения (4.80) для y_0 и квадратного уравнения для определения x_0 .—Прим. ред.

$$B = \frac{ad}{\varepsilon} + \frac{d}{p} + \frac{a}{p\varepsilon} - \frac{bc}{\varepsilon} = \frac{1}{p}E + \frac{1}{\varepsilon}[2qx_0^2 + x_0(q-1) + 2f],$$

$$C = \frac{1}{\varepsilon p}(ad - bc + 2fb) = \frac{x_0}{\varepsilon p}(2qx_0 + q + 2f - 1), \quad (4.83)$$

$$E = \frac{y_0}{\varepsilon} + \left(1 + \frac{2q}{\varepsilon}\right)x_0 + 1 - \frac{1}{\varepsilon} = \frac{qx_0}{\varepsilon} + \frac{y_0}{\varepsilon x_0} + x_0 + 1 > 0.$$

Здесь a , b , c и d даются выражениями (4.82), а x_0 и y_0 — (4.80).

Чтобы стационарное состояние $\Gamma = \Gamma_0$ было неустойчивым, по крайней мере один корень (4.83) должен иметь положительную действительную часть. Необходимые и достаточные условия того, чтобы все решения (4.83) имели отрицательную действительную часть, вытекают из критерия Гурвица

$$A > 0, \quad C > 0, \quad AB - C > 0. \quad (4.84)$$

Поскольку, согласно (4.83) и (4.80),

$$A = E + \frac{1}{p} > 0,$$

$$C = \frac{x_0}{\varepsilon p}(2qx_0 + q + 2f - 1) = \frac{x_0}{\varepsilon p}[(1 - 2f - q)^2 + 4q(1 + 2f)]^{1/2} > 0,$$

то для неустойчивости должно нарушаться третье условие (4.84).

Подстановка A , B и C из (4.83) в условие $AB - C > 0$ приводит к квадратичному по $1/p$ выражению в левой части:

$$AB - C = \frac{E}{p^2} + \left[E^2 + \frac{2f}{\varepsilon}(1 - x_0)\right] \frac{1}{p} + \\ + \frac{E}{\varepsilon}[2qx_0^2 + x_0(q-1) + 2f] > 0;$$

здесь E и x_0 не зависят от p (а только от f , q , ε). Поскольку физический смысл имеют лишь значения $p > 0$, последнее условие нарушается для тех значений p , для которых¹⁾

$$0 < \frac{1}{p} < -\frac{1}{2E} \left[E^2 + \frac{2f}{\varepsilon}(1 - x_0) \right] + \frac{1}{2E} \left\{ \left[E^2 + \frac{2f}{\varepsilon}(1 - x_0) \right]^2 - \right. \\ \left. - 4 \frac{E^2}{\varepsilon} [2qx_0^2 + x_0(q-1) + 2f] \right\}^{1/2}. \quad (4.85)$$

¹⁾ Здесь используется тот факт, что $E = O\left(\frac{1}{\varepsilon}\right)$, поэтому при малом ε будет $E^2 + (2f/\varepsilon)(1 - x_0) > 0$. — Прим. ред.

Ненулевой диапазон положительных p существует только в том случае, если правая часть (4.85) положительна, а это означает, что

$$2qx_0^2 + x_0(q - 1) + 2f < 0. \quad (4.85^*)$$

Отсюда мы находим критическое бифуркационное значение для f (обозначим его f_c), определяемое путем приравнивания нулю левой части последнего неравенства, в котором x_0 выражается через f и q с помощью (4.80). В результате получаем

$$4q(1 + 3f_c) = (4f_c + q - 1)[(1 - 2f_c - q) + \{(1 - 2f_c - q)^2 + 4q(1 + 2f_c)\}^{1/2}]. \quad (4.86)$$

Если взять $q \approx 8.4 \cdot 10^{-6}$ из (4.75), последнее уравнение дает два значения для f_c , а именно приблизительно 0.25 и 1.206, так что f должно лежать между ними:

$$0.25 \approx {}_1f_c < f < {}_2f_c \approx 1.206^{1)}. \quad (4.87)$$

Граница области устойчивости в плоскости $(f, 1/p)$ получается из (4.85) в виде

$$\frac{1}{p} = -\frac{1}{2E} \left[E^2 + \frac{2f}{\varepsilon}(1 - x_0) \right] + \frac{1}{2E} \left\{ \left[E^2 + \frac{2f}{\varepsilon}(1 - x_0) \right]^2 - 4 \frac{E^2}{\varepsilon} [2qx_0^2 + x_0(q - 1) + 2f] \right\}^{1/2}, \quad (4.88)$$

причем f принимает значения из диапазона ${}_1f_c < f < {}_2f_c$, где ${}_1f_c$, ${}_2f_c$ — решения уравнения (4.86), E приведено в (4.83), а x_0 , y_0 вычисляются по формуле (4.80) для каждого f .²⁾ Эта граница приведена на рис. 4.8.

Для данного p из диапазона $0 < 1/p < 1/p_{\text{крит}}$ (здесь $1/p_{\text{крит}} \approx 10^4$) точка $\underline{g}_0$ устойчива, когда f возрастает от нуля, пока оно не достигнет критической бифуркационной точки, лежащей на кривой, заданной уравнением (4.88). Для достаточно больших f и, конечно, для всех $f > {}_2f_c$ (здесь ${}_2f_c \approx 1.206$) точка равновесия $\underline{g}_0$ вновь устойчива. С другой стороны, для данного f из области неустойчивости при достаточно большом $1/p$, и во всяком случае при $1/p > 10^4$, точка $\underline{g}_0$ вновь устойчива.

Теперь мы должны для p и f из области, в которой состояние равновесия $\underline{g}_0$ неустойчиво относительно малых возмущений, рассмотреть глобальную нелинейную устойчивость.

Как и в случае двумерных систем, первым шагом доказательства существования колебательных решений конечной амплитуды будет про-

¹⁾ Это легко обосновать, рассматривая знак dx/dt при $x < x_1$ и $x > x_2$, затем знак dz/dt при $x_1 \leq x \leq x_2$, $z < z_1$ и $z > z_2$ и т.д. — Прим. ред.

верка того, что система глобально устойчива к конечным возмущениям. Это означает, что должна существовать такая замкнутая поверхность B , что любое решение, находящееся внутри B в момент времени τ_0 , остается там при всех $\tau > \tau_0$. Для этого нужно, чтобы у любого решения $\underline{r}$, лежащего на B , $d\underline{r}/d\tau$ было направлено вовнутрь; если мы обозначим через $\underline{n}$ единичную внешнюю нормаль к B , то это условие глобальной устойчивости будет иметь вид (сравните с (4.21))

$$\underline{n} \cdot \frac{d\underline{r}}{d\tau} < 0 \text{ для } \underline{r} \text{ на } B. \quad (4.89)$$

Проверка того, что $\underline{r}_0$ неустойчиво и что существует конечная замкнутая поверхность B (лежащая, конечно, в положительном квадранте),

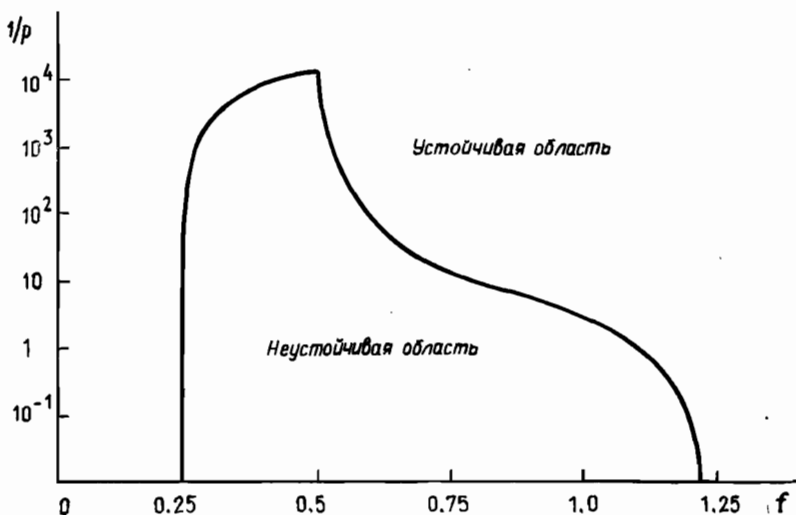


Рис. 4.8. Кривая линейной устойчивости в плоскости параметров f , p для системы (4.79).

на которой $\underline{r}$ удовлетворяет условию (4.89), недостаточна для доказательства существования периодического решения, как это имеет место в двумерном случае, если неустойчивая точка соответствующего типа и применима теория Пуанкаре–Бендиксона. Однако эта проверка подсказывает, как продолжать исследование дальше. Поэтому мы найдем такую поверхность B и покажем, что она окружает, как это и должно быть, предельный цикл, вычисленный Филдом и Нойесом (1974). Строгое доказательство того, что система (4.79) имеет по крайней мере одно периодическое решение, основанное на теореме Брауэра о неподвижной точке, вместе с анализом поведения траекторий в окрестности этого цикла было дано Хастингсом и Марри (1975).

Рассмотрим здесь одну из простейших поверхностей B , а именно прямоугольный параллелепипед, окружающий $\underline{r}_0$, с ребрами, параллельными осям x , y и z . Рассмотрим вначале плоскости $x = x_1$ и $x = x_2$, где $0 < x_1 < x_0 < x_2$. Пусть $\underline{i}$, $\underline{j}$ и $\underline{k}$ — единичные векторы положительных направлений осей x , y и z . Тогда на $x = x_1$ $\underline{n} = -\underline{i}$, и из (4.89) следует, что

$$-\underline{i} \cdot \frac{d\underline{r}}{d\tau} = -\frac{dx}{d\tau} < 0 \Rightarrow [x + y - xy - qx^2]_{x=x_1} > 0.$$

При $0 \leq q \ll 1$ в силу (4.75) и того, что $x_1 = O(1)$, последнее неравенство требует (приближенно)

$$x_1 + y(1 - x_1) - qx_1^2 \approx x_1 + y(1 - x_1) > 0 \text{ для всех } y > 0.$$

Таким образом, естественной границей для $x < x_0$ может быть $x_1 = 1$, которую мы выберем в качестве первого приближения для ограничивающей поверхности. Тогда

$$-\underline{i} \cdot \frac{d\underline{r}}{d\tau} \Big|_{x=x_1=1} = -\frac{1}{\varepsilon}(1 - q) < 0, \text{ если } q < 1.$$

На $x = x_2$ имеем $\underline{n} = \underline{i}$, и условие (4.89) требует теперь

$$\underline{i} \cdot \frac{d\underline{r}}{d\tau} = \frac{dx}{d\tau} < 0 \Rightarrow [x + y - xy - qx^2]_{x=x_2} < 0.$$

Если мы выберем $x_2 = 1/q$, последнее выражение даст

$$\underline{i} \cdot \frac{d\underline{r}}{d\tau} \Big|_{x=x_2} = \frac{1}{\varepsilon} y \left(1 - \frac{1}{q}\right) < 0, \text{ если } q < 1, \text{ для всех } y > 0.$$

Для типичных значений f и q в (4.75) просто показать, что

$$1 = x_1 < x_0 < x_2 = \frac{1}{q},$$

и, таким образом, на плоскостях $x = x_1$ и $x = x_2$ условие (4.89) выполняется.

Рассмотрим теперь плоскости $z = z_1$ и $z = z_2$, где $0 < z_1 < z_0 < z_2$. На $z = z_1$ $\underline{n} = -\underline{k}$, и (4.89) означает, что

$$-\underline{k} \cdot \frac{d\underline{r}}{d\tau} = -\frac{dz}{d\tau} = \frac{1}{p}(z - x) \Big|_{z=z_1} < 0;$$

так как $x \geq x_1 = 1$ на B , мы имеем естественную нижнюю границу $z = z_1 = 1$. Строго говоря, она должна быть несколько меньше единицы,

так как $x_1 = 1$. Далее, на $z = z_2$ $\underline{n} = \underline{k}$, и здесь мы потребуем, чтобы

$$\underline{k} \cdot \frac{d\underline{r}}{d\tau} < 0 \Rightarrow \frac{1}{p}(x - z) \Big|_{z=z_2} < 0.$$

Поскольку $x \leq 1/q$, естественной границей для z является $z = z_2 = 1/q$; здесь мы должны взять z_2 несколько большим $1/q$.

Рассмотрим теперь ограничивающие плоскости $y = y_1$ и $y = y_2$, где $y_1 < y_0 < y_2$. На $y = y_1$ $\underline{n} = -\underline{j}$, и (4.89) требует, чтобы

$$-\underline{j} \cdot \frac{d\underline{r}}{d\tau} = [y(1+x) - 2fz]_{y=y_1} < 0;$$

другими словами,

$$y_1 < \frac{2fz}{1+x} \text{ для всех } 1 \leq x, z \leq \frac{1}{q},$$

т. е.

$$y_1 < \frac{2f}{1 + \frac{1}{q}} \left(= \frac{2fz_{\min}}{1 + x_{\max}} \right) = \frac{2fq}{1+q}.$$

Соответствующей нижней границей для y является, таким образом,

$$y_1 = \frac{2fq}{1+q} \approx 2fq \text{ для } q \ll 1.$$

Когда $y = y_2$, $\underline{n} = \underline{j}$, и теперь мы требуем, чтобы

$$\underline{j} \cdot \frac{d\underline{r}}{d\tau} < 0 \Rightarrow [2fz - y(1+x)]_{y=y_2} < 0,$$

т. е.

$$y_2 > \frac{2fz}{1+x} \text{ для всех } 1 \leq x, z \leq \frac{1}{q},$$

так что мы можем выбрать

$$y_2 = \frac{2fz_{\max}}{1+x_{\min}} = \frac{f}{q}.$$

Вновь просто показать, что для $q \ll 1$ будет $2fq < y_0 < f/q$.

Итак, мы показали, что на поверхности прямоугольного параллелепипеда B , ограниченного плоскостями

$$x = 1, \quad x = 1/q, \quad y = 2fq, \quad y = f/q,$$

(4.90)

$$z = 1, \quad z = 1/q, \quad \text{при } q \ll 1$$

для системы (4.79) выполняется условие глобальной устойчивости (4.89). Эта поверхность V ограничивает область, в которой содержится любое решение типа предельного цикла задачи (4.79)¹⁾. В ходе анализа мы нигде не ограничивали область изменения p (> 0), поэтому решения системы (4.79) при любом p глобально устойчивы в этой конечной области, окружающей r_0 . Эту ограничивающую поверхность V можно, конечно, уточнять, чтобы получать более тонкие оценки решений. Однако, поскольку в таких задачах предельный цикл обычно в конце концов находят численно, все, что требуется, — это выбрать τ в момент $\tau = 0$ внутри V . На рис. 4.9 показаны границы, соответствующие (4.90), вместе

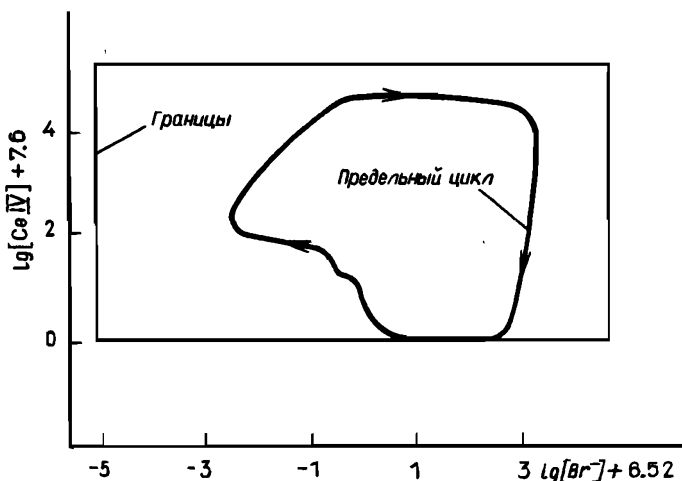


Рис. 4.9. Сравнение границ глобальной устойчивости для реакции Белоусова—Жаботинского с расчетным предельным циклом.

с одним из предельных циклов, вычисленным Филдом и Нойесом (1974): мы приняли $f = 0.5$ и q из (4.75). На рис. 4.10 показаны периодические по времени решения для $\text{HBrO}_2(x)$, $\text{Br}^-(y)$ и $\text{Ce IV}(z)$, полученные Филдом и Нойесом (1974) опять же для $f = 0.5$ и значений параметров из (4.75). Они использовали уравнения в несколько иной форме — иначе приводили их к безразмерному виду. Вычисленный период имеет порядок 1 мин, что находится в хорошем количественном согласии с экспериментом. Процесс I доминирует во всей длинной временной области рис. 4.10, где все концентрации меняются медленно, а концентрация бромистой кислоты $\text{HBrO}_2(x)$ низкая, тогда как процесс II преобладает при появлении острых пиков HBrO_2 .

¹⁾ Это легко обосновать, рассматривая знак dx/dt при $x < x_1$ и $x > x_2$, затем знак dz/dt при $x_1 \leq x \leq x_2$, $z < z_1$ и $z > z_2$ и т. д. — Прим. ред. —

Тайсон (1976) получил аналитически приближенное выражение для периодического решения, когда $\varepsilon \ll 1$, $q \ll 1$, $p \gg 1$, а f (и p) находится в таком диапазоне, чтобы $\underline{r}_0$ было неустойчиво.

В пределе при $\varepsilon = 0$ система (4.76)–(4.78) сводится к системе второго порядка. При $\varepsilon = 0$ уравнение (4.76) квадратично по x , поэтому приближенная схема имеет вид

$$\begin{aligned}x &= U(y) = \frac{1-y}{2q} + \frac{1}{2q} [(1-y)^2 + 4qy]^{1/2}, \\y' &= 2fz - y[1 + U(y)], \\pz' &= U(y) - z,\end{aligned}\tag{4.91}$$

где мы выбрали для x решение квадратного уравнения, имеющее реальный смысл. Эта система также имеет предельный цикл в качестве решения, но теперь это может быть доказано аналитически с помощью теории Пуанкаре–Бендиксона и анализа особой (равновесной) точки

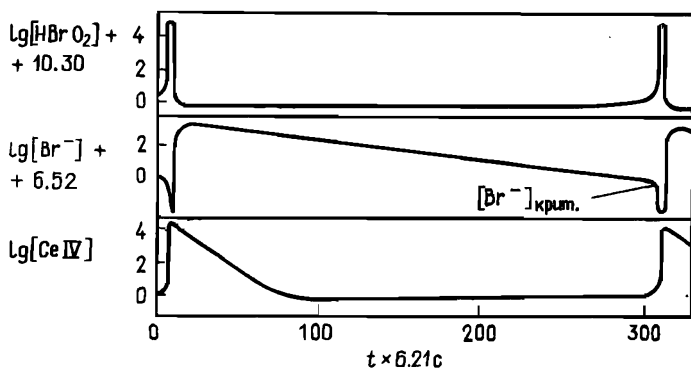


Рис. 4.10. Расчетные периодические решения для концентраций HBrO_2 , Br^- и Ce IV в реакции Белоусова–Жаботинского из работы Филда и Нойеса (1974) (воспроизведено с любезного согласия авторов работы).

(y_0, z_0) в плоскости (y, z) ; этот непосредственный анализ оставляется читателю в виде упражнения.

Трой и Филд (1977) использовали модель (4.66)–(4.70) и последующие уравнения (4.76)–(4.78) для обсуждения интересной пороговой задачи, когда f и p на рис. 4.8 находятся в устойчивой области. Они показали, что если ε достаточно мало и x и z равны первоначально своим стационарным значениям x_0 и z_0 , заданным выражениями (4.80), то малое возмущение y относительно y_0 приводит к сильному возрастанию всех трех переменных, прежде чем они возвратятся в конце концов к своим устойчивым значениям x_0 , y_0 и z_0 .

Следует отметить экспериментальные исследования Марека и Штухла (1975) по реакции Белоусова. Они изучали сопряженные колебательные реакции Белоусова и обнаружили интересные свойства «захвата». Математический анализ такой системы может оказаться весьма полезным и интересным, имея в виду такие замечательные экспериментально наблюдаемые явления, как синхронизация, усиление амплитуды, расщепление частоты и т.д.

Модельный механизм (4.66)–(4.70) сделало достойным такого глубокого изучения то, что он вполне адекватно отражает практически наблюдаемые колебания, широко изученные экспериментально. Он содержит только бимолекулярные стадии, а потому это должна быть подлинно трехкомпонентная модель. Приближенная система (4.91) на самом деле представляет собой двумерный механизм, но он, конечно, не бимолекулярный. Как мы увидим в гл. 5, модельный механизм (4.66)–(4.70), в котором допускается пространственная диффузия реагентов, приводит к интересным утверждениям о бегущих волнах, которые также хорошо согласуются с экспериментом.

4.7. Модельная система управления синтезом фермента

Гудвин (1963, 1965) высказал предположение, что клеточное деление связано с автономным колебательным сигналом, и обсудил несколько аспектов процессов управления типа отрицательной обратной связи. В частности, он предложил модели синтеза белка, которые могут проявлять колебательные свойства. Здесь мы обсудим один из простейших предложенных им механизмов генетического управления. Основная модель, которую мы опишем, в действительности не имеет периодических решений. Мы обсудим ее как важный пример моделирования и в разд. 4.8 покажем, как модификация этой модели приводит к периодическому поведению. В разд. 4.8 обсуждается также совсем другая модификация, которая приводит к иной концепции моделирования. В последующем будет полезно обращаться к рис. 4.11, поскольку математическая модель будет трехкомпонентной.

В этой модельной схеме регулирующий ген G производит информационную рибонуклеиновую кислоту (мРНК), концентрацию которой мы обозначим через X . Затем мРНК взаимодействует с рибосомами¹⁾, и образуются молекулы фермента, концентрацию которого мы обозначим через Y . Фермент в свою очередь катализирует реакцию с некоторым субстратом с концентрацией S . Часть продукта этой реакции представляет собой репрессор, концентрацию которого мы обозначим через Z . Репрессор поступает назад к регулирующему гену, подавляя

¹⁾ Рибосомы — это небольшие внутриклеточные органеллы, состоящие из нуклеиновой кислоты и белка и представляющие собой центры синтеза белка.

его генетическую активность, так что мРНК не может производиться. Этот процесс представляет собой простую цепь управления с замкнутой петлей обратной связи.

Мы должны теперь вывести уравнения, описывающие динамику концентраций трех главных реагентов, а именно мРНК, фермента и репрессора, обозначенных соответственно X , Y и Z , и проанализировать эту систему уравнений.

Рассмотрим вначале мРНК (X). Скорость ее распада мы примем просто пропорциональной ее концентрации. Скорость образования найти не так просто. Обозначим число генов G через n , а долю генов, не

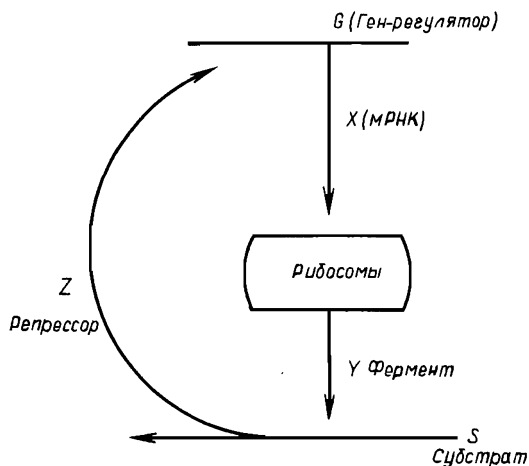


Рис. 4.11. Модель управления синтезом фермента посредством гена-регулятора.

соединенных с молекулами репрессора, через f ; таким образом, fn и $(1 - f)n$ — соответственно число генов без присоединенного репрессора и с ним. Предположим, что скорость, с которой молекулы репрессора отделяются от генов, пропорциональна $(1 - f)n$, а скорость, с которой молекулы репрессора присоединяются, пропорциональна произведению fn на концентрацию Z молекул репрессора. С биологической точки зрения естественно считать эти реакции достаточно быстрыми по сравнению с другими реакциями системы, чтобы они все время находились в равновесии; это означает, что

$$(1 - f)n = afnZ,$$

где a — константа равновесия реакции. Последнее уравнение дает долю f генов, не подверженных действию репрессора, в виде $f = (1 + aZ)^{-1}$. Предположим теперь, что скорость образования мРНК пропорциональна f . Тогда кинетическое уравнение для концентрации мРНК X можно

записать в виде

$$\dot{X} = \frac{dX}{dt} = \frac{b}{1 + aZ} - cX, \quad (4.92)$$

где a , b и c — положительные константы. Уравнение (4.92) согласуется с тем, что скорость образования мРНК высока, если молекул репрессора мало (Z мало), и низка, если молекул репрессора много (Z велико).

Если мы предположим, что рибосомы имеются в достаточном количестве, так что их концентрация существенно не меняется, то кинетическое уравнение для концентрации фермента Y разумно взять просто в виде

$$\dot{Y} = \frac{dY}{dt} = dX - eY, \quad (4.93)$$

где d и e — положительные константы. Это означает, что скорость образования фермента пропорциональна концентрации мРНК (X), а скорость распада пропорциональна его собственной концентрации Y .

Фермент-катализатор (Y) соединяется с субстратом (S) с образованием промежуточного продукта, который затем распадается, образуя вновь фермент, репрессор (Z) и продукт реакции. Если субстрата достаточно, промежуточный продукт образуется быстро, и общая реакция образования репрессора лимитируется по скорости более медленным процессом перехода от фермент-субстратного комплекса к репрессору плюс фермент плюс продукт. Таким образом, если субстрат имеется в достаточном количестве, большая часть фермента будет присутствовать в комбинации с субстратом, и скорость образования репрессора (Z) будет пропорциональна концентрации фермента Y . Отсюда мы получаем кинетическое уравнение для Z в виде

$$\dot{Z} = \frac{dZ}{dt} = hY - gZ, \quad (4.94)$$

где h и g — положительные константы. В (4.94) мы приняли скорость распада репрессора пропорциональной его концентрации Z , как мы делали это в (4.92) и (4.93).

Система уравнений (4.92)–(4.94) представляет собой модель механизма управления синтезом фермента посредством обратной связи, представленного схематически на рис. 4.11. Чтобы проанализировать эту систему, мы должны, как обычно, записать уравнения в безразмерной форме. Константы a , b , c , d , e , g и h все размерны; их размерность очевидна из уравнений, в которые они входят. Например, если время t выражено в секундах, а концентрации X , Y и Z в молях на литр, то c , d , e ,

h и g — в с^{-1} , b — в моль/с , а a — в моль^{-1} . В безразмерных переменных

$$\begin{aligned}x &= \left(\frac{had}{b^2}\right)^{1/3} X, & y &= \left(\frac{h^2 a^2}{bd}\right)^{1/3} Y, & z &= aZ, \\ \tau &= (habd)^{1/3} t, & \alpha &= \frac{c}{(habd)^{1/3}}, & \beta &= \frac{e}{(habd)^{1/3}}, \\ \gamma &= \frac{g}{(habd)^{1/3}}\end{aligned}\quad (4.95)$$

модельная система принимает вид

$$x' = \frac{1}{1+z} - \alpha x, \quad y' = x - \beta y, \quad z' = y - \gamma z, \quad (4.96)$$

где штрих означает дифференцирование по τ , а α , β и γ — положительные постоянные.

Из педагогических соображений вновь проведем элементарный анализ системы (4.96), следуя процедуре разд. 4.6, поскольку он позволяет получить достаточно убедительные доводы за или против существования периодических решений. Есть очень специальный класс интересных исключений из этого правила, о котором мы упомянем в конце разд. 4.9.

Как и ранее, удобно записать (4.96) в векторной форме (ср. с (4.79)):

$$\begin{aligned}\underline{r}' &= \frac{d\underline{r}}{dt} = \underline{F}(\underline{r}; \alpha, \beta, \gamma), \\ \underline{r} &= \begin{pmatrix} x \\ y \\ z \end{pmatrix}, \quad \underline{F} = \begin{pmatrix} \frac{1}{1+z} - \alpha x \\ x - \beta y \\ y - \gamma z \end{pmatrix}.\end{aligned}\quad (4.97)$$

Для существования колебательного решения система (4.97) должна иметь по крайней мере одно неустойчивое стационарное решение $\underline{r}_0$, которое лежит в положительном квадранте пространства (x, y, z) ; обычно его называют положительным стационарным состоянием. Такое стационарное состояние окружено предельным циклом¹⁾. Для решения ти-

¹⁾ Категорически этого утверждать нельзя; кроме того, что такое «окружено», если нет малого параметра (см. примечание на с. 164)? В этой ситуации допустимы лишь слова «естественно ожидать», но не более. — *Прим. ред.*

па предельного цикла должна быть также глобальная устойчивость, т.е. должна существовать такая замкнутая поверхность B , что $\underline{r}' \cdot \underline{n} < 0$ для $\underline{r}$ на B , где $\underline{n}$ — внешняя нормаль к B (ср. с аналогичным условием (4.89) и двумерным вариантом (4.21)).

Сначала покажем существование ограничивающей поверхности B . Естественно испробовать прямоугольный параллелепипед, ограниченный плоскостями $x = 0$, $y = 0$, $z = 0$ и $x = \bar{x}$, $y = \bar{y}$, $z = \bar{z}$, где $\bar{x}$, $\bar{y}$ и $\bar{z}$ должны быть найдены. Пусть $\underline{i}$, $\underline{j}$ и $\underline{k}$ — вновь единичные векторы направлений x , y и z соответственно. Тогда

$$x = 0, \quad \underline{n} = -\underline{i} \Rightarrow \underline{r}' \cdot \underline{n} = -x' \Big|_{x=0} = -\frac{1}{1+z} < 0 \quad \text{для } z \geq 0,$$

$$y = 0, \quad \underline{n} = -\underline{j} \Rightarrow \underline{r}' \cdot \underline{n} = -y' \Big|_{y=0} = -x < 0 \quad \text{для } x > 0,$$

$$z = 0, \quad \underline{n} = -\underline{k} \Rightarrow \underline{r}' \cdot \underline{n} = -z' \Big|_{z=0} = -y < 0 \quad \text{для } y > 0.$$

На плоскостях

$$\begin{aligned} z = \bar{z}, \quad \underline{n} = \underline{k} &\Rightarrow \underline{r}' \cdot \underline{n} < 0 \Rightarrow y - \gamma \bar{z} < 0, \\ y = \bar{y}, \quad \underline{n} = \underline{j} &\Rightarrow \underline{r}' \cdot \underline{n} < 0 \Rightarrow x - \beta \bar{y} < 0, \\ x = \bar{x}, \quad \underline{n} = \underline{i} &\Rightarrow \underline{r}' \cdot \underline{n} < 0 \Rightarrow \frac{1}{1+z} - \alpha \bar{x} < 0. \end{aligned} \quad (4.98)$$

Теперь в первом из условий (4.98), если $\gamma \bar{z} > \bar{y}$, требуемое неравенство выполняется, поскольку максимум y достигается в $\bar{y}$. Аналогично, используя второе и третье неравенства (4.98), находим, что достаточные условия для $\underline{r}' \cdot \underline{n} > 0$ на трех сторонах параллелепипеда $x = \bar{x}$, $y = \bar{y}$, $z = \bar{z}$ суть

$$1 < \alpha \bar{x}, \quad \bar{x} < \beta \bar{y}, \quad \bar{y} < \gamma \bar{z}. \quad (4.99)$$

Ясно, что возможно последовательно найти $\bar{x}$, $\bar{y}$ и $\bar{z}$, удовлетворяющие условиям (4.99). Тем самым мы показали, что для системы (4.97) имеет место глобальная устойчивость, так как мы нашли конечную замкнутую поверхность B , на которой $\underline{r}' \cdot \underline{n} < 0$ ¹⁾.

Стационарные состояния (4.97) получаются как решения

¹⁾ Легко проверить, что равенство $\underline{r}' \cdot \underline{n} = 0$ при $x = y = 0$ и $y = z = 0$ не нарушает глобальной устойчивости. — Прим. ред.

$\bar{F}(\underline{r}; \alpha, \beta, \gamma) = 0$, и единственное положительное решение $\underline{r}_0$ — это

$$\underline{r}_0 = (x_0, y_0, z_0), \text{ где } x_0 = \beta y_0, \quad y_0 = \gamma z_0, \quad (4.100)$$

$$z_0^2 + z_0 - \frac{1}{\alpha\beta\gamma} = 0 \Rightarrow z_0 = \frac{1}{2} \left[\left(1 + \frac{4}{\alpha\beta\gamma} \right)^{1/2} - 1 \right] > 0.$$

Легко проверить, что $z_0 < 1/\alpha\beta\gamma < \bar{z}$, $y_0 < 1/\alpha\beta < \bar{y}$, $x_0 < 1/\alpha < \bar{x}$, так что мы должны ожидать, что стационарное состояние устойчиво.

Для исследования линейной устойчивости удобно перенести начало координат в пространстве концентраций в $\underline{r}_0$ с помощью замены

$$\underline{R} = \begin{pmatrix} u \\ v \\ w \end{pmatrix}, \quad u = x - x_0, \quad v = y - y_0, \quad w = z - z_0.$$

Подставляя в (4.97) и оставляя только линейные члены около $\underline{R} = 0$, получаем

$$\underline{R}' = \underline{M}\underline{R}, \quad \underline{M} = \begin{pmatrix} -\alpha & 0 & -\frac{1}{(1+z_0)^2} \\ 1 & -\beta & 0 \\ 0 & 1 & -\gamma \end{pmatrix}.$$

Собственные значения матрицы $\underline{M}$ удовлетворяют уравнению

$$|M - \lambda I| = 0 \Rightarrow \lambda^3 + (\alpha + \beta + \gamma)\lambda^2 + (\alpha\beta + \beta\gamma + \gamma\alpha)\lambda + \alpha\beta\gamma + \frac{1}{(1+z_0)^2} = 0, \quad (4.101)$$

которое имеет три решения: λ_1 , λ_2 и λ_3 . Так как все коэффициенты в (4.101) положительны, то действительных положительных собственных значений не может быть. Чтобы $\underline{R} = 0$ было неустойчиво в линейном приближении, по крайней мере одно из значений λ_1 , λ_2 , λ_3 должно иметь положительную действительную часть, т.е. должно нарушаться одно из следующих необходимых и достаточных условий Рауса–Гурвица для отрицательности действительной части у всех корней λ_i :

$$\alpha + \beta + \gamma > 0, \quad \alpha\beta\gamma + \frac{1}{(1+z_0)^2} > 0, \quad (4.102)$$

$$(\alpha + \beta + \gamma)(\alpha\beta + \beta\gamma + \gamma\alpha) - \alpha\beta\gamma - \frac{1}{(1+z_0)^2} > 0.$$

Поскольку α , β , γ и z_0 все положительны, единственная возможность — это нарушение последнего неравенства в (4.102). С помощью уравнения (4.100) для z_0 это неравенство упрощается и сводится к утверждению

$$\alpha^2(\beta + \gamma) + \beta^2(\alpha + \gamma) + \gamma^2(\alpha + \beta) + \alpha\beta\gamma(1 + \alpha\beta\gamma z_0) > 0,$$

которое выполняется всегда. Таким образом, $\mathbf{R} = 0$, или $\underline{r} = \underline{r}_0$ — устойчивое стационарное состояние, и, следовательно, у модельной системы (4.92)–(4.94) не может быть периодических решений типа предельного цикла¹⁾. В следующем разделе мы опишем модификации этой модели, дающие периодические решения.

4.8. Системы управления синтезом фермента более высокого порядка, модели с запаздыванием и некоторые общие результаты

Поскольку наша последняя модельная система управления синтезом фермента не обладала требуемым колебательным поведением, то, следуя общей схеме моделирования, мы должны вновь исследовать модель разд. 4.7; если возможно, необходимо реалистично ее модифицировать, вновь проанализировать и, наконец, найти ей биологическую интерпретацию.

Одна из возможных модификаций заключается в допущении, что нужна более чем одна молекула репрессора (Z) для инактивации регуляторного гена G , как предположил Гриффит (1968). Слагаемое $b/(1 + aZ)$ в (4.92), описывающее скорость образования мРНК (X), соответствует предположению (опирающемуся на экспериментальные данные), что одна молекула метаболита-репрессора (Z) соединяется с одним геном для получения его неактивной формы. Если для этого необходимы m молекул репрессора, то анализ, аналогичный проведенному в предыдущем разделе, приводит нас к кинетическому уравнению для концентрации фермента (X)

$$\dot{X} = \frac{b}{1 + aZ^m} - cX \quad (4.103)$$

взамен (4.92). Число m называется коэффициентом Хилла. Безразмерная система, заменяющая теперь (4.97), имеет вид

$$\underline{r}' = \underline{F}(\underline{r}; \alpha, \beta, \gamma, m) = \begin{pmatrix} \frac{1}{1 + z^m} - \alpha x \\ x - \beta y \\ y - \gamma z \end{pmatrix}. \quad (4.104)$$

Глобальная устойчивость вновь имеет место, но теперь единственное

¹⁾ См. примечание на с. 164.—Прим. ред.

положительное стационарное состояние $\underline{r}_0$ определяется соотношениями

$$\underline{r}_0 = \begin{pmatrix} x_0 \\ y_0 \\ z_0 \end{pmatrix}, \quad x_0 = \beta y_0, \quad y_0 = \gamma z_0, \quad (4.105)$$

$$z_0^{m+1} + z_0 - \frac{1}{\alpha\beta\gamma} = 0,$$

где z_0 — единственное положительное решение последнего уравнения. Собственные значения линеаризованной задачи удовлетворяют (вместо (4.101)) уравнению

$$\lambda^3 + (\alpha + \beta + \gamma)\lambda^2 + (\alpha\beta + \beta\gamma + \gamma\alpha)\lambda + \alpha\beta\gamma[1 + m(1 - \alpha\beta\gamma z_0)] = 0.$$

Поскольку $1 + m(1 - \alpha\beta\gamma z_0) > 0$, положительные действительные корни вновь отсутствуют. Условие Рауса — Гурвица, которое должно быть нарушено для существования комплексного собственного значения с положительной действительной частью, — это (ср. с третьим условием (4.102))

$$(\alpha + \beta + \gamma)(\alpha\beta + \beta\gamma + \gamma\alpha) - \alpha\beta\gamma[1 + m(1 - \alpha\beta\gamma z_0)] > 0, \quad (4.106)$$

где z_0 — положительный корень уравнения (4.105). Так как α , β и γ положительны, применяя соотношение между средним арифметическим и средним геометрическим, мы имеем общее неравенство

$$\frac{1}{3}(\alpha + \beta + \gamma) \geq \left[\frac{1}{3}(\alpha\beta + \beta\gamma + \gamma\alpha) \right]^{1/2} \geq (\alpha\beta\gamma)^{1/3},$$

так что

$$(\alpha + \beta + \gamma)(\alpha\beta + \beta\gamma + \gamma\alpha) \geq \sqrt{3}(\alpha\beta + \beta\gamma + \gamma\alpha)^{3/2} \geq 9\alpha\beta\gamma,$$

и из (4.106) следует

$$8\alpha\beta\gamma - \alpha\beta\gamma m(1 - \alpha\beta\gamma z_0) = \alpha\beta\gamma(8 - m) + m\alpha^2\beta^2\gamma^2 z_0 > 0.$$

Итак, мы получили результат Гриффита (1968), а именно что по крайней мере для $m > 8$ всегда существуют положительные (бифуркационные) значения α , β и γ , такие, что нарушается последнее неравенство, и стационарное состояние $\underline{r}_0$ из (4.105) становится неустойчивым¹⁾.

Так как собственные значения λ служат решениями кубического уравнения, «неустойчивые» собственные значения λ_1 и λ_2 должны быть комплексно сопряженными: $\lambda_{1,2} = \mu \pm i\sigma$, где μ и σ положительны. Таким

¹⁾ Хотя z_0 зависит от $\alpha\beta\gamma$, но при $\alpha\beta\gamma \rightarrow 0$ будет $z_0 \sim (\alpha\beta\gamma)^{-1/(m+1)}$ и т. д. — Прим. ред.

образом, точка $\underline{r}_0$ неустойчива по типу колебаний возрастающей амплитуды. Из теоремы Хопфа о бифуркации (приложение 4) следует, что по крайней мере в окрестности бифуркационных значений α , β и γ существуют предельные циклы малой амплитуды, делающие $\underline{r}_0$ неустойчивым; речь идет о значениях, для которых $\mu = 0$, так что есть два чисто мнимых собственных значения. Эта конкретная система (4.104) была изучена Тайсоном (1975), который доказал, что если α , β , γ и m таковы, что точка $\underline{r}_0$ неустойчива, то существует периодическое решение; он использовал метод, разработанный Хастингсом и Марри (1975) в связи с реакцией Белоусова – Жаботинского.

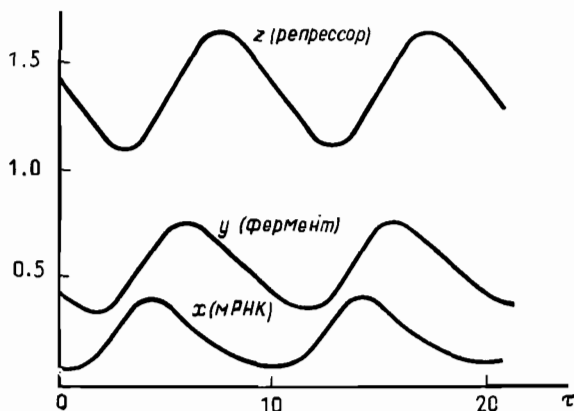


Рис. 4.12. Решения типа предельного цикла для системы (4.104) при $m = 9$, $\alpha = \beta = \gamma = 0.4$; x , y и z – концентрации мРНК, фермента и репрессора соответственно.

В качестве примера положим $\alpha = \beta = \gamma$; тогда (4.106) и (4.105) примут вид

$$\alpha_{z_0}^3 > 1 - \frac{8}{m}, \quad z_0^{m+1} + z_0 - \frac{1}{\alpha^3} = 0. \quad (4.107)$$

Если α^3 мало, то $1/\alpha^3 \gg 1$, и из уравнения для z_0 следует

$$z_0^{m+1} \sim \frac{1}{\alpha^3} \Rightarrow z_0 \approx \left(\frac{1}{\alpha^3} \right)^{1/(m+1)},$$

поэтому первое неравенство (4.107) приобретает вид $\alpha^{3m/(m+1)} > 1 - 8/m$ и может легко нарушаться при любом $m > 8$ и достаточно малом $\alpha > 0$. Например, если $m = 9$, то для неустойчивости достаточно $\alpha < 0.4$. Тогда для (4.104) существует решение вида предельного цикла; этот случай проиллюстрирован на рис. 4.12. Заметим, что концентрации не в фазе, и, как и следовало ожидать, максимум фермента (y) идет за максимумом мРНК (x), а репрессора (z) идет последним.

Итак, для модельной системы (4.104) мы нашли периодическое поведение модели управления синтезом фермента, изображенной на рис. 4.11. Однако кооперативность, требуемая для репрессии метаболитом и измеряемая коэффициентом Хилла m в (4.103), т. е. числом молекул, необходимых для инактивации гена, настолько высокого порядка ($m > 8$), что в высшей степени невероятно достигнуть ее в какой-либо практической ситуации. Как указывалось выше, эксперимент показывает, что $m = 1$. Таким образом, мы должны рассмотреть альтернативные модификации исходной модели разд. 4.7, более соответствующие биологической реальности.

Разумно, по-видимому, предположить, что синтез фермента и механизм управления содержат более чем одну катализируемую ферментом реакцию, предшествующую образованию репрессора. Если есть серия реакций первого порядка типа (4.93), то мы имеем модельную систему с n компонентами, концентрации которых мы обозначим $\underline{x} = (x_1, x_2, \dots, x_n)$. Тогда обобщение исходной модели Гудвина (1965) (разд. 4.7), в котором продукт x_n последней реакции в последовательности ингибирует первую, может быть записано в безразмерной форме (сравните с (4.104)):

$$\begin{aligned} \frac{dx_1}{d\tau} &= f(x_n) - k_1 x_1, \\ \frac{dx_r}{d\tau} &= x_{r-1} - k_r x_r, \quad r = 2, \dots, n. \end{aligned} \quad (4.108)$$

Здесь k — положительные постоянные, а $f(x_n)$ — ингибирование посредством обратной связи, соответствующее члену $(1 + z)^{-1}$ в (4.97). В кооперативной модели (4.104) член $f(x_n)$ имел вид $(1 + x_n^m)^{-1}$.

Система (4.108) была исследована детально многими авторами. Макдональд (1977), например, использовал теорию бифуркации, в то время как Рапп (см. (1976) и указанные там более ранние работы) разработал среди прочего метод поиска предельных циклов для заданных диапазонов параметров.

Дальнейшее обобщение модели (4.108), в котором катализируемые ферментом реакции не обязательно первого порядка, исследовали Хастингс и др. (1977). Они доказали важную теорему о существовании периодических решений конечной амплитуды для общего класса уравнений с n компонентами

$$\frac{dx_1}{d\tau} = f_1(x_n, x_1), \quad \frac{dx_r}{d\tau} = f_r(x_{r-1}, x_r), \quad 2 \leq r \leq n. \quad (4.109)$$

Этот класс представляет общую систему внутриклеточного управления, основанную на отрицательной обратной связи, если скорости реакций f_i ,

$i = 1, 2, \dots, n$, удовлетворяют критериям (i)–(vi), приведенным ниже. Теорема утверждает, что существует непостоянное периодическое решение системы (4.109) в ограниченной области D , если выполнены следующие условия:

$$(i) \quad \frac{\partial f_r}{\partial x_r} < 0, \quad \frac{\partial f_r}{\partial x_{r-1}} > 0, \quad 2 \leq r \leq n;$$

$$(ii) \quad \frac{\partial f_1}{\partial x_n} < 0;$$

$$(iii) \quad f_r(0, 0) \geq 0, \quad r = 1, 2, \dots, n,$$

$$f_1(x_n, 0) > 0 \text{ для } x_n \geq 0;$$

(iv) система (4.108) имеет в D единственное стационарное состояние $\underline{x}^* = (x_1^*, \dots, x_n^*)$, такое, что $f_1(x_n, x_1) < 0$, если $x_n > x_n^*$ и $x_1 > x_1^*$, но $f_1(x_n, x_1) > 0$, если $x_n < x_n^*$ и $x_1 < x_1^*$;

(v) $\partial f_1 / \partial x_n$ для $\underline{x}$ в D ограничена сверху;

(vi) якобиева матрица

$$J = \frac{\partial (f_1, \dots, f_n)}{\partial (x_1, \dots, x_n)} \bigg|_{\underline{x} = \underline{x}^*} = \begin{pmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial x_1} & \frac{\partial f_1}{\partial x_n} & \dots & \frac{\partial f_1}{\partial x_n} \\ \frac{\partial f_2}{\partial x_1} & & & \\ \vdots & & & \\ \frac{\partial f_n}{\partial x_1} & \dots & \dots & \frac{\partial f_n}{\partial x_n} \end{pmatrix} \bigg|_{\underline{x} = \underline{x}^*}$$

не имеет кратных собственных значений, и существует по крайней мере одно собственное значение с положительной действительной частью. Доказательство теоремы довольно длинное и сложное. Следует указать еще одну общую работу по системам управления с отрицательной обратной связью – Тайсона и Отмера (1977).

В приведенных выше моделях система (4.97) удовлетворяет всем требованиям, кроме (vi): в этом условии требуется, чтобы стационарное состояние было неустойчивым. Система (4.104) при $m > 8$ удовлетворяет всем условиям, так что для нее решение типа предельного цикла существует; оно иллюстрируется рис. 4.12.

Рассмотрим теперь, следуя замечанию Гудвина (1965), другую возможную модификацию исходной модельной системы, которая приводит к механизму реакции (4.92)–(4.94), или, в безразмерной форме, (4.97). Обращаясь к исходной схеме рис. 4.11, разумно, вообще говоря, ожидать некоторого запаздывания (вызванного, например, диффузией в ци-

топлазме), т.е. временного интервала между моментом образования мРНК (X) и моментом достижения ею рибосом, активно участвующих в синтезе фермента (Y). Влияние такого запаздывания выражается в том, что в (4.93) член $dX(t)$ заменяется на $dX(t - t_d)$, где t_d — время запаздывания между образованием мРНК и моментом достижения ею центров синтеза фермента. В безразмерной форме модельная система с запаздыванием, заменяющая (4.97), имеет вид

$$\underline{r}' = \underline{F}(\underline{r}; \alpha, \beta, \gamma, T) = \begin{pmatrix} \frac{1}{1 + z(\tau)} - \alpha x(\tau) \\ x(\tau - T) - \beta y(\tau) \\ y(\tau) - \gamma z(\tau) \end{pmatrix}, \quad (4.110)$$

где T — безразмерное время запаздывания. Физически второе уравнение в (4.110) означает, что скорость образования фермента (y) в данный момент времени τ зависит от концентрации мРНК (x) в более ранний момент времени $\tau - T$. Альтернативная модель может иметь запаздывание в регенерации активных генов после образования молекул мРНК; это привело бы к появлению времени запаздывания в первом члене в первом уравнении из (4.110). Очень кратко рассмотрим вообще эффект запаздывания¹⁾.

Запаздывание часто оказывает дестабилизирующее влияние, хотя во многих ситуациях его эффект противоположный, и есть случаи, когда запаздывание может стабилизировать стационарное состояние, которое без него неустойчиво. Даже если запаздывание не делает устойчивое стационарное состояние неустойчивым, оно часто вызывает явление «проскакивания», так что возвращение к стационарному состоянию происходит колебательным образом. Пример, просчитанный для (4.110) и проиллюстрированный ниже на рис. 4.14, представляет как раз такой случай. Часто дестабилизирующее влияние на стационарное состояние выражается в возникновении устойчивых предельных циклов.

Чтобы выработать эвристическое чутье к эффекту запаздывания, рассмотрим простое логистическое уравнение²⁾ с временем запаздывания T в квадратичном члене, а именно

$$\dot{n} = \frac{dn}{dt} = n(t)[1 - n(t - T)], \quad (4.111)$$

где $T > 0$. Если $T \equiv 0$, решение имеет простой вид

$$n(t) = \frac{n_0}{n_0 + (1 - n_0)e^{-t}}, \quad n(0) = n_0 \quad (T \equiv 0),$$

¹⁾ Подробное см. дополнение редактора и переводчика. — *Прим. ред.*

²⁾ Это простая популяционная модель, приводящая к уравнению (4.111) с $T = 0$. Она основана на предположении о простом линейном росте для малой популяции n и квадратичном эффекте перенаселения, отраженном членом $-n^2$. Конечное стационарное состояние при $t \rightarrow \infty$ — это просто $n = 1$.

показанный на рис. 4.13, а. Решение с $T > 0$ не так просто получить аналитически. Здесь мы дадим его физическое описание, полученное непосредственно из уравнения (4.111) и показанное на рис. 4.13, б. Если $T = 0$, то ясно, что $\dot{n} \rightarrow 0$, когда $n \rightarrow 1$. Независимо от того, будет ли начальное значение $n_0 > 1$ или $n_0 < 1$, $n(t) \rightarrow 1$ монотонно. Однако, обращаясь к рис. 4.13, б при $T > 0$, предположим, что в некоторый момент времени $t = t_1$ будет $n = 1$; тогда, поскольку $n(t_1 - T) < 1$ (мы считаем $T < t_1$), будет $\dot{n}|_{t=t_1} > 0$, так что по крайней мере для t , близких к t_1 , будет $n(t > t_1) > 1$. Рост решения $n(t)$ будет продолжаться, пока $n(t - T) < 1$, т. е. $n(t)[1 - n(t - T)] > 0$. После $t = t_1 + T$ начнется

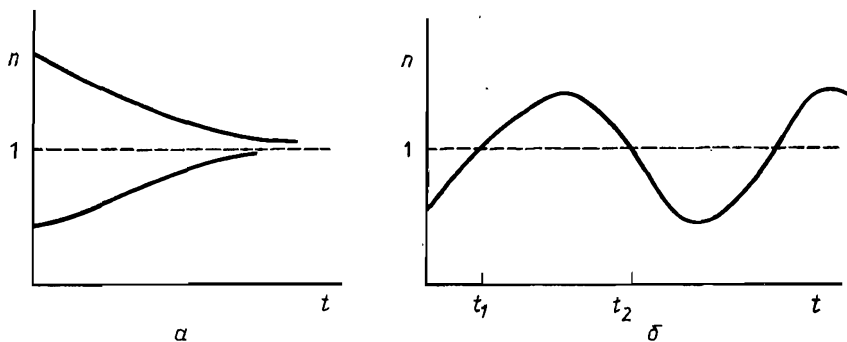


Рис. 4.13. Решения уравнения с запаздыванием (4.111): а — при $T = 0$ для $n_0 > 1$ и $n_0 < 1$; б — при $T > 0$.

убывание $n(t)$, и если T не слишком малó, то, начиная с некоторого $t = t_2$, вблизи t_2 будет вновь $n(t) < 1$.

Возможность колебательного поведения, таким образом, правдоподобна. И действительно, в некотором диапазоне $T > 0$ для уравнения (4.111) существуют периодические решения в виде устойчивого предельного цикла.

Тривиальный аналитический пример можно дать, если сравнить следующие два уравнения и их решения:

$$\dot{x} = -\frac{\pi}{2T}x(t) \Rightarrow x(t) = x_0 e^{-\pi t/2T}, \quad (4.112)$$

$$\dot{x} = -\frac{\pi}{2T}x(t - T) \Rightarrow x(t) = x_0 \cos \frac{\pi}{2T}t$$

(здесь x_0 — постоянная интегрирования). Первое решение проявляет простое экспоненциальное затухание, в то время как второе является чисто колебательным благодаря запаздыванию. Для получения решения

второго уравнения, конечно, требуется нечто большее, чем задание $x(0)$, а именно знание поведения x для $-T \leq t \leq 0$. Колебательное решение в (4.112) только нейтрально устойчиво. Если вместо $\pi/2T$ во втором уравнении мы напишем α , то решение будет неустойчиво (устойчиво) по способу возрастающих (затухающих) колебаний, если $\alpha > \pi/2T$ ($1/eT < \alpha < \pi/2T$). При $0 < \alpha < 1/eT$ решение устойчиво по способу экспоненциального затухания.

В целом предмет теории уравнений с запаздывающим аргументом с математической точки зрения в настоящее время весьма обширен, как и применения этой теории к экологическим моделям: см., например, книгу Мея (1973), исследования модели хищник–жертва Стирзакера (1975) и Макдональда (1976). В этих работах рассматриваемые уравнения нелинейны, и, как и в случае дифференциальных уравнений без запаздывания, это необходимо для существования в качестве решений устойчивых предельных циклов. Пример в (4.112) линеен и, конечно, не имеет предельного цикла. Можно указать вводную книгу Драйвера (1977) по обыкновенным дифференциальным уравнениям и уравнениям с запаздывающим аргументом, написанную на элементарном уровне¹⁾. Аналитическое исследование систем с запаздыванием в отличие от обыкновенных уравнений с запаздывающим аргументом намного менее развито, и общих теоретических результатов здесь получено немного.

Вернемся теперь к модели (4.110) управления посредством обратной связи с запаздыванием. Система была решена численно; пример решения приведен на рис. 4.14, где эффект запаздывания отчетливо виден по сравнению с соответствующей моделью без запаздывания ($T = 0$). Здесь явление проскакивания очевидно. Колебания, вызванные проскакиванием при запаздывании, быстро затухают. Увеличение запаздывания приводит к возрастанию амплитуды проскакивания и увеличению числа колебаний. Заметим, что, как и на рис. 4.12, основные колебания компонент находятся не в фазе, и расположение их максимумов имеет такой же порядок, как на рис. 4.12. Для системы (4.110) нет решений типа предельного цикла. Но если во втором уравнении заменить $x(\tau - T) - \beta y(\tau)$ на $x(\tau) - \beta y(\tau - T)$, т.е. ввести запаздывание в процесс распада фермента (y), то предельные циклы возникают; однако биологически это нереалистично.

Концепцию запаздывания в модельной системе рис. 4.11 можно интерпретировать в явной форме как результат диффузии, и в таком случае диффузионные члены следует включить во второе уравнение (4.97); это, конечно, влечет за собой пространственные эффекты. Диффузия и пространственные явления обсуждаются в гл. 5.

¹⁾ См. также Л.Э. Эльсгольц и С.Б. Норкин (1971)*.—Прим. ред.

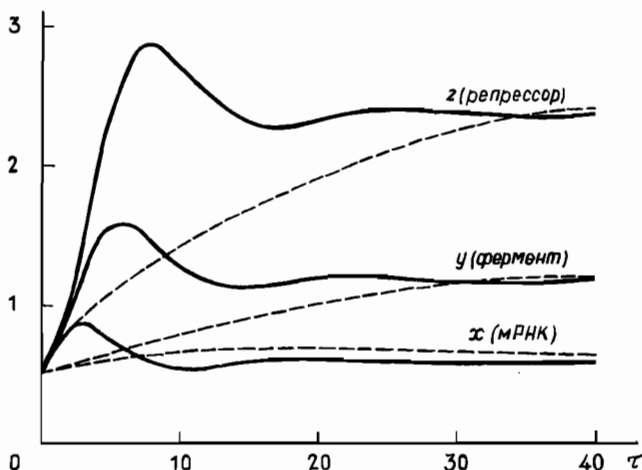


Рис. 4.14. Решения модели (4.110) управления синтезом фермента с запаздыванием при $\alpha = \beta = \gamma = 0.5$ для значений времени запаздывания $T = 1$ (сплошные кривые) и $T = 0$ (штриховые кривые). Видны явление «проскакивания» и переход к стационарному состоянию посредством затухающих колебаний, вызванные запаздыванием.

4.9. Модельный осциллятор с субстратным ингибированием

Интересная новая модель универсального осциллятора была предложена Зеелигом (1976). Она основана на ингибировании субстратом, которое особенно распространено во многих ферментативных реакциях. Модель не включает нереалистичного тримолекулярного автокатализа простой иллюстративной модели предельного цикла разд. 4.4 (реакции (4.28)), но по-прежнему сводится к двухкомпонентной системе. Схема реакции иллюстрируется рис. 4.15. Общая реакция имеет вид $X + Y \rightarrow P + Q$ и подвержена воздействию катализатора M , который может, например, быть ферментом. При формулировке модели полезно обращаться к рис. 4.15 и к кинетическим уравнениям (4.114), выписанным ниже.

Субстраты X и Y подаются постоянными потоками j_1 и j_2 . Имеется убыль X в результате реакции первого порядка с константой скорости k_0 . Это не переполнение, поскольку в этом случае оно распространялось бы и на Y . Катализатором является M . Субстрат X осуществляет субстратное ингибирование путем извлечения части активного катализатора с образованием инертного комплекса MX_2 . Тогда схема реакций, соответствующая рис. 4.15, имеет вид

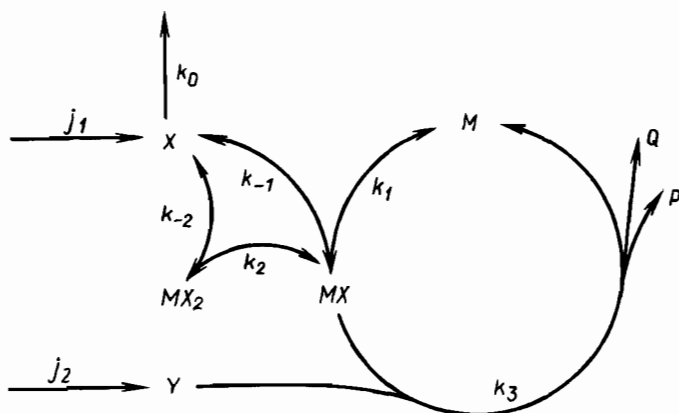
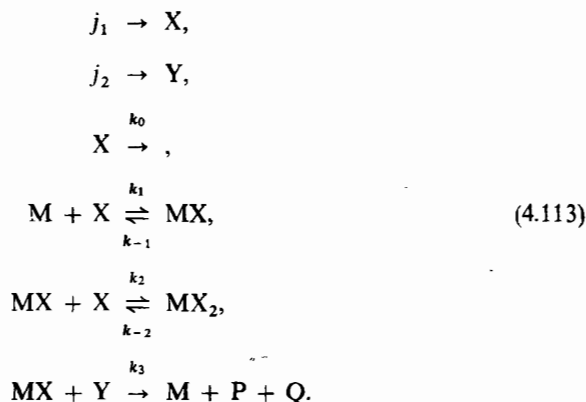


Рис. 4.15. Модель осциллятора на основе ингибирования субстратом (Зеелиг (1976)); см. систему реакций (4.113).



Быстрые реакции считаются обратимыми, а медленные — необратимыми. Кинетические уравнения вытекают из закона действующих масс:

$$\begin{aligned}
 \frac{d[X]}{dt} &= j_1 - k_0[X] - k_1[M][X] + k_{-1}[MX] - \\
 &\quad - k_2[X][MX] + k_{-2}[MX_2], \\
 \frac{d[Y]}{dt} &= j_2 - k_3[Y][MX],
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\frac{d[M]}{dt} &= -k_1[M][X] + k_{-1}[MX] + k_3[MX][Y], \\
\frac{d[MX]}{dt} &= k_1[M][X] - k_{-1}[MX] - k_2[MX][X] + \\
&\quad + k_{-2}[MX_2] - k_3[MX][Y], \\
\frac{d[MX_2]}{dt} &= k_2[MX][X] - k_{-2}[MX_2],
\end{aligned} \tag{4.114}$$

где $[]$, как обычно, обозначает концентрацию, а k_i — константы скорости. Последние три уравнения, конечно, не являются независимыми, поскольку, складывая их, мы получаем уравнение сохранения для катализатора

$$[M] + [MX] + [MX_2] = M_0 = \text{const}, \tag{4.115}$$

где M_0 — общее количество катализатора M .

Введем безразмерные переменные

$$\begin{aligned}
x &= \frac{k_1[X]}{k_{-1}}, \quad y = \frac{k_3[Y]}{k_{-1}}, \quad z_1 = \frac{[M]}{M_0}, \\
z_2 &= \frac{[MX]}{M_0}, \quad z_3 = \frac{[MX_2]}{M_0}, \quad \tau = k_0 t, \\
J_1 &= \frac{k_1}{k_0 k_{-1}} j_1, \quad J_2 = \frac{k_3}{k_0 k_{-1}} j_2, \quad \alpha = \frac{k_2}{k_1}, \\
\beta &= \frac{M_0 k_1}{k_0}, \quad \gamma = \frac{k_3 M_0}{k_0}, \quad \delta = \frac{k_{-2}}{k_{-1}}, \quad \varepsilon = \frac{k_0}{k_{-1}},
\end{aligned} \tag{4.116}$$

в которых система уравнений (4.114) примет вид

$$\begin{aligned}
x' &= J_1 - x - \beta x z_1 + \beta z_2 - \alpha \beta x z_2 + \beta \delta z_3, \\
y' &= J_2 - \gamma y z_2, \\
\varepsilon z_1' &= -x z_1 + z_2 + y z_2, \\
\varepsilon z_2' &= x z_1 - z_2 - \alpha x z_2 + \delta z_3 - y z_2, \\
\varepsilon z_3' &= \alpha x z_2 - \delta z_3,
\end{aligned} \tag{4.117}$$

где штрих означает дифференцирование по t . Уравнение (4.115) принимает следующий простой вид:

$$z_1 + z_2 + z_3 = 1. \quad (4.118)$$

Теперь, как упоминалось выше, будем считать необратимые реакции очень медленными по сравнению с обратимыми, так что $k_0 \ll k_{-1}$, т.е. параметр $\varepsilon \ll 1$; ε стоит при производной в каждом из последних трех уравнений в (4.117). Поскольку нас здесь интересует не задача с начальными данными (сравните с гл. 1), а скорее возможные предельные циклы в качестве решений, естественное первое приближение получается, если в (4.117) положить $\varepsilon = 0$. Это то же самое, что сказать, что процессы, в которых участвует катализатор и его комплексы (см. последние три уравнения в (4.114)), находятся в равновесии. Таким образом, полагая правые части трех последних уравнений из (4.117) равными нулю и используя также уравнение сохранения (4.118), мы получаем выражения для z_1 , z_2 и z_3 через x и y . После подстановки их в первые два уравнения из (4.117) получаем следующие два уравнения для x и y — безразмерных концентраций субстратов:

$$\begin{aligned} x' &= J_1 - x - \beta r(x, y), & y' &= J_2 - \gamma r(x, y), \\ r(x, y) &= \frac{xy}{1 + x + y + (\alpha/\delta)x^2}. \end{aligned} \quad (4.119)$$

В любом фактическом механизме, соответствующем рис. 4.15, единственными фиксированными параметрами будут те, в которые входят константы скорости, т.е. α , δ и ε из (4.116). Другие параметры, т.е. J_1 , J_2 , β и γ , включают величины, которые в эксперименте можно изменять, а именно общее количество катализатора M_0 и потоки субстратов j_1 и j_2 .

После примеров, обсуждавшихся в разд. 4.4–4.8, здесь достаточно только наметить основные пункты анализа, показывающего существование предельного цикла.

Из (4.119) получаем, что равновесное состояние (x_0, y_0) выражается соотношениями

$$\left. \begin{aligned} 0 &= J_1 - x_0 - \beta r(x_0, y_0) \\ 0 &= J_2 - \gamma r(x_0, y_0) \end{aligned} \right\} \Rightarrow \begin{cases} x_0 = J_1 - (\beta/\gamma)J_2, \\ y_0 = \frac{J_2(1 + \alpha_0 + (\alpha/\delta)x_0^2)}{\gamma J_1 - (\beta + 1)J_2}, \end{cases} \quad (4.120)$$

так что стационарное состояние лежит в положительном квадранте, если $J_1 > J_2(\beta + 1)/\gamma$, поскольку при этом условии $y_0 > 0$ и $x_0 > 0$. В размерном виде это дает $j_1 - j_2 > j_2 k_0/k_1 M_0 > 0$, т.е. поток субстрата X должен быть больше потока субстрата Y.

Линейная устойчивость стационарного состояния (x_0, y_0) получается теперь уже привычным образом путем линеаризации уравнений (4.119) около (x_0, y_0) , что приводит к квадратному (так как система двухкомпонентная) уравнению для собственных значений λ . Затем получается условие бифуркации для значений параметров, при которых одно из собственных значений становится положительным (или, если они комплексно сопряженные, становится положительной их действительная часть); это простое алгебраическое упражнение мы оставляем читателю (при желании его можно найти в статье Зеелига (1976)). Анализ показывает, что точка равновесия является не седловой (в противном случае решение в виде предельного цикла было бы невозможным), а неустойчивым фокусом или узлом.

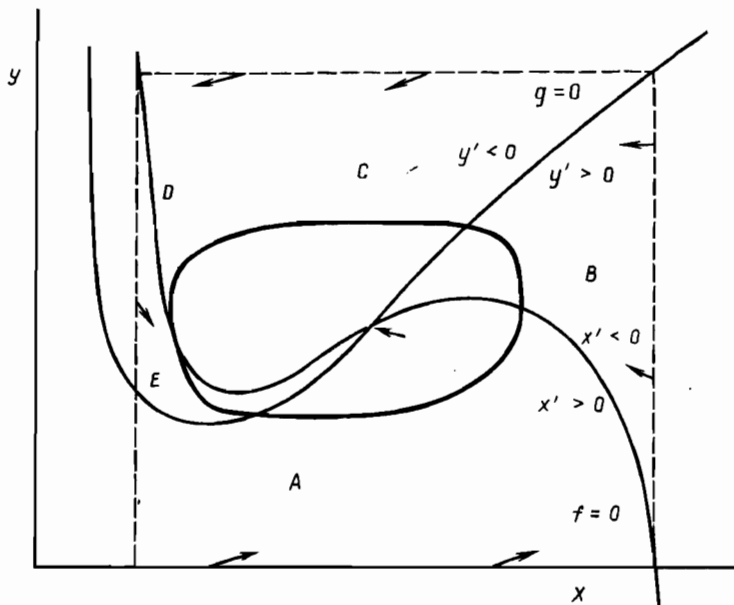


Рис. 4.16. Решение типа предельного цикла (жирная кривая) и ограничивающая поверхность (штриховые линии и линия $y = 0$) для модели осциллятора (4.113); см. также рис. 4.15.

Остается только продемонстрировать глобальную устойчивость. Удобный графический метод определения замкнутой линии, на которой $\underline{r}' \cdot \underline{n} < 0$ (условие (4.21)), — это записать (4.119) в виде

$$\dot{x} = f(x, y), \quad \dot{y} = g(x, y)$$

и изобразить нулевые линии $f(x, y) = 0$ и $g(x, y) = 0$ на фазовой плоскости (x, y) . На рис. 4.16 схематически показаны эти линии. Точка равно-

весия, являющаяся пересечением нулевых линий, лежит в положительном квадранте, поскольку в силу одного из приведенных выше условий $x_0 > 0$ и $y_0 > 0$. Тем самым определяются области, в которых $x' > 0$ и $x' < 0$, и аналогичные области для y' , поэтому легко найти (сначала графически, а затем аналитически) ограничивающую линию. При выбранных параметрах положение (x_0, y_0) неустойчиво, и, согласно теории Пуанкаре–Бендиксона, существует предельный цикл. Пользуясь вновь рис. 4.16, можно представить себе траекторию этого решения. Например, если мы начнем с точки А, где $x' > 0$ и $y' > 0$, типичным будет движение вдоль кривой вида ABCDEA. Детальный анализ был здесь проведен Зеелигом (1976), который построил типичный предельный цикл для редуцированной системы (4.119).

Возможные химические приложения колебаний вообще и химической реализации рассмотренной модели обсуждались в работе Зеелига (1976). Он также высказал предположение, что в этой модели могут обнаруживаться пороговые явления; они должны быть подобны тем, которые Трой и Филд (1977) обнаружили в реакции Белоусова (разд. 4.6), когда стационарное состояние устойчиво, но концентрации претерпевают большие изменения, прежде чем вернуться в стационарное состояние. Это указывает на возможность разработки химического переключателя на основе порогового поведения. Можно также, по-видимому, использовать такие реакции как модели лавинных реакторов.

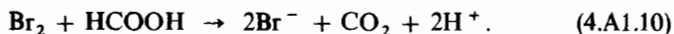
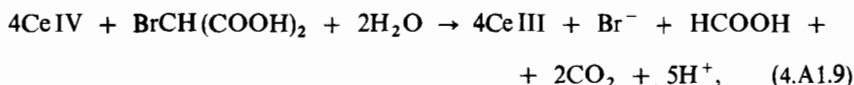
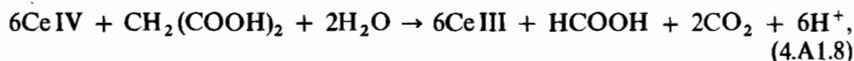
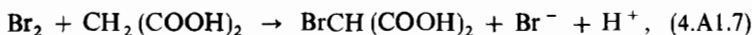
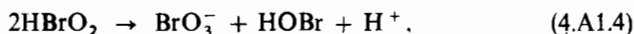
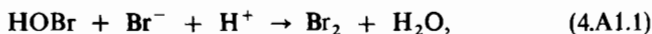
В следующей главе мы обсудим колебательные явления с пространственными эффектами. Мы рассмотрим, например, бегущие концентрационные волны в системах реакций. Такие волны могут возникнуть из гетерогенных колебательных состояний, поэтому существование пороговых явлений, упомянутых выше, имеет определенное биологическое значение для распространения одиночных химических сигналов.

Наконец, мы должны упомянуть здесь о существовании модельных систем реакций, которые проявляют колебательное поведение, *не являющееся* периодическим. Это означает, что нет такого периода T , что $\underline{x}(t + T) = \underline{x}(t)$, но тем не менее колебания сохраняются. Такие колебания называются *хаотическими*. Возникают множества сложной структуры—так называемые «странные аттракторы», которые притягивают к себе все соседние траектории, но сами состоят из неустойчивых траекторий, перепутанных друг с другом. Поэтому колебательная картина никогда точно не повторяется. В двух статьях Рёслера (1976, a, b) обсуждаются модельные системы реакций, в которых возникает хаос, и представлены численные результаты¹⁾.

¹⁾ О возникновении хаоса в системах реакций см. также статьи Рёслера, Вегмана (1978)* и Ольсена, Дейна (1977)*, а в популяционных моделях—статьи Мея, Остера (1976)* и Б. Г. Заславского (1981)*. Эти вопросы рассмотрены также в книге Г. Хакена (1980)*, а в научно-популярном изложении—в журнале «Природа», № 2 (1981).—Прим. перев.

ПРИЛОЖЕНИЕ 4.А1

Детальная последовательность реакций для колебательной химической реакции Белоусова–Жаботинского имеет, согласно Филду, Кёрёсу и Нойесу (1972), следующий вид:



ЛИТЕРАТУРА

Ааронс, Грей (Aarons L. J., Gray B. F.)

(1975)* On the effect of a small parameter and the possibility of limit cycle behaviour in a negatively inductive control system.—J. Theor. Biol. 50, 501–505.

Андрейчиков И. П., Юдович В. И.

(1972)* Об автоколебаниях, ответвляющихся от течения Пуазейля в плоском канале.—ДАН СССР, 202, № 4, с. 791–794.

Андронов А. А., Витт А. А., Хайкин С. Э.

(1959) Теория колебаний.—М.: Физматгиз.

Бабский В. Г., Маркман Г. С., Уринцев А. Л.

(1981)* Значение брюсселятора как методической модели теоретической биологии.—В сб.: Молекулярная биология, вып. 30.—Киев: Наукова думка.

Барбашин Е. А.

(1967)* Введение в теорию устойчивости.—М.: Наука.

Белоусов Б. П.

(1959) Колебательная реакция и ее механизм.—Сб. рефер. по радиац. медицине за 1958 г.—М.: Медгиз, с. 145.

- Брей (Brey W. C.)
(1921) A periodic reaction in homogenous solution and its relation to catalysis.—*J. Am. Chem. Soc.* 43, 1262–1267.
- Буато, Гесс (Boiteux A., Hess B.)
(1975) Oscillations in glycolysis, cellular respiration and communication. Faraday Symposium 9: Physical chemistry of oscillatory phenomena, London, December 1974.
- Буато, Гесс, Марри, Плесце (Boiteux A., Hess B., Murray J.D., Plesser Th.)
(1977) * Oscillatory phenomena in biological systems.—*FEBS Lett.* 75, N 1, 1–4.
- Буато, Гольдбетер, Гесс (Boiteux A., Goldbeter A., Hess B.)
(1975) Control of oscillating glycolysis of yeast by stochastic, periodic and steady source of substrate: a model and experimental study.—*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 72, 3829–3833.
- Вольтерра (Volterra V.)
(1926) Variazione fluttuazioni del numero d'individui in specie animali conviventi.—*Mem. Acad. Lincei* 2, 31–113. [Имеется перевод: Вольтерра В. Математическая теория борьбы за существование.—М.: Наука, 1976.]
- Гайзелер, Фёльнер (Geiseler W., Föllner H. H.)
(1977) * Three steady state situation in an open chemical reaction system. I.—*Biophys. Chem.* 6, 107–115.
- Гершуни Г. З., Жуховицкий Е. М.
(1972) * Конвективная устойчивость несжимаемой жидкости.—М.: Наука.
- Гесс (Hess B.)
(1977) * Oscillating reactions.—*Trends in Bioch. Sci.* 2, N 3, 193–195.
- Гласс, Пастернак (Glass L., Pasternak J. S.)
(1978) * Stable oscillations in mathematical models of biological control systems.—*J. Math. Biol.* 6, 207–223.
- Гольдбетер, Каплан (Goldbeter A., Caplan S. R.)
(1976) Oscillatory enzymes.—*Ann. Rev. Biophys. Bioengn.* 5, 449–476.
- Грей (Gray B. F.)
(1974) Kinetics of oscillatory reactions. Specialist Periodical Reports of the Chemical Society, Vol. 1. Reaction kinetics (Editors: P. G. Ashmore and B. F. Gray), 309–386.
- Грей, Ааронс (Gray B. F., Aarons L. J.)
(1975) Small parasitic parameters and chemical oscillations.—*Faraday Symposium 9: Physical chemistry of oscillatory phenomena*, London, December 1974
- Гриффит (Griffith J. S.)
(1968) Mathematics of cellular control processes I. Negative feedback to one gene.—*J. Theor. Biol.* 20, 202–208.
- Гудвин (Goodwin B. C.)
(1963) Temporal organization in cells.—*Acad. Precc*, London. [Имеется перевод: Временная организация клетки.—М.: Мир, 1966.]
(1965) Oscillatory behaviour in enzymatic control processes.—*Adv. in. Enzyme Regulation* 3, 425–438.
- Дейн (Degn H.)
(1972) Oscillating chemical reactions in homogeneous phase.—*J. Chem. Educ.* 49, 302–307.
- Джагил, Джагил (Yagil G., Yagil E.)
(1971) On the relation between effector contraction and the rate of induced enzyme synthesis.—*Biophys. J.* 11, 11–27.
- Драйвер (Driver R. D.)
(1977) Ordinary and delay differential equations. Springer, Berlin.
- Жаботинский А. М.
(1964а) Периодический процесс окисления малоновой кислоты в растворе (исследование кинетики реакции Белоусова).—*Биофизика*, 9, с. 306–311.

- (1964b) Периодические реакции окисления в жидкой фазе.—ДАН СССР, 157, с. 392–395.
- (1974)* Концентрационные автоколебания.—М.: Наука.
- Заикин А. Н., Жаботинский А. М.
- (1970) Concentration wave propagation in two-dimensional liquid-phase self-oscillating systems.—Nature 225, 535–537.
- Заславский Б. Г.
- (1981)* Хаос в популяции.—ДАН СССР, 258, № 3, с. 533–536.
- Зеелиг (Seelig F. F.)
- (1976) Chemical oscillations by substrate inhibition.—Z. Naturforsch. 31a, 731–738.
- Иваницкий Г. Р., Кринский В. И., Сельков Е. Е.
- (1978)* Математическая биофизика клетки.—М.: Наука.
- Кёрёс, Бургер, Надь, Орбан (Körös E., Burger M., Nagy Zs., Orbán M.)
- (1978) Oscillatory chemical reactions as models for studying bioprocesses.—Acta Pharmaceut. Hungar., 48, p. 172–177.
- Кёрёс, Орбан (Körös E., Orbán M.)
- (1978) Uncatalysed oscillatory chemical reactions.—Nature 273, 371–373.
- Колебательные процессы в биологических и химических системах.—М.: Наука, 1967*.
- Колебательные процессы в биологических и химических системах. Т. 2.—Пушино-на-Оке, 1971*.
- Коддингтон, Левинсон (Goddington E. A., Levinson N.)
- (1955) Theory of ordinary differential equations.—McGraw Hill, New York. [Имеется перевод: Теория обыкновенных дифференциальных уравнений.—М.: ИЛ, 1958.]
- Лефевр, Николис (Lefever R., Nicolis G.)
- (1971) Chemical instabilities and sustained oscillations.—J. Theor. Biol. 30, 267–284.
- Лотка (Lotka A. J.)
- (1910) Contribution to the theory of periodic reactions.—J. Phys. Chem. 14, 271–274.
- (1920a) Undamped oscillations derived from the law of mass action.—J. Am. Chem. Soc. 42, 1595–1599.
- (1920b) Analytical note on certain rhythmic relations in inorganic systems.—Proc. Natl. Acad. Sci. USA 6, 410–415.
- (1956) Elements of mathematical biology.—Dover, New York. (Переиздание книги Elements of physical biology.—Williams and Wilkins, Baltimore, 1925.)
- Макдональд (MacDonald N.)
- (1976) Time delay in prey-predator models.—Math. Biosci., 28, 321–330.
- (1977) Bifurcation theory applied to a simple model of a biochemical oscillator.—J. Theor. Biol. 65, 727–734.
- Маклап (Machlup S.)
- (1977)* Oscillatory chemical reactions: The Tomita–Kitahara model.—BioSystems 8, 241–245.
- Маклап, Слущкин (Machlup S., Sluckin T. J.)
- (1980)* Driven oscillations of a limit-cycle oscillator.—J. Theor. Biol. 84, 119–134.
- Марек, Свободова (Marek M., Svobodova E.)
- (1975)* Nonlinear phenomena in oscillatory systems of homogeneous reactions—experimental observations.—Biophys. Chem. 3, p. 263–272.
- Марек, Штухл (Marek M., Stuchl I.)
- (1975) Synchronization in two interacting oscillatory systems.—Biophys. Chem. 4, 241–248.
- Марри (Murray J. D.)
- (1974) On a model for temporal oscillations in the Belousov–Zhabotinskii reaction.—J. Chem. Phys. 61, 3610–3613.

- Мей (May R. M.)
(1973) Stability and complexity in model ecosystems.—Princeton, New Jersey.
- Мей, Остер (May R. M., Oster F. G.)
(1976)* Bifurcations and dynamic complexity in simple ecological models.—Amer. Naturalist 10, N 974 p. 573–599.
- Минорский (Minorsky N.)
(1962) Non-linear oscillators. Van Nostrand, Princeton, New Jersey. (Reprint 1974. Robert E. Krieger Co., New York).
- Моно, Жакоб (Mono J., Jacob F.)
(1961) General conclusions: teleonomic mechanisms in cellular metabolism, growth and differentiation.—Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. 26, 389–401. [Имеется перевод: Общие выводы: телеономические механизмы в процессах клеточного обмена, роста и дифференцировки.—В кн.: Регуляторные механизмы клетки.—М.: Мир, 1964, с. 477–497.]
- Николис Г., Пригожин И.
(1979)* Самоорганизация в неравновесных системах.—М.: Мир.
- Николис, Портнов (Nicolis G., Portnow J.)
(1973) Chemical oscillations.—Chem. Rev. 73, 365–384.
- Нойес, Филд (Noyes R. M., Field R. J.)
(1974) Oscillatory chemical reactions.—Ann. Rev. Phys. Chem. 25, 95–119.
(1976) Oscillations in chemical systems. XII. Applicability to closed systems of models with two and three variables.—J. Chem. Phys. 64, 1266–1269.
- Нойес, Филд, Джву (Noyes R. M., Field R. J., Jwo J.-J.)
(1975) Oscillations in chemical systems. X. Implications of cerium oxidation mechanisms for the Belousov–Zhabotinskii reaction.—J. Am. Chem. Soc. 97, 5431–5433.
- Ольсен, Дейн (Olsen L. O., Degn H.)
(1977)* Chaos in an enzyme reaction.—Nature 267, N 5607, 177–178.
- Павлидис (Pavlidis T.)
(1974) Biological oscillators: their mathematical analysis.—Acad. Press, New York.
- Пригожин, Лефевр (Prigogine I., Lefever R.)
(1968) Symmetry breaking instabilities in dissipative systems II.—J. Chem. Phys. 48, 1665–1700.
- Пуанкаре (Poincaré H.)
(1892–1899) Les méthodes nouvelles de la mécanique céleste (3 volumes).—Gauthiers-Villars, Paris. [Имеется перевод: Избранные труды в 3-х т.—М.: Наука, 1971–1974.]
- Пых Ю. А.
(1981)* О предельных циклах в системе Лотка–Вольтерра.—Доклад на IX Международной конференции по нелинейным колебаниям.—Киев.
- Рапп (Rapp P. E.)
(1975a) Biochemical oscillators—A search procedure.—Math Biosci. 23, 289–303.
(1975b) A theoretical investigation of a large class of biochemical oscillators.—Math. Biosci. 25, 165–188.
(1976) Analysis of biochemical phase shift oscillators by a harmonic balancing technique.—J. Math. Biol. 3, 203–224.
- Ратнер В. А.
(1975)* Молекулярно-генетические системы управления.—Новосибирск: Наука.
- Рейх, Сельков Е. Е. (Reich J. G., Sel'kov E. E.)
(1974) Mathematical analysis of metabolic networks.—FEBS Lett. 40, Suppl. S119–127.
- Рёсслер (Rössler O. E.)
(1976a) Chaotic behaviour in simple reaction systems.—Z. Naturforsch. 31a, 259–264.
(1976b) Chemical turbulence: chaos in a simple reaction-diffusion system.—Z. Naturforsch. 31a, 1168–1172.

- Рёсслер, Вегман (Rössler G., Wegmann K.)
(1978)* Chaos in the Zhabotinskii reaction.—Nature 271, N 5640, p. 89–90.
- Романовский Ю. М., Степанова Н. В., Чернавский Д. С.
(1975)* Математическое моделирование в биофизике.—М.: Наука.
- Рубин А. Б., Пытьева Н. Ф., Ризниченко Г. Ю.
(1977)* Кинетика биологических процессов.—М.: Изд. МГУ.
- Сансоне, Конти (Sansone G., Conti R.)
(1964) Nonlinear differential equations.—Pergamon, Oxford.
- Сельков Е. Е.
(1968) Self-oscillations in glycolysis. A simple kinetic model.—Eur. J. Biochem. 4, 79–86.
(1971)* Исследование механизма гликолитических колебаний. Релаксационная модель.—В кн.: Математические модели биологических систем.—М.: Наука, с. 5–24.
- Сингх (Singh V.)
(1977)* Analytical theory of the control equations for protein synthesis in the Goodwin model.—Bull. Math. Biol. 39, 565–575.
- Со (So J. W. H.)
(1979)* A note on the global stability and bifurcation phenomenon of a Lotka–Volterra food chain.—J. Theor. Biol. 80, 185–187.
- Стирзакер (Stirzaker D.)
(1975) On a population model.—Math. Biosci. 23, 329–336.
- Тайсон (Tyson J. J.)
(1973)* Some further studies of nonlinear oscillations in chemical systems.—J. Chem. Phys. 58, N9, 3919–3929.
(1975) On the existence of oscillatory solution in negative feedback cellular control process.—J. Math. Biol. 1, 311–315.
(1976) The Belousov–Zhabotinskii reaction, Lecture Notes in Biomathematics. (Editor: S. A. Levin.)—Springer-Verlag, Berlin.
- Тайсон, Кауфман (Tyson J. J., Kauffman S.)
(1975) Control of mitosis by a continuous biochemical oscillation: synchronization, spatially inhomogeneous oscillations.—J. Math. Biol. 1, 289–310.
- Тайсон, Отмер (Tyson J. J., Othmer H. G.)
(1977) The dynamics of feedback control circuits in biochemical pathways.—Prog. Theor. Biol. 5.
- Томида, Китахара (Tomita K., Kitahara K.)
(1975) A model for oscillating chemical reactions.—Biophys. Chem. 3, 125–141.
- Трой, Филд (Troy W. C., Field R. J.)
(1977) The amplification before decay of perturbation around stable states in a model of the Zhabotinskii reaction.—SIAM J. Appl. Math. 32, 306–322.
- Уинфри (Winfree A. T.)
(1972) Spiral waves of chemical activity.—Science 175, 634–636.
- Уолтер (Walter C.)
(1972) Stability properties and periodic behaviour of controlled biochemical systems.—Proc. Batelle summer inst. symposium on nonlinear problems in the physical sciences and biology, p. 343–357.—Springer-Verlag, Berlin.
- Уотсон Дж.
(1978)* Молекулярная биология гена.—М.: Мир.
- Фарадеевский симпозиум, труды
(1975) Physical chemistry of oscillatory phenomena, London, December 1974.
- Филд (Field R. J.)
(1972) A reaction periodic in time and space. A lecture demonstration.—J. Chem. Educ. 49, 308–311.
- Филд, Кёрёс, Нойес (Field R. J., Körös E., Noyes R. M.)
(1972) Oscillations in chemical systems. II Thorough analysis of temporal oscillation in bromate-cerium-malonic acid system.—J. Am. Chem. Soc. 94, 8649–8664.

- Филд, Нойес (Field R. J., Noyes R. M.)
(1974) Oscillations in chemical systems. IV Limit cycle behaviour in a model of a real chemical reaction.—J. Chem. Phys. 60, 1877–1884.
- Франк (Franck U. F.)
(1975) Kinetic feedback processes in physico-chemical oscillatory systems.—Faraday Symposium 9: Physical chemistry of oscillatory phenomena, London, December 1974.
- Хакен Г.
(1980) * Синергетика.— М.: Мир.
- Хануссе (Hanusse P.)
(1972) De l'existence d'un cycle limit dans l'évolution des systèmes chimique ouverts.—C. R. Acad. Sci., Paris, Ser. C274, 1245–1247.
- Хастингс, Мэрри (Hastings S. P., Murray J. D.)
(1975) The existence of oscillatory solutions in the Field–Noyes model for the Belousov–Zhabotinskii reaction.—SIAM J. Appl. Math. 28, 678–688.
- Хастингс, Тайсон, Уэбстер (Hastings S. P., Tyson J. J., Webster D.)
(1977) Existence of periodic solutions for negative feedback cellular control systems.—J. Diff. Equat. 25, 39–64.
- Хопф (Hopf E.)
(1942) Abzweigung einer periodischen Lösung von einer stationären Lösung eines Differentialsystems.—Ber. Math-Phys. Kl., Sächs. Acad. Wiss. Leipzig 94, 3–22. [Имеется перевод: В кн.: Марсден Дж., Мак-Кракен М. Бифуркация рождения цикла и ее приложения.— М.: Мир, 1980.]
- Чанс, Пай, Гош, Гесс (ред.) (Chance B., Pye E. K., Ghosh A. K., Hess B. Editors)
(1973) Biological and biochemical oscillators.—Acad. Press, New York.
- Чезари (Cesari L.)
(1959) Asymptotic behaviour and stability problems.—Springer, Berlin. [Имеется перевод: Асимптотическое поведение и устойчивость обыкновенных дифференциальных уравнений.— М.: Мир, 1964.]
- Эдельсон, Филд, Нойес (Edelson D., Field R. J., Noyes R. M.)
(1975) Mechanistic details of the Belousov–Zhabotinskii reaction.—Int. J. Chem. Kin. 7, 417–432.
- Эльсгольц Л. Э., Норкин С. Б.
(1971) * Введение в теорию дифференциальных уравнений с отклоняющимся аргументом. Изд. 2.— М.: Наука.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЦИЛЛЯТОРЫ II. ПРОСТРАНСТВЕННЫЕ СТРУКТУРЫ И НЕЛИНЕЙНЫЕ ВОЛНОВЫЕ ЯВЛЕНИЯ

5.1. Введение и биологические примеры

Биологический морфогенез, т. е. эволюция и развитие форм, уже давно занимает ученых. В этом столетии классический труд Д'Арси Томпсона (1917) «О росте и форме» внес основной вклад в разработку теоретических аспектов проблемы и даже теперь, спустя шестьдесят лет, представляет собой захватывающее чтение. Для нас здесь интерес сосредоточен вокруг пространственных структур с точки зрения их происхождения и роли в развитии организмов. По-видимому, после труда Томпсона первая важная теоретическая работа по развитию структуры и формы — это статья Тьюринга (1952), который показал, что комбинация химических реакций и диффузии может приводить к возникновению пространственной структуры; теория формирования пространственных структур в системе химических реакций с диффузией, по существу, началась с этой работы Тьюринга. Теперь общепризнанно, что пространственные эффекты играют существенную роль в тонкостях развития живых систем. Это признание в большой степени было обусловлено работой Вольперта (1969). Его феноменологический подход заключается в приписывании специфических состояний совокупности клеток (более или менее подобных первоначально) таким образом, что полученный ансамбль состояний клеток образует пространственную структуру. Этот подход, однако, сильно отличается от теории реакций с диффузией, которая показывает математически, что реакции между компонентами и диффузия (и то и другое, несомненно, имеет место в развивающейся системе) могут, вместе взятые, приводить к возникновению устойчивых пространственных структур и волновых явлений.

В развивающихся живых системах должна быть какая-либо межклеточная (наряду с внутриклеточной) связь для управления пространственным развитием. Волновые явления, обсуждаемые здесь, пригодны для передачи биохимической информации в виде концентрационных волн на макроскопические расстояния за времена, которые на несколько порядков меньше, чем характерные времена диффузии; последние имеют порядок L^2/D , где L и D — соответственно преодолеваемое расстояние и коэффициент диффузии. В типичных случаях $D = O(10^{-5})$ см²/с и $L = O(1)$ см, так что характерное время диффузии имеет порядок $O(10^5)$ с, что с точки зрения биологии развития слишком большое время. Поэтому разумно предположить, что биологические волны важны для установления морфогенетических полей; как мы увидим,

данные, обсуждаемые в настоящей главе, на это отчетливо указывают.

Работа Гудвина (1976) по регенерации цветкоподобной головки водоросли *Acetabularia* и по гидроиду *Tubularia* дает убедительные экспериментальные доказательства того, что волновые явления играют здесь основную роль. *Acetabularia*—это замечательное одноклеточное растение длиной несколько сантиметров с ядром (ризоидом), стеблем и цветкоподобной головкой; оно обитает в водной среде. Головка после ампутации регенерирует в течение недели. У этого растения наблюдаются электрические волны, распространяющиеся по нему вверх со скоростью порядка 400 мкм/с, т.е. около 2.4 см/мин.

Непрерывное развитие и поведение миксомицетов *Dictyostelium discoideum* является удобным для наблюдений примером важности колебательных (во времени и пространстве) явлений в их морфогенетическом жизненном цикле. Хотя конкретные детали последовательных процессов здесь еще являются предметом споров, общая картина, которую мы сейчас опишем, общепризнанна.

Амебы, выходящие при благоприятных условиях из созревшего плодового тела, вначале равномерно распределяются в доступном им пространстве и вегетативно воспроизводятся до тех пор, пока не исчерпается имеющаяся пища. Первая стадия развития организма—это агрегация. Здесь клетки—ведущие центры (или «водители ритма») —pacemakers)—периодически испускают химические импульсы циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), что заставляет соседние клетки двигаться по направлению к ведущим центрам и в то же время (также периодически) испускать цАМФ. Таким образом, распространяется химический сигнал, вызывающий агрегативное движение всей популяции, которое служит примером явления, известного как хемотаксис,—движение, вызванное градиентами концентрации химических веществ. Период испускания цАМФ ведущими центрами составляет несколько минут, а скорость волны химического сигнала—несколько микрометров в секунду. Когда несколько тысяч амеб собираются вокруг ведущего центра, они образуют плотную массу, имеющую вид слизневого плазмодия, который начинает двигаться; это движение также носит периодический характер с волновыми сжатиями, распространяющимися вдоль тела плазмодия. Через некоторое время движение агрегата клеток (плазмодия) прекращается и начинается формирование стеблеподобного плодового тела с головкой, содержащей споры. В благоприятных условиях споры покидают плодовое тело и распространяются в имеющемся пространстве, после чего весь процесс повторяется; полный цикл занимает около 8–10 ч. Козн и Робертсон (1971, а, b) дают полное описание процесса. Теоретическая работа Келлер и Сиджела (1970, 1971) (см. также обзоры Келлер (1975) и Сиджела (1976)) с подробными списками литературы по хемотаксису или агрегации миксомицетов является хорошим примером успешного и полезного моделирования, осуществлявшегося в тесном

контакте с параллельным экспериментальным исследованием этого явления¹⁾.

Интересный и особенно важный момент в агрегации миксомицетов заключается в том, что периодическое испускание импульсов одного химического метаболита, а именно цАМФ, из организующего ведущего центра ответственно за образование пространственно структурированного морфогенетического поля и последующее пространственное движение слизеподобных колоний клеток. То, что существенна именно *периодическая* природа испускания цАМФ, было продемонстрировано Дармоном и др. (1975). Они показали, что если подвергать равномерно распределенные амебы воздействию периодических (с периодом 5 мин) импульсов цАМФ, то они начинают агрегировать, тогда как при непрерывном сигнале этого не происходит. Во многих задачах клеточной организации вообще следует рассматривать возможность существования синхронизирующего ведущего центра. На эту тему есть интересная статья Гудвина (1976).

Драматический пример периодических и пространственных волновых явлений на фоне непрерывного развития и поведения при регенерации гидранта (щупальца) морского гидроида *Tubularia* описан Гудвином (1976). Здесь после ампутации гидранта сначала происходит медленная миграция клеток к тому концу гидроида, где был ампутирован гидрант; это продолжается около 5 ч. Затем наступает 8-часовая фаза, во время которой происходят периодические сжатия (с периодом 8–10 мин) и из области колебаний распространяются волны сжатия. Эти волны сначала распространяются нерегулярно из нескольких центров, но в конце концов становятся регулярными и когерентными и исходят из одного ведущего центра. Затем в течение пассивного периода, продолжающегося около 5 ч, происходит медленное накапливание клеток в области, где появится новый гидрант. После этого наступает следующая фаза периодических сжатий и волн, за которой следует вновь спокойный период; эта картина повторяется, по-видимому, несколько раз. Драматической кульминации, во время которой образуется полностью сформированный гидрант, предшествует последняя стадия периодических сжатий с периодом 4–5 мин.

В этом процессе регенерации гидранта, по-видимому, также происходит периодическое испускание метаболита, которое создает морфогенетические организующие центры, управляющие биологическим развитием. Представляется, что вообще ведущие центры с периодом

¹⁾ Укажем читателю несколько работ, посвященных моделированию этого явления и опубликованных после выхода в свет данной книги: статьи Гольдбергера, Сиджела (1977)* и Гольдбергера, Эрнё, Сиджела (1978)* по кинетике выделения цАМФ и статьи Маккея (1978)* и Сперба (1979)* по исследованию собственного процесса агрегации, а также содержащиеся в них ссылки на другие работы. — Прим. перев.

в несколько минут и метаболические волны возбуждения со скоростями порядка микрометров в секунду тесно связаны с переносом веществ (т. е. морфогенетической информации) и клеток и что вместе они приводят к хорошо упорядоченной пространственной организации.

Мы привели только два из нескольких примеров распространяющихся концентрационных волн, найденных экспериментально. По-видимому, наиболее впечатляющими визуально (и в то же время простыми с точки зрения механизма по сравнению с приведенными выше биологическими примерами) являются волны, возникающие при реакции Белоусова – Жаботинского, подробно описанной в разд. 4.5. В этом случае волны появляются, если реагенты (в сочетании, приводящем к временным колебаниям во всем объеме) распределены тонким (около 2 мм) слоем в чашке Петри. Общее описание реакции, прекрасные фотографии этих волн, а также некоторые их замечательные трехмерные характеристики можно найти в статье Уинфри (1974а). Для реагентов, описанных в гл. 4, голубые волны движутся по красновато-оранжевому фону со скоростью, которая зависит от концентраций реагентов, но обычно составляет около 5–10 мм/мин (рис. 5.1). Уинфри (1972) дает удобный количественный рецепт состава смеси для простой демонстрации колебательного во времени и пространстве характера реакции. Подробное и доступное для неспециалистов описание реакции, ее механизма, предложенного Филдом, Кёрёсом и Нойесом (1972), частичное изложение анализа модели, проведенного Филдом и Нойесом (1974) (см. разд. 4.5) и обширная библиография содержатся в обзоре Тайсона (1976)¹⁾. Существование и форма незатухающих бегущих волн конечной амплитуды для реалистичной модели, основанной на модели Филда и Нойеса (1974), показаны Марри (1976, а); основная часть этого анализа воспроизведена в разд. 5.5 и 5.6, где аналитические результаты сравниваются с экспериментом.

Существование незатухающих бегущих волн конечной амплитуды как решений соответствующего уравнения реакции с диффузией было впервые показано Фишером (1937)²⁾. Его уравнение появилось совершенно в другом контексте, как детерминистическая аппроксимация модели распространения благоприятного гена в популяции. Это уравнение имеет педагогическое значение и называется теперь уравнением Фишера. Оно подробно рассматривается в разд. 5.3 и 5.4, так как иллюстрирует некоторые трудности и ловушки, которые могут встретиться при математическом анализе систем реакций с диффузией.

Имеются два широких класса распространяющихся пространственно

¹⁾ См. также книгу А. М. Жаботинского (1974)*. – *Прим. перев.*

²⁾ Одновременно и независимо эта задача была рассмотрена в известной работе А. Н. Колмогорова, Г. И. Петровского, Н. С. Пискунова (1937)*. – *Прим. перев.*

неоднородных концентрационных волн, а именно тех, в которых диффузия не играет роли, и волн, где наличие диффузии существенно. Первые называются кинематическими волнами, и в некотором важном классе ситуаций такие волны распространяются благодаря локальным вариациям фазы и (или) частоты, вызванным начальным пространственным градиентом концентрации (или температуры) в неперемешиваемой среде, которая способна к колебаниям во всем объеме. Такие волны, которые не зависят от диффузии, конечно, не разрушаются непрони-

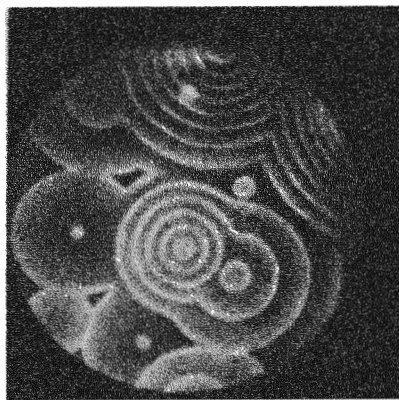
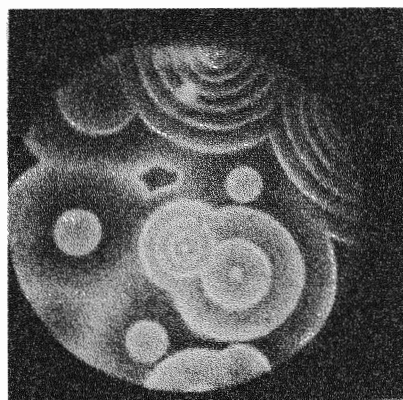
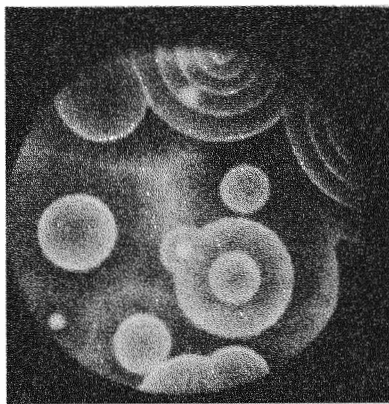
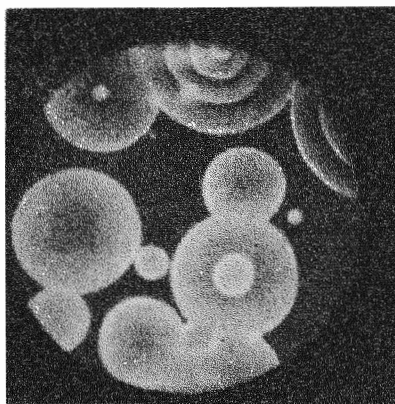


Рис. 5.1. Экспериментально наблюдаемые волны в реакции Белоусова–Жаботинского. Светлые волновые фронты – голубые, темные области – оранжево-красные. Параметры процесса: толщина слоя реагентов 1.5 мм, частота 1–3 кольца в минуту, скорость волны 8 мм/мин. Интервалы времени между последовательными снимками 1 мин. (Воспроизведено с любезного разрешения А. Т. Уинфри; снимки предоставлены фирмой «ПолярOID».)

цаемым (для диффузии) барьером. Как показал Буссе (1969), реакция Белоусова – Жаботинского может служить отличной демонстрацией этого типа волн; его результаты могут быть объяснены на чисто кинематической основе. Такие кинематические волны подробно обсуждаются в разд. 5.2.

Концентрационные волны, которые зависят от сочетания диффузии и химических реакций, по-видимому, намного более важны биологически и, конечно, намного сложнее для математического анализа. Класс таких волн намного шире, чем кинематических. В рамках общего класса есть два подкласса – уединенных волн, т.е. с одной волной или волновым фронтом, и периодических последовательностей волн. Эти два типа волн имеют совершенно различный математический (и биологический) смысл. Математически существование решений типа уединенных волн конечной амплитуды у параболических уравнений без конвективных членов является (или скорее было) маловероятным на первый взгляд, в то время как появление периодических последовательностей волн кажется менее удивительным. Что касается последних, если механизм реакции вызывает устойчивые периодические колебания во всем объеме, т.е. соответствующая система обыкновенных дифференциальных уравнений, полученная из закона действующих масс, имеет предельный цикл (гл. 4), то такой механизм может рассматриваться как ведущий центр. Если компоненты могут диффундировать, разумно предположить, что каждое колебание вызывает волну, распространяющуюся в пространстве вследствие диффузии. Таким образом возникает непрерывная последовательность волн. В действительности именно это и происходит при соответствующих условиях. Некоторые математические результаты в этом направлении получили Копелл и Хоуард (1973а); мы дадим здесь краткое изложение этих результатов, а в разд. 5.7 остановимся на них несколько подробнее.

С помощью теоремы Хопфа о бифуркации (см. приложение 4) Копелл и Хоуард (1973а) доказали, что система уравнений реакций с диффузией

$$\frac{dc}{\partial t} = \underline{F}(c) + D \nabla^2 c \quad (5.1)$$

обладает решениями типа периодической последовательности бегущих волн малой амплитуды, если (i) диффузионная матрица D такова, что перекрестная диффузия мала, а коэффициенты самодиффузии (диагональные элементы) достаточно близки друг к другу и (ii) редуцированная система, в которой нет пространственной неоднородности,

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \underline{F}(c), \quad (5.2)$$

¹⁾ Вывод таких уравнений реакций с диффузией см. в гл. 1.

имеет особую точку $c = 0$ (для нормировки), которая или неустойчива по способу возрастающих колебаний (например, неустойчивая спираль в двухкомпонентном случае), или сопровождается предельным циклом. Они обсуждают также устойчивость таких волновых решений: волны малой амплитуды неустойчивы, в то время как устойчивость волн большей амплитуды зависит от типа нелинейности $F(c)$. Эта работа была продолжена Хоуардом и Копеллом (1977), которые исследовали медленно меняющиеся решения (типа последовательности волн) для указанного класса уравнений реакций с диффузией.

Если в механизм реакций с диффузией включены другие способы переноса, то существенно возрастает возможность более широкого разнообразия волн, переносящих химическую информацию. (Хорошо известные конвективные ячейки Бенара в гидромеханике, кратко упомянутые в гл. 4, служат примером устойчивой пространственной структуры, которая зависит от присутствия в уравнениях нелинейных конвективных членов.) Статья Отмера (1975) представляет собой первый шаг в попытке классифицировать существующие типы процессов переноса по их важности. В этой статье одномерный массив клеток рассматривается как двухфазная смесь, в которой одна из фаз неподвижна и содержит различные клеточные органеллы, а другая — жидкая подвижная фаза, содержащая реагенты. Химические реакции происходят в каждой фазе и между ними и сопровождаются активным транспортом между фазами. В жидкой фазе перенос осуществляется диффузией, конвекцией, миграцией ионов и т. д. В модельных системах найдены различные типы незатухающих волновых решений. В разд. 5.7 мы обсудим в качестве иллюстрации один пример, где конвективный перенос входит в механизм реакции с диффузией.

Следует также упомянуть работу Ортолевы и его сотрудников (1974), посвященную распространению волн в системах химических реакций с диффузией; в ней имеются ссылки на более ранние статьи. Мы коснемся этой работы в разд. 5.7.

Другая статья, которая должна быть здесь отмечена в связи с моделями управления развитием, — это работа Гудвина и Коэна (1969); их модель включает в себя распространяющиеся волны с фазовым сдвигом в качестве механизма управления клеточными процессами.

Другой класс уравнений, математически родственных системам реакций с диффузией, но, как правило, больше связанных с некоторыми экологическими моделями типа «хищник — жертва», в которых могут возникать явления типа бегущих волн, — это уравнения с временным запаздыванием в членах, описывающих реакции. В статье Марри (1976b) рассмотрено одно такое нелинейное уравнение реакции с диффузией и запаздыванием и получены решения типа последовательности волн, устойчивых к определенному классу возмущений. Как мы видели в предыдущей главе, эффекты запаздывания биологически осмысленны в моделях синтеза ферментов, и соответственно то же должно быть для

систем реакций с диффузией и запаздыванием. Теория, рассматривающая влияние запаздывания на поведение решений систем уравнений реакций с диффузией и запаздыванием, пока разработана слабо¹⁾.

Особенно важный вывод, который можно сделать на основании содержания этой главы, заключается в том, что сочетание химической реакции и биологически приемлемых механизмов переноса, наиболее важным и распространенным из которых является, по-видимому, диффузия²⁾, может образовывать очень эффективную и гибкую систему передачи химической информации от одной части биологической системы к другой. Биологическая важность водителей ритма, генерирующих волны с периодом порядка минут и скоростями распространения порядка сантиметров в минуту, наглядно продемонстрирована выше. В связи с этим в разд. 5.7 мы кратко обсудим также важную модель Курамото и Ямада (1976).

Хотя механизмы переноса информации несомненно актуальны для биологии, фундаментальную важность для биологии развития имеет также способность механизмов реакции-диффузии порождать устойчивые пространственно неоднородные структуры в конечной замкнутой области с нулевым потоком веществ на границах. Поэтому в разд. 5.8 и 5.9 мы обсудим некоторые общие результаты по системам реакций с диффузией в конечных замкнутых областях в связи с существованием пространственных структур.

В разд. 5.9 обсуждается также упомянутая ранее важная концепция диффузионной неустойчивости. Диффузия, влияние которой обычно рассматривается как стабилизирующее, играет, как показано здесь, важную дестабилизирующую роль: такая диффузионная неустойчивость существует при возникновении устойчивых пространственно неоднородных структур. Описывается специальный класс уравнений реакций с диффузией, связанных с экологией, для которых характерны такие пространственные структуры, и указываются некоторые общие критерии существования последних.

Число опубликованных работ по математической теории систем реакций с диффузией в настоящее время довольно велико. Эта глава не претендует на исчерпывающее изложение имеющейся литературы; она

¹⁾ См. наше дополнение. — *Прим. перев. и ред.*

²⁾ По мере развития биологии все большую важность приобретают механизмы *направленного* переноса, обеспечивающие перемещение в популяциях клеток и организмов к лучшим условиям обитания (таксис), в частности хемотаксис. Хемотаксис присущ многим клеткам, обладающим амeboидной подвижностью (см. примечание на с. 201), а также клеткам и организмам, имеющим специальные органы передвижения; особенно хорошо изучен хемотаксис у бактерий — см., например, обзор В. Г. Бабского (1978)*. — *Прим. ред.*

скорее имеет характер практического введения с более глубоким анализом некоторых тем и примеров ¹⁾.

5.2. Кинематические волны: пространственные структуры без диффузии

Если смесь реагентов в реакции Белоусова–Жаботинского, подробно описанной в разд. 4.5, оставить в вертикальном цилиндре без перемешивания, то, как отметил Буссе (1969) ²⁾, образуются горизонтальные полосы. Для описанных конкретных реагентов это горизонтальные полосы голубого цвета, перемежающиеся с оранжево-красными. Обычно они появляются на дне цилиндра и медленно движутся вверх, причем последующие полосы движутся все медленнее и медленнее, пока весь цилиндр не будет ими заполнен, причем они располагаются тем плотнее, чем ближе к дну цилиндра. Диффузия при образовании и распространении таких полос играет пренебрежимо малую роль. Бек и Варади (1972) ³⁾ (есть их более ранняя статья на венгерском языке) первыми дали правильное кинематическое объяснение наблюдаемому явлению. Тонес (1974) и Копелл и Хоуард (1973b), анализу которых мы в основном следуем ниже, также обсуждали образование таких полос с кинематической точки зрения. Эти специфические кинематические волны в корне отличаются от тех, которые мы будем обсуждать в последующих разделах, где диффузия играет решающую роль. Хотя в дальнейшем мы имеем в виду волны, наблюдаемые в реакции Белоусова–Жаботинского, наш анализ имеет непосредственное отношение к любому биологическому осциллятору, в котором возникают временные колебания.

Будем считать каждое поперечное сечение вертикального цилиндра независимым осциллятором с периодом колебаний T , который может зависеть или не зависеть от положения осциллятора. Если эти независимые осцилляторы имеют различные частоты или не находятся в фазе, то пространственные изменения будут проявляться просто как последовательность таких пространственных изменений фазы или частоты. Исходной причиной пространственного изменения частоты или фазы может быть градиент концентрации одного из реагентов или (в случае реакции Белоусова–Жаботинского) градиент температуры, поскольку

¹⁾ Автор не употребляет для пространственно-временных структур, спонтанно возникающих в системах реакций с диффузией, общепринятый термин *диссипативные структуры*, идущий от Пригожина (см. примечание на с. 144); о диссипативных структурах (стационарных и автоколебательных) см. книги Николиса и Пригожина (1979)*, Ю. М. Романовского, Н. С. Степановой и Д. С. Чернавского (1975)*, Эбелинга (1979)* и обзор В. А. Васильева, Ю. М. Романовского и В. Г. Яхно (1979)*.—Прим. перев.

²⁾ См. также Гершковитц-Кауфман (1970)*.—Прим. перев.

³⁾ См. также Варади и Бек (1975)*.—Прим. перев.

температура влияет на период колебаний. В неперемешанной среде градиент концентрации образуется вполне естественно почти всегда. Для реакции Белоусова–Жаботинского эти горизонтальные полосы легко и наглядно демонстрируются по рецепту Уинфри (1972). Если все компоненты, кроме одного (например, раствора церия), перемешаны в вертикальной пробирке, а раствор церия добавляется последним, но без тщательного перемешивания, то образуется вертикальный градиент. Вертикальный градиент концентрации одного из реагентов порождает градиент периода колебаний, и горизонтальные полосы очень быстро появляются. Через несколько минут они заполняют цилиндр и медленно движутся вверх¹⁾. Очевидно, что барьер, непроницаемый для диффузии, не повлияет на существование таких волн. Эти волны на самом деле представляют собой только псевдоволны. Истинного переноса каких-либо реагентов не происходит.

Пусть z — пространственная координата, измеренная вертикально вверх от дна цилиндра, принятого за начало координат $z = 0$; высота цилиндра нормирована так, что на верхнем конце $z = 1$. Предположим, что благодаря начальному градиенту концентрации осциллятор в положении z ($0 \leq z \leq 1$) имеет период $T(z)$. Представим состояние осциллятора 2π -периодической функцией фазы $\varphi(z, t)$. В реакции Белоусова–Жаботинского волну можно различить по резкому голубому фронту. Обозначив начальное распределение фаз $\varphi_0(z)$, можно представить фазу $\varphi(z, t)$ в виде

$$\varphi(z, t) = \psi(z, t) + \varphi_0(z), \quad \psi(z, 0) = 0, \quad (5.3)$$

где $\psi(z, t)$ просто возрастает на 2π , если время t увеличивается на период $T(z)$:

$$\varphi(z, t + T(z)) = 2\pi + \psi(z, t) + \varphi_0(z).$$

Определим теперь $\bar{t}(z)$ как время, при котором фаза в положении z равна нулю, т.е. выполняется условие

$$\varphi(z, \bar{t}(z)) = \psi(z, \bar{t}(z)) + \varphi_0(z) = 0. \quad (5.4)$$

Тогда для любого целого числа n и времени $t = \bar{t}(z) + nT(z)$ получаем с помощью (5.3) и (5.4)

$$\varphi(z, \bar{t} + nT) = \psi(z, \bar{t} + nT) + \varphi_0(z) = 2n\pi + \psi(z, \bar{t}) + \varphi_0(z) = 2n\pi. \quad (5.5)$$

Это означает, что в плоскости (z, t) точка $(z, \bar{t})$, соответствующая фазе

¹⁾ Зрелище получается еще более эффектным, если использовать УФ-облучение пробирки.

$2\pi n$, движется по кривой, заданной уравнением

$$t = \bar{t}(z) + nT(z). \quad (5.6)$$

Чтобы избежать ненужной общности, для конкретности выберем $T(z)$ в виде, например, дифференцируемой возрастающей функции z ($0 \leq z \leq 1$). Для простоты рассмотрим такое начальное распределение фаз, что $\phi_0(z) = 0$: согласно определению $\bar{t}(z)$ в (5.4), это означает, что $t(z) = 0$. Определим теперь

$$t_n(z) = nT(z); \quad (5.7)$$

тогда из (5.5) следует

$$\phi(z, t_n(z)) = 2\pi n. \quad (5.8)$$

Тем самым $t_n(z)$ — это момент времени, когда n -й волновой фронт проходит точку z цилиндра. Скорость v_n этого n -го волнового фронта определяется как скорость изменения положения фронта, т.е. (используя (5.7) и (5.8))

$$v_n = \left. \frac{dz}{dt} \right|_{\phi=2\pi n} = \left[\frac{dt_n(z)}{dz} \right]^{-1} = \frac{1}{nT'(z)}. \quad (5.9)$$

Поскольку $T(z)$ — возрастающая функция, то $T'(z) > 0$; поэтому n -я волна (гребень или скорее ведущая кромка ее) начинается в $z = 0$ в момент времени $t = nT(0)$ и, согласно (5.9), распространяется вверх по цилиндру со скоростью, равной $1/n$ от скорости первой волны. Эта n -я волна достигает вершины цилиндра $z = 1$ в момент времени $t = nT(1)$. Так как мы приняли, что $T(z)$ — возрастающая функция z , с течением времени в отрезке $0 \leq z \leq 1$ будет все больше и больше волн, поскольку при падении скорости пропорционально $1/n$ за один и тот же интервал времени больше волн входит в точке $z = 0$, чем покидает точку $z = 1$ (рис. 5.2). Это ожидалось и интуитивно.

В качестве конкретного примера положим $\phi_0(z) = 0$, $T(z) = 1 + z$, т.е. фаза $2\pi n$ достигается при $t = n(1 + z)$, $\phi(z, t) = 2\pi t/T(z)$ ¹⁾. Согласно (5.9), скорость n -й волны равна $v_n = 1/n$. Пространственно-временная картина волновых фронтов, задаваемая значениями $\phi = 2\pi n$, показана на рис. 5.2. Он показывает, что в момент времени $t = 1$ волна $\phi = 2\pi$ входит в цилиндр при $z = 0$ и движется вверх со скоростью $v_1 = 1$.

¹⁾ Формула $\phi(z, t) = 2\pi t/T(z)$, строго говоря, относится только к значениям $\phi = 2\pi n$ (кстати, только это и нужно). Здесь проведена интерполяция, т.е. считается, что весь процесс при разных z различается только масштабом времени.—
Прим. ред.

В момент времени $t = 2$ волна с фазой $\varphi = 4\pi$ входит в точку $z = 0$ и движется со скоростью $v_2 = 1/2$ и т.д. Первой волне нужно время $t = 1$, чтобы пересечь цилиндр, тогда как второй нужно $t = 2$ и т.д. Поэтому ясно, что с течением времени в цилиндре $0 \leq z \leq 1$ будет все больше и больше волн: например, при $t = 4$ две волны, а при $t = 8$ четыре. Заметим также, что волны более плотно упакованы вблизи дна ($z = 0$), причем эта упакованность прогрессирует со временем.

Если начальные фазы $\varphi_0(z) \neq 0$, то $t(z) \neq 0$, и из (5.6) следует $T(z) = [t - \bar{t}(z)]/n$. Таким образом, для больших t асимптотически $T(z) \sim t/n$, и проведенный выше анализ случая $\varphi_0(z) \equiv 0$ асимптотически

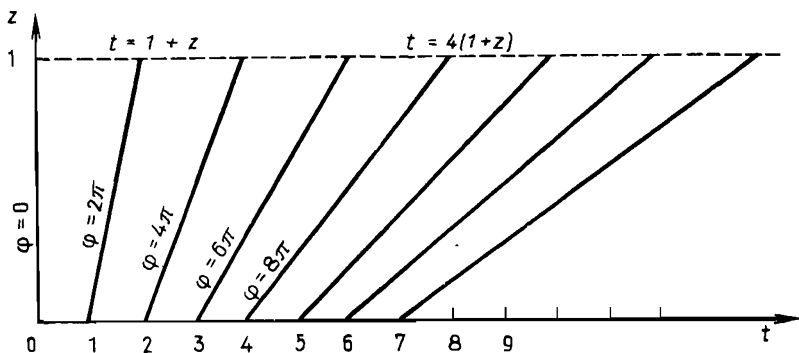


Рис. 5.2. Волновые фронты при распределении периода $T(z) = 1 + z$ и начальном распределении фазы $\varphi_0(z) = 0$.

сохраняет силу. В биологической ситуации именно этого следует требовать для реалистичности картины.

Чтобы проверить кинематическое объяснение полос, наблюдавшихся Буссе (1969), Копелл и Хоуард (1973b) провели эксперимент с определенным градиентом концентрации одного из реагентов в реакции Белоусова–Жаботинского. Их постановка эксперимента дает пространственно-временной график областей постоянной фазы (фактически — волн), и картина качественно подобна изображенной на рис. 5.2.

Явление, описанное в этом разделе, может быть очень просто проиллюстрировано физически с помощью ряда простых маятников, длины которых монотонно меняются вдоль ряда. Если все они начинают колебаться одновременно, то вскоре развивается волновая структура, и длина волны быстро уменьшается.

Следует отметить здесь биологически важные выводы, вытекающие из существования таких кинематических волн. Было четко продемонстрировано, что из однородной вначале смеси реагентов биологического осциллятора как естественное следствие небольших градиентов одного из реагентов (или любого другого эффекта, вызывающего локальные

изменения периода колебаний) может возникнуть хорошо определенная, зависящая от времени пространственная структура¹⁾.

Описанные здесь кинематические волны, возникающие в колебательных механизмах с устойчивым предельным циклом, обычно очень устойчивы в том смысле, что малое возмущение не вызывает больших пространственных изменений. Другой тип механизма, также порождающего кинематическую волновую структуру и бегущие волны, но без указанного выше свойства устойчивости, это тот, в котором схема реакции допускает, например, по меньшей мере два стационарных состояния, одно из которых неустойчиво, а другое устойчиво. Это, конечно, требует нелинейной кинетики. В качестве простого иллюстративного примера рассмотрим скалярную функцию $u(t; x)$, удовлетворяющую уравнению

$$\frac{du}{dt} = u_t = u(1 - u), \quad u(0; x) = \frac{1}{1 + e^{-sx}}, \quad (5.10)$$

где s — положительная постоянная; пространственная переменная x рассматривается здесь просто как параметр. Уравнение (5.10) — логистическое уравнение роста популяции, применимое, например, к росту популяции бактерий, плодовых мушек и т.д. Здесь стационарными состояниями служат $u = 0$ и $u = 1$; нетрудно проверить, что $u = 0$ неустойчиво, а $u = 1$ устойчиво. Начальное значение $u(0; x)$ просто дает неравномерное пространственное распределение, и решение имеет вид

$$u(t; x) = \frac{1}{1 + e^{-z}}, \quad z = sx + t. \quad (5.11)$$

¹⁾ Для объяснения механизма возникновения кинематических (или так называемых фазовых) волн в реакции Белоусова — Жаботинского и других подобных системах Смоэс и Дрейтлейн (1973)* рассмотрели модельную систему реакций, описываемую уравнениями

$$\begin{aligned} dX/dt &= 2Y + X[E_1 - (X^2 + Y^2)], \\ dY/dt &= -2X + Y[E_2 - (X^2 + Y^2)], \end{aligned} \quad (*)$$

где колебания концентраций X и Y возникают при некоторых значениях параметров E_1 и E_2 , которые зависят через указываемый авторами механизм от констант скоростей и концентраций компонентов в промежуточных стадиях реакций (*), а также от температуры. Система (*), допускающая относительно простое аналитическое и численное (с учетом диффузии X , Y и других компонентов) исследование, была впервые рассмотрена в работе Н.Н. Баутина (1939)* (см. А.А. Андронов, А.А. Витт, С.Э. Хайкин (1959)* и Смоэс (1976b)*). Модели Смоэс — Дрейтлейн и ее обобщения посвящены также работы Дрейтлейн и Смоэс (1974)*, Розена (1975)*, Рубина (1976)*, Смоэс (1976a)*, Физелла и Рубина (1976)*. — Прим. перев.

Оно представляет собой волну, которая движется влево с постоянной скоростью, так как если начало координат $x = 0$ движется так, что $sx + t = 0$, то волна не изменяет своей формы; ее скорость равна $c = 1/s$. В системе отсчета, движущейся влево со скоростью $c = 1/s$, $z = 0$ всегда служит началом координат, и решение качественно подобно изображенному на рис. 5.3. Такое волновое решение, конечно, структурно неустойчиво: ясно, что форма и скорость существенно зависят от начальных данных.

Хотя такие волны, как (5.11), т.е. решения уравнения (5.10), неустойчивы, существование устойчивых пространственных волновых явлений представляет собой физическую реальность, как, например, на рис. 5.1,

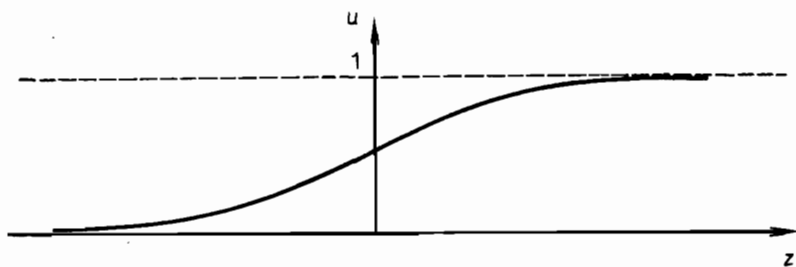


Рис. 5.3. Типичное решение уравнения Фишера в виде бегущей волны.

и мы должны искать реалистические механизмы, порождающие их. В предыдущей главе наблюдаемые периодические явления требовали существования у уравнений химических реакций, описывающих эти явления, устойчивого предельного цикла. Здесь мы должны искать системы, приводящие к устойчивым пространственным структурам. Поскольку реагенты, вообще говоря, могут диффундировать, естественно рассмотреть воздействие диффузии на механизм реакции и исследовать ее роль и влияние на распространение кинематических волн.

Как уже отмечалось, хорошо известно, что диффузия может часто иметь стабилизирующее действие, и ниже мы увидим подтверждения этого. Пожалуй, менее хорошо известно, что включение простой диффузии в системы кинетических уравнений может часто вызывать *дестабилизирующее* действие. Мы увидим в разд. 5.9, что это может приводить к очень важным последствиям: именно диффузионная неустойчивость предлагается в качестве механизма, порождающего пространственные структуры конечной амплитуды.

В следующем разделе мы рассмотрим важное уравнение Фишера, обычная форма которого имеет вид (5.10) с включением диффузионных членов. Хотя мы получаем решения типа бегущих концентрационных

волн, они все еще, по существу, представляют собой кинематические волны, так как их распространение вызывается именно нелинейными «реакционными» членами в правой части (5.10).

5.3. Уравнение Фишера и решения типа распространяющейся волны

Основное изучаемое здесь уравнение—это частный пример класса скалярных уравнений реакций с диффузией (5.1) в одномерном пространстве

$$u_t = ku(1 - u) + Du_{xx}, \quad (5.12)$$

где скалярная функция $u(x, t)$ удовлетворяет заданным начальным и граничным условиям, а k и D —положительные постоянные. Это уравнение является важным с исторической и педагогической точек зрения. Оно было предложено (так же как уравнение с кубической нелинейностью вместо квадратичной в правой части) Фишером (1937) в качестве детерминистической версии стохастической модели распространения благоприятного гена в диплоидной популяции. Он подробно рассмотрел уравнение и получил ряд полезных результатов, вывод и применение которых мы продемонстрируем ниже. Эвристический и основанный на генетике вывод уравнения привели также А. Н. Колмогоров, И. Г. Петровский и Н. С. Пискунов, классическая работа (1937) которых послужила основанием для более строгого аналитического подхода к уравнению Фишера. В последние годы Аронсон и Вайнбергер (1975), Маккин (1975), Файф и Маклеод (1975, 1977) и Ларсон (1977)¹⁾ рассмотрели более широкий класс уравнений, в котором член $ku(1 - u)$ заменен скалярной функцией $F(u)$, принадлежащей к некоторому естественному классу функций. Уравнение Фишера—одно из простейших нелинейных уравнений реакций с диффузией, в котором возникает по крайней мере один из интересующих нас типов волн, а именно уединенный фронт, поэтому оно так важно педагогически и поэтому ему уделяется здесь так много места.

Уравнение (5.12) является простейшей диффузионной моделью для логистической модели роста популяции, которой мы коснулись в конце предыдущего раздела и которая дает (неустойчивые) решения типа кинематической волны. Поэтому основная цель исследования уравнения (5.12)—определить, какое влияние оказывает диффузия на кинематически распространяющиеся волны, наблюдаемые в отсутствие диффузии. Волновые решения уравнения (5.12), в сущности, еще кинематические.

Мы хотим исследовать существование и форму решений уравнения (5.12) типа бегущей волны, для которых $0 \leq u \leq 1$ ²⁾, и найти скорость

¹⁾ См. также Стокс (1976)*, Роте (1978)*, а также книгу Файфа (1979)*.—Прим. перев.

²⁾ В уравнении Фишера (1937) u —фактически вероятность.

распространения таких волн. Если решение типа бегущей волны существует, оно может быть записано в форме

$$u(x, t) = f(z), \quad z = x + ct, \quad (5.13)$$

где c — скорость волны. Поскольку уравнение (5.12) инвариантно относительно замены x на $-x$, скорость c может быть положительной или отрицательной; для определенности будем считать c положительной, так что (5.13) представляет волну, движущуюся в отрицательном направлении оси x . После подстановки (5.13) в (5.12) функция $f(z)$ удовлетворяет уравнению

$$Df'' - cf' + kf(1 - f) = 0, \quad (5.14)$$

где штрих означает дифференцирование по z . Так как (5.12) инвариантно относительно постоянного смещения по x и t , к z в (5.13) может быть добавлена произвольная постоянная. Мы хотим теперь найти собственное значение или значения c , такие, что у уравнения (5.14) существует не отрицательное решение, для которого

$$\lim_{z \rightarrow -\infty} f(z) = 0, \quad \lim_{z \rightarrow \infty} f(z) = 1. \quad (5.15)$$

Важный дополнительный вопрос заключается в следующем: если такое решение существует, то для любого ли начального профиля, для которого $0 \leq u(x, 0) \leq 1$ при каждом x , соответствующее решение уравнения (5.12), удовлетворяющее граничным условиям $u(-\infty, t) = 0$, $u(\infty, t) = 1$, с ростом t переходит в решение (5.14) типа бегущей волны, удовлетворяющее условиям (5.15)?

Фишер (1937) нашел, что уравнение (5.14) имеет бесконечное число решений типа бегущей волны, для которых $0 \leq u \leq 1$, с волновыми скоростями

$$c \geq c_{\min} = 2\sqrt{kD}. \quad (5.16)$$

Мы покажем это ниже. А. Н. Колмогоров, И. Г. Петровский и Н. С. Пискунов (1937) доказали, что при

$$u(x, 0) = \begin{cases} 0, & x < 0, \\ 1, & x > 0, \end{cases} \quad \text{или} \quad u(x, 0) = \begin{cases} 1, & x_1 < x, \\ h(x), & x_2 < x < x_1, \\ 0, & x < x_2, \end{cases} \quad (5.17)$$

где x_1 и x_2 конечны, а $h(x)$ монотонна и непрерывна, (5.12) имеет единственное решение и это решение развивается в решение (5.14) вида монотонной бегущей волны, удовлетворяющее (5.15) и обладающее скоростью $c = c_{\min}$. Типичное волновое решение показано на рис. 5.3.

Вообще говоря, поведение $u(x, 0)$ при $x \rightarrow \pm \infty$ является решающим для эволюции бегущих волн во времени. Этим вопросом специально за-

нимались Маккин (1975), Ларсон (1977) и Файф и Маклеод (1977). Мы укажем на трудности, которые при этом возникают, когда будем кратко обсуждать устойчивость решения типа бегущей волны.

Чтобы показать, что для $c \geq c_{\min}$ существуют волновые решения в форме (5.13), воспользуемся для анализа уравнения (5.14) методом фазовой плоскости (см., например, книги Минорского (1962) или Сансоне и Конти (1964)) и будем искать условия, при которых существует непрерывное решение, удовлетворяющее условиям $0 \leq f \leq 1$ и граничным условиям (5.15). Тем самым для c мы получаем задачу на собственные значения в бесконечной области.

Мы можем записать (5.14) в форме

$$f' = F, \quad DF' = cF - kf(1 - f),$$

тогда траектории в фазовой плоскости (f, F) будут решениями уравнения

$$\frac{dF}{df} = \frac{cF - kf(1 - f)}{DF}, \quad (5.18)$$

которое имеет в плоскости две особых точки: $(0, 0)$ и $(1, 0)$. Волновое решение уравнения (5.12) типа показанного на рис. 5.3 соответствует траектории из $(0, 0)$ в $(1, 0)$, остающейся в полосе $0 \leq f \leq 1$ с производной $F \geq 0$.

Вблизи точки $(0, 0)$ уравнение (5.18) можно линеаризовать, что дает

$$\frac{dF}{df} \approx \frac{cF - kf}{DF},$$

откуда $(0, 0)$ представляет собой неустойчивый узел, если и только если $c \geq c_{\min} = 2\sqrt{kD}$, т.е. (5.16). Если $0 < c < c_{\min}$, особая точка $(0, 0)$ является неустойчивым фокусом, в то время как при $c = 0$ это центр; в этих случаях решений f , удовлетворяющих требуемым условиям, не может быть, так как вблизи $(0, 0)$ на любой траектории найдутся точки, на которых $f < 0$.

Другое необходимое условие заключается в том, что особая точка $(1, 0)$ седловая. Вблизи $(1, 0)$ $f \approx 1$, и линеаризованная форма (5.18) здесь имеет вид

$$\frac{dF}{df} \approx \frac{cF + k(f - 1)}{DF},$$

что соответствует седловой точке для всех $c \geq 0$, так как k и D — положительные постоянные. Траектории в фазовой плоскости качественно показаны на рис. 5.4. Мы видим, что для каждого $c \geq c_{\min} = 2\sqrt{kD}$ есть единственная траектория, начинающаяся в точке $f = 0$ и движущаяся к $f = 1$ в полосе $0 \leq f \leq 1$, у которой $F > 0$, за исключением точек $f = 0$

и $f = 1$, где $F = 0$. При $c = c_{\min}$ узел в точке $(0, 0)$ вырожденный с двумя наклонами $[c \pm (c^2 - 4kD)^{1/2}]/2D$, сливающимися в $c_{\min}/2D = \sqrt{k/D}$.

А. Н. Колмогоров, И. Г. Петровский и Н. С. Пискунов (1937) нетривиально доказали, что $c_{\min}$ — естественная скорость распространения волнового решения уравнения Фишера (5.12), если начальные данные имеют вид (5.17). Под «естественностью» мы понимаем, что решение при таких начальных данных будет эволюционировать в бегущую волну, качественно показанную на рис. 5.3 и имеющую скорость $c = c_{\min} = 2\sqrt{kD}$. Как упоминалось выше, поведение решения на большом промежутке

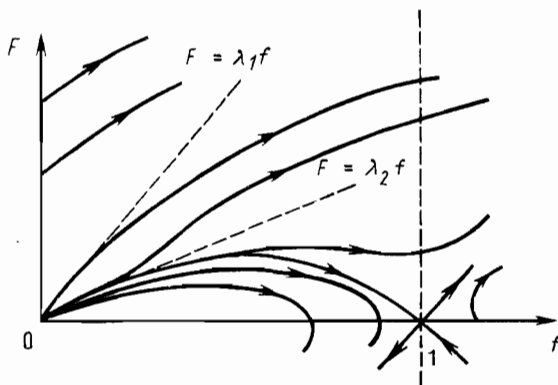


Рис. 5.4. Траектории волновых решений уравнения (5.14) в фазовой плоскости при $c > 2\sqrt{kD}$; $\lambda_1, \lambda_2 = [c \pm (c^2 - 4kD)^{1/2}]/2D$.

времени решающим образом зависит от поведения начальных данных на бесконечности.

Простое эвристическое рассуждение, иллюстрирующее, что начальные данные, выражаемые фактически первым из начальных условий (5.17), будет эволюционировать в волновое решение с $c = c_{\min}$, принадлежит Фишеру (1937). Идея, обладающая намного более широкой применимостью, состоит в том, что решение $u(x, t)$ прежде всего предполагается развивающимся в волновое решение постоянной формы, схематически показанное на рис. 5.3. В любой момент времени t общая площадь под кривой слева от точки $x = -R < 0$ равна

$$U = \int_{-\infty}^{-R} u(x, t) dx, \quad R > 0. \quad (5.19)$$

В схеме реакции с диффузией U дает общее количество реагента u слева от $x = -R$. Для конечного t и достаточно большого R значения u слева от $-R$ будут малыми; для первого варианта начальных данных (5.17) и первоначально здесь даже равно нулю. Идея Фишера (1937) состояла в том, чтобы зафиксировать некоторое произвольно малое значение U и определить R как функцию времени так, чтобы U оставалось равным этому предписанному значению. Таким образом, при фиксированном U функция $R(t)$ определяется из (5.19) и, следовательно, может

быть найдена скорость распространения $dR(t)/dt$. Для малого u и большого R мы находимся в области, где $0 < u \ll 1$, поэтому u^2 можно пренебречь по сравнению с u , и уравнение (5.12) аппроксимируется линейным уравнением

$$u_t = ku + Du_{xx}. \quad (5.20)$$

Решая это уравнение для первого варианта начальных условий (5.17) и оценивая $R(t)$ или лучше dR/dt из (5.19), можно определить скорость волны.

Однако математические выкладки намного упрощаются, если мы будем следовать тому, что фактически делал Фишер (1937). Он рассмотрел двумерную симметричную задачу с $r \geq 0$ в качестве радиальной координаты и функцией $u = u(r, t)$, удовлетворяющей вместо (5.20) уравнению

$$u_t = ku + D\left(u_{rr} + \frac{1}{r}u_r\right), \quad u(r, 0) = \delta(r), \quad (5.21)$$

где $\delta(r)$ — обычная дельта-функция Дирака¹⁾. Теперь вместо (5.19) мы требуем, чтобы площадь под u вне круга $r = R$ была постоянной, т.е.

$$2\pi \int_{r=R(t)}^{\infty} u(r, t) r dr = U = \text{const}. \quad (5.22)$$

Чтобы решить (5.21), (5.22), запишем

$$u(r, t) = e^{kt}\varphi, \quad \varphi_t = D\left(\varphi_{rr} + \frac{1}{r}\varphi_r\right), \quad \varphi(r, 0) = \delta(r);$$

эта задача имеет фундаментальное решение (см., например, книгу Куранта и Гильберта (1962))

$$u(r, t) = \frac{1}{4\pi Dt} e^{kt - r^2/4Dt}.$$

Таким образом, $R(t)$ может быть получено из (5.22) после подстановки u из последнего уравнения, т.е. как решение уравнения

$$\frac{1}{2Dt} \int_{R(t)}^{\infty} e^{kt - r^2/4Dt} r dr = U,$$

¹⁾ Это не функция в обычном смысле слова. Если $f(x)$ — функция от x , непрерывная при $x = 0$, $\delta(x)$ определяется «оператором» $\int_{-\varepsilon}^{\varepsilon} \delta(x)f(x)dx = f(0)$ для любого $\varepsilon > 0$. Эвристически $\delta(x)$ равна нулю, кроме точки $x = 0$, где она бесконечно велика, причем последний интеграл имеет смысл. Аналогично вводится $\delta(r)$.

что после интегрирования дает

$$R(t) = \sqrt{4kDt^2 - 4D(\ln U)t} \sim 2\sqrt{kD}t \Rightarrow \dot{R}(t) = dR/dt \sim 2\sqrt{kD}.$$

Следовательно, скорость распространения волны устанавливается равной $2\sqrt{kD}$, т.е. $c_{\min}$ из (5.16).

Вместо того чтобы принять (5.22) как определение $R(t)$, мы можем определить положение $\bar{R}(t)$ волны как положение, где u принимает некоторое фиксированное значение $\bar{u}$, не обязательно малое; естественный выбор $\bar{u} = 1/2$. Тогда $\bar{R}(t)$ находится из уравнения

$$\bar{u} = \frac{1}{4\pi Dt} e^{kt - \bar{R}^2/4Dt},$$

а именно

$$\bar{R}^2(t) = 4kDt^2 - 4Dt \ln 4\pi\bar{u}Dt.$$

Скорость распространения $d\bar{R}/dt$ для больших времен находится дифференцированием:

$$\frac{d\bar{R}}{dt} = 2\sqrt{kD} + O\left(\frac{1}{t}\right) \text{ (для больших } t), \quad (5.23)$$

что указывает порядок асимптотической поправки к волновой скорости.

Аналогичный анализ, примененный к (5.19) и (5.20), с начальными данными, соответствующими первому варианту условий (5.17), требует применения к интегралам стандартных асимптотических методов (см., например, Марри (1974)). Вновь для больших $|x|$ и t получаем

$$\frac{dR(t)}{dt} = 2\sqrt{kD} + O\left(\frac{1}{t}\right)^{1)}.$$

Вопрос о существовании волновых решений со скоростями $c > c_{\min}$ многократно обсуждался с тех пор, как возможность этого была указана Фишером (1937) и А. Н. Колмогоровым и др. (1937). В последние годы значительно возрос интерес к асимптотическому изучению решений типа бегущей волны и их устойчивости; выше мы дали ссылки на соответствующие работы. В статье Моллисона (1977) среди прочего рассматривается детерминистическая модель Фишера в связи с моделями пространственного контакта; эта модель рассматривалась только как аппроксимация более реалистичной стохастической. Хотя статья Моллисона (1977) посвящена прежде всего стохастическим явлениям, он высказывает интересные суждения о детерминистических диффузионных моделях и о их отношении к стохастическим. Он показывает достаточно простым способом, как волновая скорость установившегося решения

¹⁾ Этот результат получается и при втором варианте условий (5.17), даже если не требовать от $h(x)$ монотонности и непрерывности.—Прим. ред.

типа бегущей волны зависит от начальных условий; мы приведем здесь основное содержание его анализа.

Как мы видели, предположение Фишера (1937) о том, что скорость волны зависит от ведущей кромки волны, где u мало, было использовано для определения этой скорости. Вновь будем считать u^2 пренебрежимо малым и начнем с линейного уравнения (5.20). Рассмотрим выражения

$$u(x, 0) = e^{ax}, \quad u(x, t) = e^{a(x+ct)}, \quad (5.24)$$

второе из которых представляет решение в форме волны, движущейся влево со скоростью c . Отметим фронт или ведущую кромку волны как зону, в которой u мало, т.е. $x+ct < 0$ и $|x+ct|$ велико. Подставив выражение для формы бегущей волны (5.24) в уравнение (5.20) и вычеркнув экспоненты, получим дисперсионное соотношение $ca = k + Da^2$ для зависимости $c(a)$, причем минимальная скорость по-прежнему равна $c_{\min} = 2/\sqrt{kD}$; это та скорость, при которой $a = a_0 = \sqrt{k/D}$. Для значений a из диапазона $0 < a < a_0$ волновая скорость $c > c_{\min}$.

Рассмотрим теперь $\min\{e^{ax}, e^{a_0x}\}$ при $x < 0$ и заметим, что для линейного уравнения (5.20) решения монотонно зависят от начальных условий. Если $a < a_0$, то для $x < 0$ $e^{ax} > e^{a_0x}$, так что скорость распространения с начальным условием (5.24) и с таким a будет зависеть от фронта или передней кромки волны. С другой стороны, начальные условия с $a > a_0$ требуют, чтобы e^{ax} было ограничено сверху функцией e^{a_0x} при $x < 0$, и поэтому скорость распространения будет зависеть от хвоста волны. Иными словами, если для уравнения Фишера (5.12) $u(x, 0) \leq e^{ax}$ при $x \rightarrow -\infty$ для некоторого $a \geq a_0 = \sqrt{k/D}$, то $u(x, t)$ ограничено псевдоволной со скоростью $c_{\min}$, а именно $e^{a_0(x+c_{\min}t)}$ для всех $t \geq 0$ ¹⁾. Эти доводы распространяются и на случай больше чем одного пространственного измерения.

Приведенные здесь результаты могут быть обобщены на класс уравнений реакций с диффузией вида

$$u_t = F(u) + Du_{xx}, \quad (5.25)$$

где u — скаляр, а $F(u)$ непрерывна для $0 \leq u \leq 1$ и

$$\int_0^1 F(u) du > 0, \quad F(0) = F(1) = 0, \quad F'(1) \neq 0. \quad (5.26)$$

Эти уравнения подробно обсуждали Аронсон и Вайнбергер (1975), Хаддлер и Роте (1975), которые применяли традиционные методы фазовой

¹⁾ Эти рассуждения остались для редактора загадкой. Мы все же решили дать их точный перевод в надежде на то, что кто-нибудь из читателей окажется более сообразительным. — Прим. ред.

плоскости, Файф и Маклеод (1977) и Ларсон (1977); там же можно найти ссылки на волны эпидемий и ранние обобщения уравнения Фишера, особенно на некоторые задачи горения и на модели распространения нервного импульса, в которых также возникают решения типа бегущей волны¹⁾. В последней модели $F(u) = u(1 - u)(\alpha - u)$, где $0 < \alpha < 1$. Для (5.25), (5.26) с помощью простого развития продемонстрированного выше анализа с использованием метода фазовой плоскости можно показать, что имеющие смысл волновые решения существуют, только если $c \geq c_{\min} = 2\sqrt{DF'(0)}$.

Как упоминалось выше, поскольку уравнение Фишера (5.12) инвариантно относительно изменения знака x , имеется решение типа волны, бегущей направо: $u(x, t) = f(x - ct)$, $c > 0$, где теперь $f(-\infty) = 1$ и

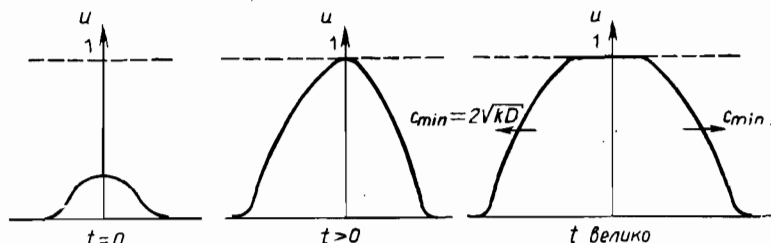


Рис. 5.5. Развитие во времени типичного решения уравнения Фишера (5.12), показывающее постоянство волновых фронтов.

$f(\infty) = 0$. Поэтому естественно, что если мы начнем с конечного положительного возмущения, в котором $u(x, 0) = 0$ вне конечной области, то волны будут двигаться в обоих направлениях, как показано на рис. 5.5. Заметим, что если для тех x , где $u(x, 0) > 0$, выполняется $u(x, 0) < 1$, то член $ku(1 - u)$ приводит к росту решения, так что $\lim_{t \rightarrow \infty} u(x, t) = 1$ для всех x . Можно просто считать $ku(1 - u)$ положительным источником в уравнении диффузии, когда $u > 0$, как бы мало оно ни было.

¹⁾ О роли уравнения Фишера и работы А. Н. Колмогорова, И. Г. Петровского и Н. С. Пискунова (1937) в развитии теории горения см. монографию Я. Б. Зельдовича, Г. И. Баренблатта, В. Б. Либровича, Г. М. Михаладзе (1980)* (математические результаты приведены также в статьях И. М. Гельфанда (1959)* и Г. И. Баренблатта и Я. Б. Зельдовича (1971)*). — Прим. перев.

5.4. Асимптотическая форма и устойчивость волновых решений уравнения Фишера

Эволюция во времени соответствующего начального профиля $u(x, 0)$ для уравнения Фишера (5.12) в решение типа бегущей волны существенно зависит от начальных данных. Если выберем $u(x, 0)$ согласно первому условию (5.17), то результатом эволюции будет волна со скоростью $c_{\min}$. Здесь мы получим асимптотический профиль полностью развитой волны аналитически; в основном мы следуем процедуре, изложенной Канозой (1973): этот метод выбран из-за его потенциально широкой применимости.

Если мы запишем

$$t' = kt, \quad x' = x\sqrt{k/D},$$

то в (5.12) постоянные k и D больше не будут входить в уравнение явно, поэтому без потери общности мы можем рассмотреть уравнение

$$u_t = u(1 - u) + u_{xx}. \quad (5.27)$$

Тогда решения типа бегущей волны $u(x, t) = f(x + ct)$ удовлетворяют уравнению

$$f'' - cf' + f(1 - f) = 0, \quad (5.28)$$

для решений которого, как и раньше, должны выполняться условия (5.15) и $0 \leq f \leq 1$. Результаты применения метода фазовой плоскости, изложенные в разд. 5.3, показывают, что для каждого $c \geq c_{\min} = 2$ существует единственное волновое решение, удовлетворяющее (5.28) и (5.15) (сравните с (5.16)). Уравнение в фазовой плоскости для (5.28) имеет вид (сравните с (5.18))

$$\frac{dF}{df} = \frac{cF - f(1 - f)}{F}. \quad (5.29)$$

Введем

$$\varepsilon = 1/c^2, \quad \varphi = cF \quad (5.30)$$

и заметим, что для всех волновых решений $\varepsilon \leq \varepsilon_{\max} = 1/c_{\min}^2 = 0.25$. Уравнение в фазовой плоскости (5.29) в переменных (5.30) принимает вид

$$\varepsilon \frac{d\varphi}{df} = \frac{\varphi - f(1 - f)}{\varphi}; \quad (5.31)$$

его можно рассматривать как возмущенное, считая ε малым, поскольку $\varepsilon \leq 0.25$. Однако это не задача сингулярного возмущения, как можно

было бы ожидать исходя из того, что в (5.31) при старшей производной стоит малый параметр¹⁾.

Будем искать решения уравнения (5.31) в форме

$$\varphi(f; \varepsilon) = g_0(f) + \varepsilon g_1(f) + \dots, \quad (5.32)$$

что после подстановки в (5.31) и приравнивая членов с одинаковыми степенями ε дает

$$O(1): g_0(f) = f(1 - f),$$

$$O(\varepsilon): g_1(f) = g_0 \frac{dg_0}{df} = f(1 - f)(1 - 2f), \quad (5.33)$$

$$O(\varepsilon^2): g_2(f) = \frac{dg_0}{df} g_1 + \frac{dg_1}{df} g_0 = \frac{d}{df} [f^2(1 - f)^2(1 - 2f)] \text{ и т. д.}$$

Теперь на основании (5.30), (5.32) и (5.33) можно записать асимптотическое решение для $0 < \varepsilon \ll 1$ в терминах F и f :

$$F(f; \varepsilon) = \varepsilon^{1/2} f(1 - f) + \varepsilon^{3/2} f(1 - f)(1 - 2f) + \\ + \varepsilon^{5/2} \frac{d}{df} [f^2(1 - f)^2(1 - 2f)] + O(\varepsilon^{7/2}). \quad (5.34)$$

Заметим, что $F(0; \varepsilon) = F(1; \varepsilon) = 0$ до любого порядка по $\varepsilon^{1/2}$, как, конечно, и должно быть. До членов порядка $O(\varepsilon^{1/2})$ график $F(f)$ представляет собой просто параболу, симметричную относительно $f = 1/2$.

Мы можем теперь получить качественную меру того, как скорость волны зависит от крутизны волнового фронта. Максимум фазовой траектории, проходящей через $(0, 0)$ и $(1, 0)$, т. е. точка, где $dF/df = 0$, соответствует в физической плоскости (f, z) точке перегиба, где $f'' = 0$. Мерой физической крутизны волны может быть величина s наклона в точке перегиба. Из (5.34) координаты (f, F) точки максимального наклона решения в сингулярных точках задаются выражением

$$(f, F) = (f, f') = \left(\frac{1}{2} - \frac{\varepsilon}{4} + \dots, \frac{\varepsilon^{1/2}}{4} \left[1 - \frac{\varepsilon^2}{4} + \dots \right] \right).$$

Таким образом, для малых ε крутизна

$$s = \frac{\varepsilon^{1/2}}{4} + O(\varepsilon^{5/2}) = \frac{1}{4c} + O\left(\frac{1}{c^5}\right), \quad (5.35)$$

¹⁾ Это связано с тем, что единственное решение, которое получается как сумма ряда вида (5.32) по степеням ε , удовлетворяет требуемым граничным условиям $\varphi(0) = \varphi(1) = 0$. — Прим. ред.

откуда следует, что чем быстрее волна, тем менее она крутая. Поскольку крутизна волны обратно пропорциональна толщине l , этот последний результат означает, что скорость волны c прямо пропорциональна ее толщине, и, следовательно, в первом приближении для всех волн, какой бы скоростью они ни обладали, требуется одно и то же время для прохождения мимо неподвижного наблюдателя. Для s и l , определенных формулами $s = 1/4c = 1/l$, эти результаты иллюстрируются рис. 5.6.

Чтобы получить асимптотический профиль волны для малых ε , подвергнем растяжению непосредственную окрестность фронта волны. Поскольку множество решений инвариантно относительно любого сдвига

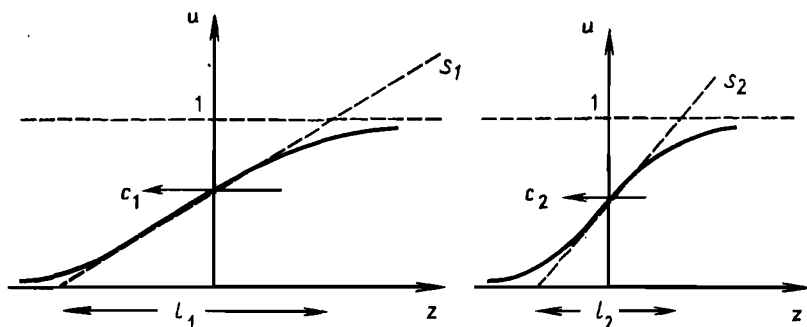


Рис. 5.6. Крутизна s и ширина l волновых решений уравнения Фишера для двух значений скорости волны, $c_1 > c_2$.

вдоль оси z , примем для определенности, что $z = 0$ — точка, в которой $f = 1/2$. Введем переменные

$$f(z) = h(\zeta), \quad \zeta = z/c = \varepsilon^{1/2} z^{1/2}, \quad (5.36)$$

в которых уравнение (5.28) и граничные условия (5.15) принимают соответственно вид

$$\varepsilon \frac{d^2 h}{d\zeta^2} - \frac{dh}{d\zeta} + h(1 - h) = 0, \quad (5.37)$$

$$h(-\infty) = 0, \quad h(\infty) = 1, \quad 0 < \varepsilon \leq \frac{1}{c_{\min}^2} = 0.25.$$

Вновь, хотя ε стоит множителем при старшей производной, задача (5.37) при $\varepsilon \rightarrow 0$ не является задачей сингулярного возмущения, так как

¹⁾ Это преобразование непосредственно связано с (5.30), так как $\varphi = dh/d\zeta$. — Прим. ред.

в пределе $\varepsilon = 0$ решение, полученное для $h(\zeta)$, пригодно для всех ζ ; но, конечно, задача сингулярна по координате z . Будем теперь искать решения задачи (5.37) в виде

$$h(\zeta; \varepsilon) = h_0(\zeta) + \varepsilon h_1(\zeta) + \dots,$$

что, после подстановки в (5.37) и объединения членов с одинаковыми степенями ε дает

$$\begin{aligned} O(1): \quad \frac{dh_0}{d\zeta} &= h_0(1 - h_0) \Rightarrow h_0(\zeta) = (1 + e^{-\zeta})^{-1}, \\ O(\varepsilon): \quad \frac{dh_1}{d\zeta} - (1 - 2h_0)h_1 &= \frac{d^2 h_0}{d\zeta^2} \Rightarrow \\ \Rightarrow h_1(\zeta) &= \frac{e^{-\zeta}}{(1 + e^{-\zeta})^2} \ln \frac{4e^{-\zeta}}{(1 + e^{-\zeta})^2} \text{ и т. д.}^{1)} \end{aligned} \quad (5.38)$$

Тогда через исходные переменные f, z для $c \geq c_{\min} = 2$ асимптотическое (при $c \rightarrow \infty$) решение уравнения (5.28) типа распространяющейся волны можно на основании (5.36) и (5.38) записать в виде

$$\begin{aligned} f(z; c) &= (1 + e^{-z/c})^{-1} + \frac{1}{c^2} \frac{e^{-z/c}}{(1 + e^{-z/c})^2} \times \\ &\times \ln \frac{4e^{-z/c}}{(1 + e^{-z/c})^2} + O\left(\frac{1}{c^4}\right). \end{aligned} \quad (5.39)$$

Асимптотическая форма (5.39) наименее точна при $c = 2$. Тем не менее это решение совпадает всюду с решением, вычисленным Фишером (1937), с точностью в несколько процентов. Первый член $+ e^{-z/c})^{-1}$ — это, в сущности, кинематическая волна (5.11) с иначе определенным z ; диффузия просто ограничила диапазон s в этом уравнении.

Мы должны теперь рассмотреть важный вопрос об устойчивости этих бегущих волн, т. е. решений уравнения (5.27) вида $u \equiv f(x + ct)$ с $c > c_{\min}$, удовлетворяющих условиям (5.15). Для более широкого класса (5.25) эта проблема рассматривалась в работах, упоминавшихся в разд. 5.3, а также в работах Канозы (1973) и Хоппенстедта (1974)²⁾. Основной результат этих исследований заключается в том, что асимптотика по времени решений уравнения Фишера очень чувствительна к поведению начальных данных $u(x, 0)$ при $|x| \rightarrow \infty$. Это, в сущности, означает, что решения типа бегущих волн неустойчивы к малым возмущениям при $|z| \rightarrow \infty$.

Одно из интересных для практики свойств уравнения Фишера (5.27) состоит в том, что, когда решение при начальных условиях (5.17) под-

¹⁾ Здесь использовано, кроме (5.37), условие нормировки $h(0) = 1/2$. — Прим. ред.

²⁾ См. также статью Сеттинджера (1976)*. — Прим. перев.

считывается численно, оно всегда эволюционирует в волну, бегущую со скоростью 2. Дело в том, что любые случайные эффекты, связанные с вычислительным процессом, ограничены *конечной* областью. Поэтому рассмотрим здесь устойчивость волн, когда возмущения равны нулю вне конечной области, включающей в себя волновой фронт. Для этого класса возмущений мы покажем аналитически, что волновые решения устойчивы. Мы сделаем это с помощью стандартного анализа устойчивости, приведенного в работе Канозы (1973).

Уравнение (5.27) в независимых переменных $z (= x + ct)$ и t принимает вид

$$u_t = u(1 - u) - cu_z + u_{zz}. \quad (5.40)$$

Рассмотрим $c \geq c_{\min} = 2$ и обозначим $u_c(z)$ волновое решение, удовлетворяющее (5.28) с граничными условиями (5.15), как и ранее. Рассмотрим теперь малое возмущение решения $u_c(z)$, т. е.

$$u(z, t) = u_c(z) + \varepsilon v(z, t), \quad 0 < \varepsilon \ll 1. \quad (5.41)$$

Подставляя в (5.40) и удерживая только члены первого порядка по ε , получаем уравнение для $v(z, t)$

$$v_t = [1 - 2u_c(z)]v - cv_z + v_{zz}. \quad (5.42)$$

Решение $u_c(z)$ устойчиво, если для v выполнены условия

$$\lim_{t \rightarrow \infty} v(z, t) = 0 \quad \text{или} \quad \lim_{t \rightarrow \infty} v(z, t) = \text{const} \cdot \frac{du_c(z)}{dz}. \quad (5.43)$$

Тот факт, что $u_c(z)$ устойчиво при выполнении второго условия (5.43), объясняется тем, что такое $v(z, t)$ означает просто малый сдвиг волны вдоль оси z , поскольку

$$u_c(z + \delta z) \approx u_c(z) + \delta z \frac{du_c(z)}{dz}.$$

Стандартным образом ищем решения уравнения (5.42) в виде

$$v(z, t) = g(z)e^{-\lambda t}, \quad (5.44)$$

что после подстановки в (5.42) дает уравнение для $g(z)$

$$g'' - cg' + [\lambda + 1 - 2u_c(z)]g = 0. \quad (5.45)$$

Заметим мимоходом, что если $\lambda = 0$, то $g(z) = du_c(z)/dz$ является решением, но, как указывалось выше, это просто означает, что решение типа бегущей волны инвариантно относительно переноса вдоль оси z .

Поскольку мы ввели ограничение, что $v(z, t)$ отлично от нуля только в конечной области, задача на собственные значения для $g(z)$ в (5.45)

имеет граничные условия, например, вида $g(\pm L) = 0$. Если мы теперь введем функцию $h(z)$ с помощью замены

$$g(z) = h(z)e^{cz/2},$$

то получим задачу на собственные значения

$$h'' + \left[\lambda - \left(2u_c(z) + \frac{c^2}{4} - 1 \right) \right] h = 0, \quad h(\pm L) = 0, \quad (5.46)$$

где

$$2u_c(z) + \frac{c^2}{4} - 1 \geq 2u(z) > 0,$$

поскольку $c \geq 2$ и $u_c(z) > 0$ в этой конечной области $-L \leq z \leq L$. Стандартная теория (см., например, книгу Морса и Фешбаха (1953)) утверждает, что все собственные значения λ задачи (5.46) вещественны и положительны, поэтому $v(z, t)$ в (5.44) при $t \rightarrow \infty$ стремится к нулю. Таким образом, волновое решение $u_c(z)$ устойчиво относительно всех малых возмущений в конечной области. Теперь можно понять, почему численно найденное решение устойчиво и всегда дает $c = 2$. Как указывалось выше, в эквивалентной задаче устойчивости в бесконечной области волновое решение неустойчиво.

Итак, мы показали, что уравнение Фишера (5.12) имеет решения $u(x, t)$ типа бегущей волны со значениями в интервале от 0 до 1 и с волновыми скоростями $c \geq c_{\min} = 2\sqrt{kD}$. Когда начальные данные $0 \leq u(x, 0) \leq 1$ равны 1 и 0 вне некоторой конечной области, т. е. соответствуют второму варианту условий (5.17), то решение $u(x, t)$ развивается в решение типа бегущей волны с минимальной скоростью $c_{\min}$; оно устойчиво, как и все другие с $c > c_{\min}$, только относительно возмущений, отличных от нуля в конечной области. Эти результаты показывают, что следует тщательно обдумывать и чисто численную проверку устойчивости. Для рассматриваемых практических задач она может, однако, оказаться достаточной.

5.5. Модель бегущей волны для реакции Белоусова – Жаботинского

В разд. 4.5 подробно обсуждалась реакция Белоусова – Жаботинского в связи с ее ролью потенциального универсального осциллятора, при этом модельная система Филда и Нойеса (1974) была выведена из известной химической кинетики реакции (см. Филд, Кёрёс и Нойес (1972)). Опираясь на результаты этого раздела, мы опишем здесь модель, предложенную Марри (1976а) и основанную на системе Филда и Нойеса (1974); с помощью этой модели делается попытка дать количественное описание фронта бегущих концентрационных волн, которые наблюда-

лись и широко исследовались экспериментально (см., например, Уинфри (1972, 1974а)¹⁾). На рис. 5.1 представлена временная последовательность картин волн, типичная для этой реакции, когда реагенты распределены тонким слоем на плоской поверхности, как описано в разд. 5.1. В этом разделе мы обсудим некоторые аспекты модели, а в следующем получим некоторые конкретные свойства решений типа бегущих волн и сравним результаты с экспериментом. В работе А. М. Жаботинского и А. Н. Заикина (1973) обсуждается поведение волн в других, более феноменологических моделях механизма реакции.

Следует упомянуть здесь, что это только первый шаг в попытке найти реалистическую модель, которая дает уединенные бегущие волны (т. е. волны, для которых области далеко впереди и далеко позади волны одинаковы) и позволяла бы количественно описать всю волну, а не только ее фронт. В статьях Ортолевы и Россса (1974, 1975), хотя и не посвященных непосредственно реакции Белоусова–Жаботинского, обсуждаются различные аспекты теории таких волн в системах реакций с диффузией²⁾. Математическая работа Копелла и Хоурда (1975) также связана с общей задачей исследования решений типа уединенных волн. Для таких уединенных волн, а также для волновых явлений, демонстрируемых здесь и в следующем разделе, мы должны, чтобы задача имела химический и биологический смысл, рассматривать системы по меньшей мере из двух уравнений, что обычно труднее поддается математическому анализу, чем единичные уравнения типа уравнения Фишера. Здесь следует отметить, что модель Филда и Нойеса (1974) имеет, конечно, решения в виде последовательностей бегущих волн малой амплитуды, если в нее включить диффузию. Это немедленно следует из результата Копелла и Хоурда (1973, a, b), тогда как в отсутствие диффузии, как мы видели в разд. 4.5 и 4.6, для этой модели существует предельный цикл.

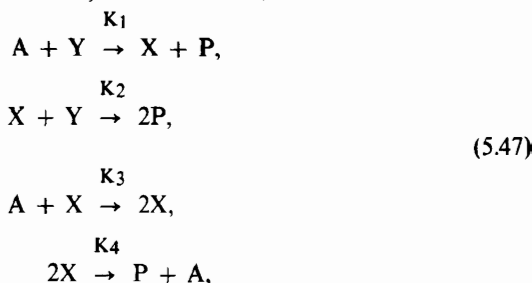
Что касается основных деталей реакции (см. разд. 4.5), главные предположения, которые мы делаем теперь, таковы: волновой фронт зависит прежде всего от концентрации бромистой кислоты (HBrO_2), которую мы обозначим через X , и от концентрации иона бромид (Br^-), обозначенной Y . Предположим далее, что компоненты диффундируют с постоянными коэффициентами диффузии D_X и D_Y соответственно; кроме того, будем для простоты рассматривать пространство только одного измерения. Итак, мы считаем X и Y функциями только двух независимых переменных x и t . Предположение о постоянных (и даже равных) коэффициентах диффузии приемлемо, поскольку в экспериментах концентрации X и Y малы. Будем считать также, что на фронте вол-

¹⁾ См. также книгу А. М. Жаботинского (1974)*. — Прим. перев.

²⁾ См. также обзор В. А. Васильева, Ю. М. Романовского, В. Г. Яхно (1979)* и статью Вильгельма и Ван дер Верфа (1977)*. — Прим. перев.

ны доминирует часть I всей реакции, т.е. последовательность реакций, в результате которых (i) концентрация иона бромиды понижается до малой, (ii) концентрация бромистой кислоты повышается от малой концентрации до максимальной и при которых (iii) ион церия находится в состоянии Ce III. В силу последнего $Z \equiv 0$, где Z обозначает концентрацию Ce IV.

Таким образом, рассматриваемая модель получается из системы уравнений (4.66)–(4.69) при $Z = 0$, т.е. имеет вид



где теперь $X(x, t) = [\text{HBrO}_2]$, $Y(x, t) = [\text{Br}^-]$ – функции от x и t . Закон действующих масс, примененный к (5.47), с учетом диффузии реагентов X и Y дает

$$\begin{aligned} \frac{\partial X}{\partial t} &= K_1 AY - K_2 XY + K_3 AX - 2K_4 X^2 + D \frac{\partial^2 X}{\partial x^2}, \\ \frac{\partial Y}{\partial t} &= -K_1 AY - K_2 XY + D \frac{\partial^2 Y}{\partial x^2}, \end{aligned} \quad (5.48)$$

где мы положили $D_X = D_Y = D$, следуя Филду и Нойесу (1974). Приведем теперь (5.48) к безразмерному виду с помощью замены переменных

$$\begin{aligned} u &= \frac{2K_4 X}{K_3 A}, \quad v = \frac{K_2 Y}{K_3 A r}, \\ x' &= (K_3 A / D)^{1/2} x, \quad t' = K_3 A t, \\ L &= \frac{2K_4 K_1}{K_2 K_3}, \quad M = \frac{K_1}{K_3}, \quad b = \frac{K_2}{2K_4}, \end{aligned} \quad (5.49)$$

где r – просто параметр, который можно менять. Специальная форма замены (5.49) дает возможность рассматривать в качестве практически интересных те решения, для которых

$$0 \leq u \leq 1, \quad 0 \leq v \leq 1. \quad (5.50)$$

Введение параметра r отражает тот факт, что концентрация иона бро-

мида далеко впереди волнового фронта может меняться. Мы можем, конечно, просто положить $r = 1$, но тогда верхнее предельное значение для v в (5.50) будет меняться как граничное условие; проще сделать систему более гибкой, включив параметр в уравнения. В переменных (5.49) система уравнений (5.48) принимает вид

$$\frac{\partial u}{\partial t'} = Lrv + u(1 - u - rv) + \frac{\partial^2 u}{\partial x'^2},$$

$$\frac{\partial v}{\partial t'} = -Mv - buv + \frac{\partial^2 v}{\partial x'^2}.$$

Если взять $A \approx 6 \cdot 10^{-2}$ моль/л из (4.74), $K_1, \dots, K_4$ из табл. 4.2 разд. 4.5 и типичный экспериментальный диапазон r от 10 до 50, то в (5.49) будет

$$r = O(10), \quad L \approx 8.4 \cdot 10^{-6}, \quad M \approx 2.1 \cdot 10^{-4}, \quad b \approx 2.5 \cdot 10. \quad (5.51)$$

Поскольку u и v имеют порядок $O(1)$, мы можем в дифференциальных уравнениях в качестве первого приближения пренебречь членами Lrv и Mv , так как они оба много меньше единицы. Для удобства опустим также штрихи при x' и t' . Тогда модель, предлагаемая для описания бегущих волновых фронтов в реакции Белоусова–Жаботинского, будет представлять собой систему

$$\frac{\partial u}{\partial t} = u(1 - u - rv) + \frac{\partial^2 u}{\partial x^2}, \quad (5.52)$$

$$\frac{\partial v}{\partial t} = -buv + \frac{\partial^2 v}{\partial x^2}, \quad (5.53)$$

где r и b — положительные параметры и $0 \leq u \leq 1$, $0 \leq v \leq 1$. Мы ищем волновые решения, удовлетворяющие граничным условиям

$$\begin{aligned} u(-\infty, t) &= v(\infty, t) = 0, \\ u(\infty, t) &= v(-\infty, t) = 1. \end{aligned} \quad (5.54)$$

Уравнения (5.52) и (5.53) инвариантны относительно замены $x \rightarrow -x$, так что 0 и 1 в (5.54) можно поменять местами. На основании условий (5.54) можно ожидать появления волны, движущейся влево, и это соответствует эксперименту, так как концентрация бромидов (Y) высока впереди волны; для v это означает $v = 1$.

Следует отметить здесь, что волновые решения системы (5.52), (5.53), как и в случае уравнения Фишера, являются в основном кинематическими волнами. Диффузия вновь оказывает стабилизирующее, точнее говоря, ограничивающее влияние, результатом которого являются, по крайней мере с вычислительной точки зрения, определенные устойчивые волновые решения с волновыми скоростями, однозначно определенными

ми параметрами задачи. Такие решения не зависят от начальных условий, если они типа (5.17) для u и аналогичные для v .

В приложении 5, разд. А5.1, стандартными методами показано, что система (5.52), (5.53) с соответствующими начальными условиями имеет единственное ограниченное решение. Следует подчеркнуть здесь, что даже если решение существует, то, как мы увидим ниже для системы уравнений (5.52), (5.53), относящейся к общему классу, обсуждаемому в приложении 5, разд. А5.1, это не дает никакой информации относительно существования и устойчивости (в математическом смысле) какого-либо решения типа бегущей волны.

Рассмотрим теперь возможность появления решений типа бегущей волны у системы (5.52), (5.53), удовлетворяющих условиям (5.54) при $x \rightarrow \pm \infty$.

В специальном случае, когда $u = 1 - v$ и $b = 1 - r$, где $r < 1$, оба уравнения, (5.52) и (5.53), сводятся к уравнению Фишера (5.12) с $D = 1$, $k = b$. Тем самым имеются решения типа бегущей волны со скоростями $c \geq c_{\min} = 2\sqrt{1 - r} = 2\sqrt{b}$, $r < 1$. Если, однако, $u(x, 0)$ типа (5.17), то скорость волны при $t \rightarrow \infty$ равна $c = c_{\min} = 2\sqrt{1 - r} = 2\sqrt{b}$, $r < 1$. Такое волновое решение, как мы видели в разд. 5.4, устойчиво только относительно возмущений, которые отличны от нуля в конечной области. Поэтому можно ожидать, что численно найденное решение будет устойчиво, и это соответствует действительности.

Покажем теперь, что любое волновое решение, для которого $u \geq 0$ и $v \geq 0$, развивающееся при росте t из начальных условий типа (5.17), должно иметь волновую скорость $c(r, b) \leq 2$ для всех $b \geq 0$ и $r \geq 0$. Для этого введем функцию $\bar{u}(x, t)$, удовлетворяющую условиям

$$\begin{aligned}\bar{u}_t &= \bar{u}(1 - \bar{u}) + \bar{u}_{xx}, \quad \bar{u}(x, 0) = h(x), \\ \bar{u}(-\infty) &= 0, \quad \bar{u}(\infty, t) = 1,\end{aligned}\tag{5.55}$$

где $h(x) = u(x, 0)$ принадлежит к классу функций (5.17). Решение уравнения (5.55) эволюционирует в бегущую волну со скоростью 2. Напишем теперь

$$w(x, t) = u(x, t) - \bar{u}(x, t).\tag{5.56}$$

Вычитая (5.55) из уравнения (5.52), с помощью (5.56) получаем

$$w_{xx} - w_t + [1 - (\bar{u} + u)]w = ruv.\tag{5.57}$$

Хотя $ruv \geq 0$, мы не можем сразу воспользоваться принципом максимума для параболических уравнений (см., например, книгу Проттера и Вайнбергера (1967) по параболическим уравнениям): для этого нужно, чтобы коэффициент при w был отрицательным. Однако, если мы положим $W = we^{-Kt}$, где $K > 0$ есть постоянная, (5.57) принимает вид

$$W_{xx} - W_t + [1 - (u + \bar{u}) - K]W = ruve^{-Kt} \geq 0.$$

Выберем теперь $K > 1$; тогда $1 - (u + \bar{u}) - K < 0$, и к уравнению для W можно применить принцип максимума: он утверждает, что W имеет максимум при $t = 0$ или при $|x| = \infty$. Но $w_{\max} = (u - \bar{u})_{\max} = 0$ при $t = 0$ и $x = \pm \infty$, так что $W \leq 0$, а потому и $w \leq 0$, т.е.

$$u(x, t) \leq \bar{u}(x, t) \text{ для всех } x \text{ и для } t > 0. \quad (5.58)$$

Однако $\bar{u}(x, t)$ эволюционирует к решению типа бегущей волны $\bar{f}(x + 2t)$. Отсюда следует, что если $u(x, t)$ эволюционирует к решению типа бегущей волны со скоростью c , то $c \leq 2$: если бы скорость волны была больше чем 2, то нарушалось бы условие (5.58). Эвристически волновую скорость $c \leq 2$ от любого решения типа бегущей волны уравнения (5.52) следовало ожидать, поскольку $u_{iv} \geq 0$, а член $-u_{iv}$ можно рассматривать как дополнительный сток в уравнении Фишера, препятствующий распространению возмущения и, в частности, волны, монотонно изменяющейся от 0 до 1.

Мы можем получить предельные значения для волновой скорости $c(r, b)$ как функции r и b в предположении, что решения типа бегущей волны задачи (5.52)–(5.54) существуют. Если $b = 0$, то (5.53) превращается просто в уравнение $v_t = v_{xx}$, которое не может иметь волновых решений; тем самым их не имеет и уравнение (5.52) для u . Таким образом, $c(b \rightarrow 0, r) = 0$ при $r > 0$. Если $b \rightarrow \infty$, то из (5.53) следует, что $v = 0$ (мы исключаем тривиальное решение $u = 0$). Отсюда $c(b \rightarrow \infty, r) = 2$ для $r \geq 0$. Если $r = 0$, то (5.52) и (5.53) расцепляются, и (5.53) превращается в уравнение Фишера в форме (5.27), которое с аналогичными начальными условиями имеет волновые решения со скоростью $c = 2$, а потому то же относится и к v , если $b > 0$. Тем самым $c(b, r \rightarrow 0) = 2$ для $b > 0$. Если $r \rightarrow \infty$, то $u \equiv 0$ или $v \equiv 0$ ¹⁾, и в любом из этих случаев здесь не может быть волнового решения, поэтому $c(b, r \rightarrow \infty) = 0$. Таким образом, мы получили следующие предельные случаи (см. также ниже, рис. 5.8):

$$\begin{aligned} c(0, r) &= 0, & r > 0; & & c(\infty, r) &= 2, & r \geq 0, \\ c(b, 0) &= 2, & b > 0; & & c(b, \infty) &= 0, & b \geq 0. \end{aligned}$$

5.6. Решения типа бегущего фронта волны для реакции Белоусова–Жаботинского и сравнение с экспериментом

Волновые решения системы (5.52), (5.53), перемещающиеся со скоростью c , могут быть записаны в виде

$$u(x, t) = f(z), \quad v(x, t) = g(z), \quad z = x + ct, \quad (5.59)$$

¹⁾ Это рассуждение непонятно. Если $r \rightarrow \infty$, а $v \rightarrow 0$ быстрее, то из (5.52) получается уравнение Фишера, имеющее решение типа бегущей волны. — Прим. ред.

что после подстановки в (5.52), (5.53) дает следующую систему уравнений и граничных условий:

$$f'' - cf' + f(1 - f - rg) = 0, \quad (5.60)$$

$$g'' - cg' - bfg = 0, \quad (5.61)$$

$$f(\infty) = g(-\infty) = 1, \quad f(-\infty) = g(\infty) = 0. \quad (5.62)$$

Если решения этой задачи существуют, нетрудно показать (Марри (1976а)), что если $f(z) \geq 0$, то $f(z)$ и $g(z)$ — монотонные функции с $g' \leq 0$ и $f' \geq 0$ для всех z ; их типичный вид показан на рис. 5.7.

В приложении 5, разд. А5.2, показано, что скорость распространения c волновых решений системы (5.60)–(5.62) удовлетворяет условиям

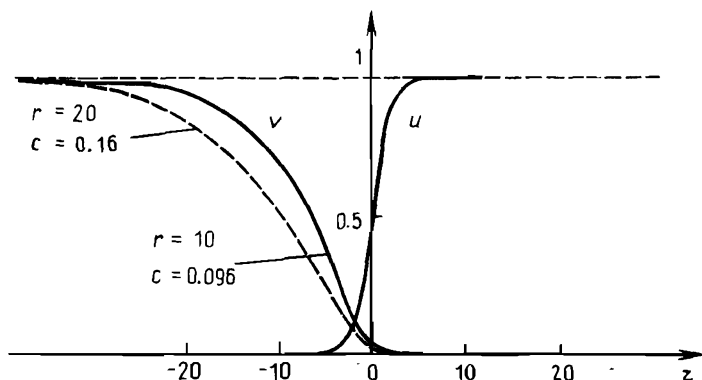


Рис. 5.7. Волновые решения постоянной формы при $b = 1.25$ для двух значений r ; c — скорость волны.

(уравнение (А5.21))

$$\left[\left(r^2 + \frac{2}{3}b \right)^{1/2} - r \right] [2(b + 2r)]^{-1/2} \leq c \leq 2. \quad (5.63)$$

Уравнения (5.52), (5.53) с типичными начальными условиями для $u(x, t)$ и $v(x, t)$ (например, $u(x, 0) = h(x)$ в (5.17) и $v(x, 0) = 1 - h(x)$) были решены численно. Развитие решений типа бегущей волны происходило быстро. Проверка того, действительно ли достигается постоянная скорость бегущей волны, потребовала оценки волновой скорости c из ее интегрального выражения, получаемого, например, путем интегрирования (5.61) от $-\infty$ до ∞ и использования (5.62), что дает $c = b \int_{-\infty}^{\infty} fgdz$.

Типичный вид фронта волны показан на рис. 5.7; скорость волны как функция b при данном r показана на рис. 5.8. Заметим, что аналитическая кривая $c^2 = 4b (= 4(1 - r), r \leq 1)$ является границей для имеющих смысл решений, при которых u и v неотрицательны; вычислительная схема становится все более и более чувствительной по мере того, как r и b приближаются к этой кривой.

Рассмотрим теперь экспериментальную ситуацию и соотнесем с ней полученные результаты. Согласно рис. 5.7, влияние возрастающего r при фиксированном b заключается в том, что кривая $v(z)$ становится более полой. Экспериментально это означает, что влияние увеличения концентрации иона брома (Br^-) впереди волны состоит в том, что волновой фронт становится толще, т.е. его крутизна уменьшается. Возрастание b при фиксированном r делает фронт круче. Из этих рисунков волновых фронтов трудно, конечно, точно определить толщину l фрон-

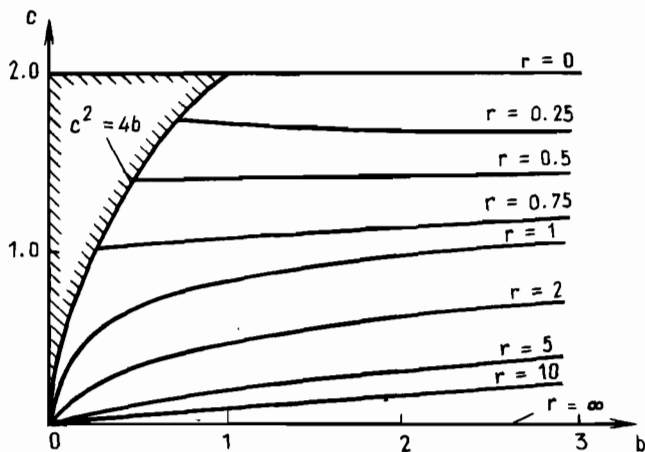


Рис. 5.8. Зависимости скорости волны c от b при разных значениях r .

та: в масштабе, используемом для x , значение l можно принять равным от 10 до 30. Возвращаясь к размерным переменным, получаем, что типичная толщина l_d в силу (5.49) выражается по формуле

$$l_d = \left(\frac{D}{K_3 A} \right)^{1/2} l \approx 1.3 \cdot 10^{-4} l \text{ см,}$$

где мы использовали типичное значение $D \approx 10^{-5} \text{ см}^2/\text{с}$ коэффициента диффузии для достаточно малых молекул (в частности, для реакции Белоусова–Жаботинского) в разбавленных системах и значения A и K_3 из равенства (4.74) и табл. 4.2 соответственно. При $l = 10$, например, получается $l_d \approx 1.3 \cdot 10^{-3} \text{ см}$, что соответствует порядку толщины крутых фронтов, найденной экспериментально (Нойес (1975)).

На рис. 5.8 (и из численных расчетов вплоть до $b = 50$) видно, что для фиксированного значения r , т.е. для фиксированной концентрации бромидов перед фронтом волны, ее скорость c почти не зависит от b в широком диапазоне изменения этой величины. Этот результат также наблюдался экспериментально (Нойес (1974)).

Теперь можно с помощью (5.49) найти размерную волновую скорость c_d по формуле $c_d = (K_3 A D)^{1/2} c(r, b)$, где $b = K_2/2K_4$, а r – параметр, связанный с концентрацией иона бромида (Br^-) впереди волны. Для значений K_2 , K_3 и K_4 из табл. 4.2 и A из (4.74) находим, что $D = 10^{-5} \text{ см}^2/\text{с}$, $b \approx 25$; если, скажем, $r = 10$ (приблизительно наименьшее экспериментальное значение этого параметра; Нойес (1974)), то $c(10, 25) \approx 0.5$, так что типичное значение $c_d \approx 4 \cdot 10^{-2} \cdot c(10, 25) \text{ см/с} \approx 2 \cdot 10^{-2} \text{ см/с} \approx 1.2 \text{ см/мин}$. Экспериментам Филда и Нойеса (1974) более отвечало значение $b \approx 6.25$. Для экспериментального значения r трудно указать что либо более точное, чем диапазон 10–50. При численном интегрировании уравнений с $b = 6.25$ и $r = 35$ (значение из середины диапазона) была найдена размерная волновая скорость $c_d = 0.6 \text{ см/мин}$; это значение совпадает с экспериментально найденным Филдом и Нойесом (1974). Для широкого диапазона b и r скорость находится в диапазоне наблюдаемых экспериментальных значений.

Возвращаясь к краткому обсуждению в разд. 5.1 значения волн, порождаемых химическими реакциями с диффузией, как быстрого (по сравнению с чистой диффузией) механизма передачи информации, мы можем теперь дать количественное сравнение для реакции Белоусова–Жаботинского. Здесь время, необходимое, чтобы волна прошла расстояние в 1 см, порядка 1–2 мин, тогда как в случае чистой диффузии для этого требуется время порядка 1000 мин, что следует из оценки $O(L^2/D) = O(1 \text{ см}^2/(10^{-5} \text{ см}^2/\text{с}))$.

Необходимо помнить, что обсуждаемая здесь модель реакции Белоусова–Жаботинского описывает распространение волны только для фронтов экспериментально наблюдаемых волн. Толщина волнового фронта, как показано выше, составляет $O(10^{-3} \text{ см})$, что также согласуется с экспериментом, поэтому волна имеет очень крутую ведущую кромку. Из хорошего совпадения экспериментальной и теоретической скоростей волны вытекает предположение, что скорость распространения в основном определяется ведущей кромкой фронта бегущей волны, а не его диффузной хвостовой частью.

Согласно рис. 5.8, скорость волны для данного b падает с ростом r . Для реального механизма реакции осциллятора Белоусова–Жа-

ботинского, детально описанного в разд. 4.5, параметр $r = K_2 \times [\text{Br}^-]_0 / \{K_5 [\text{BrO}_3^-]\}$, где $[\text{Br}^-]_0$ означает концентрацию иона брома в невозмущенной области впереди волны. Равенство $r = 1$ фактически определяет критическую концентрацию иона брома $[\text{Br}^-]_{\text{крит}}$. В пространственно однородной ситуации, если $r > 1$, доминирует последовательность реакций I, а если $r < 1$, доминирует последовательность II. Таким образом, ясно, что если $r < 1$, часть II общей схемы реакции не подавляется, так что физически реализуемые волны существовать не могут. В основном волны распространяются за счет диффузии бромистой кислоты HBrO_2 в область с высокой концентрацией Br^- ; этот ион при наличии даже малых количеств HBrO_2 неустойчив, и его концентрация падает до тех пор, пока не начинает доминировать часть II реакции. Следует отметить кинематический характер распространения волн. Таким образом, скорость волны s должна падать с ростом r , что и предсказывалось, так как это согласуется с ростом количества диффундирующей HBrO_2 , необходимого для снижения более высокой концентрации Br^- .

Достаточно хорошее качественное (а в некоторых аспектах и количественное) согласие между экспериментом и полученными здесь результатами применения модельной системы (5.52), (5.53), т. е. химической модели (5.47) с диффузией реагентов X и Y, является дополнительным обоснованием механизма, предложенного Филдом, Кёрёсом и Нойесом (1972). Математически задача теперь состоит в том, чтобы попытаться найти реалистичную модельную систему, которая дает наблюдаемые устойчивые уединенные волны, распространяющиеся без изменения своей формы. Отметим работу, которую выполнили Филд и Трой (1979) по уединенным волнам в реакции Беллусова–Жаботинского.

Такие уединенные волны существуют во всех реалистичных моделях распространения нервного импульса, берущих начало с модели Ходжкина–Хаксли (1952). Они обладают интересными пороговыми характеристиками. С тех пор на эту тему опубликовано много математических работ; см., например, статью Ринцеля (1975) и содержащиеся там ссылки¹⁾. В этих моделях член, соответствующий кинетическому для химической реакции, является кубическим, а не квадратичным, как в рассмотренных здесь моделях.

5.7. Бегущие волны в системах реакций с диффузией

В этом разделе мы кратко коснемся некоторых математических аспектов распространения волн вообще, без обращения к какому-либо конкретному механизму реакции, чтобы показать, какого поведения следует ожидать.

¹⁾ См. также, например, обзор В. А. Васильева, Ю. М. Романовского, В. Г. Яхно (1979)*. — Прим. перев.

Хотя включение диффузионных членов в механизмы реакции в моделях, обсуждавшихся в разд. 5.3–5.6, оказывало существенное влияние на решения типа бегущей волны, сам факт распространения таких волн вызван прежде всего кинематическо-волновым характером решений, зависящих от пространственной переменной, а не диффузионными членами. Примером подлинных волновых решений в системах реакций с диффузией могут быть решения, кратко описанные в разд. 5.1 для определенного класса уравнений вида (5.1), а именно для уравнений

$$\frac{\partial \underline{u}}{\partial t} = \underline{F}(\underline{u}) + D \nabla^2 \underline{u}, \quad (5.64)$$

где $\underline{F}$ – нелинейная кинетика реакций, D – матрица коэффициентов диффузии, а $\underline{u}$ – вектор компонентов реакции. Такие волновые решения для $\underline{u}(\underline{r}, t)$, где $\underline{r}$ – вектор точки пространства, имеют вид

$$\underline{u}(\underline{r}, t) = \underline{f}(\sigma t - \underline{\alpha} \cdot \underline{r}) = \underline{f}(z), \quad z = \sigma t - \underline{\alpha} \cdot \underline{r}, \quad (5.65)$$

где $\sigma > 0$ есть угловая частота, а $\underline{\alpha}$ – волновой вектор. Для периодической последовательности волн $\underline{f}$ является 2π -периодической функцией фазы z . Волны распространяются в направлении $\underline{\alpha}$ со скоростью $c = \sigma/|\underline{\alpha}|$.

Подстановка (5.65) в (5.64) дает

$$\sigma \underline{f}' = \underline{F}(\underline{f}) + \alpha^2 D \underline{f}'', \quad (5.66)$$

где штрих означает дифференцирование по z . Если ввести функцию $\underline{g}$ формулой $\underline{f}' = \underline{g}$, то система (5.66) превращается в систему первого порядка

$$\underline{f}' = \underline{g}, \quad \alpha^2 D \underline{g}' = \sigma \underline{g} - \underline{F}(\underline{f}). \quad (5.67)$$

Если $\underline{u}$ в (5.64) состоит из n компонент (концентраций), то система (5.67) содержит $2n$ автономных уравнений первого порядка. Для уравнения Фишера (5.12) в пространстве одного измерения с одной компонентой уравнение (5.64) становится скалярным (ср. с (5.14)), и (5.67) принимает вид

$$f' = g, \quad \alpha^2 D g' = \sigma g - k f(1 - f),$$

т. е. превращается в систему двух уравнений, изученную в разд. 5.3 с помощью методов фазовой плоскости. Для модельной системы Белоусова–Жаботинского (5.52), (5.53) эквивалентом (5.66) являются уравнения (5.60), (5.61), что дает систему четвертого порядка. Все реалистичные модельные системы порождают систему как минимум третьего порядка;

это может быть, например, двухкомпонентная модель, в которой одна из компонент не может диффундировать; такое часто бывает в экологических моделях.

С помощью теоремы Хопфа о бифуркации (см. приложение 4) Коппелл и Хоуард (1973, а, b) доказали, что если система (5.64) с $D \equiv 0$ имеет предельный цикл около стационарного состояния, получаемого из $\underline{F}(\underline{u}) = 0$, или по крайней мере одно из собственных значений линеаризованной формы около стационарного состояния имеет положительные действительную и мнимую части, то при $D \equiv 0$ существует однопараметрическое семейство 2π -периодических решений вида (5.65). Другими словами, для системы $2n$ обыкновенных дифференциальных уравнений (5.67) существует семейство периодических решений. В силу характера теоремы Хопфа о бифуркации эти волновые решения имеют малую амплитуду в отличие от волн конечной амплитуды, обсуждавшихся в разд. 5.5 и 5.6.

Задача, связанная с уединенными волнами, вытекает из общей системы (5.67). Уединенной волне отвечает траектория решения, которая начинается в положении равновесия (критической точке), т.е. решении уравнения $\underline{F}(\underline{u}) = 0$, и в конце концов возвращается к этой точке. Такие траектории называются гомоклиническими орбитами; некоторые результаты по возникающей здесь математической проблеме можно найти в работе Коппелла и Хоуарда (1975). С практической точки зрения равновесие должно быть устойчиво относительно малых возмущений, но не относительно достаточно больших; поэтому здесь необходимо что-то вроде порогового эффекта. Весьма важной является задача об устойчивости уединенных волн, даже если их существование доказано.

Ортолева и Росс (1975) выбрали также достаточно общий подход к изучению распространения волн, используя теорию возмущений, в частности различные масштабы для временной переменной (см., например, книги Найфэ (1973) и Коула (1968)). В своей предыдущей общей статье Ортолева и Росс (1974) (см. также указанные там ссылки) рассмотрели волновые явления и общие модели; среди прочего они обсуждают теорию длинных волн. В статье Ортолевы (1976) обсуждаются локальные фазовые сдвиги и перенормировка частоты, вызванные взаимодействием реакций с диффузией; при этом вновь применяется теория возмущений.

В разд. 5.1 мы кратко упомянули статью Отмера (1975), в которой рассмотрен вопрос о процессах переноса, возможных при развитии ткани, состоящей из дискретных клеток, причем ткань моделируется как двухфазная сплошная среда. Одна фаза неподвижна и представляет клеточные органеллы, такие, как ядра, рибосомы и т.д., равномерно распределенные в жидкой фазе. Другая, подвижная фаза представляет цитоплазму, которая может течь сквозь клеточные стенки. Химические реакции протекают в обеих фазах, причем транспорт в жидкой фазе осу-

ществляется диффузией, конвекцией и другими приемлемыми механизмами, например миграцией ионов¹⁾.

Здесь мы кратко коснемся только влияния конвекции на системы реакций с диффузией и в качестве иллюстрации главного эффекта, который она может вызвать, рассмотрим простейшее нетривиальное уравнение реакции с диффузией, а именно уравнение Фишера (5.27) с нелинейным конвективным потоком $H(u)$ в положительном направлении оси x . Тогда уравнение для $u(x, t)$ принимает вид

$$u_t + \frac{\partial H(u)}{\partial x} = u(1 - u) + u_{xx}. \quad (5.68)$$

Поскольку H — функция от u , то $\partial H / \partial x = H'(u) u_x$. Возьмем для иллюстрации простейший нетривиальный случай $H'(u) = -ku$, где k — положительная или отрицательная константа. Тогда уравнение (5.68) записывается в виде

$$u_t - kuu_x = u(1 - u) + u_{xx}. \quad (5.69)$$

При $k = 0$ решения типа волнового фронта существуют, как показано в разд. 5.3 и 5.4 с помощью анализа фазовой плоскости. При $k \neq 0$ вновь ищем решения типа бегущей волны в форме

$$u(x, t) = f(z), \quad z = x + ct, \quad (5.70)$$

где волновая скорость c должна быть найдена. Подстановка (5.70) в (5.69) дает

$$f'' - (c - kf)f' + f(1 - f) = 0,$$

т.е. систему (ср. с (5.67))

$$f' = F, \quad F' = (c - kf)F - f(1 - f), \quad (5.71)$$

которая в фазовой плоскости (ср. с (5.18)) приводится к виду

$$\frac{dF}{df} = \frac{(c - kf)F - f(1 - f)}{F}. \quad (5.72)$$

¹⁾ Результаты по возникновению уединенных волн в системах двух и более уравнений типа обобщенного уравнения Фишера можно найти в обзоре В. А. Васильева, Ю. М. Романовского, В. Г. Яхно (1979)* и цитируемых там работах, а также в статьях Анана, Го (1979)* и Такуэлла (1979)*. Интересно отметить, что в последнее время эта теория, причем с использованием асимптотических методов, нашла свое применение в математическом моделировании явления агрегации миксомицетов (см. примечание на с. 201) в работах М. И. Фрейдлина, С. А. Сивака (1979)* и А. П. Коростелева, М. И. Фрейдлина (1980)*. — Прим. перев.

Особые точки в плоскости (F, f) — это $(0, 0)$ и $(0, 1)$, как и выше (разд. 5.3) в случае $k = 0$, и мы хотим найти условия, при которых существует такое решение типа волнового фронта, что $0 \leq f \leq 1$ и $f' \geq 0$. Анализ фазовой плоскости, аналогичный разд. 5.3, приводит к требованию, что должно быть $c \geq 2$, чтобы точка $(0, 0)$ была неустойчивым узлом, в то время как $(0, 1)$ — всегда седловая точка (рис. 5.4).

Доказательство существования волновых решений не такое простое, как в случае $k = 0$. Р. Г. Гиббс и автор показали, что решения типа бегущей волны (5.70) существуют для всех $c \geq c(k)$, где

$$c(k) = \begin{cases} 2, & \text{если } -\infty < k < 2, \\ \frac{k}{2} + \frac{2}{k}, & \text{если } 2 \leq k < \infty. \end{cases} \quad (5.73)$$

Хотя в проблеме устойчивости этих волн при $x \rightarrow \pm \infty$, вообще говоря, возникают те же трудности, что и для уравнения Фишера, вычисленные решения устойчивы по тем же причинам. Для удобства численного анализа (5.69) записывалось в форме

$$k > 0: \quad u_t - u u_y = \varepsilon u_{yy} + u(1 - u), \quad x = ky, \quad \varepsilon = k^{-2}, \quad (5.74)$$

$$k < 0: \quad u_t + u u_y = \varepsilon u_{yy} + u(1 - u), \quad x = |k|y, \quad \varepsilon = k^{-2}. \quad (5.75)$$

На рис. 5.9 показано решение уравнения (5.74) типа бегущей волны, имеющее скорость $c = 0.74$ ¹⁾, для различных ε , а на рис. 5.10 — волны, бегущие с минимально возможной скоростью, для (5.75) при различных ε . Заметим, что на рис. 5.9 волна становится круче при $\varepsilon \rightarrow 0$, и в пределе (при $\varepsilon = 0$) получается разрыв решения. Волна на рис. 5.10 также становится круче, но такие разрывы не возникают.

При наличии эффектов конвекции важно правильно выбрать безразмерные переменные. Если отношение конвективных эффектов к диффузионным велико, то соответствующее обезразмеривание должно приводить к малому параметру ε (отражающему это отношение), который стоит множителем при диффузионном члене, как в (5.74) и (5.75). Тогда концентрации в первом приближении удовлетворяют уравнению, включающему в себя только конвекцию и химическую кинетику,

$$\underline{u}_t + \partial \underline{H} / \partial x = \underline{f}(\underline{u}), \quad (5.76)$$

где $\underline{f}(\underline{u})$ описывает кинетику реакций, а $\underline{H}$ — конвективный поток компонент реакции. Такие уравнения служили предметом достаточно общего исследования в работах Марри (1968, а и b, 1970 а, 1973); там же указаны

¹⁾ Имеется в виду скорость c_y в переменной y , связанная со скоростью $c = c_x$ формулой $c = k c_y$. — Прим. ред.

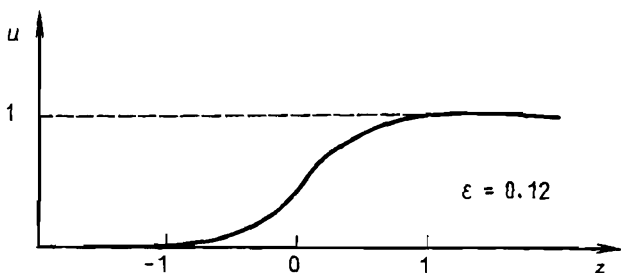
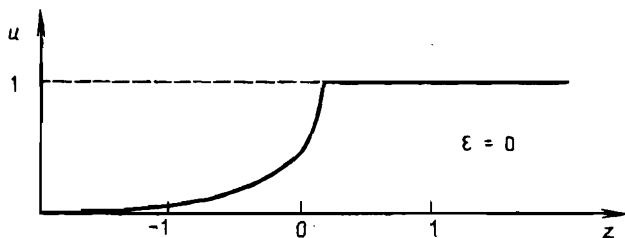


Рис. 5.9. Решения уравнения (5.74) типа волны, бегущей со скоростью $c = 0.74$, для двух значений ε . Виден разрыв производной в случае $\varepsilon = 0$. В начальной точке $u = 0.5$.

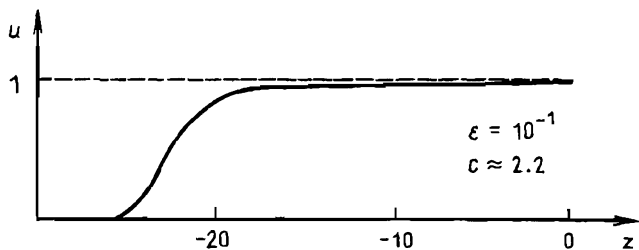
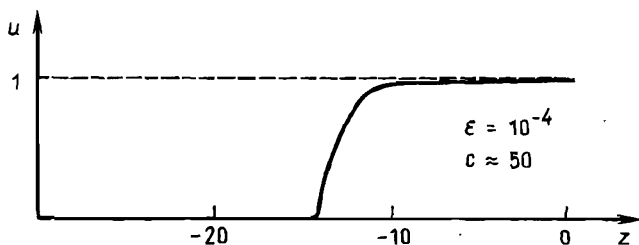


Рис. 5.10. Решения уравнения (5.75) типа волны, бегущей с минимально возможной скоростью $c = k/2 + 2/k$, $\varepsilon = 1/k^2$, для двух значений ε . В начальной точке $u = 1 - 10^{-6}$.

и другие области применения таких уравнений. Если $\partial H(u)/\partial x$ строго нелинейно, то появляются решения с разрывами; такие решения известны как слабые решения. Влияние малого диффузионного члена, такого, как εu_{xx} в (5.74) и (5.75), сводится просто к тому, что математический разрыв устраняется и заменяется областью быстрого изменения (рис. 5.9).

С другой стороны, если отношение конвективных членов к диффузионным мало, то в соответствующем приближенном уравнении конвективными членами можно пренебречь, но не на протяжении всего времени. Малая нелинейная конвекция после достаточно длительного промежутка времени оказывает существенное влияние (это связано с эффектами сингулярного возмущения, при котором малый параметр не стоит множителем при старшей производной; см. приложение 1). Упомянутые выше статьи делают это ясным, по крайней мере для скалярных уравнений. Изучение систем реакций с диффузией и конвекцией развито намного меньше; некоторые результаты по роли конвективного механизма в системе хищник – жертва получены Хасимото (1974) и Ёсикава и Ямагути (1974).

Наиболее часто встречающимся механизмом переноса для систем реакций является, конечно, диффузия, а именно член $\nabla \cdot D \nabla u$ в уравнениях реакций с диффузией. В случае постоянного коэффициента диффузии это просто обычный член $D \nabla^2 u$, как в (5.64). Если, однако, D не постоянно, то решения системы реакций с диффузией будут сильно отличаться от случая постоянного коэффициента диффузии. Появление таких непостоянных коэффициентов диффузии в системах ферментативной кинетики рассматривалось в работах Марри (1968, 1969), где также обсуждаются решения стационарных, но пространственно неоднородных диффузионно-кинетических систем, в которых D непостоянное.

Чтобы продемонстрировать основной эффект непостоянства коэффициента диффузии, можно просто рассмотреть в нестационарной ситуации скалярное одномерное уравнение диффузии, в котором коэффициент диффузии $D \sim u$. Рассмотрим уравнение

$$u_t = \frac{\partial}{\partial x}(uu_x) \quad (5.77)$$

с фундаментальным решением

$$u(x, t) = \begin{cases} \frac{1}{x_1} \left\{ 1 - \left(\frac{x}{x_1} \right)^2 \right\} & \text{для } t > 0, \quad |x| < x_1, \\ 0 & \text{для } t > 0, \quad |x| > x_1, \end{cases} \quad (5.78)$$

$$x_1 = (6t)^{1/3},$$

в противоположность решению $u = \frac{1}{2}(\pi t)^{-1/2} \exp[-x^2/4t]$ простейшего уравнения диффузии $u_t = u_{xx}$. Решение (5.78) ведет себя как волна, хо-

тя это и не волна постоянной формы. Ведущая кромка этой «волны», т.е. точка, где $u = 0$, находится в $x = x_1 = (6t)^{1/3}$, и скорость распространения пропорциональна $t^{-2/3}$. Волновой характер поведения является следствием обращения коэффициента диффузии в нуль при $u = 0$. Уравнение $u_t = u_{xx}$ не имеет таких волновых решений.

Выше при обсуждении систем реакций с диффузией мы фактически интересовались только одним пространственным измерением. Когда число измерений больше одного, математические рассуждения значительно усложняются, но обнаруживаются новые явления. Хотя для очень многих практических задач одномерные пространственные модели могут дать требуемую информацию, во многих ситуациях задачи существенно двух- или трехмерны.

Рассмотрим волновую картину, показанную на рис. 5.1 для волн, возникающих в реакции Белоусова–Жаботинского. Развитие этих волн во времени вначале обычно похоже на образование спирали. Именно эти вращающиеся волны в данной реакции служат предметом работ Уинфри (1972, 1974а). Рассматривая трехмерную структуру отдельной волны, Уинфри (1973, 1974с) показал, что она напоминает свернутый свиток. В обзоре Тайсона (1976) также обсуждаются эти волны наряду с другими двух- и трехмерными пространственными эффектами. Таким образом, мы видим, что эти специфические волны в реакции Белоусова–Жаботинского представляют собой очень сложные структуры—своего рода спиральные свитки. Они служат примерами (пространственно) циркулирующих волн¹⁾. Такие циркулирующие волны имеют отношение к сердечным ритмам и, в частности, к некоторым болезням сердца; краткий обзор этих явлений можно найти у Уинфри (1974b)²⁾.

В серии важных статей Курамото и Ямада (1976) исследовали проблему образования структуры в пространстве более чем одного измерения для различных механизмов реакций с диффузией. В своей первой, основной статье они прежде всего рассмотрели феноменологическую двухкомпонентную модельную систему, которая может быть проще всего записана в алгебраически удобной форме:

$$w_t = (\lambda - g|w|^2)w + DV^2w, \quad (5.79)$$

где $w = u + iv$ —комплексная концентрация, состоящая из вещественных концентраций u и v , а λ , g и D —постоянные, которые в силу формы (5.79), вообще говоря, комплексны. Затем влияние диффузии в (5.79) рассматривалось как медленно изменяющаяся в пространстве модифика-

¹⁾ См. также Даффи, Бриттон, Марри (1980)*, Ларсон, Марри (1980)*, Тайсон, Файф (1980)*, А.С. Михайлов, И.В. Упоров (1979)*.—Прим. перев.

²⁾ См. также монографию Г.Р. Иваницкого, В.И. Кринского, Е.Е. Селькова (1978)*.—Прим. перев.

ция пространственно однородного поведения типа предельного цикла, существующего при $D \equiv 0$. С помощью теории возмущений со многими масштабами и численного анализа полученной системы они очень четко продемонстрировали упомянутые выше круговые волны и спиральные картины; диффузия действительно играет решающую роль.

5.8. Системы реакции с диффузией в конечных областях: поведение на больших интервалах времени и пространственные структуры

Происхождение пространственных картин и структур — одна из наиболее важных проблем в биологии развития, постоянно привлекающая широкий интерес. Ее простейшая формулировка такова: как пространственная картина развивается из первоначально однородного стационарного состояния. В теории Вольперта (1969), упомянутой выше в разд. 5.1, группе клеток, первоначально более или менее идентичных, предписываются некоторые специфические состояния; это делается так, что полученный в результате ансамбль состояний образует хорошо определенную пространственную структуру. Теория формирования пространственной структуры, называемая теорией систем реакций с диффузией, принципиально отличается от теории Вольперта (1969), и в этом и следующем разделах мы будем заниматься ее математическими аспектами. Одна из основных идей, впервые сформулированная и разработанная Тьюрингом (1952), состоит в том, что первоначально однородное состояние реагирующих компонент может стать пространственно неустойчивым, если имеется соответствующее взаимодействие между реакциями и диффузией¹⁾.

Математические, биологические и экологические задачи, рассматриваемые здесь и в разд. 5.9, связаны с системами реакций с диффузией, которые в ограниченной замкнутой области порождают устойчивые неоднородные стационарные состояния, возникающие из исходного пространственно однородного состояния. Обычно мы будем рассматривать систему, замкнутую в том смысле, что потоки реагирующих компонент через границу отсутствуют. Только недавно было признано (и то далеко не всеми), что такая замкнутая система действительно может поро-

¹⁾ Идеи Тьюринга непосредственно развили Лакалли, Харрисон (1979)*, Эрнэ, Хиерно, Николис (1978)*, а также многие авторы, фактически или идейно связанных со школой И. Пригожина (см. примечания на с. 144, 207); среди них, в частности, непосредственно относятся к проблеме морфогенеза статьи Эдельштайна (1972)*, Мартинеса (1972)*, Баблюнц, Хиерно (1974, 1975)*. Интересную модель морфогенеза предложили Гирер и Мейнхардт (см. Мейнхардт (1977, 1978)*, Мейнхардт, Гирер (1980)*, Хакен, Ольбрич (1978)* — некоторые результаты по этой модели приведены в книге Хакена (1980)*. — Прим. перев.

ждать устойчивые пространственные структуры — обычно против такой концепции выдвигались псевдотермодинамические аргументы.

Отмеру (1977) принадлежит отличный краткий обзор отдельных проблем формирования биологических структур с изложением некоторых математических результатов. В статье Файфа (1976)¹⁾ обсуждается класс уравнений реакций с диффузией, которые могут давать пространственные структуры в конечных областях. Поведение общих систем реакций с диффузией на больших интервалах времени со строго математической точки зрения рассматривается в статье Конвея и др. (1978). Более элементарный и очень удобочитаемый обзор по популярным моделям, имеющий непосредственное отношение к обсуждаемому здесь предмету, написал Левин (1977).

Начнем с элементарного рассмотрения простого одномерного уравнения Фишера (5.12)

$$u_t = ku(1 - u) + Du_{xx}, \quad t > 0, \quad 0 \leq x \leq L, \quad (5.80)$$

где u — безразмерная переменная, но x , t , k и D пока размерные. Введем безразмерные переменные

$$t' = kt, \quad x' = x/L, \quad D' = \frac{D}{L^2k}, \quad (5.81)$$

подставим их в (5.80) и для удобства опустим штрихи; в результате мы получим безразмерное уравнение Фишера в конечной области

$$u_t = u(1 - u) + Du_{xx}, \quad t > 0, \quad 0 \leq x \leq 1. \quad (5.82)$$

Заметим, что здесь коэффициент диффузии не может быть включен в новую безразмерную пространственную переменную, если мы хотим, чтобы ее значения по-прежнему находились в области $0 \leq x \leq 1$. Таким образом, коэффициент диффузии D , вернее, безразмерная комбинация D/L^2k , является истинным параметром задачи.

Пусть нас интересует положительное решение u уравнения (5.82), удовлетворяющее заданным начальным и граничным (нулевой поток) условиям

$$\frac{\partial u}{\partial x} = 0 \text{ при } x = 0, 1 \text{ для всех } t \geq 0, \quad (5.83)$$

$$u(x, 0) = h(x) \text{ для } 0 \leq x \leq 1,$$

где $h(x)$ — некоторая непрерывная неотрицательная функция, удовлетворяющая условию $h'(x) = 0$ для $x = 0, 1$. Без всяких математических выкладок из (5.82) ясно, что решение $u(x, t)$ для больших значений времени просто стремится к решению $u = 1$, так как $u(1 - u)$ представляет со-

¹⁾ См. также Файф (1979)*. — Прим. перев.

бой источник или сток в зависимости от того, будет $u < 1$ или $u > 1$; сравните с рис. 5.5 для конечной замкнутой области.

Если вместо нулевого потока на границе мы рассмотрим условия

$$u = 0 \text{ при } x = 0, 1 \text{ для всех } t \geq 0, \quad (5.84)$$

$$u(x, 0) = h(x) \text{ для всех } 0 \leq x \leq 1,$$

где $h(0) = h(1) = 0$, то задача станет менее тривиальной, но по-прежнему в грубых чертах интуитивно ясной. Член $u(1 - u)$ будет способствовать приближению u к 1 всюду, кроме приграничных областей, где возникнут переходные слои, в которых $u \rightarrow 0$ при $x = 0$ и $x = 1$. Если параметр D очень мал, мы получим задачу сингулярного возмущения, и эти слои будут иметь толщину порядка $O(D^{1/2})$; см. приложение 1 и аналогичные задачи в гл. 1.

Предположим теперь, что D в (5.82) велико, и рассмотрим это уравнение с условиями (5.84). Теперь имеется поток вещества из области ($u = 0$ вместо $u_x = 0$), и величина его растет с ростом D . Член $u(1 - u)$ является источником, но поток из области создает стокоподобный эффект. Интуитивно ясно, что если $D \rightarrow \infty$, то влияние стока доминирует, и $u \rightarrow 0$, когда $t \rightarrow \infty$. Что, быть может, не столь очевидно на первый взгляд, это то, что существует *конечное* критическое, или бифуркационное, значение $D = D_c$, после которого $u \rightarrow 0$ при $t \rightarrow \infty$. Это можно видеть из следующего рассуждения.

Для достаточно большого D величина $u(x, t)$ мала, так как большая часть вещества диффундирует из области, и (5.82) аппроксимируется уравнением

$$u_t = u + Du_{xx}, \quad u = 0 \text{ при } x = 0, 1. \quad (5.85)$$

Если искать решение в виде ряда Фурье

$$u(x, t) = \sum_{n=1}^{\infty} a_n(t) \sin n\pi x, \quad (5.86)$$

то нулевые граничные условия для u выполняются автоматически. Подставляя этот ряд в (5.85) и приравнявая коэффициенты при $\sin n\pi x$, получаем обыкновенные дифференциальные уравнения для $a_n(t)$:

$$\frac{da_n}{dt} = (1 - Dn^2\pi^2)a_n, \quad n = 1, 2, \dots \quad (5.87)$$

Таким образом, если $D > D_{\min} = D_c = 1/\pi^2$, то $1 - Dn^2\pi^2 < 0$ и $a_n(t) \rightarrow 0$ для всех $n \geq 1$ при $t \rightarrow \infty$ и, следовательно, $u(x, t) \rightarrow 0$ при $t \rightarrow \infty$.

Этот результат имеет важное физическое следствие. Если мы выразим значение критического коэффициента диффузии в размерных пара-

метрах из (5.81), то получим $D_{\text{крит}} = kL^2/\pi^2$. Тем самым, если для данной популяции известны линейная скорость роста k и коэффициент диффузии D , то существует такой критический размер пространственной области, равный, согласно приведенному соотношению, величине

$$L_c = L_{\text{крит}} = \pi\sqrt{D/k}, \quad (5.88)$$

что популяция вымрет, если размер области $L < L_c$.

Розен (1974, а, б) получил полезные оценки максимальной численности популяции или концентрации молекулярных компонент для некоторого класса уравнений реакций с диффузией, включающего в себя (5.82). Его результаты применимы для более чем одной пространственной переменной, но область в отличие от рассматриваемого здесь случая неограниченна. В другой статье Розен (1975) рассматривает задачи в конечной области, используя в основном энергетический метод, подобный применяемому ниже; он привлекает некоторый класс систем уравнений, охватывающий диффузионный вариант системы Лотки–Вольтерры, который мы обсуждаем (и отвергаем) ниже, пользуясь другим методом.

Из этого простого введения мы видим, что существование устойчивых пространственных структур в ограниченной области с нулевым потоком на границе требует механизма реакции с диффузией, включающего как минимум два уравнения, за исключением тех случаев, когда кинетика носит патологический и биологически нереальный характер; последнее, конечно, оправданно, если это вытекает из биологически обоснованных аппроксимаций систем более высокого порядка, подобно тому как это делалось в гл. 4.

Пространственная неоднородность в экологии известна как *пятнистость*, и именно вокруг экологических исследований сосредоточена сейчас большая часть теоретических работ. Тип систем уравнений подобен, конечно, обсуждавшимся в гл. 4. В экологических ситуациях причиной пятнистости является диффузия и нелинейные взаимодействия видов, как, например, в некоторых ситуациях типа хищник–жертва¹⁾. С точки зрения биологии развития последнее эквивалентно нелинейной кинетике реакций. Не все здесь, однако, так прозрачно, как можно было бы ожидать после обсуждения уравнения Фишера. Мы увидим ниже, что относительная величина коэффициентов диффузии видов может оказаться принципиально существенной для появления пространственных структур.

В 1974 г. было высказано предположение, что простая система Лотки–Вольтерры, имеющая в безразмерной форме вид (4.8), с дополнительными членами, описывающими диффузию видов, могла бы в ограниченной области с нулевым потоком на границе порождать простран-

¹⁾ См., например, работы А.Д. Базыкина, Г.С. Маркмана (1980)*, Козна, Марри (1981)*, Мимура, Марри (1978 а)*, Хирата (1980)*.– *Прим. перев.*

ственную структуру. Интуитивно это кажется неправдоподобным, поскольку система без диффузии структурно неустойчива, как было показано в разд. 4.2. Из педагогических соображений мы покажем, следуя частично работе Марри (1975), что это все же так, по крайней мере в простом случае равных коэффициентов диффузии видов. Мы делаем это в основном для того, чтобы в итоге показать практическую неадекватность системы Лотки–Вольтерры, надеясь, что теперь столь же глубоко будут изучаться более реалистичные модели.

Рассмотрим систему Лотки–Вольтерры (уравнения (4.8)), когда каждый вид имеет коэффициент диффузии D , и в этом случае (только для простоты) рассматриваем $u(x, t)$ и $v(x, t)$ как функции одной пространственной переменной x и времени t , определенные в области $0 \leq x \leq 1$. Модельная система тогда имеет вид

$$u_t = u(1 - v) + Du_{xx}, \quad v_t = av(u - 1) + Dv_{xx}, \quad (5.89)$$

где a – положительная постоянная. В краевой задаче заданы нулевой поток на границе и начальные значения u и v :

$$u_x(0, t) = u_x(1, t) = v_x(0, t) = v_x(1, t) = 0, \quad t \geq 0, \quad (5.90)$$

$$u(x, 0), \quad v(x, 0) \text{ даны, } 0 \leq x \leq 1,$$

где $u(x, 0)$, $v(x, 0)$ удовлетворяют первому условию (5.90). Поскольку для уравнений с $D = 0$ после интегрирования получается соотношение (4.13) между u и v , целесообразно рассмотреть левую часть этого соотношения как новую функцию

$$S = au + v - \ln u^a v. \quad (5.91)$$

Если умножить первое уравнение (5.89) на $a(u - 1)/u$, второе на $(v - 1)/v$ и затем сложить, мы получим

$$S_t = DS_{xx} - D\sigma^2, \quad \sigma^2 = a\left(\frac{u_x}{u}\right)^2 + \left(\frac{v_x}{v}\right)^2 \geq 0, \quad (5.92)$$

где $S(x, t)$ определено в (5.91) через $u(x, t)$ и $v(x, t)$. Согласно (5.90) для $S(x, t)$ выполняются условия

$$S_x(0, t) = S_x(1, t) = 0, \quad (5.93)$$

$$S(x, 0) = au(x, 0) + v(x, 0) - \ln u^a(x, 0)v(x, 0) = f(x) > 0.$$

Покажем теперь, что при $t \rightarrow \infty$ обязательно $\sigma^2 \rightarrow 0$, откуда, как будет показано, следует $u_x \rightarrow 0$ и $v_x \rightarrow 0$, так что $u(x, t)$ и $v(x, t)$ при $t \rightarrow \infty$ становятся пространственно однородными. Наши рассуждения при этом в основном эвристические, но их нетрудно сделать математически строгими.

Чтобы $u(x, 0)$ и $v(x, 0)$ имели смысл, они должны быть положительны для всех $0 \leq x \leq 1$. Тогда для уравнений (5.89) элементарные соображения об источниках и стоках ($u(1-v)$ и $av(u-1)$) или принцип максимума для параболических уравнений (см. Проттер и Вайнбергер (1967)) показывают, что $u(x, t) > 0$ и $v(x, t) > 0$ для всех $t \geq 0$ и $0 \leq x \leq 1$. Если мы определим

$$M = \max_{0 \leq x \leq 1} S(x, 0) < \infty,$$

то, поскольку $\sigma^2 \geq 0$, из принципа максимума, примененного к параболическому уравнению (5.92) с условиями (5.93), следует, что $S \leq M$ для всех $t \geq 0$ и $0 \leq x \leq 1$, так что u и v всегда ограничены и отграничены от нуля.

Простое вычисление показывает, что для всех $u > 0$, $v > 0$ выполняется $S(u, v) \geq a + 1$, поэтому

$$a + 1 \leq S(u(x, t), v(x, t)) \leq M \quad (5.94)$$

для всех $t \geq 0$, $0 \leq x \leq 1$.

Проинтегрируем теперь обе части уравнения (5.92) по x от 0 до 1 и учтем граничные условия (5.90); это даст

$$\frac{d}{dt} \int_0^1 S(x, t) dx = D \int_0^1 S_{xx}(x, t) dx - D \int_0^1 \sigma^2(x, t) dx = -D \int_0^1 \sigma^2(x, t) dx, \quad (5.95)$$

(в левой части мы переставили знаки дифференцирования по t и интегрирования по x в силу известного правила Лейбница). Если теперь проинтегрировать обе части равенства (5.95) по t от $t = 0$, получим

$$\int_0^1 S(x, t) dx = \int_0^1 S(x, 0) dx - D \int_0^t \left(\int_0^1 \sigma^2(x, \tau) dx \right) d\tau, \quad (5.96)$$

т.е.

$$\int_0^t \left(\int_0^1 \sigma^2(x, \tau) dx \right) d\tau = \frac{1}{D} \int_0^1 S(x, 0) dx - \frac{1}{D} \int_0^1 S(x, t) dx < \frac{1}{D} \int_0^1 S(x, 0) dx.$$

Отсюда видно, что при $t \rightarrow \infty$ интеграл в левой части имеет конечный предел, т.е.

$$\int_0^\infty \left(\int_0^1 \sigma^2(x, t) dx \right) dt < \infty,$$

а это практически равносильно тому, что $\sigma^2 \rightarrow 0$ при $t \rightarrow \infty$. Значит, согласно (5.92), $u_x(x, t) \rightarrow 0$ и $v_x(x, t) \rightarrow 0$. Таким образом, через боль-

шой промежуток времени эти решения пространственно однородны; иными словами, система Лотки–Вольтерры с равными коэффициентами диффузии не может порождать пространственные структуры в конечной области с нулевым потоком на ее границе. Эти результаты применимы к пространству более чем одного измерения и могут быть распространены на систему n видов и форму Ферхюльста роста популяции (т.е. форму, включающую в себя максимальный размер популяции).

Рассмотрим теперь более общую задачу, связанную с системами реакций с диффузией вида

$$\underline{u}_t = \underline{f}(\underline{u}) + D\nabla^2 \underline{u}, \quad (5.97)$$

где ∇^2 – оператор Лапласа, $\underline{u}(\underline{r}, t)$ – вектор концентраций n компонент, $\underline{f}(\underline{u})$ – нелинейные члены, описывающие реакции, $\underline{r}$ – радиус-вектор, а D – матрица коэффициентов диффузии компонент. Если перекрестная диффузия отсутствует, то D – просто диагональная матрица с элементами d_i , $i = 1, 2, \dots, n$, где d_i – коэффициент диффузии компонента u_i ; вообще говоря, все d_i различны. Нас будут особенно интересовать замкнутые ограниченные области с нулевым потоком через границу. Для уравнения (5.97) зададим начальные и граничные условия

$$\underline{u}(\underline{r}, 0) = \underline{u}_0(\underline{r}), \quad (\underline{n} \cdot \nabla) \underline{u} = 0 \text{ на } \partial B, \quad (5.98)$$

где ∂B – граница конечной области B , $\underline{n}$ – единичная внешняя нормаль к ∂B (поэтому последнее условие соответствует нулевому потоку), а $\underline{u}_0(\underline{r})$ – начальное распределение компонент. В последующем мы будем предполагать, что $\underline{f}(\underline{u})$ такое, что система (5.97), (5.98) обладает решением, ограниченным для всех $t \geq 0$; это предположение разумно для реалистически выбранной кинетики реакций $\underline{f}(\underline{u})$. Оно заведомо выполняется, в частности, если можно показать, что в пространстве $\underline{u}$ существует охватывающая все значения $\underline{u}_0(\underline{r})$ конечная замкнутая выпуклая поверхность, на которой вектор $\underline{u}_t$ указывает вовнутрь (сравните с условием глобальной устойчивости (4.21)); мы воспользуемся этим в разд. 5.9.

Если $\underline{f}(\underline{u}) \equiv 0$ и перекрестная диффузия отсутствует, то система (5.97) является обычным линейным уравнением диффузии для каждой компоненты и при условиях (5.98) любое неоднородное начальное распределение $\underline{u}_0(\underline{r})$ просто сглаживается, в пределе до однородного. Когда $\underline{f}(\underline{u}) \neq 0$, эвристически естественно ожидать того же результата, если коэффициенты диффузии достаточно велики, т.е. если сглаживающий эффект диффузии достаточен, чтобы преодолеть влияние членов $\underline{f}(\underline{u})$ типа источников или стоков; мы покажем это ниже математически. Имея в виду приведенный выше пример (5.82), (5.84), где мы нашли критический коэффициент диффузии, ниже которого решение не стремится к нулю с ростом времени, мы можем ожидать, что существуют некоторые критические условия, до выполнения которых не все начальные пространственные неоднородности сглаживаются. Мы обсудим подробнее

некоторые аспекты этой более интересной (чем пространственно однородные случаи) ситуации в разд. 5.9; интерес к этой области исследований непрерывно возрастает.

Метод, который мы здесь используем, чтобы исследовать поведение решений задачи (5.97), (5.98) с ростом времени и установить пространственную однородность решения для достаточно больших коэффициентов диффузии, — это энергетический метод (см., например, книгу Куранта и Гильберта (1962)). Суть этого метода ясна из нижеизложенного. К задаче (5.97), (5.98) его применяли также Отмер (1977) и Конвей и др. (1978).

Для иллюстрации метода мы сначала рассмотрим одномерную двухкомпонентную систему и получим для нее указанный выше результат: если диффузия достаточно сильна, все пространственные неоднородности сглаживаются. Затем мы докажем его в общем случае.

Пусть система (5.97) для $\underline{u} = (u, v)$ имеет вид

$$u_t = f(u, v) + d_1 u_{xx}, \quad v_t = g(u, v) + d_2 v_{xx} \quad (5.99)$$

с условиями, которые следуют из (5.98)

$$\begin{aligned} u_x(0, t) = u_x(1, t) = v_x(0, t) = v_x(1, t) = 0, \\ u(x, 0) = u_0(x), \quad v(x, 0) = v_0(x), \end{aligned} \quad (5.100)$$

где $u'_0(x)$ и $v'_0(x)$ равны нулю при $x = 0$ и $x = 1$.

Определим функцию энергии $\phi(t)$ формулой

$$\phi(t) = \frac{1}{2} \int_0^1 (u_x^2 + v_x^2) dx; \quad (5.101)$$

тогда

$$\dot{\phi}(t) = \int_0^1 (u_x u_{xt} + v_x v_{xt}) dx,$$

что после использования дифференциальных уравнений (5.99) для получения u_{xt} и v_{xt} приводится к виду

$$\begin{aligned} \dot{\phi}(t) = \int_0^1 \left[u_x \frac{\partial}{\partial x} (d_1 u_{xx}) + u_x \left(\frac{\partial f}{\partial u} u_x + \frac{\partial f}{\partial v} v_x \right) + \right. \\ \left. + v_x \frac{\partial}{\partial x} (d_2 v_{xx}) + v_x \left(\frac{\partial g}{\partial u} u_x + \frac{\partial g}{\partial v} v_x \right) \right] dx = \end{aligned}$$

$$= [u_x d_1 u_{xx} + v_x d_2 v_{xx}]_0^1 - \int_0^1 (d_1 u_{xx}^2 + d_2 v_{xx}^2) dx + \\ + \int_0^1 \left[u_x^2 \frac{\partial f}{\partial u} + v_x^2 \frac{\partial g}{\partial v} + u_x v_x \left(\frac{\partial f}{\partial v} + \frac{\partial g}{\partial u} \right) \right] dx$$

с помощью интегрирования по частям. Внеинтегральные члены равны нулю в силу условий (5.100), соответствующих нулевому потоку на границе. Определим теперь

$$d = \min(d_1, d_2), \quad m = \max_{u, v} \left[\left(\frac{\partial f}{\partial u} \right)^2 + \left(\frac{\partial f}{\partial v} \right)^2 + \left(\frac{\partial g}{\partial u} \right)^2 + \left(\frac{\partial g}{\partial v} \right)^2 \right]^{1/2}, \quad (5.102)$$

где $\max_{u, v}$ означает максимум по всем значениям u, v для рассматриваемого решения. Во втором выражении (5.102) можно было определить норму m иначе:

$$m = \max_{u, v} \left[\left| \frac{\partial f}{\partial u} \right| + \left| \frac{\partial f}{\partial v} \right| + \left| \frac{\partial g}{\partial u} \right| + \left| \frac{\partial g}{\partial v} \right| \right].$$

При любом из этих определений нормы последняя формула для $\phi(t)$ дает

$$\phi(t) \leq -d \int_0^1 (u_{xx}^2 + v_{xx}^2) dx + m \int_0^1 (u_x^2 + v_x^2) dx \leq (2m - 2\pi^2 d) \phi, \quad (5.103)$$

где мы использовали результат

$$\int_0^1 u_{xx}^2 dx \geq \pi^2 \int_0^1 u_x^2 dx$$

и аналогичное неравенство для v (см. приложение 5, разд. A5.3) и то, что для любых вещественных чисел a и b выполняется $ab \leq \frac{1}{2}(a^2 + b^2)$.

Из (5.103) мы видим, что если минимальный коэффициент диффузии d достаточно велик, так что $m - \pi^2 d < 0$, то $\phi(t) < 0$ и (поскольку $\phi(t) \geq 0$ по определению (5.101)) $\phi(t) \rightarrow 0$, когда $t \rightarrow \infty$; следовательно, u_x и v_x в этом процессе обе стремятся к нулю для всех $0 \leq x \leq 1$, когда $t \rightarrow \infty$; отсюда следует пространственная однородность. Мы, таким образом, показали, что достаточное условие пространственной однородности по истечении большого времени для решений системы

реакций с диффузией (5.99), (5.100) имеет вид

$$m < \bar{\pi}^2 d, \quad (5.104)$$

где m и d определены в (5.102); как указывалось, при этом есть некоторая гибкость в определении нормы m . В любой конкретной задаче значение m должно быть найдено (это не всегда легко); эта норма и d предписываются конкретной ситуацией и участвующими компонентами. Результат (5.104) ни в каком смысле не является столь точным, чтобы из него можно было получить конкретное критическое значение коэффициента диффузии D_c и тем самым критический размер области, как в оценке (5.88) для уравнения Фишера (5.82) с условиями (5.84). Он указывает только на качественное поведение. Мы вернемся к практической важности условия (5.104) в конце этого раздела.

Рассмотрим теперь общую трехмерную задачу с n компонентами u_i , $i = 1, 2, \dots, n$, описываемую системой (5.97), (5.98). Анализ здесь проводится в точности по той же схеме, что и в более простом частном случае (5.99), (5.100), которую, читая дальнейшее, нужно все время иметь в виду.

Пусть

$$\varphi(t) = \frac{1}{2} \int_B \sum_{i=1}^n |\nabla u_i|^2 dB, \quad (5.105)$$

где интегрирование проводится по объему области B . Пусть d — наименьшее собственное значение симметрической матрицы коэффициентов диффузии $D = (D_{ij})$; если перекрестная диффузия отсутствует, то d — просто наименьший коэффициент диффузии для всех компонент. Определим

$$m = \max_{\underline{u}} \left[\sum_{i=1}^n |\nabla_{\underline{u}} f_i(\underline{u})|^2 \right]^{1/2} = \left[\sum_{i,j=1}^n \left(\frac{\partial f_i(\underline{u})}{\partial u_j} \right)^2 \right]^{1/2}, \quad (5.106)$$

где $\underline{u}$ принимает все возможные значения на рассматриваемом решении, а $\nabla_{\underline{u}}$ — оператор градиента относительно $\underline{u}$.

Дифференцируя (5.105) по t , получаем

$$\dot{\varphi}(t) = \int_B \sum_{i=1}^n \nabla u_i \cdot \nabla u_{it} dB. \quad (5.107)$$

Используя систему уравнений (5.97) и формулу Остроградского, приво-

дим последнее равенство к виду

$$\begin{aligned}
 \phi(t) &= \int_B \sum_{i,j=1}^n \underline{\nabla} u_i \cdot \underline{\nabla} (D_{ij} \nabla^2 u_i) dB + \int_B \sum_{i=1}^n \underline{\nabla} u_i \cdot \underline{\nabla} f_i dB = \\
 &= \int_{\partial B} \sum_{i,j=1}^n D \nabla^2 u_i (\underline{u} \cdot \underline{\nabla}) u_i d(\partial B) - \int_B D \nabla^2 \underline{u} \cdot \nabla^2 \underline{u} dB + \\
 &\quad + \int_B \sum_{i,j=1}^n \frac{\partial f_i}{\partial u_j} \underline{\nabla} u_i \cdot \underline{\nabla} u_j dB \leq \\
 &\leq 0 - d \int_B |\nabla^2 \underline{u}|^2 dB + 2m\phi,
 \end{aligned} \tag{5.108}$$

где мы использовали второе условие в (5.98), а именно $(\underline{n} \cdot \underline{\nabla}) \underline{u} = 0$ для $\underline{u}$ на ∂B , а также определения d и m из (5.107).

В приложении 5, разд. A5.3, мы доказываем, что если $(\underline{n} \cdot \underline{\nabla}) \underline{u} = 0$ на ∂B , то

$$\int_B |\nabla^2 \underline{u}|^2 dB \geq \lambda \int_B \sum_{i=1}^n |\underline{\nabla} u_i|^2 dB; \tag{5.109}$$

здесь λ — наименьшее положительное собственное значение уравнения $\nabla^2 \psi + \lambda \psi = 0$, где ψ — скалярная функция в области B с нулевым потоком $\underline{n} \cdot \underline{\nabla} \psi = 0$ на границе ∂B . С помощью (5.109) окончательно получаем из (5.108)

$$\phi \leq (2m - 2\lambda d) \phi \Rightarrow \lim_{t \rightarrow \infty} \phi(t) = 0, \text{ если } m < \lambda d. \tag{5.110}$$

Уравнение (5.103) — это просто частный случай (5.110). Таким образом, и в общем случае для достаточно большого d будет $\phi(t) \rightarrow 0$, поэтому $\underline{\nabla} u_i \rightarrow 0$ и, следовательно, все пространственные неоднородности стремятся к нулю для больших t . На основании этого результата могут быть получены асимптотические оценки для решений $u(\underline{r}, t)$ при больших значениях времени — это сделали Конвей и др. (1978). Их анализ охватывает более широкий класс уравнений, чем (5.97); они включают также конвективные члены и получают соответствующий аналог оценки (5.110).

Отмер (1975) отметил, что величина m , определенная формулами (5.102) и (5.107), представляет собой меру чувствительности скоростей реакции к изменениям концентрации участвующих компонент в том смысле, что $1/m$ — это мера кратчайшего времени кинетической релаксации рассматриваемого механизма реакций. С другой стороны, величина,

обратная λd , является мерой наиболее длительного времени диффузии. Поэтому из результата (5.110) следует, что если наиболее короткое время релаксации больше, чем наиболее продолжительное время диффузии (т.е. $1/m > 1/(\lambda d)$), то с течением времени все пространственные неоднородности будут стремиться к нулю, и решения будут вести себя так, как если бы диффузионные эффекты отсутствовали.

Рассмотрим одномерное условие (5.104) в размерных переменных, приняв, например, что длину L области мы выражаем в сантиметрах. В результате получаем условие $\pi^2 d/L^2 > m$, где теперь d — в $\text{см}^2/\text{с}$, а $1/m$ — в секундах. Если $L = O(10^{-3} \text{ см})$, что типично для клеток, то пространственная однородность достигается, если наиболее короткое время кинетической релаксации удовлетворяет неравенству $1/m > O(10^{-7} \text{ см}^2/d)$. При $d = O(10^{-6} \text{ см}^2/\text{с})$ это дает время порядка 10^{-1} с . На практике затруднения вызывает именно оценка $1/m$.

Если не зависящая от пространственных переменных система (5.97) имеет при $D \equiv 0$ единственное стационарное состояние, обладающее и локальной, и глобальной устойчивостью, то при $m < \lambda d$ все решения системы (5.97), (5.98) с $D \neq 0$ стремятся к этому стационарному состоянию независимо от начальных условий $u_0(r)$. С другой стороны, если система с $D \equiv 0$ имеет предельный цикл, то условие $m < \lambda d$, как заметил Отмер (1977), достаточно для возникновения глобально синхронизированных колебаний, которые не зависят от начальных условий.

Следует здесь вновь повторить, что вышеприведенные результаты дают только односторонние оценки и не позволяют точно охарактеризовать количественное поведение решений системы реакций с диффузией. В следующем разделе мы получим некоторые количественные результаты для физически (и математически) интересной ситуации, когда условие $m < \lambda d$ не выполняется.

5.9. Диффузионная неустойчивость и пространственные структуры в системах реакций с диффузией в конечных областях

В разд. 5.8 мы видели, что для системы реакций с диффузией в конечной области с нулевым потоком через границу диффузия, если она достаточно велика, может быть сильным стабилизирующим механизмом. В такой ситуации решения по истечении длительного времени стремятся к пространственно однородному состоянию, которое может быть или устойчивым равновесием, или устойчивым предельным циклом. Этот раздел будет вновь посвящен классу (5.97) уравнений реакций с диффузией с нулевым потоком через границу (см. (5.98)), но теперь мы рассмотрим ситуацию, когда бездиффузионная система ($D \equiv 0$) имеет устойчивое стационарное состояние, которое становится неустойчивым в линейном приближении, когда компоненты могут диффундировать: это диффузионная неустойчивость по Тьюрингу (1952). Мы увидим, как такая линейная диффузионная неустойчивость может порождать устой-

чивые пространственные неоднородности конечной амплитуды в ограниченных областях при условии нулевого потока через границу. Как говорилось выше, такая пространственная неоднородность известна в экологии как *пятнистость*. Имеется несколько статей, посвященных возможности появления пространственно неоднородных решений систем реакций с диффузией. Среди них следует особо отметить работу Файфа (1976)¹⁾.

Заметим прежде всего, что диффузия в скалярном уравнении реакции с диффузией не может привести к диффузионной неустойчивости в линейном приближении. Это нетрудно увидеть, рассмотрев скалярное уравнение $u_t = f(u) + du_{xx}$, линеаризованное около решения уравнения $f(u) = 0$. Если стационарное состояние $u = u_0$ устойчиво при $d = 0$, то, обозначив $\tilde{u} = u - u_0$ и линеаризуя около u_0 , получим $\tilde{u}_t = f'(u_0)\tilde{u} + d\tilde{u}_{xx}$, где $f'(u_0) < 0$. Поэтому при $d \neq 0$ решения $\tilde{u} \rightarrow 0$, когда $t \rightarrow \infty$. Таким образом, с практической точки зрения, чтобы продемонстрировать диффузионную неустойчивость, мы должны иметь по меньшей мере двухкомпонентную систему реакций с диффузией.

Рассмотрим двухкомпонентную одномерную систему

$$u_t = f_1(u, v) + d_1 u_{xx}, \quad v_t = f_2(u, v) + d_2 v_{xx}. \quad (5.111)$$

Нас интересует поведение неотрицательных решений $u(x, t)$ и $v(x, t)$ в ограниченной области $0 \leq x \leq L$ с нулевым потоком на границе, т. е.

$$u_x(x, t) = v_x(x, t) = 0 \text{ для } x = 0, L. \quad (5.112)$$

Предположим, что существует положительное решение $\bar{u} > 0$, $\bar{v} > 0$ системы уравнений

$$f_1(\bar{u}, \bar{v}) = f_2(\bar{u}, \bar{v}) = 0. \quad (5.113)$$

Линейно возмутим систему (5.111) около решения $u(x, t) \equiv \bar{u}$, $v(x, t) \equiv \bar{v}$. Введем обозначения

$$\underline{w} = \begin{pmatrix} u - \bar{u} \\ v - \bar{v} \end{pmatrix}, \quad \begin{pmatrix} f_1(u, v) \\ f_2(u, v) \end{pmatrix} = M\underline{w} + o(\underline{w}),$$

$$M = \begin{pmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial u} & \frac{\partial f_1}{\partial v} \\ \frac{\partial f_2}{\partial u} & \frac{\partial f_2}{\partial v} \end{pmatrix}_{u=\bar{u}, v=\bar{v}} \quad (5.114)$$

¹⁾ См. также Файф (1979)*; укажем еще несколько статей по системам реакций с диффузией, непосредственно примыкающих к тематике данной книги: Бриттон, Марри (1979)*, Назареа (1974)*, Мимура, Марри (1978 b)*, Роте (1979)*, Эванс (1980)*. — Прим. перев.

Подставляя (5.114) в (5.111) и пренебрегая нелинейными членами, получаем линейное векторное уравнение относительно $\underline{w}$

$$\underline{w}_t - D\underline{w}_{xx} - M\underline{w} = 0, \quad D = \begin{pmatrix} d_1 & 0 \\ 0 & d_2 \end{pmatrix}. \quad (5.115)$$

Теперь запишем

$$\underline{w} = \underline{W}(x) e^{-\lambda t} \Rightarrow D\underline{W}_{xx} + \lambda \underline{W} + M\underline{W} = 0. \quad (5.116)$$

Условия (5.112) – равенство нулю потока на границе – позволяют записать $\underline{W}(x)$ в виде ряда Фурье

$$\underline{W}(x) = \sum_{n=0}^{\infty} \underline{a}_n \cos \sigma x, \quad \sigma = \frac{n\pi}{L}, \quad (5.117)$$

для которого условия $\underline{W}_x(x) = 0$ при $x = 0$ и $x = L$ выполняются автоматически. Подставляя этот ряд в дифференциальное уравнение (5.116), получаем, что собственные значения λ служат решениями уравнения

$$\begin{vmatrix} d_1 \sigma^2 - \frac{\partial f_1}{\partial u} - \lambda & -\frac{\partial f_1}{\partial v} \\ -\frac{\partial f_2}{\partial u} & d_2 \sigma^2 - \frac{\partial f_2}{\partial v} - \lambda \end{vmatrix}_{\substack{u = \bar{u} \\ v = \bar{v}}} = 0,$$

или

$$\begin{aligned} \lambda^2 - \lambda \left[\left(d_1 \sigma^2 - \frac{\partial f_1}{\partial u} \right) + \left(d_2 \sigma^2 - \frac{\partial f_2}{\partial v} \right) \right] + \\ + \left(d_1 \sigma^2 - \frac{\partial f_1}{\partial u} \right) \left(d_2 \sigma^2 - \frac{\partial f_2}{\partial v} \right) - \frac{\partial f_1}{\partial v} \frac{\partial f_2}{\partial u} = 0, \end{aligned} \quad (5.118)$$

где производные f_1 и f_2 взяты при $u = \bar{u}$ и $v = \bar{v}$.

Нас интересует здесь случай, когда $(\bar{u}, \bar{v})$ устойчиво при $d_1 = d_2 = 0$, т. е. когда собственные значения, определенные из (5.118), имеют при таких d положительные действительные части, так что в (5.116) $\underline{w}(x, t) \rightarrow 0$ при $t \rightarrow \infty$. Согласно (5.118), это означает, что решения уравнения

$$\lambda^2 + \lambda \left(\frac{\partial f_1}{\partial u} + \frac{\partial f_2}{\partial v} \right) + \left(\frac{\partial f_1}{\partial u} \frac{\partial f_2}{\partial v} - \frac{\partial f_1}{\partial v} \frac{\partial f_2}{\partial u} \right) = 0$$

при $u = \bar{u}$, $v = \bar{v}$ имеют положительные действительные части, и, следо-

вательно, f_1 и f_2 должны удовлетворять условиям

$$\left[\frac{\partial f_1}{\partial u} + \frac{\partial f_2}{\partial v} \right]_{\substack{u = \bar{u} \\ v = \bar{v}}} < 0, \quad (5.119)$$

$$\left[\frac{\partial f_1}{\partial u} \frac{\partial f_2}{\partial v} - \frac{\partial f_1}{\partial v} \frac{\partial f_2}{\partial u} \right]_{\substack{u = \bar{u} \\ v = \bar{v}}} = |M| > 0,$$

где $|M|$ — определитель матрицы M , приведенной в (5.114).

Если f_1 и f_2 удовлетворяют условиям (5.119), но при $D \neq 0$ существует по крайней мере одно положительное целое число N , такое, что соответствующее $\sigma^2 (= N^2 \pi^2 / L^2)$ в (5.118) приводит к существованию решения λ с отрицательной действительной частью, то из формулы (5.116) мы видим, что решение $\underline{w} = 0$, т. е. $u = \bar{u}$, $v = \bar{v}$, неустойчиво в линейном приближении. Эта неустойчивость является, таким образом, прямым следствием ненулевой диффузии.

В качестве примера рассмотрим модель хищник — жертва

$$\begin{aligned} u_t &= (f(u) - v)u + d_1 u_{xx}, \\ v_t &= (u - g(v))v + d_2 v_{xx}, \end{aligned} \quad (5.120)$$

которая была недавно исследована Мимурой и автором ((1978a)*); эта работа частично излагается ниже. Сравнивая с (5.111), мы видим, что здесь $f_1(u, v) = u(f(u) - v)$ и $f_2(u, v) = (u - g(v))v$. Эта конкретная форма является реалистической моделью хищник — жертва, которая проявляет то, что известно в экологии как эффект *аллеи*, если $f(u)$ имеет общий вид, показанный на рис. 5.11; тот факт, что $f(u)$ имеет определенный максимум при конечном $u > 0$, является типичным эффектом перенаселения. Мы рассматриваем функцию $g(v)$ вида показанной на рисунке, где точка А пересечения кривых $u = g(v)$ и $v = f(u)$ находится слева от максимума $f(u)$; мы вернемся к этому ниже.

Стационарные решения системы (5.120) — это решения системы $(f(u) - v)u = (u - g(v))v = 0$; они обозначены на рис. 5.11 буквами А, В и С. Интерес здесь представляет точка равновесия А, так как она соответствует решению $(\bar{u}, \bar{v})$ системы (5.113). Когда $d_1 = d_2 = 0$, мы требуем, чтобы стационарное состояние А было устойчивым, а это, согласно условиям (5.119), означает, что $f(u)$ и $g(v)$ в (5.120) удовлетворяют условиям

$$f'(\bar{u})\bar{u} - g'(\bar{v})\bar{v} < 0, \quad 1 - f'(\bar{u})\bar{g}'(\bar{v}) > 0, \quad (5.121)$$

где штрихи означают дифференцирование по аргументу.

Собственные значения λ для анализа устойчивости в линейном при-

ближении (см. (5.116)) удовлетворяют уравнению (5.118), которое с учетом (5.120) принимает вид

$$\begin{aligned} \lambda^2 + \lambda[f'(\bar{u})\bar{u} - g'(\bar{v})\bar{v} - (d_1 + d_2)\sigma^2] + \\ + [d_1 d_2 \sigma^4 - \sigma^2(d_2 f'(\bar{u})\bar{u} - d_1 g'(\bar{v})\bar{v}) + \\ + \bar{u}\bar{v}(1 - f'(\bar{u})g'(\bar{v}))] = 0. \end{aligned} \quad (5.122)$$

Из первого условия (5.121) ясно, что коэффициент при λ всегда отрицателен. Поэтому для того, чтобы λ могло иметь отрицательную действительную часть, последняя квадратная скобка в (5.122) должна быть для

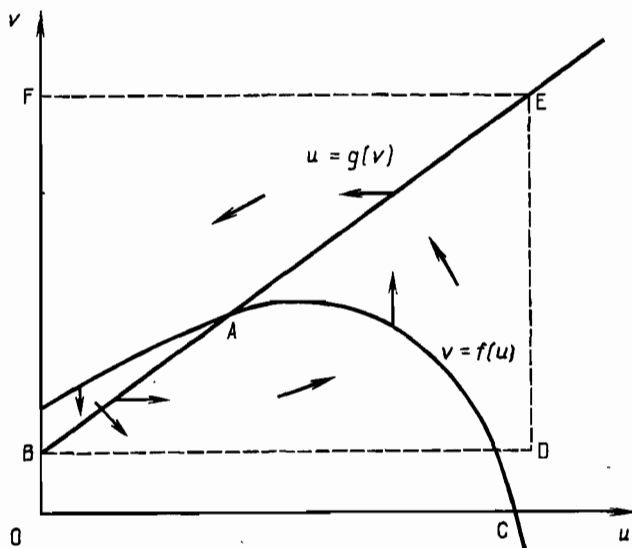


Рис. 5.11. Качественные особенности членов, описывающих взаимодействие в модели (5.120): прямоугольник BDEFB есть поверхность глобальной устойчивости для (5.120) при $d_1 = d_2 = 0$.

некоторого значения $\sigma^2 (= n^2 \pi^2 / L^2)$ отрицательна. В силу (5.121) единственный член, с помощью которого можно добиться этого, это коэффициент при σ^2 , т.е. d_1 и d_2 должны быть такими, что $d_2 f'(\bar{u})\bar{u} > d_1 g'(\bar{v})\bar{v}$. Ввиду первого условия (5.121) это последнее неравенство требует неравноты коэффициентов диффузии, точнее, $d_1 < d_2$. Поскольку $f'(\bar{u}) > 0$, очевидно, существуют $d_1 > 0$, $d_2 > 0$ и наименьшее положительное N , такие, что член с $\sigma^2 (= \pi^2 N^2 / L^2)$ делает последнюю квадратную скобку в (5.122) отрицательной. Отсюда в свою очередь следует, что одно из решений λ уравнения (5.122) имеет отрицательную действительную часть, и, следовательно, стационарное состояние $(\bar{u}, \bar{v})$ неустой-

чиво в линейном приближении; это и есть диффузионная неустойчивость. Как бы ни был мал коэффициент $d_1 > 0$, в спектре Фурье существует только конечный диапазон значений n (так как член $d_1 d_2 \sigma^4$ доминирует), минимальное из которых N , делающих последнюю квадратную скобку в (5.122) отрицательной.

Возможность появления в примере (5.120) диффузионной неустойчивости существенно зависит от стационарного состояния $(\bar{u}, \bar{v})$, а именно от расположения точки А на рис. 5.11 слева от максимума $f(u)$, так что $f'(\bar{u}) > 0$. Если бы точка А лежала справа от максимума, то $f'(\bar{u}) < 0$, последняя квадратная скобка в (5.122) никогда не могла бы быть отрицательной для любых $d_1 \geq 0$ и $d_2 \geq 0$ и, следовательно, $(\bar{u}, \bar{v})$ было бы устойчиво.

Предположим теперь, что точка А на рис. 5.11 диффузионно неустойчива. Немедленно возникает вопрос, является ли система (5.120) глобально устойчивой, и если это так, то что происходит с решениями u и v при большом t . Естественно ожидать, что система является глобально устойчивой, если на некоторой простой замкнутой кривой в плоскости (u, v) вектор $([f(u) - v]u, [u - g(v)]v)$ указывает вовнутрь; при $d_1 = d_2 = 0$ это просто вектор (u, v) . Это напоминает процедуру, продемонстрированную в разд. 4.6 и условие (4.21) с рис. 4.6 в гл. 4.

Рассмотрим на рис. 5.11 прямоугольник BDEFB, образованный линиями $u = 0$, $v = v_B$ (значением v в В) и двумя другими штриховыми линиями, обозначенными DE и EF. Легко видеть, что на линии DE вектор $([f(u) - v]u, [u - g(v)]v)$ указывает внутрь прямоугольника, поскольку на ней $v > f(u)$. На линии EF $u < g(v)$, а на линии $v = v_B$, т.е. BD, $u > g(v)$, так что на этих линиях вектор также указывает вовнутрь. На линии $u = 0$, т.е. BF, $[f(u) - v]u = 0$ и $[u - g(v)]v < 0$, а значит, вектор вдоль этой линии указывает строго вниз. Следовательно, любая точка на ней (в отсутствие диффузии) движется к В и не может покинуть прямоугольник. Итак, на границе прямоугольника вектор $([f(u) - v]u, [u - g(v)]v)$ никогда не указывает наружу, что указывает на глобальную устойчивость системы (5.120). Этот вектор в типичных точках прямоугольника показан стрелками. Выбор прямоугольника BDEFB допускает определенный произвол; например, линия BD может быть опущена и совпадать с OD. В очень многих случаях глобальная устойчивость в бездиффузионном случае достаточна для того, чтобы можно было показать глобальную устойчивость и в соответствующем диффузионном случае; это можно сделать и в рассматриваемом примере.

Таким образом, система (5.120) с граничными условиями (5.112), соответствующими нулевому потоку на границе, глобально устойчива и обладает стационарным состоянием с положительными значениями компонент, которое диффузионно неустойчиво. Такая система может порождать устойчивые пространственные структуры.

В качестве конкретного численного примера мы взяли

$$f(u) = (35 + 16u - u^2)/9, \quad g(v) = 1 + 2v/5 \quad (5.123)$$

и исследовали систему (5.120), (5.112), численно найдя для больших t устойчивые пространственные структуры конечной амплитуды. Рис. 5.12 иллюстрирует одну из таких структур; здесь мы приняли $L = 2.5$, $d_2 = 1$ и $d_1 = 0.0125$. Такая модель имеет непосредственное отношение к некоторым ситуациям типа хищник–жертва для планктона; при этом жертва (u), т.е. фитопланктон, по существу статична с малым коэффициентом диффузии, а хищник (v), зоопланктон, имеет намного больший эффективный коэффициент диффузии. Число волн тесно связано с анализом спектра Фурье, точнее с наименьшим значением $n = N$,

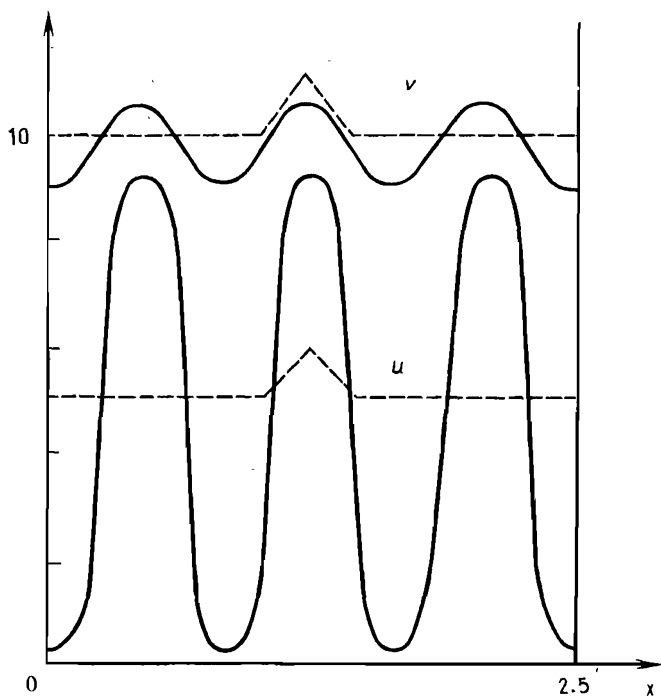


Рис. 5.12. Пространственные структуры (пятнистость) в замкнутой области с нулевым потоком на границе для системы хищник–жертва (5.120), (5.123) при $L = 2.5$, $d_2 = 1$, $d_1 = 0.0125$; штриховые линии показывают начальные условия. придающим собственному значению λ из (5.122) отрицательную действительную часть. Детальный характер волн зависит от относительной величины коэффициентов диффузии.

Математическая теория, связанная с пространственно неоднородными решениями уравнений реакций с диффузией в ограниченных областях с нулевым потоком через границу, порожденными диффузионной неустойчивостью, разработана еще недостаточно. Мы дали здесь толь-

ко самое краткое введение¹⁾. Материал, приведенный в этом разделе, позволяет предположить, что в таких системах, если они глобально устойчивы и имеют по крайней мере одну диффузионно неустойчивую положительную точку равновесия, будут получены пространственные структуры.

Пространственные структуры возникают также в случаях большего числа пространственных измерений¹⁾ и многокомпонентных систем; несомненна их важность в биологии развития и в экологии—эти системы математически подобны. Математические задачи, связанные с ними, представляют захватывающее поле исследований. С точки зрения философии этой книги наиболее волнующим аспектом этих исследований были бы подлинно междисциплинарные попытки, в которых модельные системы основывались бы на экспериментально обоснованной кинетике реакций и предсказанных или наблюдаемых пространственных структурах. Итак, представляется, что теория систем реакций с диффузией может служить по крайней мере отправной точкой для обоснованных предварительных реалистических объяснений происхождения пространственных структур в биологии.

ЛИТЕРАТУРА

Анан, Го (Anan Y., Go N.)

(1979)* Solitary wave and spatially locked solitary pattern in a chemical reaction system.—J. Theor. Biol. 80, 171–183.

Андронов А. А., Витт А. А., Хайкин С. Э.

(1959)* Теория колебаний, изд. 2-е.—М.: Физматгиз.

Аронсон, Вайнбергер (Aronson D. G., Weinberger H. F.)

(1975) Nonlinear diffusion in population genetics, combustion and nerve propagation.—Proc. Tulane Program in Partial Differential Equations, Lecture Notes in Math.—Springer Verlag, New York.

Баблоянц, Хиерно (Babloyantz A., Hiernaux J.)

(1974)* Models for positional information and positional differentiation.—Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 71, N4, 1530–1533.

(1975)* Models for cell differentiation and generation of polarity in diffusion-governed morphogenetic fields.—Bull. Math. Biol. 37, 637–657.

¹⁾ Учитывая, что в гл. 5 много внимания уделялось модели Лотки–Вольтерры, укажем дополнительно ряд статей, посвященных системе Лотки–Вольтерры с диффузией и выполненных в стиле данной книги: Бхаргава, Саксена (1977)*, Гопалсами, Аггарвала (1980)*, Жорне (1977)*, Жорне, Сафриэль (1979)*, Роте (1976)*, Хастингс (1978)*, Чоу, Там (1976)*.—Прим. перев.

²⁾ О возникновении двумерных структур см. Эрнё, Гершковитц-Кауфман (1975)*, Хиерно, Эрнё (1979)*, а также работы, посвященные модели Гирера–Мейнхардт (см. примечание на с. 243).—Прим. перев.

Бабский В. Г.

- (1978)* Хемотаксис у бактерий с точки зрения молекулярной и метаматематической биологии.—В сб.: Молекулярная биология, вып. 20.—Киев: Наукова думка, с. 94–102.

Базыкин А. Д., Маркман Г. С.

- (1980)* О диссипативных структурах в экологических системах.—В сб.: Факторы разнообразия в биологических популяциях.—Пушино, с. 135–149.

Баренблатт Г. И., Зельдович Я. Б.

- (1971)* Промежуточные асимптотики в математической физике.—Успехи матем. наук, XXVI, вып. 2, с. 116–129.

Баутин Н. Н.

- (1939)* Об одном дифференциальном уравнении, имеющем предельный цикл.—ЖТФ, 9, вып. 7, с. 510–519.

Бек, Варади (Beck M. T., Váradı Z. B.)

- (1972) One, two and three-dimensional spatially periodic chemical reactions. *Nature (Phys. Sci.)* 235, 15–16.

Бриттон, Марри (Britton N. F., Murray J. D.)

- (1979)* Threshold, wave and cell-cell avalanche behaviour in a class of substrate inhibition oscillators.—*J. Theor. Biol.*, 77, 317–332.

Буате, Гесс, Марри, Плессе (Boiteux A., Hess B., Murray J. D., Plesser Th.)

- (1977) Oscillatory phenomena in biological systems.—*FEBS Lett.* 75, N1, 1–4.

Буссе (Busse H. G.)

- (1969) A spatial periodic homogeneous chemical reaction.—*J. Phys. Chem.* 73, 750.

Бхаргава, Саксена (Bhargava S. C., Saxena R. P.)

- (1977)* Stable periodic solutions of reactive-diffusive Volterra system of equations.—*J. Theor. Biol.* 67, 399–406.

Варади, Бек (Váradı Z. B., Beck M. T.)

- (1975)* One dimensional periodic structures in space and time.—*BioSystems*, 7, 77–82.

Васильев В. А., Романовский Ю. М., Яхно В. Г.

- (1979)* Автоволновые процессы в распределенных кинетических системах.—Успехи физ. наук, 128, № 4, с. 625–666.

Вильгельм, Ван дер Верф (Wilhelm H. E., van der Werff T. J.)

- (1977)* Nonlinear wave equations for chemical reactions with diffusion in multicomponent systems.—*J. Chem. Phys.* 67, N7, 3382–3387.

Вольперт (Wolpert L.)

- (1969) Positional information and the spatial pattern of cellular differentiation.—*J. Theor. Biol.* 25, 1–47.

Гельфанд И. М.

- (1959)* Некоторые задачи теории квазилинейных уравнений.—УМН, XIV, вып. 2 (86), с. 87–158.

Гершковитц-Кауфман (Herschkowitz-Kaufman M.)

- (1970)* Structures dissipatives dans une réaction chimique onhomogene.—*C. R. Acad. Sci.* C270, N12, 1049–1052.

Гольдбетер, Сиджел (Goldbeter A., Segel L. A.)

- (1977)* Unified mechanism for relay and oscillation of cyclic AMP in *Dictyostelium discoideum*.—*Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 74, N4, 1543–1547.

Гольдбетер, Эрнэ, Сиджел (Goldbeter A., Erneux T., Segel L. A.)

- (1978)* Excitability in the adenylate cyclase reaction in *Dictyostelium discoideum*.—*FEBS Lett.* 89, N2, 237–241.

Гопалсами, Аггарвала (Gopalsamy K., Aggarwala B. D.)

- (1980)* On the non-existence of periodic solutions of the reactive-diffusive Volterra system of equations.—*J. Theor. Biol.* 82, 537–540.

Гудвин (Goodwin B. C.)

- (1976) On some relationships between embryogenesis and cognition.—*Theoria to Theory* 10, 33–44.

- Гудвин, Козн (Goodwin B.C., Cohen M.H.)
(1969) A phase-shift model for the spatial and temporal organization of developing systems.—*J. Theor. Biol.* 25, 49–107.
- Дармон, Браше, Перейра да Силва (Darmon M., Brachet P., Pereira da Silva L.H.)
(1975) Chemotactic signals induce cell differentiation in *Dictyostelium discoideum*.—*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 72, 3163–3166.
- Даффи, Бриттон, Марри (Duffy M.R., Britton N.F., Murray J.D.)
(1980)* Spiral wave solutions of practical reaction-diffusion systems.—*SIAM J. Appl. Math.* 39, 8–13.
- Дрейтлейн, Смоэс (Dreitlein J., Smoes M.L.)
(1974)* A model for oscillatory kinetic systems.—*J. Theor. Biol.* 46, 559–572.
- Ёсикава, Ямагути (Yoshikawa A., Yamaguti M.)
(1974) On some further properties of solutions to a certain semi-linear system of partial differential equations.—*Res. Inst. for Math. Sci., Kyoto Univ.* 9, 577–595.
- Жаботинский А. М.
(1974)* Концентрационные автоколебания.—М.: Наука.
- Жаботинский А. М., Заикин А. Н.
(1973) Autowave precesses in a distributed chemical system.—*J. Theor. Biol.* 40, 45–61.
- Жорне (Jorné J.)
(1977)* The diffusive Lotka–Volterra oscillatory system.—*J. Theor. Biol.* 65, 133–139.
- Жорне, Сафриэль (Jorné J., Safriel U.N.)
(1979)* Linear and non-linear diffusion models applied to the behaviour of a population of an intertidal snail.—*J. Theor. Biol.*, 79, p. 367–380.
- Зельдович Я. Б., Баренблатт Г. И., Либрович В. Б., Михвиладзе Г. М.
(1980)* Математическая теория горения и взрыва.—М.: Наука.
- Иваницкий Г. Р., Крянжский В. И., Сельков Е. Е.
(1978)* Математическая биофизика клетки.—М.: Наука.
- Каноза (Canosa J.)
(1973) On a nonlinear diffusion equation describing population growth.—*IBM J. Res. and Dev.* 17, 307–313.
- Келлер (Keller E. F.)
(1975) Mathematical aspects of bacterial chemotaxis, in *Chemotaxis, biology and biochemistry* (Editor E. Sorkin). S. Karger, Basel.
- Келлер, Сиджел (Keller E. F., Segel L. A.)
(1970) Initiation of slime mould aggregation viewed as an instability.—*J. Theor. Biol.* 26, 399–415.
(1971) Model for chemotaxis.—*J. Theor. Biol.* 30, 225–234.
- Колмогоров А. Н., Петровский И. Г., Пискунов Н. С.
(1937) Исследование уравнения диффузии, соединенной с возрастанием количества вещества и его применение к одной биологической проблеме.—*Бюллетень МГУ, сер. А. Матем. и механика*, т. 1, 1–25. (См. также: *Вопросы кибернетики*, вып. 12 (1975). М.: Наука, 3–30.)
- Конвей, Хофф, Смоллер (Conway E., Hoff D., Smoller J. A.)
(1978) Large time behaviour of systems of nonlinear diffusion equations.—*SIAM J. Appl. Math.* 35, 1–16.
- Копелл, Хоуард (Kopell N., Howard L. N.)
(1973a) Plane wave solutions to reaction-diffusion equations.—*Stud. Appl. Math.* LII, 291–328.
(1973b) Horizontal bands in the Belousov reaction.—*Science* 180, 1171–1173.
(1975) Bifurcations and trajectories joining critical points.—*Adv. Math.* 18, 306–358.

Коростелев А. П., Фрейдлин М. И.

- (1980)* О распространении концентрационных волн за счет нелинейных граничных эффектов.—В сб.: Факторы разнообразия в биологических популяциях.—Пушино, с. 149–160.

Коул (Cole J. D.)

- (1968) Perturbation methods in applied mathematics. Blaisdell, Waltham, Mass. [Имеется перевод: Методы возмущений в прикладной математике.—М.: Мир, 1972.]

Коэн, Марри (Cohen D. S., Murray J. D.)

- (1981)* A generalized diffusion model for growth and dispersal in a population.—J. Math. Biol. 12, 237–249.

Козн, Робертсон (Cohen M. A., Robertson A.)

- (1971a) Wave propagation in the early stages of aggregation of the cellular slime moulds.—J. Theor. Biol. 31, 101–118.

- (1971b) Chemotaxis and the early stages of aggregation in cellular slime moulds.—J. Theor. Biol. 31, 119–130.

Курамото, Ямада (Kuramoto Y., Yamada T.)

- (1976) Pattern formation in oscillatory chemical reactions.—Prog. Theor. Phys. 56, 724–774 (см. также 55 (1976), 643–644, 2035–2036; 56 (1976), 679–682).

Курант, Гильберт (Courant R., Hilbert D.)

- (1962) Methods of mathematical physics. Vol. 2.—Interscience, New York. [Имеется перевод: Методы математической физики, т. 2.—М.: Мир, 1964.]

Лакалли, Хоррисон (Lacalli T. C., Harrison L. G.)

- (1979)* Turing's conditions and the analysis of morphogenetic models.—J. Theor. Biol. 76, 419–436.

Ларсон (Larson D. A.)

- (1977) Transient bounds and time asymptotic behaviour of solutions of non-linear equations of Fister type.—SIAM J. Appl. Math. 33/34.

Ларсон, Марри (Larson D., Murray J. D.)

- (1980)* Finite amplitude travelling solitary waves in a model for the Belousov–Zhabotinskii reaction mechanism.—P. L. Bhattacharya Commemoration Volume, Nat. Acad. Sci. India, pp. 24–42.

Левин (Levin S. A.)

- (1977) Population models and community structure in heterogeneous environments.—Math. Assoc. of America Study.—In: Math. Biol., Vol. II, Populations and Communities (Ed. S. Levin).

Маккей (Mackay S. A.)

- (1978)* Computer simulation of aggregation in *Dictyostelium discoideum*.—J. Cell. Sci. 33, 1–16.

Маккин (MacKean H. P.)

- (1975) Application of Brownian motion in the equation of Kolmogorov–Petrovskii–Piskunov.—Comm. Pure Appl. Math. 28, 323–331.

Марри (Murray J. D.)

- (1968a) Singular perturbations of a class of nonlinear hyperbolic and parabolic equations.—J. Math. and Phys. 47, 111–133.

- (1968b) A simple method for obtaining approximate solutions for a class of diffusion-kinetics enzyme problems: I. General class and illustrative examples.—Math. Biosci. 2, 379–411.

- (1969) A simple method for obtaining approximate solutions for a class of diffusion-kinetics enzyme problems: II. Further examples and non-symmetric problems.—Math. Biosci. 3, 115–133.

- (1970a) On the Gunn effect and other physical examples of perturbed conservation equations.—J. Fluid Mech. 44, 315–346.

- (1970b) Perturbation effects on the decay of discontinuous solution of nonlinear first order wave equations.—SIAM J. Appl. Math. 19, 273–298.
- (1973) On Burgers' model equations for turbulence.—J. Fluid Mech. 59, 263–279.
- (1974) Asymptotic analysis. Clarendon Press, Oxford.
- (1975) Non-existence of wave solutions for the class of reaction-diffusion equations given by the Volterra interacting-population equations with diffusion.—J. Theor. Biol. 52, 459–469.
- (1976a) On travelling wave solutions in a model for the Belousov–Zhabotinskii reaction.—J. Theor. Biol. 56, 329–353.
- (1976b) Spatial structures in predator-prey communities—a nonlinear time delay diffusional model.—Math. Biosci. 30, 73–85.
- Мартинес (Martinez H. M.)
- (1972)* Morphogenesis and chemical dissipative structures. A computer simulated case study.—J. Theor. Biol. 36, 479–501.
- Мейнхардт (Meinhardt H.)
- (1977)* A model of pattern formation in insect embryogenesis.—J. Cell. Sci. 23, 117–139.
- (1978)* Space-dependent cell determination under the control of a morphogen gradient.—J. Theor. Biol. 74, 307–321.
- Мейнхардт, Гирер (Meinhardt H., Gierer A.)
- (1980)* Generation and regeneration of sequence of structures during morphogenesis.—J. Theor. Biol. 85, 425–450.
- Мимура, Марри (Mimura M., Murray J. D.)
- (1978a)* On a diffusive prey-predator model which exhibits pat chiness.—J. Theor. Biol. 75, 249–252.
- (1978b)* Spatial structures in a model substrate-inhibition reaction diffusion system.—Z. Naturforsch. 33c, 580–586.
- Минорский (Minorsky M.)
- (1962) Non-linear oscillators.—Van Nostrand, Princeton, New Jersey. (Reprint 1974, Robert E. Krieger Co., New York.)
- Михайлов А. С., Упоров И. В.
- (1979)* Спиральные волны и ведущие центры в модели Тьюринга.—ДАН СССР, № 3, с. 733–736.
- Моллисон (Mollison D.)
- (1977) Spatial contact models for ecological and epidemiological spread.—J. Roy. Statist. Soc. B. 39.
- Морс, Фешбах (Morse P. M., Feshbach H.)
- (1953) Methods of theoretical physics. McGraw Hill, New York. [Имеется перевод: Методы теоретической физики.—М.: Изд. ин. лит., т. 1, 1958; т. 2, 1960.]
- Назареев (Nazarea A. D.)
- (1974)* Critical length of the transport-dominated region for oscillating non-linear reactive processes.—Proc. Nat. Acad. Sci. USA 71, N9, 3751–3753.
- Найфэ (Nayfeh A. H.)
- (1973) Perturbation methods.—Wiley Interscience, New York. [Имеется перевод: Методы возмущений.—М.: Мир, 1976.]
- Николис Г., Пригожин И.
- (1979)* Самоорганизация в неравновесных системах.—М.: Мир.
- Нойес (Noyes R. M.)
- (1974, 1975) Личные сообщения.
- Ортолева (Ortoleva P.)
- (1976) Local phase and renormalized frequency in inhomogeneous chemical oscillations.—J. Chem. Phys. 64, 1395–1406.

- Ортолева, Росс (Ortoleva P., Ross J.)
 (1974) On a variety of wave phenomena in chemical reactions.—J. Chem. Phys. 60, 5090–5107.
 (1975) Theory of propagation of discontinuities in kinetic systems with multiple time scales: Fronts, front multiplicity and pulses.—J. Chem. Phys. 63, 3398–3408.
- Отмер (Othmer H. G.)
 (1975) Nonlinear wave propagation in reacting systems.—J. Math. Biol. 2, 133–163.
 (1977) «Current problems in pattern formation» in Lectures on Mathematics in the Life Sciences Vol. 9 (Ed. S. Levin). American Mathematical Association.
- Проттер, Вайнбергер (Protter M. H., Weinberger H. F.)
 (1967) Maximum principles in differential equations.—Prentice Hall, New Jersey.
- Ринцель (Rinzel J.)
 (1975) Neutrally stable travelling wave solutions of nerve conduction equations.—J. Math. Biol. 2, 205–217.
- Розен (Rosen G.)
 (1974a) Approximate solutions to the generic initial value problem for nonlinear reaction diffusion equations.—SIAM J. Appl. Math. 26, 221–224.
 (1974b) Bounds on the total particle number for species governed by reaction-diffusion equations in the infinite spatial domain.—Bull. Math. Biol. 36, 589–593.
 (1975) Solutions to systems of nonlinear reaction-diffusion equations.—Bull. Math. Biol. 37, 277–289.
 (1975)* On the nature of solutions to the Dreitlein–Smoes model for oscillatory systems.—J. Theor. Biol. 54, 391–394.
- Романовский Ю. М., Степанова Н. С., Чернавский Д. С.
 (1975)* Математическое моделирование в биофизике.—М.: Наука.
- Роте (Rothe F.)
 (1976)* Convergence to the equilibrium state in the Volterra–Lotka diffusion equations.—J. Math. Biol. 3, 319–324.
 (1978)* Convergence to the travelling fronts in semilinear parabolic equations.—Proc. Roy. Soc. Edinburgh 80 A, 213–224.
 (1979)* Some analytical results about a simple reaction-diffusion system for morphogenesis.—J. Math. Biol. 7, 375–384.
- Рубин (Rubin P. E.)
 (1976)* Bounds for generalized Dreitlein–Smoes models.—Bull. Math. Biol. 38, 739–743.
- Сансоне, Конти (Sansone G., Conti R.)
 (1964) Nonlinear differential equations. Pergamon, Oxford.
- Сеттингер (Sattinger D. H.)
 (1976)* On the stability of waves of nonlinear parabolic systems.—Adv. Math. 22, 312–355.
- Сиджел (Segel L. A.)
 (1976) Mathematical models for cellular behaviour. In: A study in mathematical biology (Ed. S. Levin), Mathematical Association of America.
- Смоэс (Smoes M. L.)
 (1976a)* Toward a mathematical description of chemical phase waves.—J. Theor. Biol. 58, 1–14.
 (1976b)* The autonomous Bautin system and some nonautonomous applications to chemical oscillations.—Abh. Akad. Wissensch, DDR (International conference on nonlinear oscillations, 1975).
- Смоэс, Дрейтлейн (Smoes M. L., Dreitlein J.)
 (1973)* Dissipative structures in chemical oscillations with concentrations-dependent frequency.—J. Chem. Phys. 59, N12, 6277–6285.

- Сперб (Sperb R. O.)
(1979)* On a mathematical model describing the aggregation of amebae.—Bull. Math. Biol. 41, 555–571.
- Стокс (Stokes A. N.)
(1976)* On two types of moving front in quasilinear diffusion.—Math. Biosci. 31, 307–315.
- Тайсон (Tyson J. J.)
(1976) The Belousov–Zhabotinskii reaction. Lecture Notes in Biomathematics (Ed. S. Levin).—Springer-Verlag, New York.
- Тайсон, Файф (Tyson J. J., Fife P. C.)
(1980)* Target patterns in a realistic model of the Belousov–Zhabotinskii reaction.—J. Chem. Phys. 73, 2224–2237.
- Такуэлл (Tuckwell H. C.)
(1979)* Solitons in a reaction–diffusion system.—Science 205, 493–495.
- Томпсон, д'Арси (Thompson D'Arcy W.)
(1917) On growth and form.—Cambridge University Press, Cambridge.
- Тонес (Thoenes D.)
(1974) «Spatial oscillations» in the Zhabotinskii reaction.—Nature (Phys. Sci.) 243, 18–20.
- Тьюринг (Turing A. M.)
(1952) The chemical basis for morphogenesis.—Phil. Trans. Roy. Soc. Lond. B 237, 37–72.
- Уинфри (Winfree A. T.)
(1972) Spiral waves of chemical activity.—Science 175, 634–636.
(1973) Scroll-shaped waves of chemical activity in three dimensions.—Science 181, 937–939.
(1974a) Rotating chemical reactions.—Sci. Amer. 230, 82–95.
(1974b) Rotating solutions to reaction-diffusion equations in simply-connected media.—SIAM Amer. Math. Soc. Proc. Vol. 8, 13–31.
(1974c) Two kinds of waves in an oscillating chemical solution.—Faraday Symp. 9, 38–46.
- Файф (Fife P. C.)
(1976) Pattern formation in reacting and diffusing systems.—J. Chem. Phys. 64, 554–564.
(1979)* Mathematical aspects of reacting and diffusing systems.—Lect. Notes in Biomath., Springer-Verlag, New York.
- Файф, Маклеод (Fife P. C., McLeod J. B.)
(1975) The approach of solutions of nonlinear diffusion equations to travelling wave solutions.—Bull. Amer. Math. Soc. 81, 1076–1078.
(1977) The approach of solutions of nonlinear diffusion equations to travelling wave solutions.—Arch. Rat. Mech. Anal. 65, 335–361.
- Физелл, Рубин (Fizell R. G., Rubin P. E.)
(1976)* Bounds on the populations in the Dreitlein–Smoes model of oscillatory kinetic systems.—Bull. Math. Biol. 38, 623–631.
- Филд, Кёрёс, Нойес (Field R. J., Körös E., Noyes R. M.)
(1972) Oscillations in chemical systems II. Thorough analysis of temporal oscillations in the bromate–cerium–malonic acid system.—J. Amer. Chem. Soc. 94, 8649–8664.
- Филд, Нойес (Field R. J., Noyes R. M.)
(1974) Oscillations in chemical systems IV. Limit cycle behaviour in a model of a real chemical reaction.—J. Chem. Phys. 160, 1877–1884.
- Филд, Трой (Field R. J., Troy W.)
(1979) The existence of solitary travelling wave solutions of a model of the Belousov–Zhabotinskii reaction.—SIAM J. Appl. Math. 37, 561–587.
- Фишер (Fischer R. A.)
(1937) The wave of advance of advantageous genes.—Ann. Eugenics 7, 355–369.

Фрейдлин М. И., Сивак С. А.

- (1979)* Small parameter method in multidimensional reaction-diffusion problem. Model of cAMP signals in *Dictyostelium discoideum*.—Stud. Biophys. 76, N 2, 129–136.

Хаделер, Роте (Hadelер K. P., Rothe F.)

- (1975) Travelling fronts in nonlinear diffusion equations.—J. Math. Biol. 2, 251–263.

Хакен Г.

- (1980)* Синергетика.—М.: Мир.

Хакен, Ольбрич (Haken H., Olbrich H.)

- (1978)* Analytical treatment of pattern formation in the Gierer–Meinhardt model of morphogenesis.—J. Math. Biol. 6, 317–331.

Хасимото (Hasimoto H.)

- (1974) Exact solution of a certain semi-linear system of partial differential equations related to a migrating predation problem.—Proc. Japan Acad. 50, 623–627.

Хастингс (Hastings A.)

- (1978)* Global stability in Lotka–Volterra systems with diffusion.—J. Math. Biol. 6, 163–168.

Хиерно, Эрнё (Hiernaux J., Erneux T.)

- (1979)* Chemical patterns in circular morphogenetic fields.—Bull. Math., Biol. 41, 461–468.

Хирата (Hirata H.)

- (1980)* A model of hierarchical ecosystems with migration.—Bull. Math. Biol. 42, N1, 119–130.

Ходжкин, Хаксли (Hodgkin A. L., Huxley A. F.)

- (1952) A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve.—J. Physiol. (London) 117, 500–544.

Хоппенстедт (Hoppensteadt F. C.)

- (1974) Mathematical theories of populations: demographies, genetics and epidemics. SIAM Regional Conference Ser. in Appl. Maths. (Conference at Univ. West Florida).

Хоуард, Копелл (Howard L. N., Kopell N.)

- (1977) Slowly varying waves and shock structures in reaction diffusion equations.—Stud. Appl. Math. LVI 2, 95–146.

Чоу, Там (Chow P. L., Tam W. C.)

- (1976)* Periodic and traveling wave solutions to Lotka–Volterra equations with diffusion.—Bull. Math. Biol. 38, 643–658.

Эбелинг В.

- (1979)* Образование структур при необратимых процессах.—М.: Мир.

Эванс (Evans G. T.)

- (1980)* Diffusive structure: counterexamples to any explanation?—J. Theor. Biol. 82, 313–315.

Эдельштайн (Edelstein B. B.)

- (1972)* The dynamics of cellular differentiation and associated pattern formation.—J. Theor. Biol. 37, 221–243.

Эрнё, Гершковиц-Кауфман (Erneux T., Herschkowitz-Kaufman M.)

- (1975)* Dissipative structures in two dimensions.—Biophys. Chem. 3, 345–354.

Эрнё, Хиерно, Николис (Erneux T., Hiernaux J., Nicolis G.)

- (1978)* Turing's theory in morphogenesis.—Bull. Math. Biol. 40, 771–789.

МЕХАНИЗМ ФОРМИРОВАНИЯ ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЙ СТРУКТУРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩЕЙ ОКРАСКУ ШКУР ЖИВОТНЫХ

6.1. Введение. Общие сведения и меланогенез

Общепризнано, что окраска животных генетически определена, но механизм этого явления неизвестен. Мы считаем, что должен существовать некий единый механизм, способный обеспечить бесконечное разнообразие структур. Конкретнее мы полагаем, что за образование предварительной структуры окраски шкур животных может отвечать система реакций с диффузией, проявляющая диффузионную неустойчивость.

С иллюстративной целью мы подробно рассматриваем один конкретный практический механизм реакции с ингибированием субстратом и показываем, что геометрия и размер соответствующей области интегумента¹⁾ в ходе развития эмбриона решающим образом определяют возникающие структуры. Для геометрически различных областей получены картины, обладающие ограниченной вариабельностью и имеющие непосредственное отношение к распределению окраски у пятнистых представителей семейства кошачьих, у зебр и других животных.

Основные обзоры по окраске животных — это книга Фокса и Веверса (1960), где обсуждаются различные типы окраски у животных; Сирла (1968) по сравнительной генетике окраски шкур у млекопитающих²⁾; Багнара и Хедли (1973), посвященная прежде всего изменению окраски у животных; в обзоре Макларена (1976) речь идет о химерах млекопитающих. Сирл (1968) высказал гипотезу, что окраска шкур у млекопитающих связана с механизмом реакций с диффузией.

У млекопитающих окраска вызвана главным образом присутствием гранул пигмента меланина в эпидерме и (или) шерсти. Гранулы находятся в специализированных пигментных клетках, называемых меланоцитами. У млекопитающих есть в основном только два вида меланина — эумеланин (черный или коричневый) и феомеланин (желтого или красновато-оранжевого цвета). Меланины — это полимеры большого молекулярного веса. Синтез меланина в организме — это сложный процесс, по поводу которого все еще нет единого мнения. Согласно теории Рейпера — Мэзона, изложенной у Николау (1968) (хотя она в настоящее время

¹⁾ Наружный покров, оболочка; по отношению к плоду — покровная ткань плода, плодная оболочка. — *Прим. перев.*

²⁾ См. на русском языке книгу «Физиологическая генетика» (1976)*. — *Прим. перев.*

мя несколько модифицирована), тирозин — предшественник меланина — окисляется в присутствии фермента тирозиназы до ДОФА. Дальнейшее окисление завершается полимеризацией до меланина.

Считается, что меланоциты позвоночных происходят из эмбриональных клеток нервного гребешка (ганглионарной пластинки), откуда последние в виде меланобластов мигрируют (диффузно) в дерму и превращаются в меланоциты, лежащие в базальном слое эпидермы. Меланоциты в эпидерме распределены неравномерно, и в настоящее время считают, что вариации окраски связаны с *активностью* меланоцитов. Исследования над мышами (Багнара и Хедли (1973)) показывают, что меланобласты мигрируют также и в непигментированные участки, но не претерпевают там дифференцировки. Эксперименты с трансплантатами указывают, что меланогенез, по-видимому, вызван или связан с наличием некоего субстрата. В модельном механизме, предложенном в разд. 6.2 и 6.3, мы фактически используем такую концепцию в форме некоторого (генетически контролируемого или переключаемого) отрицательного или положительного ингибитора, в результате воздействия которого рассматриваемая реакция приводит к формированию структур. Как меланоциты реагируют на эти структуры, не является предметом настоящей главы.

Несмотря на огромное разнообразие раскрасок эпидермиса у позвоночных, было проведено очень мало детальных экспериментальных исследований. Эксперименты того типа, который нам кажется полезным, а именно не с трансплантатами, а с внешними воздействиями, по-видимому, не проводились систематически. Эксперименты с трансплантатами производились Мейером (1967) на пестрых мышах и Минцом (1967, 1971) на мозаичных и аллофенных (химерных) мышах. Мейер (1967) предположил, что именно локальная способность меланобластов образовывать пигмент, а не их распределение определяет картину окраски; выводы этой главы в общем согласуются с его точкой зрения. Минц (1967) в серии экспериментов получил взрослых аллофенных мышей путем экспериментального агрегирования пар генотипически различных эмбрионов на стадии дробления. Макларен (1976) подробно обсуждает эту работу.

Имея в виду морфогенез, Бард и Лаудер (1974) рассмотрели одну из гипотетических моделей Тьюринга (1952)¹⁾ с обратной связью — модель, основанную на совокупностях индивидуальных клеток, взаимодействующих друг с другом предписанным образом, — по существу, типа дискретной диффузии. Они провели численное исследование для различных правильных прямоугольных и цилиндрических областей и указали некоторые общие свойства пространственных клеточных структур, которые могут быть получены таким образом. Они указали на зависимость окончательной картины от начальных условий для двумерной

¹⁾ См. примечание на с. 243. — *Прим. перев.*

области и пришли к выводу, что теория Тьюринга (1952) пригодна для моделирования структур, если точность геометрических характеристик не требуется (это как раз случай, рассмотренный ниже), и непригодна, если она существенна. Хотя для того класса практических механизмов реакций, который мы рассматривали, в общем случае окончательная картина зависела от начальных условий, но эта зависимость была почти непрерывной. Поэтому, на наш взгляд, теория реакций с диффузией для дискретного, например для двоичного, распределения может оказаться приемлемой. При этом общие характеристики (такие, как число и распределение пятен) часто получались одинаковыми для целого ряда различных начальных условий, по существу, случайных. Применительно к раскраске млекопитающих, которую мы имеем в виду, это, конечно, достоинство механизма. Как правило, качественная структура зависит прежде всего от геометрии и размера области.

Бард (1977) предположил, что за возникновение полос на шкуре у зебр отвечает единый механизм, пока еще неизвестный, и что видовые различия связаны с особенностями формирования предварительных структур, происходящего на различных стадиях эмбрионального развития. Анализ и результаты для предложенного ниже механизма подтверждают эту точку зрения и согласуются с некоторыми критериями, которым, согласно Барду (1977), должен удовлетворять любой порождающий механизм.

В последние годы было выполнено много работ по системам реакций с диффузией, как экспериментальных, так и математических, которые разрешили многие кажущиеся противоречия механизмов Тьюринга. Некоторые практически важные и успешные приложения теории систем реакций с диффузией, уравнения которых формально подобны моделям взаимодействующих популяций, описаны в гл. 5. В недавно опубликованных лекциях Файфа (1979) содержится обзор полученных в этой области наиболее важных математических результатов.

Одна из целей настоящей главы — показать, что теория систем реакций с диффузией может предсказывать устойчивые воспроизводимые картины окраски мехового покрова (которая по сути своей представляет двумерную поверхностную структуру), подобные тем, которые обнаруживаются в пятнах и полосах расцветки многих млекопитающих. Приведенные ниже результаты представляют собой первые попытки проверить, могут ли механизмы ингибирования в системах реакций с диффузией порождать предварительные структуры раскраски животных. Замечательное разнообразие структур, которые способны возникать в реалистичных и практичных системах реакций с диффузией, позволяет предположить, что эти системы способны порождать большинство наблюдаемых раскрасок позвоночных. Аналогичная точка зрения была высказана Финдлеем (1979), который много работал с зебрами и жирафами. Он считает, что «окончательная картина объясняется только второстепенными различиями в деталях», и убежден в существова-

нии «простого основного плана с бесконечным разнообразием его выражения».

С эволюционной точки зрения единый простой механизм, способный производить огромное разнообразие раскрасок шкур у млекопитающих, намного более эффективен, чем генетический механизм, который по необходимости должен быть весьма сложным.

В разд. 6.2 описан рассматриваемый механизм; в разд. 6.3 обсуждаются его потенциальные возможности образовывать структуры. В разд. 6.4 продемонстрирована важность геометрии и размеров для полученных пространственных структур. В разд. 6.5 мы связываем найденные структуры с конкретными животными. В разд. 6.6 описан метод оценки размера плода в период беременности и приведены основные данные для ряда животных. Технические детали изложены в приложениях.

6.2. Модель механизма ингибирования субстратом в системе реакций с диффузией

Механизм, который порождает предварительную структуру¹⁾, пока неизвестен. Мы рассмотрим здесь достаточно общую систему, обладающую некоторыми ключевыми свойствами, общими для многих практических механизмов реакций с ингибированием субстратом; мы полагаем, что гипотетический механизм, порождающий предварительную структуру, относится именно к этому типу.

Крайне высокая эффективность ферментов в качестве катализаторов часто позволяет свести многокомпонентную систему реакций к меньшему числу компонент с помощью того факта, что многие реакции с участием ферментов находятся фактически в состоянии равновесия. Это относится и к модельному механизму реакции с ингибированием субстратом, предложенной Зеелигом (1976), представляющему собой практический пример рассматриваемого здесь общего класса систем и демонстрирующему реалистическое сведение многокомпонентной системы к доступной для исследования двухкомпонентной. Мы рассмотрим механизм, который также сводится к двухкомпонентной системе; экспериментально он был исследован Томасом (1976). Мы покажем, что он достаточен, чтобы воспроизвести многие из наблюдаемых структурных картин раскраски животных. Мы обсуждаем лишь некоторые из большого числа пространственных структур, возможных в такой простой двухкомпонентной системе. Таким образом, мы высказываем гипотезу, что механизмы реакции с диффузией могут порождать практиче-

¹⁾ Под «предварительной структурой» (pre-pattern) автор понимает, по-видимому, пространственное распределение некоторого химического вещества (или веществ), проявляющееся затем (здесь уместно сравнение с процессом проявления фотографий) визуально в виде соответствующей окраски шкуры животного. — *Прим. перев.*

ски все наблюдаемые раскраски животных и что это возможный универсальный механизм образования предварительной структуры, определяющей окраску шкур животных.

В меланогенезе в качестве предшественника участвует тирозин, который превращается меланоцитами в меланин. Критическим в этом процессе является наличие фермента тирозиназы. Мы предлагаем в качестве основного этапа формирования предварительной структуры (почти наверняка предшествующего попаданию меланобластов на поверхность эпидермы) многокомпонентный механизм, который сводится к двухкомпонентной системе из S и A с ингибированием субстратом, где S — это субстрат с более высоким молекулярным весом, чем косубстрат A . Одну из компонент можно считать, например, тирозиназой или тирозином.

Пусть компоненты диффундируют¹⁾ на двумерной поверхности, на которой они также реагируют с заданной скоростью; в экспериментальном устройстве Томаса (1976) использована поверхность мембраны, на которой иммобилизован фермент-катализатор²⁾. Уравнения реакции с диффузией для каждой компоненты имеют вид

$$\left(\begin{array}{c} \text{скорость} \\ \text{изменения} \end{array} \right) = \left(\begin{array}{c} \text{поток компонент} \\ \text{к поверхности (F)} \end{array} \right) - \left(\begin{array}{c} \text{скорость} \\ \text{реакции (G)} \end{array} \right) + \left(\begin{array}{c} \text{диффузия на} \\ \text{поверхности} \end{array} \right).$$

Обозначив концентрации компонент теми же буквами S и A , получаем следующую систему уравнений:

$$\frac{\partial S}{\partial t} = F_S(S) - G_S(S, A) + D_S \nabla^2 S = U(S, A) + D_S \nabla^2 S, \quad (6.1)$$

$$\frac{\partial A}{\partial t} = F_A(A) - G_A(S, A) + D_A \nabla^2 A = V(S, A) + D_A \nabla^2 A,$$

где D_S и D_A — коэффициенты диффузии, $D_S \nabla^2 S$ и $D_A \nabla^2 A$ представляют собой диффузию, F_S и F_A — внешние потоки, а G_S и G_A — скорости потерь,

¹⁾ Стандартные поля диффузии более 1 мм в развивающихся системах пока не обнаружены; их существование априори не исключено. Найденные нами структуры не зависят от наличия диффузионного поля в том же смысле, как, например, в модели Льюиса и др. (1977).

²⁾ Об иммобилизованных, т.е. прикрепленных к естественной или искусственной мембране, ферментах см., например, книгу «Иммобилизованные ферменты» (1976)*. — Прим. перев.

вызванных реакций. Функции $U(S, A)$ и $V(S, A)$, определенные в (6.1), — суммарные скорости реакций. Тип реакции лучше всего виден из формы кривых $U(S, A) = 0$, $V(S, A) = 0$ в плоскости S, A ; это изоклины (нуль-линии) реакции. На рис. 6.1 представлены типичные изоклины реакции рассматриваемого типа. Ингибирование указывается S-образной формой изоклины $U(S, A) = 0$. Однородное стационарное состояние для этого механизма реакции достигается в точке пересечения изоклин, т.е. в точке Р на рис. 6.1, так как там обе скорости $U(S, A)$ и $V(S, A)$ равны нулю. Параметры реакции определяют, будет здесь одно или три стационарных состояния; последнее будет наблюдаться, если $V(S, A) = 0$ имеет вид, показанный на рис. 6.1 штриховой линией. Мы рассмотрим здесь случай единственного стационарного состояния.

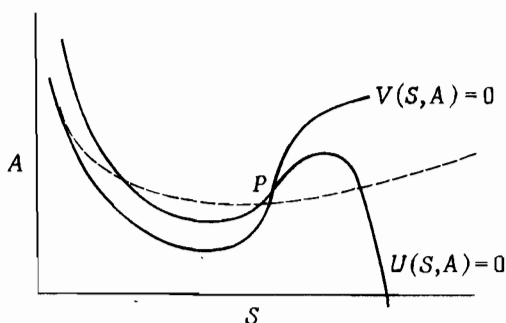


Рис. 6.1. Скорости реакций для двух компонент, S и A . Форма кривой $U(S, A) = 0$ типична для ингибирования субстратом. Стационарные состояния — это решения системы $U(S, A) = V(S, A) = 0$; их может быть одно или три.

Чтобы получить конкретные количественные результаты, иллюстрирующие предлагаемую нами теорию, примем следующий механизм реакции с диффузией с ингибированием субстратом (Томас (1976)):

$$\frac{\partial s}{\partial t} = g(s, a) + \nabla^2 s, \quad \frac{\partial a}{\partial t} = f(s, a) + \beta \nabla^2 a, \quad (6.2)$$

где s и a — безразмерные концентрации, $\beta = D_A/D_S$ отношение коэффициентов диффузии на поверхности, где происходит реакция, а g и f — безразмерные суммарные скорости реакции

$$g(s, a) = \gamma [s_0 - s - \rho F(s, a)],$$

$$f(s, a) = \gamma [\alpha (a_0 - a) - \rho F(s, a)], \quad (6.3)$$

$$F(s, a) = sa / (1 + s + Ks^2);$$

здесь ρ , α , γ и K — положительные постоянные. Потребление F для малых s соответствует закону Михаэлиса, но при больших s выражает

ингибирование, где K – параметр ингибирования. Экспериментальное устройство и подробный вывод уравнений (6.2) и (6.3) приведены в приложении 6.1.

Множитель γ входит в оба безразмерных выражения для скоростей реакции f и g поэтому может рассматриваться как параметр размера. Он может быть включен в масштаб длины и масштаб времени, для чего надо написать γt вместо t и $(1/\gamma) \nabla^2$ вместо ∇^2 . Но мы специально сохраняем его в (6.3), чтобы для данной геометрии с типичным размером l можно было получать большие или меньшие области, геометрически подобные исходной, просто меняя γ . Например, если $l = l_1$, когда $\gamma_1 = 1$, то при $\gamma = \gamma_2$ соответствующее $l = l_2 = l_1 \sqrt{\gamma_2}$.

Поскольку s представляет собой субстрат с высоким молекулярным весом по сравнению с a , отношение коэффициентов диффузии $\beta = D_A/D_S$ больше 1. Постоянная K в (6.3) – это параметр ингибирования, причем большее ингибирование соответствует большему K . Постоянные α , ρ , a_0 и s_0 относятся к экспериментальному устройству; см. приложение А6.1.

Для наших целей основными параметрами будут β , γ и коэффициент ингибирования K , причем форма изоклин реакций и положение и число однородных стационарных состояний – здесь положительных решений $(\tilde{s}, \tilde{a})$ системы уравнений $f(s, a) = g(s, a) = 0$ – зависят только от K .

6.3. Механизм формирования структуры и возможный регуляторный переключатель

Статья Вольперта (1969) о позиционной информации и структурах клеточной дифференцировки ярко осветила общую проблему формирования структур в биологии развития. Основной вопрос состоит в том, как происходит передача генетической информации, приводящая к определенным структурам, и именно это нас интересует в настоящей главе. Таким образом, мы ищем здесь механизм, который может дифференцированно реагировать на внешние раздражения так, что однородность сменяется неоднородностью. Оказывается, что механизм (6.2) и (6.3) может приводить к возникновению стационарных двумерных геометрических структур, если его параметры лежат в соответствующих диапазонах. Неоднородная структура – это конечный результат диффузионной неустойчивости однородного стационарного состояния. Математические подробности даны в приложении А6.2. Здесь мы укажем общие результаты применительно к формированию структур. Будем считать параметры α , ρ , K , a_0 и s_0 в $f(s, a)$ и $g(s, a)$ из (6.3) такими, что имеется только одно положительное однородное стационарное состояние $\tilde{s}$, $\tilde{a}$, определяемое уравнениями

$$g(s, a) = 0 \Rightarrow s_0 - \tilde{s} = \rho \tilde{a} \tilde{s} / (1 + \tilde{s} + K \tilde{s}^2), \quad (6.4)$$

$$f(s, a) = 0 \Rightarrow \alpha(a_0 - \tilde{a}) = \rho \tilde{a} \tilde{s} / (1 + \tilde{s} + K \tilde{s}^2).$$

Тогда изоклины реакции принадлежат к одному из трех общих типов, представленных на рис. 6.2. Для заданных α , ρ , a_0 и s_0 параметр ингибирования K определяет, какой из этих случаев (a , b или $\bar{a}$) имеет место.

Если ингибирование достаточно высокое, например $K = K_3$, то однородное стационарное состояние соответствует точке P на рис. 6.2, $\bar{a}$. Уменьшение K переводит стационарное состояние в область между максимумом M и минимумом N , как на рис. 6.2, b . Еще большее уменьшение K перемещает P в положение, указанное на рис. 6.2, a .

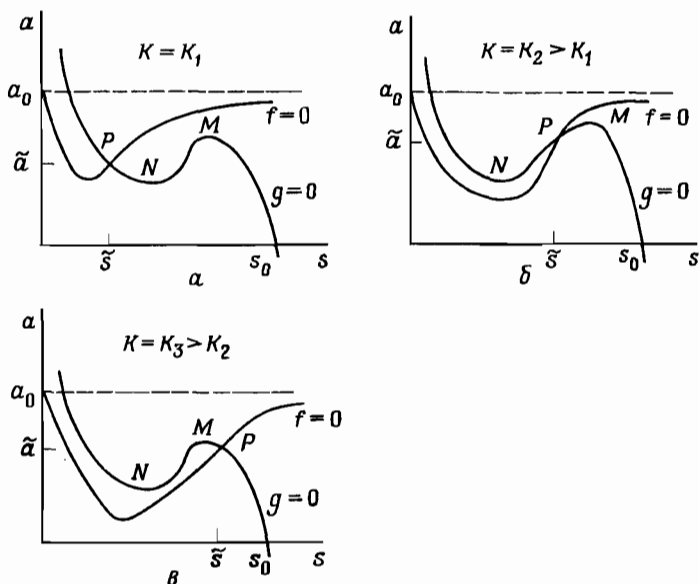


Рис. 6.2. Схема изоклин скоростей реакций $f(s, a) = 0$ и $g(s, a) = 0$ с f и g из уравнений (6.3). Стационарному состоянию соответствует точка $P(\tilde{s}, \tilde{a})$. В случаях a и $\bar{a}$ система устойчива, в случае b может наблюдаться диффузионная неустойчивость.

Если стационарное состояние $P(\tilde{s}, \tilde{a})$ соответствует рис. 6.2, a и $\bar{a}$, то оно всегда устойчиво относительно малых возмущений концентраций около $(\tilde{s}, \tilde{a})$. С другой стороны, если параметр ингибирования K такой, что однородное стационарное состояние P соответствует рис. 6.2, b , то система способна к колебательному поведению типа предельного цикла или, что более важно для нашей цели, оно может быть неустойчиво относительно пространственно неоднородных возмущений концентраций, близких к $\tilde{s}$, $\tilde{a}$, но не относительно пространственно однородных возмущений. Это диффузионная неустойчивость, которая может возникать только в пространственно неоднородной ситуации. Эта неустойчивость

перерастает в стационарные пространственные структуры конечной амплитуды, которые и составляют основной предмет этой главы.

Как показано в приложении А6.2, условие, необходимое для возникновения диффузионной неустойчивости, состоит в том, что $\beta = D_A/D_S$ — отношение коэффициентов диффузии веществ А и S — должно быть больше 1. Это условие выполняется для реагирующих веществ в нашей модели, так как коэффициент диффузии А считается намного большим, чем у вещества S, имеющего намного больший молекулярный вес. Физически диффузионная дестабилизация вызвана тем, что при введении пространственно неоднородного возмущения концентраций, например, путем естественных случайных изменений однородного стационарного состояния два реагента диффундируют с существенно различными скоростями, так что неоднородность концентраций стационарного состояния поддерживается. Окончательное неоднородное стационарное состояние, являющееся результатом диффузионной неустойчивости, зависит от деталей сочетания реакции и диффузии, выраженных параметрами механизма, и, что более важно, от размера и формы области реакции. Окончательная структура зависит также от начальных условий, но, что важно, качественно она нечувствительна к ним (см. приложение А6.2).

Пространственные структуры, получаемые с помощью этого механизма реакций, мы связываем в конце концов с рисунком шкур животных. В разд. 6.5 мы рассмотрим этот механизм с некоторыми подробными практическими примерами раскраски животных, а в разд. 6.4 приведем некоторые общие утверждения о влиянии размера и формы области.

В завершение настоящего раздела опишем кратко возможный механизм, управляющий запуском и (или) прекращением действия механизма формирования структуры.

Мы видели выше, что при непрерывном уменьшении коэффициента ингибирования K в системе (6.2), (6.3) стационарное состояние переходит из положения, соответствующего рис. 6.2, в, в положение, показанное на рис. 6.2, а. Ни в одном из этих случаев диффузионные эффекты не могут вызвать неустойчивости стационарного состояния относительно малых возмущений. Однако если возмущения достаточно велики и имеется диффузия, они могут вызвать уединенные концентрационные волны конечной амплитуды; такие волны обсуждаются в работах Керневеза и др. (1978) и Бриттона и Марри (1979). В таких ситуациях система может быть описана как способная к возбуждению. Возбудимый характер таких механизмов реакции с ингибированием субстратом может быть проиллюстрирован с помощью рис. 6.3 и кинетических уравнений в пространственно однородном случае. Если s и a зависят только от t , из (6.2) получаем

$$\frac{ds}{dt} = g(s, a), \quad \frac{da}{dt} = f(s, a) \quad (6.5)$$

с f и g из (6.3). Стационарное состояние соответствует точке $P(\tilde{s}, \tilde{a})$ с $\tilde{s}, \tilde{a}$ из (6.4). Предположим, что стационарное состояние испытало возмущение концентраций, которое сделало значения s и a соответствующими положению A на рис. 6.3, *а*. Тогда кинетические уравнения (6.5) описывают изменение концентраций во времени и возвращение их к стационарным значениям $\tilde{s}$ и $\tilde{a}$, т.е. в P . Концентрации в A находятся в области, где $f(s, a) < 0$ и $g(s, a) < 0$, откуда следует, что s и a будут изменяться в направлении B , так как $ds/dt|_A < 0$ и $da/dt|_A < 0$. Для каждого положения в плоскости (s, a) направление изменения концентраций

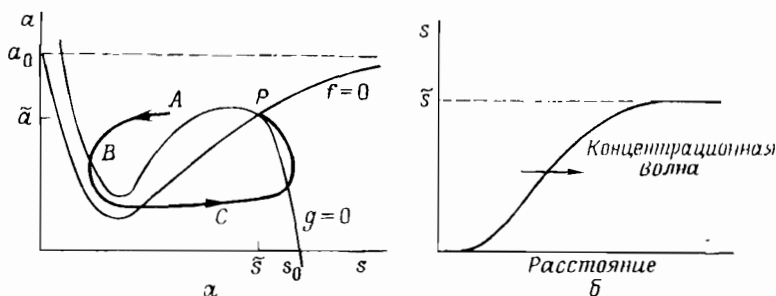


Рис. 6.3. *а*—типичные изоклины скоростей реакций для возбудимого стационарного состояния. Кривая $ABCP$ показывает изменения концентраций после первоначального возмущения, соответствующего точке A . *б*—типичная уединенная волна для механизма (6.2), (6.3) при значениях параметров $\alpha = 0.05$, $K = 1.0$, $\rho = 0.9$, $s_0 = 39$, $a_0 = 784$ (стационарное состояние $\tilde{s} = 22$, $\tilde{a} = 440$), $\gamma = 20$, $\beta = 1$, при которых скорость $c \approx 5.25$.

s и a определяется знаками f и g . Видно поэтому, что траектория системы (6.5) из A в P качественно подобна пути $ABCP$ на рис. 6.3, *а*.

Существенно здесь то, что если начальное отклонение концентраций от P достаточно велико (например, до A), то с ними происходят большие изменения, прежде чем они вернутся к своим стационарным значениям. Существует определенное пороговое возмущение, необходимое, чтобы механизм проявлял такое поведение. В этом смысле механизм представляет собой возбудимую, но тем не менее устойчивую систему.

Именно сочетание порогового поведения реакции с диффузией порождает распространяющиеся уединенные концентрационные волны. На рис. 6.3, *б* показана такая волна для механизма (6.2), (6.3) как результат численных исследований Керневеза и др. (1978). Бриттон и Марри (1979) показали, что такие волны, возбуждаемые в системах реакций с диффузией, существуют и движутся намного быстрее, чем это возможно при простых диффузионных процессах, так что они являются высокоэффективными потенциальными носителями информации в форме конечных изменений концентрации на малых расстояниях. Таким образом,

если на той или иной стадии эмбрионального развития генетический переключатель должен приводить в действие (путем увеличения или уменьшения ингибирования) наиболее эффективный механизм передачи биохимических сообщений на расстояния порядка сантиметров за времена порядка минут, то, конечно, для этой цели пригодны указанные выше механизмы возбуждения. Чисто диффузионный процесс потребовал бы времени порядка многих часов или даже дней.

Процесс формирования структуры может управляться двумя системами реакций с диффузией. Одна работает как химический переключатель в форме ингибитора, который, например, убывает и действует на вторую систему описанным выше образом. Это означает, что при высоком ингибировании пространственные структуры не возникают, но в диапазоне, где ингибирование приводит к стационарному состоянию соответствующего типа, возможны диффузионная неустойчивость и, следовательно, пространственное структурирование. При дальнейшем уменьшении ингибирования механизм формирования структуры попадает в область параметров, где диффузионная неустойчивость невозможна. Таким образом, формирование структуры происходит за *конечное* время.

Раскраска шкур у животных становится видимой только на довольно поздней стадии беременности. Это стало очевидно при исследовании автором довольно широкого набора плодов животных, включая, например, зебру, жирафа и тигра. Ни у одного из этих образцов не было видимой картины на эпидерме, за исключением пренатальной (предродовой) стадии, когда волосяной покров становится видимым и происходит меланогенез. Бэддард (1906) приводит описание 8-месячного плода жирафа (период беременности около 450 дней) и отмечает отсутствие характерной раскраски как его «наиболее поразительную черту». Никакой раскраски не было видно и на 3–4-месячных плодах, описанных Борманом (1938). Однако отсутствие видимых рисунков шкур у образцов плодов не является указанием на отсутствие или наличие предварительной структуры, которая нас здесь интересует.

Некоторые важные характеристики раскраски жирафа и зебры отметил Акерман (1976). Он обнаружил, что у плода жирафа сосудистая система кожи обладает высокой организацией относительно рисунка шкуры, так что поверхностные артериальные сосуды окружают каждое пятно. Холл-Мартин (1978) отметил, что когда рисунок шкуры появляется впервые (примерно на 100-й день беременности), эти артериальные контуры характерных пятен, ясно видимые вскоре после смерти, быстро исчезают. Однако у зебры, согласно Акерману, такой организованной поверхностной сосудистой системы не обнаружено. Учитывая бедность экспериментальных данных по картинам раскраски плодов вообще, время появления предварительной структуры волосяного покрова, по-видимому, во многих случаях можно только дедуктивно предполагать. Для зебры Бард (1977) предположил, на основании де-

тального изучения числа и распределения полос, что предварительная структура появляется между 3-й и 5-й неделями беременности (весь период около 360 дней).

6.4. Пространственные структуры и влияние геометрии и размеров

Изложенное ниже справедливо для всех механизмов реакций, для которых возможна диффузионная неустойчивость. Для ясности рассмотрим конкретный механизм реакции с диффузией (6.2), где в (6.3) параметры таковы, что однородное стационарное состояние отвечает точке $P(\bar{s}, \bar{a})$ на рис. 6.2, б. Это стационарное состояние считается устойчивым относительно малых однородных возмущений концентраций около $(\bar{s}, \bar{a})$, но, как обсуждается в приложении А6.2, может испытывать диффузионную неустойчивость под действием малых пространственно неоднородных возмущений, если отношение коэффициентов диффузии $\beta = D_A/D_S$ значительно больше 1. Критическое значение β_c , для которого система неустойчива при $\beta > \beta_c$, зависит от значений параметров и наиболее существенно от геометрии, в то время как возникающая структура зависит также от граничных условий и размеров. Наш механизм имеет несколько критических значений параметров. Для параметра ингибирования K их два. Например, K_c может быть значением, ниже которого P попадает в область, изображенную на рис. 6.2, б. Если $\beta > \beta_c$ и все другие параметры зафиксированы, за исключением K , то при уменьшении K однородное решение претерпевает бифуркацию при $K = K_c$. Теория ветвления позволяет нам исследовать математическое поведение решения вблизи точек бифуркации.

Непосредственной характеристикой размеров является параметр γ , который для заданной геометрии также имеет критическое для существования пространственных структур бифуркационное значение γ_c , когда все другие параметры зафиксированы. Это обсуждается ниже и в приложении А6.2. В разд. 6.5 мы увидим, что γ играет ключевую роль в определении характера возникающего рисунка. Линейный размер области, где происходит реакция с диффузией (в интересующем нас случае – интегумента плода или его частей: конечностей, хвоста, шеи и спины), пропорционален $\sqrt{\gamma}$.

Чтобы продемонстрировать некоторые важные моменты, рассмотрим две простые геометрические формы: (I) прямоугольную область $0 \leq x \leq a$, $0 \leq y \leq b$, где координаты x , y и постоянные a , b показаны на рис. 6.4, и (II) поверхность усеченного конуса с радиусами оснований r_0 при $z = 0$ и r_1 при $z = l$ (см. ниже).

Рассмотрим область на рис. 6.4 при отсутствии потока веществ через ее границу. Тогда концентрации $s(x, y, t)$ и $a(x, y, t)$ удовлетворяют уравнениям (6.2), (6.3) и граничным условиям, соответствующим нулевому

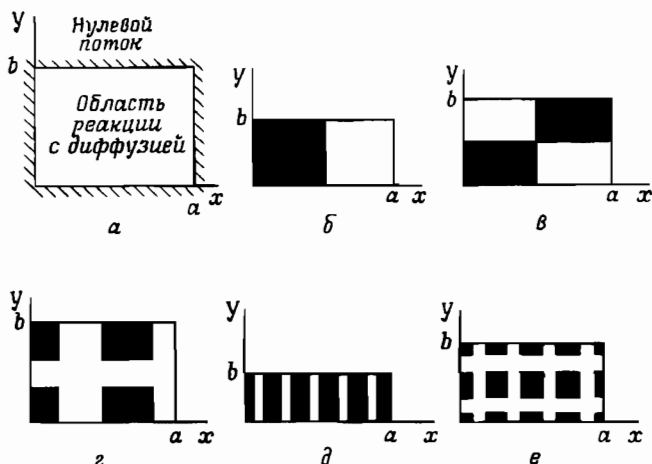


Рис. 6.4. Прямоугольная область реакции с диффузией (а), в которой схематично показаны простые (линейные) структуры, причем темные и светлые участки соответствуют концентрациям, большим или меньшим, чем в стационарном состоянии $\bar{s}$, согласно уравнению (6.8): б) $m = 0$, $n = 1$; в) $m = n = 1$; г) $m = 2$, $n = 3$; д) $m = 0$, $n = 10$; е) $m = 4$, $n = 8$.

поток

$$\frac{\partial s}{\partial x} = \frac{\partial a}{\partial x} = 0; \quad x = 0, \quad x = a \text{ для всех } 0 \leq y \leq b, \quad (6.6)$$

$$\frac{\partial s}{\partial y} = \frac{\partial a}{\partial y} = 0; \quad y = 0, \quad y = b \text{ для всех } 0 \leq x \leq a.$$

Случай периодических граничных условий рассматривается так же, только вместо (6.6) будем иметь

$$s|_{x=0} = s|_{x=a}, \quad \frac{\partial s}{\partial x} \Big|_{x=0} = \frac{\partial s}{\partial x} \Big|_{x=a}$$

при всех y и

$$s|_{y=0} = s|_{y=b}, \quad \frac{\partial s}{\partial y} \Big|_{y=0} = \frac{\partial s}{\partial y} \Big|_{y=b}$$

при всех x ; аналогично и для a . Периодические граничные условия ассоциируются с областями, отвечающими шеям, хвостам и конечностям, в то время как нулевые потоки больше относятся к телу с обычно непигментированным подбрюшием.

Для исследования устойчивости рассмотрим развитие во времени малых возмущений около стационарного состояния, обозначив их соответственно

$$u(x, y, t) = s(x, y, t) - \tilde{s}, \quad v(x, y, t) = a(x, y, t) - \tilde{a}. \quad (6.7)$$

Решения для u и v могут быть записаны в форме суммы членов (собственных функций) вида

$$e^{\lambda_{mn}t} \cos \frac{n\pi}{a} x \cos \frac{m\pi}{b} y, \quad (6.8)$$

каждый из которых удовлетворяет (6.6), где собственные значения λ_{mn} зависят от a , b и целых чисел m и n . Например, решение u имеет вид

$$u(x, y, t) = \sum_{m, n} U_{mn} e^{\lambda_{mn}t} \cos \frac{n\pi}{a} x \cos \frac{m\pi}{b} y, \quad (6.9)$$

где $\sum_{m, n}$ обозначает сумму по всем парам целых чисел $m, n \geq 0$, а

U_{mn} — постоянные. Подобное выражение можно записать и для v с V_{mn} вместо U_{mn} . Если $\lambda_{mn} > 0$ по крайней мере для одной пары целых чисел m, n , то с ростом времени t величина u экспоненциально возрастает; это означает, что стационарное состояние неустойчиво. Если $\lambda_{mn} < 0$ для всех m, n , то $u, v \rightarrow 0$, и тем самым стационарное состояние устойчиво.

Каждый член в (6.9) является модой, или собственной функцией, и представляет специфическую пространственную структуру на прямоугольнике (рис. 6.4), которая в зависимости от знака λ_{mn} усиливается или ослабляется во времени. Закрашивая участки с $u > 0$, т.е. с $s > \tilde{s}$ на рис. 6.4, мы можем проиллюстрировать собственные функции (6.8) для различных пар m, n .

Рассмотрим теперь развитие во времени решения (6.9) и последующих пространственных структур. На основании линейной теории, приводящей к (6.9), наибольшее $\lambda_{mn} > 0$ определяет, какая пространственная структура будет доминирующей. Рис. 6.4, б и д соответствуют $m = 0$, так что для них мода (6.8), по существу, одномерна. Если доминирующее λ_{mn} соответствует одному из этих случаев, то структура, развивающаяся во времени, будет в линейном приближении, по существу, одномерной, а это указывает на характер окончательной структуры, получающейся путем численного решения полной нелинейной системы (6.2), (6.3) при тех же граничных условиях (6.6), более или менее независимо от начальных условий. Впрочем, даже для квазиодномерных областей возможно получить структуры, не предсказываемые линейной теорией; мы обсуждаем это кратко в разд. 6.5.

Если доминирующая собственная функция является истинно двумерной, как на рис. 6.4, в, г и е, то полная нелинейная пространственная

структура, вообще говоря, не предсказывается линейным анализом: она зависит от начальных условий и вида нелинейностей в схеме реакции. Численно мы обнаружили, что малые случайные изменения в начальных условиях дают лишь качественно подобные пространственные структуры. Поскольку мы имеем в виду раскраску шкур, это согласуется с индивидуальной уникальностью деталей рисунков шкур животных. Отметим, что применение теории систем реакций с диффузией в работе Кауфман и др. (1978) к клоновым линиям крылового диска дрозофилы опирается на предположения о форме нелинейных структур, основанные на линейной теории.

Из сказанного ясно, что конечное стационарное распределение концентраций критически зависит от существования положительных собственных значений λ_{mn} (которые в свою очередь зависят от специфической системы реакций с диффузией) и от собственных функций, которые определяются граничными условиями, геометрией и размерами области. На основе линейной теории для геометрически простых областей могут быть найдены собственные функции и диапазон собственных значений λ_{mn} , имеющих положительные действительные части.

Для системы (6.2), (6.3) и прямоугольной области (рис. 6.4) мы показываем в приложении А6.3, что пара целых чисел m и n , которая приводит к неустойчивым собственным функциям, т.е. собственным значениям с положительной действительной частью λ_{mn} , должна удовлетворять неравенствам

$$\gamma(X - Y) < \pi^2 \left(\frac{n^2}{a^2} + \frac{m^2}{b^2} \right) < \gamma(X + Y), \quad (6.10)$$

где X и Y — функции параметров α , ρ , β , a_0 , s_0 и K :

$$X = -\frac{1}{2\beta} [\beta + M(\tilde{s}, \tilde{a}) + \alpha + N(\tilde{s}, \tilde{a})], \quad (6.11)$$

$$Y = \frac{1}{2\beta} \{ [\beta + M(\tilde{s}, \tilde{a}) - \alpha - N(\tilde{s}, \tilde{a})]^2 + 4M(\tilde{s}, \tilde{a})N(\tilde{s}, \tilde{a}) \}^{1/2}.$$

Здесь

$$M(\tilde{s}, \tilde{a}) = \frac{\beta \rho \tilde{a} (1 - K \tilde{s}^2)}{(1 + \tilde{s} + K \tilde{s}^2)^2}, \quad N(\tilde{s}, \tilde{a}) = \frac{\rho \tilde{s}}{1 + \tilde{s} + K \tilde{s}^2},$$

а $\tilde{s}$, $\tilde{a}$ — решение системы алгебраических уравнений (6.4). Заметим, что $\tilde{s}$, $\tilde{a}$ не зависят от параметра γ , который входит в неравенство (6.10) лишь в качестве множителя. Если вместо (6.6) используются периодические граничные условия, в (6.10) нужно только заменить γ на $\gamma/4$.

Например, если мы возьмем один из наборов параметров, указанных ниже, а именно $\alpha = 1.5$, $\rho = 13$, $s_0 = 102$, $a_0 = 77$, $K = 0.1$, то из

(6.4) можно найти стационарное состояние $\tilde{s} = 8$, $\tilde{a} = 14$. Система (6.2), (6.3) диффузионно неустойчива для $\beta \geq 5$ ($\beta_c = 4.6$). При $\beta = 5$ неустойчивым модам соответствуют пары целых чисел, удовлетворяющие, согласно (6.10), неравенствам

$$0.036\gamma < \frac{n^2}{a^2} + \frac{m^2}{b^2} < 0.115\gamma. \quad (6.12)$$

Отсюда можно понять взаимоотношения масштабного параметра, размеров и формы области.

Предположим, что мы возьмем $\gamma = 1$ и прямоугольную область на рис. 6.4, а с $a = 3$ и $b = 1$. Тогда неустойчивые собственные функции из (6.8) имеют, согласно (6.12), значения m и n , удовлетворяющие неравенствам $0.036 < n^2/9 + m^2 < 0.115$. Таким образом, единственной неустойчивой моде соответствуют значения $m = 0$, $n = 1$, что иллюстрирует рис. 6.4, б. Таким же будет и конечное стационарное состояние, полученное из полной нелинейной системы. Если теперь увеличить размер области в 2 раза, то a и b удваиваются, а γ возрастает до $\gamma = 2^2 = 4$, так что неустойчивой моде теперь соответствуют, согласно (6.12), $m = 0$, $n = 2$. Итак, видно, что для данной формы области значения m , n можно менять, изменяя γ .

Если мы теперь выберем $\gamma = 10$, то из (6.12) получим $0.36 < n^2/9 + m^2 < 1.15$, что допускает несколько конфигураций мод, а именно: (I) $m = 1$, $n = 0$; (II) $m = 0$, $n = 2$ или $n = 3$. Они дают соответствующие собственные значения $\lambda_{mn} > 0$, наибольшее из которых определяет доминирующее решение, которое ответвляется от однородного стационарного состояния и в этой квазиодномерной ситуации развивается в сходную модальную конфигурацию даже в нелинейном случае. Это было показано Мимурой и Марри для математически сходной ситуации в модели хищник-жертва (1979) и для механизма ингибирования субстратом (1978), разработанного Зеелигом (1976).

С ростом γ число неустойчивых собственных функций возрастает, как и число истинно двумерных мод среди них. Не удивительно, что по мере того, как нелинейные эффекты становятся все более важными, взаимодействие между растущими модами уже больше не определяется линейными решениями, и конечная конфигурация на данной стадии развития математики непредсказуема по линейным ответвляющимся решениям.

Из (6.12) и в общем случае из (6.10) видно, что если один из размеров, например b , существенно мал, то все $m \geq 1$ исключаются из диапазона неустойчивых мод. Тогда задача превращается в одномерную задачу на собственные значения с $m = 0$ и с n^2/a^2 , удовлетворяющим (6.10). В этом случае получающийся рисунок как в линейном, так и в нелинейном случае представляет собой ряд поперечных полос, типичный вид которых показан на рис. 6.4, д. С ростом b для фиксированного a возможность появления истинно двумерных картин возрастает.

Рассмотрим теперь усеченный конус¹⁾, показанный на рис. 6.5, на поверхности которого происходят реакции с диффузией. Через радиальную, азимутальную и аксиальную координаты r , θ и z собственные функции, эквивалентные (6.8), выражаются, согласно приложению А6.3, формулой

$$e^{\lambda_{mnt}} \cos n\theta \cos \frac{m\pi}{l} z, \quad (6.13)$$

где теперь целые числа m , n для неустойчивых мод удовлетворяют вместо (6.10) неравенствам

$$\gamma[X - Y] < \frac{n^2}{r^2} + \frac{m^2\pi^2}{l^2} < \gamma[X + Y], \quad (6.14)$$

а X , Y приведены в (6.11). Здесь локальный радиус r поверхности усеченного конуса служит просто параметром, однако он решающим образом определяет полученную поверхностную структуру.

Если по всей длине конуса r настолько мало, что n^2/r^2 при $n \geq 1$ слишком велико, чтобы попасть в диапазон неустойчивости (6.14), то для неустойчивых собственных функций обязательно $n = 0$, а m удовлетворяет (6.14). Тогда из (6.13) видно, что это просто одномерный случай,

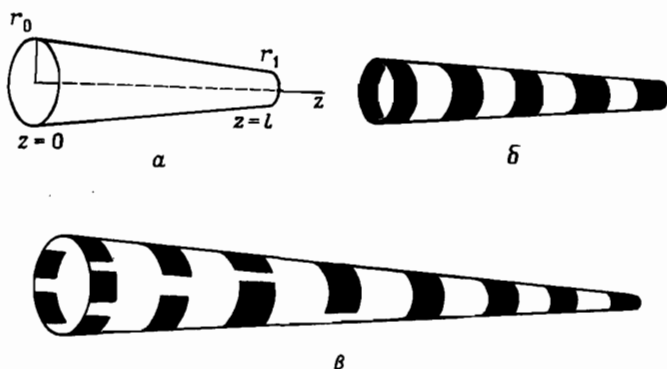


Рис. 6.5. Область реакции с диффузией в виде конической поверхности: а—геометрические данные; б— $r_0 < r < r_1$, r_1 мало; в— r_1 мало, а r_0 достаточно велико для возникновения двумерных эффектов вблизи $z = 0$.

¹⁾ Требуется, чтобы конус был мало сужающимся; тогда в лапласиане r можно считать параметром (точнее, $r_0 - r_1 \ll l$).—Прим. ред.

иллюстрируемый рис. 6.5, б, который сравним с плоским случаем, представленным на рис. 6.4, д.

Предположим теперь, что r_0 недостаточно мало, чтобы $1/r_0^2$ лежало вне диапазона (6.14), зато настолько мала величина $1/r_1^2$. Тогда вблизи $z = 0$ неравенства (6.14) могут дать модальные пары m, n с $m \geq 1$ и $n \geq 1$, в то время как вблизи $z = l$ будет $n = 0, m \geq 1$. Таким образом, здесь может образоваться плавный переход от определенной двумерной структуры вблизи толстого конца к квазиодномерной полосатости у тонкого конца, как показано на рис. 6.5, в. Для полной нелинейной системы регулярные полосы вблизи тонкого конца $z = l$ определяются линейной теорией. Мы используем эти результаты в разд. 6.5.

Рассмотрим, наконец, зависимость времени образования таких пространственных структур от размеров области. В системе (6.2), (6.3) масштабный параметр γ входит только как множитель при скоростях реакций в оба уравнения для s и a . Поэтому если мы заменим время γt на t , а все длины $L\sqrt{\gamma}$ на L , т.е. $(1/\gamma)\nabla^2$ на ∇^2 , то полученная система будет в точности совпадать с исходной при $\gamma = 1$. Таким образом, если для некоторой области время формирования структуры имеет порядок T , то для подобной области в 10 раз больших размеров (т.е. $\sqrt{\gamma} = 10$) анализируемая система будет той же за исключением того, что время формирования этой структуры будет иметь порядок $100T$ (т.е. γT).

Рассмотрим теперь влияние такого увеличения времени на индексы m, n собственных функций, например, в (6.10), являющихся неустойчивыми из-за положительности соответствующих λ_{mn} . Если область велика, то для фиксированного γ значения a и b велики (или a и b фиксированы, а γ велико). Значит, по крайней мере одно из m и n , удовлетворяющих (6.10), должно быть велико, а это в свою очередь означает большое число компонент у пространственной структуры. Такие структуры требуют намного больше времени для своего развития, чем те, которые соответствуют парам меньших целых чисел. Однако на формирование структуры отведено, по-видимому, лишь конечное время. Например, в разд. 6.3 время, имеющееся для порождения пространственной структуры, — это время, за которое стационарное состояние P проходит через область возможной диффузионной неустойчивости при уменьшении параметра ингибирования K от высокого до низкого значения. Таким образом, это время может оказаться недостаточным для развития окончательной картины, результатом чего будет квазиоднородность. Альтернативное, но в действительности мало отличающееся объяснение состоит в том, что структура появляется из-за влияния границы или общей протяженности в случае периодических граничных условий (это влияние определяет собственные функции). В очень больших областях граница далека от большей части области, в которой происходят реакции с диффузией, так что эта граница оказывает слишком слабое влияние, чтобы породить структуру за имеющееся в наличии время.

Итак, если область слишком мала (a и b на рис. 6.4 слишком малы), то образование пространственных структур невозможно, а если область

слишком велика, то имеющегося времени не достаточно для развития структуры. Для любой из этих крайностей окончательная картина в основном однородна. Хотя на данной стадии это еще очень гипотетично, но если механизм реакций с диффузией ответствен за образование исходной картины в раскраске животных, то он может быть, по-видимому, использован для оценки промежутка времени, необходимого для установления этой картины. Он также дает разумное объяснение однородности окраски очень больших животных с длительным периодом вынашивания и большинства очень мелких животных с коротким периодом вынашивания.

В следующем разделе мы рассмотрим некоторые практические приложения теории к конкретным геометрическим формам и свяжем эти результаты с разными четко раскрашенными животными.

6.5. Применение механизма формирования структуры к конкретным животным и геометрическим формам

В этом разделе мы представим ряд численных результатов и сопоставим их с некоторыми общими характеристиками раскраски животных. Все результаты были получены с помощью метода конечных элементов, примененного к системе (6.2), (6.3) с нулевым потоком концентраций s и a через границу, т.е. граничными условиями (6.6). В качестве начальных условий использовались случайные возмущения относительно однородного стационарного состояния $\tilde{s}$, $\tilde{a}$. Вычисления прекращались, когда неоднородная пространственная структура на последовательных шагах по времени удовлетворяла предписанному условию сходимости: 10^{-3} или меньше. На рисунках ретушированы области, где $s > \tilde{s}$, если нет других указаний. Используемая вычислительная программа была первоначально разработана Керневезом и др. (1979) для системы (6.2), (6.3): они получили регулярные пространственные структуры для эллиптических областей и обсудили другие аспекты этого механизма реакций с диффузией.

Система имеет параметры α , ρ , K , s_0 и a_0 , определяющие стационарное состояние $\tilde{s}$, $\tilde{a}$, и параметры γ и β , связанные с линейными модами диффузионной неустойчивости, обсуждавшимися в разд. 6.4. Пространственные структуры порождаются в широком диапазоне значений параметров. С целью иллюстрации выберем два набора параметров α , ρ , K , s_0 , a_0 и β и будем менять *только* масштабный коэффициент γ . Подобные области различного размера легко сравнивать, просто варьируя параметр γ , поскольку размер области пропорционален $\sqrt{\gamma}$. Таким образом, это не просто специальный подбор нескольких комбинаций параметров, дающий разнообразные картины. Даже при указанном ограничении, накладываемом на параметры и начальные условия, богатство возможных картин для такого механизма реакций с диффузией поразительно.

Рассмотрим сначала типичную раскраску, обнаруживаемую на хвостах и лапах животных, которые мы представим в виде усеченных конусов (рис. 6.5, *а*). Для удобства визуального и численного сравнения заменим поверхность конуса на удлиненную трапецию (рис. 6.6). Если хвост достаточно тонкий, то значение b мало, и получается по существу одномерная ситуация, в которой диффузионная неустойчивость порождает просто поперечные полосы по всей длине хвоста, как предсказывает линейная теория, причем их число пропорционально длине. На рис. 6.6, *а* представлен типичный пример; здесь $\gamma = 9$. С ростом γ , т.е. увеличением области, более ощутимо чувствуется влияние двумерности — см. рис. 6.6, *б*. На рис. 6.6, *в* с $\gamma = 25$ выбран еще больший линейный размер, чтобы проиллюстрировать период от пятен (т.е. явно двумерной картины) к полосам по мере того, как область становится уже.

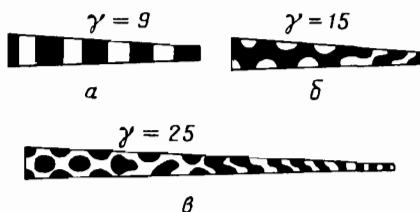


Рис. 6.6. Результаты численного решения уравнений (6.2), (6.3) при $\alpha = 1.5$, $K = 0.1$, $\rho = 18.5$, $s_0 = 92$, $a_0 = 64$ (стационарное состояние $\tilde{s} = 10$, $\tilde{a} = 9$); отношение коэффициентов диффузии $\beta = 10$.

а — коэффициент размера $\gamma = 9$, темные участки при $s > \tilde{s}$.

б — коэффициент размера $\gamma = 15$, темные участки при $s > \tilde{s}$.

в — коэффициент размера $\gamma = 25$, темные участки при $s < \tilde{s}$.

Общая ситуация теперь ясна. Если продолжать увеличивать размер, сохраняя геометрию рис. 6.6, *в*, то пятна будут располагаться все дальше по хвосту, в то время как для уменьшения γ справедливо обратное. Если коэффициент размера γ достаточно мал, то можно получить только однородное неструктурированное состояние.

Полосатая раскраска хвоста встречается довольно часто. На фото 6.1 изображена генетта, а на рис. 6.6, *а* — картина, соответствующая нашему механизму. Число полос в пределах любого вида варьирует; у генетты, например, автор видел от 6 до 13 черных полос. Изложенная здесь теория сразу предсказывает, что их число линейно связано с длиной хвоста в период возникновения предварительной структуры. Это не обязательно означает, что если длина хвоста у взрослых особей различается, то различно и число полос, — критической является длина хвоста во время формирования исходной структуры. При этом предполагается, что генетический переключатель инициирует формирование структуры в определенный период эмбрионального развития. Конечно, возможны локальные колебания точного времени начала этого процесса и значе-



Фото 6.1. Генетта (*Genetta genetta*). Воспроизведено с любезного разрешения д-ра Ганса Круука.

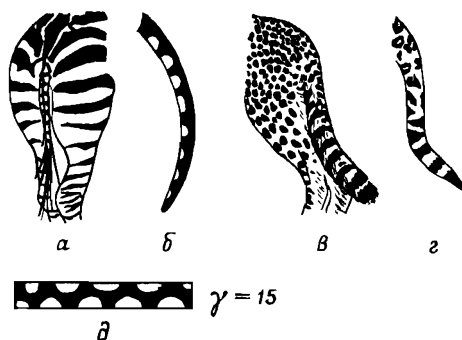


Рис. 6.7. Различные раскраски хвоста:

- а – зебра (*Equus burchelli chapmani*) по Уиллоуби (1974);
- б – новорожденный самец генетты (*Genetta genetta*); Музей естественной истории, Лондон (66-6165); длина хвоста 11 см;
- в – гепард (*Acinonux jubatis*); см. также фото 6.1;
- г – ягуар (*Panthera onca*);
- д – вычисленная раскраска для прямоугольной области (развертки цилиндра) при значениях параметров, как на рис. 6.6.

ний различных параметров. Однако можно ожидать, что время переключения и значения параметров (а потому и число полос) наследуются. На основании обширного исследования экстерьера жирафа, в частности раскраски шеи, Дагг (1968) пришел к выводу, что цвет, площадь и форма пятен наследуются (см. также Дагг, Фостер (1975)). Предлагаемая здесь теория согласуется с этим выводом.

Свяжем теперь наши результаты с конкретными животными при условии, конечно, что механизм реакции с диффузией изученного нами типа может быть ответствен за наблюдаемую у них картину распределения меланина. Интересная картина раскраски хвоста зебры Чепмена



Фото 6.2. Гепард (*Acinonyx jubatis*).

(рис. 6.7, а) по Уиллоуби (1974) поразительно похожа на рис. 6.6; б и 6.7, д. Она также показывает, как хвост является продолжением темной спинной полосы; см. также рис. 6.10 ниже, относящийся к раскраске спины. На рис. 6.7, б изображен хвост генетты после рождения; его следует сравнить с рис. 6.6, б и 6.7, д, представив себе их свернутыми в цилиндр. Рис. 6.7, в и г сделаны с фотографий гепарда и ягуара и показывают, особенно в первом случае, как уменьшение диаметра приводит к превращению пятен в полосы; см. также фото 6.2 (гепард).

Для исследования рисунка туловища животных было бы полезно знать время появления предварительной структуры, чтобы при выборе

геометрии области можно было исходить из формы эмбриона.

Это время, как правило, неизвестно. Для жирафа Холл-Мартин (1978) отмечал, что такая структура появляется, по-видимому, примерно на сотый день беременности. К этому времени плод имеет форму, отчетливо подобную взрослым особям; на самом деле он приобретает ее намного раньше, как видно на фото 6.3 (35–45-дневный эмбрион жирафа). У зебры отчетливая форма тела появляется только на 5-й неделе. Некоторые аспекты раскраски зебры ниже мы обсудим подробнее.

Представляет интерес рассмотреть простую форму поверхности (рис. 6.8), чтобы показать влияние размеров на получаемые структуры.

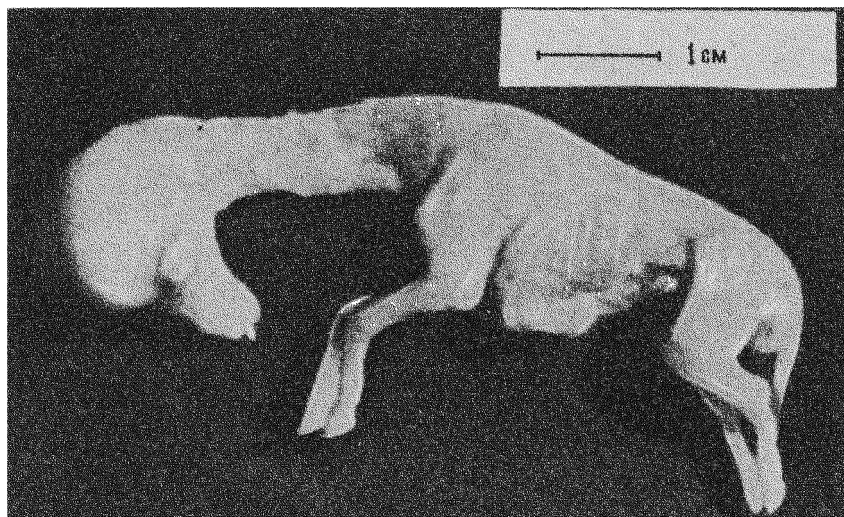


Фото 6.3. Жирафа (*Giraffa camelopardalis*); 35–45-дневный эмбрион (продолжительность беременности 457 дней). (Зоопарк Уипснейд, Лондон.)

При этом не предполагается, что это типичная форма покровной ткани в период формирования предварительной структуры; такая форма принята только для иллюстрации. От линейной теории здесь мало практической пользы, за исключением случаев, когда размеры области малы и достаточно грубого сравнения с прямоугольной областью на рис. 6.4.

Для достаточно малых γ не получается никакой структуры (рис. 6.8, а). С увеличением размера (γ) последовательность картин быстро отклоняется от предсказаний линейной теории, основанных на рис. 6.4, за исключением рис. 6.4, б. Время, необходимое для установления таких структур, возрастает с увеличением γ , что соответствует разд. 6.4.

Рассмотрим поверхность эпидермы эмбриона как плоскую область с «длиной», превышающей «ширину». Картина, представленная на

рис. 6.8, б, встречается в природе, как показывает схематическое изображение козла Вале на рис. 6.9 по Херану (1976).

На рис. 6.8 видно, что с увеличением размера области большая часть поверхности становится все более пятнистой, но тонкие конечности, например ноги и хвосты, остаются полосатыми. Это, по-видимому, общая черта многих пятнистых животных. Фото 6.1 генетты служит иллюстрацией этого явления. Другая черта генетты также согласуется с описываемой здесь теорией. Покровная ткань коротких задних ног на стадии эмбриона в тот период, когда, по нашим предположениям, происходит появление предварительной структуры, может быть представлена в виде

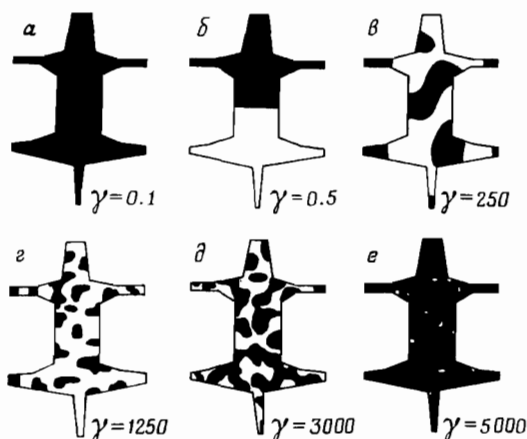


Рис. 6.8. Влияние размеров поверхности тела на структуру, образуемую механизмом реакции с диффузией (6.2), (6.3) для $\alpha = 1.5$, $K = 0.125$, $\rho = 13$, $s_0 = 103$, $a_0 = 77$ (стационарное состояние $\hat{s} = 23$, $\hat{a} = 24$) и $\beta = 7$. Размер области пропорционален $\sqrt{\gamma}$. В темных участках $s \geq \hat{s}$.

прямоугольной области; сравните наполовину черную, наполовину белую структуру, предсказываемую рис. 6.4, б, с фото 6.1. Для жирафа мы ожидаем, что этот период соответствует более развитому эмбриону (фото 6.3), поэтому пятнами покрыта вся шкура, включая хвост и ноги.

Рассмотрим теперь зебру. Бард (1977) предположил, что регулярная структура, состоящая из полос с интервалом 0.5 мм и появляющаяся в определенный момент эмбрионального развития, приводит к наблюдаемому числу полос у взрослых животных. Мы видели выше, что механизм реакций с диффузией может вызвать последовательность параллельных полос. Некоторые из них становятся отчетливыми полосами на задней части тела в результате дифференцированного роста плода. Возникновение традиционной спинной полосы с главными полосами, выходящими из нее под прямым углом, менее очевидно. Однако рис. 6.10 показывает, как это может быть достигнуто переходом структуры,

изображенной на рис. 6.10, *а*, в структуру рис. 6.10, *б* в результате простого роста эмбриона. На рис. 6.10, *в* представлена типичная раскраска спины тигра с похожим типом полосатости. Дополнительным доводом в пользу этого предположения служит рис. 6.7, *а*, где раскраска хвоста зебры подобна рис. 6.10, *а*, но с малыми радиальными размерами по сравнению с телом животного. Спинная полоса на рис. 6.7, *а* четко переходит на хвост и является просто элементом более ранней структуры раскраски спины.

Рассмотрим теперь картину лопаточных полос в местах сочленения передних ног зебры с корпусом; типичный пример показан на фото 6.4,

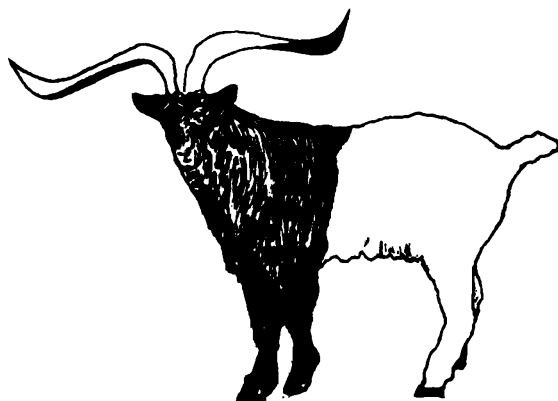


Рис. 6.9. Простая меланиновая раскраска козла Вале по Херану (1976).

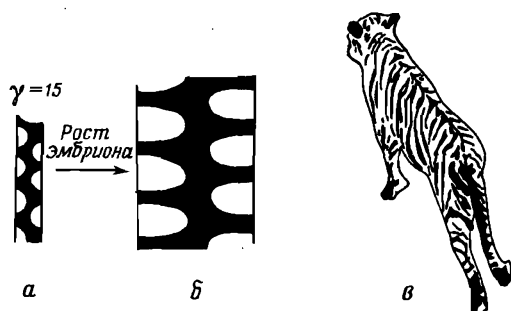


Рис. 6.10. Возможное образование раскраски спины у зебры и тигра:
а – вычисленная картина, соответствующая механизму реакций с диффузией (6.2), (6.3) при значениях параметров, приведенных на рис. 6.6;
б – влияние латерального роста на картину;
в – типичная полосатая раскраска тигра (*Felis tigris*).

а два других – на рис. 6.11,а. Это тот тип структуры, которого следовало ожидать математически, рассматривая две области реакций с диффузией, примыкающие приблизительно под прямым углом друг к другу, в каждой из которых имеются параллельные полосы. Ноги во время формирования предварительной структуры таковы, что возникают только полосы (рис. 6.5,д и 6.6,а), тогда как спина, размеры которой



Фото 6.4. Лопаточные полосы на передней ноге горной зебры (*Equus zebra zebra*).



Рис. 6.11. Типичные примеры лопаточных полос на передней ноге зебры (по Брайану Петерсону (1972)) и ожидаемая математически структура (б) пересечения полосатых областей для механизма (6.2), (6.3).

больше, содержит структуру типа рис. 6.10,а и б. Рис. 6.11,б представляет собой то, чего можно ожидать от системы (6.2), (6.3) для данной геометрии.

Обсуждавшиеся здесь случаи — это только несколько примеров структурных возможностей всего лишь одного механизма реакций с диффузией с ингибированием субстратом типа (6.2), и они, конечно, не исчерпывают возможных структур для геометрических форм, представляющих интерес. Однако они демонстрируют некоторые общие черты структур, характерные для таких систем и часто встречающиеся у многих животных, у которых есть рисунок шкуры.

6.6. Оценки времени формирования предварительных структур

Размер взрослого или новорожденного животного на первый взгляд имеет мало отношения к наличию у него рисунка шкуры. У слонов и носорогов, например, распределение меланина совершенно однородно, как и у большинства землероек, кротов и мышей. С другой стороны, например, жираф и бурундук имеют четкий рисунок шкуры.

Раскраска жирафа в виде розеток видна на 100-й день периода беременности, так как их очертания выделены расположением кровеносных сосудов (Холл-Мартин (1978) и Акерман (1976)). Фото 6.3 показывает, что на 45-й день беременности эмбрион хорошо развит (в смысле проявления взрослых форм) и имеет длину от головы до крестца около 6.5 см. Мы полагаем, что механизм реакции с диффузией формирует предварительную структуру в более раннем периоде. Имея точные данные о размерах покровной ткани плода в период формирования предварительной структуры для какого-либо вида животных и зная размер плода как функцию его возраста, мы могли бы сделать грубые оценки времени формирования предварительной структуры. Для некоторых видов животных были опубликованы данные, на основании которых мы можем оценить это время в предположении простого линейного закона роста. Имеются доводы в пользу такого предположения. Скиннер и Холл-Мартин (1975) показали, что это наверняка так для большей части периода беременности у жирафа. Хаггет и Уиддас (1951) показали это для овцы.

Для зебры Бард (1977) предложил период от 21-го до 35-го дня беременности в качестве времени формирования предварительной структуры. Длина эмбриона от головы до крестца составляет приблизительно 1 см на 21-й день и 3 см на 35-й день. На фото 6.5 изображен 50–60-дневный эмбрион, длину которого нетрудно определить. Эти значения совместимы с линейным законом роста. Если бы механизм формирования структуры работал раньше 20-го дня, то для первого типа диффузионной структуры в виде полос (см., например, рис. 6.4, 6.6 и 6.8) размер эмбриона был бы достаточно мал для достижения однородности (рис. 6.8,а). Таким образом, если длина эмбриона при включении

механизма меньше 1 см, скажем не превышает 0.7 см, то взрослое животное будет, по-видимому, однородным по окраске. Это позволяет делать очень грубые оценки верхней границы времени формирования предварительной структуры для мелких однородно окрашенных животных.

Чтобы получить оценку сверху для времени достижения заданной длины, начнем с предложенного Хаггетом и Уиддасом (1951) выражения для массы плода

$$W^{1/3} = A_0(t - B_0 t_g), \quad (6.15)$$

где t — время в днях, t_g — продолжительность беременности, A_0 — скорость роста и B_0 (< 1) — коэффициент, связанный с периодом беременности:

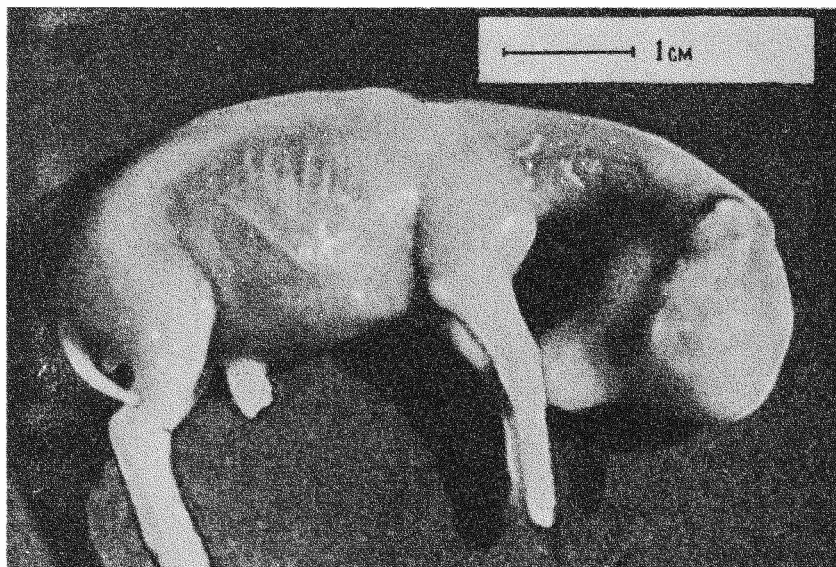


Фото 6.5. Зебра (*Equus zebra zebra*); 50–60-дневный эмбрион (продолжительность беременности 360 дней). (Зоопарк Уипснейд, Лондон.)

$B_0 = 0.4$ для $0 < t_g \leq 50$ дней, $B_0 = 0.3$ для $50 < t_g \leq 100$ дней, $B_0 = 0.2$ для $100 < t_g \leq 400$ дней и $B_0 = 0.1$ для $t_g > 400$ дней. Формула (6.15) справедлива только при $t > B_0 t_g$; соотношения, пригодного для времен, более близких к началу беременности, не существует. Свяжем теперь длину L плода с $W^{1/3}$ формулой

$$L = kW^{1/3} = kA_0(t - B_0 t_g), \quad (6.16)$$

где k — постоянная, которая может быть определена из длины новорожденного животного. Поскольку она, вообще говоря, неизвестна, нам

пришлось брать для k приближенные значения, также основанные на периоде беременности. По нескольким найденным нами случаям мы приняли

$$k \approx \begin{cases} 3 & \text{для } t_g \leq 300 \text{ дней,} \\ 2.5 & \text{для } t_g > 300 \text{ дней.} \end{cases} \quad (6.17)$$

Таким образом, зная вес новорожденного животного, из (6.15) получаем A_0 , B_0 , а затем (6.16), (6.17) позволяют найти L (см) для любого момента времени $t > B_0 t_g$.

Формула (6.16) дает, конечно, только грубые количественные оценки.

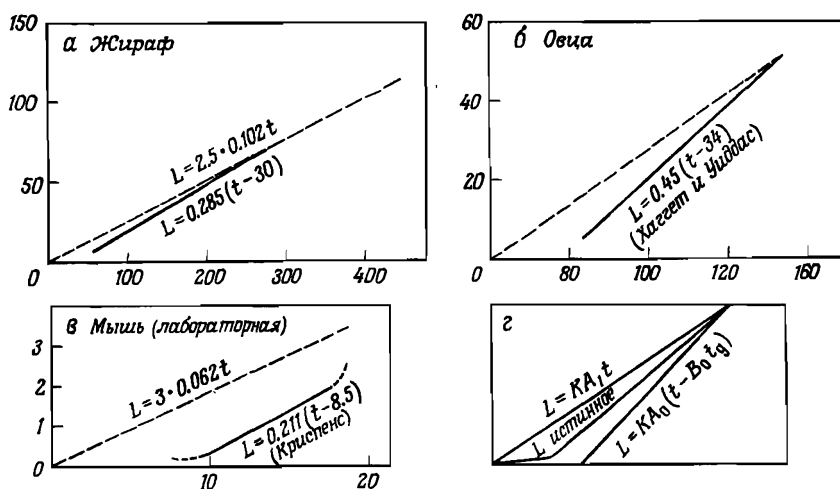


Рис. 6.12. Изменение длины плода L (в см) во времени (в днях) в течение периода беременности: а, б и в — данные, сравниваемые с простой линейной формой, соответствующей уравнению (6.19); г — линии, дающие оценки сверху и снизу для L с использованием линейной формы (6.19) и модифицированной по Хаггету и Уиддасу (1951) формы, соответствующей уравнению (6.16).

Скиннер и Холл-Мартин (1975) (см. их рис. 1) дают следующую удачную формулу для длины плода жирафа от макушки до крестца: $L = 5.1(t - 30)$. Здесь эффективное значение коэффициента B_0 равно 0.066, в то время как Хаггет и Уиддас (1951) дают значение $B_0 = 0.1$, поскольку для жирафа $t_g > 400$ дней. С помощью (6.16) можно вычислить время t , необходимое для достижения данной длины L , по формуле

$$t = B_0 t_g + L/kA_0. \quad (6.18)$$

Она дает для времени оценку сверху.

Чтобы получить для времени достижения данной длины оценку снизу, просто считаем L пропорциональным времени, т.е.

$$L = kA_1 t, \quad (6.19)$$

где k имеет тот же смысл, что и раньше, а A_1 получается из соотношения $W^{1/3} = A_1 t_g$, где W —вес новорожденного животного в граммах. Эта формула дает значения длины для интервала времени $t < B_0 t_g$, не охватываемого формулой (6.16). Из (6.19) имеем

$$t = L/kA_1. \quad (6.20)$$

Истинное время достижения данной длины L больше, чем (6.20), и меньше, чем (6.18). Это ясно из рис. 5.12, 2, где схематически показаны L из (6.16) и (6.19): эти значения ограничивают истинную длину. Из рис. 6.12, а, б и в мы видим, что чем больше животное, тем точнее линейная аппроксимация (6.19); этого, конечно, следовало ожидать. В табл. 6.1 приложения А6.3 приведен список различных животных вместе с их вычисленными скоростями роста A_0 и A_1 для использования в (6.16) и (6.19).

ЛИТЕРАТУРА

- Акерман (Ackerman E.)
(1976) The histogenesis of hair follicles in the zebra and giraffe with special reference to pigmentation and cutaneous vasculature. M.Sc. Thesis, University of Pretoria.
- Багнара, Хедли (Bagnara J. T., Hadley M. E.)
(1973) Chromatophores and colour change: The comparative physiology of animal pigmentation.—Prentice-Hall, New Jersey.
- Бард (Bard J. B. L.)
(1977) A unity underlying different zebra striping patterns.—J. Zool. London, 183, 527–537.
- Бард, Лаудер (Bard J. B. L., Lauder I.)
(1974) How well does Turing's theory of morphogenesis work?—J. Theor. Biol., 45, 501–531.
- Борман (Borman I.)
(1938) Einige Erfahrungen aus einer Giraffenjagd.—Zool. Gart. N.F. 84–95.
- Брайан Петерсон (Briand Peterson J. C.)
(1972) An identification system for zebra (*Equus burchelli*, Gray).—E. Afr. Wildlife J. 10, 59–63.
- Бриттон, Марри (Britton N. F., Murray J. D.)
(1979) Threshold, wave and cell-cell avalanche behaviour in a class of substrate inhibition oscillators.—J. Theor. Biol. 77, 317–332.
- Бэддард (Beddard F. E.)
(1906) Description of the external characters of an unborn foetus of a giraffe (*Giraffa camelopardalis wardi*).—Proc. Zool. Soc. (London), 626–631.
- Вольперт (Wolpert L.)
(1969) Positional information and the spatial pattern of cellular differentiation.—J. Theor. Biol. 25, 1–47.
- Дэгг (Dagg A. I.)
(1968) External features of giraffe.—Extrait de Mammalia 32, N4, 657–669.

- Дагг, Фостер (Dagg A. I., Foster J. B.)
(1975) The giraffe, its biology, behaviour and ecology.—Reinhold.
- Зеелиг (Seelig F. F.)
(1976) Chemical oscillations by substrate inhibition—a parametrically universal oscillator type in homogeneous catalysis by metal complex formation.—Z. Naturforsch. 31a, 731–738.
- Иммобилизованные ферменты, т. 1, 2 (под ред. И. В. Березина, В. К. Антонова,
(1976)* К. Мартиника).—М.: Изд. МГУ.
- Кауфман, Шимко, Траберт (Kaufman S., Shymko R., Trabert K.)
(1978) Control of sequential compartment in *Drosophila*.—Science 199, 259–269.
- Керневез, Дубан, Джоли, Бунов, Томас (Kernevez J.-P., Duban M., Joly G., Bu-
now B., Thomas D.)
(1979) Hysteresis, oscillations and pattern formation in realistic immobilized
enzyme system.—J. Math. Biol. 7, 579–590.
- Керневез, Марри, Джоли, Дубан, Томас (Kernevez J.-P., Murray J. D., Joly G.,
Duban M., Thomas D.)
(1978) Propagation d'onde dans une système à enzyme immobilisée.—C. r. Acad.
Sci., Paris, A 287, 961–964.
- Льюис, Слек, Вольперт (Lewis J., Slack J. M. W., Wolpert L.)
(1977) Thresholds in development.—J. Theor. Biol. 65, 579–590.
- Макларен (McLaren A.)
(1976) Mammalian Chimaeras.—Cambridge University Press.
- Мейер (Mayer T. C.)
(1967) Pigment cell migration in piebald mice.—Devel. Biol., 15, 521–535.
- Мимура, Марри (Mimura M., Murray J. D.)
(1978) Spatial structures in a model substrate-inhibition reaction diffusion
system.—Z. Naturforsch. 33c, 580–586.
(1979) On a diffusive prey-predator model which exhibits patchiness.—J. Theor.
Biol. 75, 249–262.
- Минц (Mintz B.)
(1967) Gene control of mammalian pigmentry differentiation I. Clonal origin of
melanocytes.—Proc. Nat. Acad. Sci. Washington, 58, 344–351.
(1971) Clonal basis of mammalian differentiation.—Symp. Soc. Exp. Biol. 25,
345–370.
- Николау (Nicolaus R. A.)
(1968) Melanins (in Chem. Natural Products Series: ed. E. Lederer Hermann,
Paris).
- Сирл (Searle A. G.)
(1968) Comparative genetics of coat colour in mammals.—Acad. Press.
- Скиннер, Холл-Мартин (Skinner J. D., Hall-Martin A. J.)
(1975) A note on foetal growth and development of the giraffe *Giraffa
camelopardalis giraffa*.—J. Zool. (London) 177, 73–79.
- Томас (Thomas D.)
(1976) Artificial enzyme membranes, transport, memory and oscillatory
phenomena. Proc. Inst. Symp. on Analysis and control of immobilized
enzyme systems (Eds. D. Thomas and J.-P. Kernevez), May 1975,
115–150.
- Тьюринг (Turing A. M.)
(1952) The chemical basis of morphogenesis.—Phil. Trans. Roy. Soc. (London)
B 237, 37–72.
- Уиллоуби (Willoughby D. P.)
(1974) The empire of Equus. Barnes and Co., New York.
- Файф (Fife P.)
(1979) Mathematical aspects of reacting and diffusing systems. Lecture Notes in
Biomath.—Springer-Verlag, New York.
(1976)* Физиологическая генетика (под ред. М. Е. Лобашева и С. Г. Инге-
Вечтомова).—Л.: Медицина.

Финдлей (Findlay G. H.)

(1979) Частное сообщение.

Фокс, Веверс (Fox H. M., Ververs G.)

(1960) The nature of animal colours.—Sidgwick and Jackson, London.

Харрет, Уидлас (Huggett A. St. G., Widdas W. F.)

(1951) The relationship between mammalian foetal weight and conception age
J. Physiol. 114, 306–317.

Херан (Herán I.)

(1976) Animal coloration: The nature and purpose of colours
invertebrates.—Hamlyn, London.

Холл-Мартин (Hall-Martin A. J.)

(1978) Частное сообщение.

ТЕОРИЯ СИНГУЛЯРНЫХ ВОЗМУЩЕНИЙ: МЕТОДЫ СРАЩИВАЕМЫХ АСИМПТОТИЧЕСКИХ РАЗЛОЖЕНИЙ

A1.1. Введение и основные определения

Реалистические модели биологических явлений часто требуют решения дифференциальных уравнений или систем таких уравнений, которые аналитически решить трудно. Такие уравнения всегда содержат параметры того или иного рода, например константы скорости, коэффициенты диффузии, начальные и граничные значения переменных и т.д., причем необходимо выяснить и зависимость решения от этих параметров. Замечательно, что, записанные в соответствующих безразмерных переменных, очень многие из этих уравнений содержат безразмерные параметры, которые велики или малы по сравнению с единицей; именно этот случай имеет место для многих обсуждавшихся выше биологических явлений. При наличии таких больших или малых параметров напрашивается применение асимптотических методов для получения, аналитически и численно, количественной информации о решениях и, следовательно, о изучаемой проблеме. Чтобы быть полезными, решения, полученные путем использования того, что некоторые параметры велики или малы, должны обладать всеми интересными и критическими свойствами точных решений, которые или нельзя отыскать в удобной форме, или невозможно найти вообще. Большая часть асимптотического анализа заключается в разработке методов аналитического получения приближенных решений систематическим образом, когда в дифференциальных (и часто интегральных) уравнениях, описывающих изучаемое явление, появляются малые или большие параметры. Этот конкретный аспект асимптотического анализа обычно называется *теорией возмущений*. В этом приложении мы дадим лишь краткое введение в предмет, который в настоящее время весьма обширен. Однако методы и идеи, излагаемые здесь, достаточны для удивительно широкого класса задач.

Предварительно нам нужна некоторая стандартная терминология асимптотического анализа. Книга Марри (1974) представляет собой введение в предмет с многочисленными примерами из различных областей. Здесь мы просто определяем наиболее часто употребляемые термины, которые потребуются ниже. Мы пользуемся общепринятыми определениями теории функций комплексной переменной, которые, конечно, включают и случай действительной переменной.

Начнем с символов порядка O и o . Пусть $f(z)$ и $g(z)$ — две функции комплексной переменной (в действительном случае это, например, параметр) z , определенные в некоторой области D . Мы говорим, что $f(z) =$

$= O(g(z))$ при $z \rightarrow z_0$ в D , если существуют положительные константы K и δ , такие, что $|f| \leq K|g|$, когда $|z - z_0| < \delta$. Мы говорим, что $f(z) = o(g(z))$ при $z \rightarrow z_0$, если для произвольного малого $\lambda > 0$ существует такое δ , что $|f| \leq \lambda|g|$, когда $|z - z_0| < \delta$. Соотношение $f(z) = O(g(z))$ означает, что f/g ограничено при $z \rightarrow z_0$; соотношение $f(z) = o(g(z))$ означает, что $f/g \rightarrow 0$ при $z \rightarrow 0$ ¹⁾. Мы предполагаем здесь, что $g(z)$ не имеет нулей в окрестности z_0 , кроме, возможно, z_0 .

Мы говорим, что $f(z)$ и $g(z)$ *асимптотически эквивалентны* при $z \rightarrow z_0$, если $\lim_{z \rightarrow z_0} f(z)/g(z) = 1$, и пишем тогда $f(z) \sim g(z)$ при $z \rightarrow z_0$.

Последовательность функций $\{f_n(z)\}$, $n = 1, 2, \dots$, для z в области D является *асимптотической последовательностью* при $z \rightarrow z_0$ в D , если для всех n выполняется $f_{n+1}(z) = o(f_n(z))$ при $z \rightarrow z_0$, т.е. $\lim_{z \rightarrow z_0} f_{n+1}(z)/f_n(z) = 0$. Простые примеры — это $\{(z - z_0)^n\}$ при $z \rightarrow z_0$,

а также $\{z^n (\ln z)^n\}$ при $z \rightarrow 0$ и при $z \rightarrow 1$ ($n = 1, 2, \dots$).

Если $\{f_n(z)\}$ — асимптотическая последовательность, то $\sum_{n=1}^{\infty} a_n f_n(z)$,

где a_n — постоянные, называется *асимптотическим разложением* или *асимптотическим приближением* функции $F(z)$ при $z \rightarrow z_0$, если для каждого $N \geq 1$

$$F(z) = \sum_{n=1}^N a_n f_n(z) + o(f_N(z)) \text{ при } z \rightarrow z_0; \quad (\text{A1.1})$$

мы записываем это в виде $F(z) \sim \sum_{n=1}^{\infty} a_n f_n(z)$ при $z \rightarrow z_0$.

Если дана асимптотическая последовательность $\{f_n(z)\}$, $n = 1, 2, \dots$, и $F(z)$ имеет асимптотическое разложение по этой последовательности, то разложение единственно. Коэффициенты получаются путем последовательного использования предельного перехода

$$a_m = \lim_{z \rightarrow z_0} \frac{F(z) - \sum_{n=1}^{m-1} a_n f_n(z)}{f_m(z)}, \quad m = 2, 3, \dots, \quad a_1 = \lim_{z \rightarrow z_0} \frac{F(z)}{f_1(z)}. \quad (\text{A1.2})$$

¹⁾ Соотношение $f(z) = o(g(z))$ можно записать и так: $|f(z)| \ll |g(z)|$.

Отметим, что на протяжении всей книги символы O и o применяются и в соответствии с прикладной традицией. Прежде всего, логически из соотношения $\alpha = o(\beta)$ следует, что $\alpha = O(\beta)$; но обычно запись $\alpha = O(\beta)$ означает, что величины α и β одного порядка, т.е. одновременно $\alpha = O(\beta)$ и $\beta = O(\alpha)$ и тем самым случай $\alpha = o(\beta)$ исключен. Далее, символы o и O применяются и по отношению к *постоянным* величинам, что с позиций формального определения недоступно. Например, часто встречаются выражения вида « $\epsilon = O(10^{-6})$ », «величина порядка $O(10)$ » и т.п. Здесь, конечно, имеется в виду широко распространенное размытое понятие порядка, не имеющее точного определения, но весьма полезное в прикладных математических работах и применяемое в соответствии со здравым смыслом и правильной интуицией. — Прим. ред.

Первый ненулевой член в асимптотическом разложении функции называется ведущим или *доминирующим членом*. Например, если $a_1 \neq 0$, мы часто просто пишем: $F(z) \sim a_1 f_1(z)$ при $z \rightarrow z_0$.

Интересное свойство асимптотических разложений состоит в том, что при $N \rightarrow \infty$ в (A1.1) они обычно расходятся. В этих случаях N при фиксированном z существенно конечное. Однако для *фиксированного* N асимптотическая аппроксимация становится все более точной при $z \rightarrow z_0$ и, что намного более важно с вычислительной точки зрения, разложение дает хорошее представление $F(z)$ с помощью небольшого числа членов. Такие разложения используются для получения исключительно точных приближенных значений для функций (в нашем случае решений), которые они представляют. Кроме того, погрешность от замены точного значения на его асимптотическое приближение обычно очень легко оценить. В книге Марри (1974) эти вопросы подробно изложены на элементарном уровне. В ней обсуждаются также огромные преимущества расходящихся асимптотических разложений над сходящимися. Мы коснемся этого в дальнейшем.

Выбор области часто является для асимптотических разложений решающим. Иллюстрацией этого служат, в частности, простые примеры, обсуждаемые в разд. A1.2.

Обозначим теперь через ε малый вещественный параметр, положительный или отрицательный, $|\varepsilon| \ll 1$, и рассмотрим общую задачу

$$L(\underline{u}, \underline{r}, t; \varepsilon) = 0 \quad (\text{A1.3})$$

с граничными условиями

$$B(\underline{u}, \underline{r}, t; \varepsilon) = 0, \quad (\text{A1.4})$$

где $\underline{u}(\underline{r}, t; \varepsilon)$ — зависимая переменная, $\underline{r}$ и t — независимые переменные, а L и B — операции над ними, которые могут, например, включать производные и (или) интегралы. Если решение $\underline{u}(\underline{r}, t; \varepsilon)$ *аналитически* зависит от ε при всех ε в области $0 \leq |\varepsilon| < \varepsilon_0$ для некоторого положительного значения ε_0 и $\underline{r}, t$, лежащих в рассматриваемой области, то при достаточно малом $|\varepsilon|$ мы можем записать решение в виде простого ряда Тейлора по ε

$$\underline{u}(\underline{r}, t; \varepsilon) = \underline{u}_0(\underline{r}, t) + \varepsilon \underline{u}_1(\underline{r}, t) + \dots, \quad \varepsilon \rightarrow 0, \quad (\text{A1.5})$$

где $\underline{u}_0, \underline{u}_1, \dots$ могут быть определены систематически путем разложения (A1.3) и (A1.4) также в ряды по ε . Здесь $\underline{u}_0(\underline{r}, t) = \lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \underline{u}(\underline{r}, t; \varepsilon)$ есть решение задачи

$$L(\underline{u}_0, \underline{r}, t, 0) = 0, \quad B(\underline{r}, t, 0) = 0. \quad (\text{A1.6})$$

Такое решение (A1.5) представляет собой решение задачи *регулярного (несингулярного) возмущения*. Математически (и физически, и биологиче-

ски) такое решение не очень интересно в том смысле, что, если $\underline{u}_0(r, t)$ определено, то более точное приближение $\underline{u}_0 + \epsilon \underline{u}_1$ решения получается простой поправкой к $\underline{u}_0$ порядка $O(\epsilon)$. С другой стороны, если $\lim_{\epsilon \rightarrow 0} \underline{u}(r, t; \epsilon)$ не достигается равномерно, то $\underline{u}(r, t; \epsilon)$ теряет аналитичность при $\epsilon \rightarrow 0$, разложение типа (A1.5) не является равномерно пригодным и задача превращается в задачу *сингулярного возмущения*. В этом приложении мы будем заниматься такими сингулярными задачами и различными методами получения равномерно пригодных формул для решений. Как правило, мы будем это делать, получая асимптотические решения для ряда конкретных задач, в том числе допускающих точное решение, чтобы такой анализ был мотивированным и можно было увидеть полную картину. Приведенные в основном тексте сингулярные биологические задачи являются практическими примерами случаев, когда точные решения нельзя получить аналитически.

Есть несколько хороших вводных книг, специально посвященных методам сингулярных возмущений. Особенно следует отметить монографии Ван-Дайка (1975), Коула (1968), С. А. Ломова (1981)*, Найфэ (1973) и О'Маллея (1974); в последней из них рассмотрены только обыкновенные дифференциальные уравнения, в то время как первая посвящена в основном задачам гидромеханики. Книга Лина и Сиджела (1974) содержит введение в эти методы. Значительная часть книги Марри (1974) также связана с этим аспектом асимптотического анализа.

A1.2. Простые иллюстративные примеры и интуитивный подход

1. Рассмотрим скалярное уравнение для $u(x; \epsilon)$

$$\epsilon u'' + u' = 0, \quad |\epsilon| \ll 1, \quad (\text{A1.7})$$

где штрих означает дифференцирование по x и граничные условия пока не уточняются. Точные решения уравнения (A1.7) имеют вид

$$u(x; \epsilon) = a_1(\epsilon) e^{-x/\epsilon} + a_2(\epsilon), \quad (\text{A1.8})$$

где a_1 и a_2 — постоянные интегрирования, которые могут зависеть от ϵ . Рассмотрим теперь два различных набора граничных условий, связанных с двухточечной краевой задачей и задачей с начальными данными. Рассмотрим первую из них и примем $0 \leq x \leq 1$ и

$$u(0; \epsilon) = u_0, \quad u(1; \epsilon) = u_1, \quad (\text{A1.9})$$

где u_0 и u_1 ($\neq u_0$) — постоянные, не зависящие от ϵ (только ради простоты). Решение (A1.8), удовлетворяющее условиям (A1.9), имеет вид

$$u(x; \epsilon) = \frac{u_0 [e^{(1-x)/\epsilon} - 1]}{e^{1/\epsilon} - 1} + \frac{u_1 [1 - e^{-x/\epsilon}]}{1 - e^{-1/\epsilon}}. \quad (\text{A1.10})$$

Это решение не является аналитической функцией ε в окрестности значения $\varepsilon = 0$, так как $u(x; \varepsilon)$ не стремится к определенному пределу при $\varepsilon \rightarrow 0$. В дальнейшем нам необходимо различать два случая $\varepsilon \rightarrow 0$: $\varepsilon > 0$ и $\varepsilon < 0$; они обычно записываются в виде $\varepsilon \downarrow 0$ и $\varepsilon \uparrow 0$ соответственно. Из (A1.10) мы имеем при $\varepsilon \downarrow 0$ ($\varepsilon > 0$)

$$u(x; \varepsilon) \sim u_0 e^{-x/\varepsilon} + u_1, \quad 0 < x \leq 1, \quad 0 < \varepsilon \ll 1; \quad (A1.11)$$

$$u \rightarrow u_1, \quad 0 < x \leq 1, \quad \varepsilon \downarrow 0.$$

С другой стороны, для отрицательного $\varepsilon \uparrow 0$

$$u(x; \varepsilon) \sim u_0 + u_1 e^{(1-x)/\varepsilon}, \quad 0 \leq x < 1, \quad 0 < |\varepsilon| \ll 1; \quad (A1.12)$$

$$u \rightarrow u_0, \quad 0 \leq x < 1, \quad \varepsilon \uparrow 0.$$

Рассмотрим пока случай положительного ε . Предельное решение $u \equiv u_1$ в (A1.11) при $\varepsilon \downarrow 0$ удовлетворяет граничному условию (A1.9) при $x = 1$, но не удовлетворяет ему при $x = 0$. С другой стороны, положив $\varepsilon \downarrow 0$ в исходном дифференциальном уравнении (A1.7), мы получим

$$u' = 0 \Rightarrow u = \text{const}. \quad (A1.13)$$

Если в качестве постоянной принять u_1 , это решение удовлетворяет второму условию (A1.9), но не первому; если же в качестве постоянной принять u_0 , мы можем удовлетворить первому условию (A1.9), но не второму.

В этом примере и в подобных ему нам следует ожидать трудностей при удовлетворении граничных условий, поскольку порядок дифференциального уравнения (A1.7) при $\varepsilon \rightarrow 0$ понижается, и мы, вообще говоря, теряем постоянную интегрирования, а потому не сможем удовлетворить обоим граничным условиям. Вообще малый множитель при старшей производной в дифференциальном уравнении (обыкновенном или с частными производными) прямо указывает на то, что мы имеем дело с задачей сингулярного возмущения (кроме некоторых особых случаев). Есть другие классы задач сингулярного возмущения, в которых малый параметр не стоит множителем при старшей производной в уравнении. Они часто возникают в теории колебаний. По поводу таких задач читатель может обратиться к цитированным выше книгам и к анализу, приведенному в гл. 3.

По-прежнему считая $\varepsilon > 0$, получим решение (A1.10) в окрестности $x = 0$ в виде

$$u(x, \varepsilon) \sim u_0 e^{-x/\varepsilon} + u_1 (1 - e^{-x/\varepsilon}), \quad \varepsilon \downarrow 0, \quad x \downarrow 0, \quad (A1.14)$$

откуда ясно, что

$$\lim_{x \downarrow 0} \lim_{\varepsilon \downarrow 0} u(x; \varepsilon) = u_1 \neq u_0 = \lim_{\varepsilon \downarrow 0} \lim_{x \downarrow 0} u(x; \varepsilon). \quad (A1.15)$$

Тем самым пределы при $\varepsilon \downarrow 0$ и при $x \downarrow 0$ не коммутируют.

Из (A1.14) следует, что вблизи $x = 0$ имеется пограничный слой, или сингулярная область, т.е. узкая область порядка $O(\varepsilon)$ по x , в которой решение изменяется очень быстро, в рассматриваемом случае — от граничного значения u_0 до предельного значения

$$\lim_{\substack{\varepsilon \rightarrow 0 \\ x \neq 0}} u(x; \varepsilon) = u_1.$$

Градиент u в точке $x = 0$ имеет порядок $O(1/\varepsilon)$, и, например, для (A1.14)

$$u'(0; \varepsilon) = \frac{1}{\varepsilon} (u_1 - u_0).$$

На рис. A1.1, а представлены решение и пограничный слой при $\varepsilon \downarrow 0$. С другой стороны, когда $\varepsilon \uparrow 0$, пограничный слой находится у точки $x =$

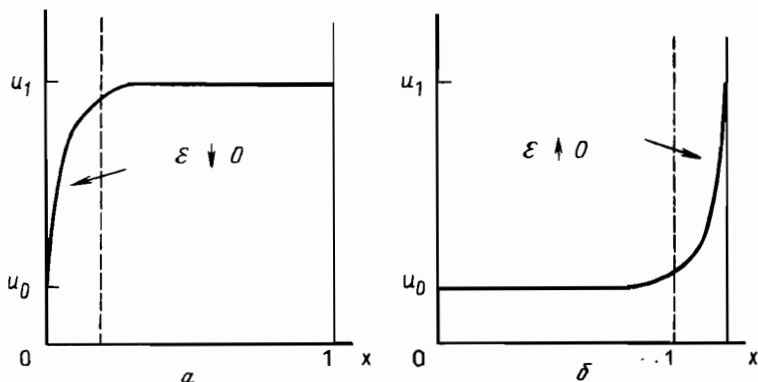


Рис. A1.1. Стрелками показан пограничный слой толщины $O(\varepsilon)$.

$= 1$, как на рис. A1.1, б; это легко увидеть, проведя анализ, аналогичный случаю $\varepsilon \downarrow 0$, но теперь с $x \uparrow 1$.

Допустим теперь, что мы рассматриваем (A1.7) для малых ε и пытаемся вывести асимптотическое решение $u(x; \varepsilon)$ другим методом, не используя точного решения. Именно с этим мы сталкиваемся в задачах, где точное решение трудно получить аналитически в удобной форме или нельзя получить вообще. Сингулярно возмущенные задачи представляют также значительные вычислительные трудности, и предварительный анализ методами теории сингулярного возмущения часто является необходимой предпосылкой для написания подходящей вычислительной программы.

Поскольку ε мало, предположим, что мы наивно ищем регулярно возмущенное решение в форме (A1.5):

$$u(x; \varepsilon) \sim u_0(x) + \varepsilon u_1(x) + \dots, \quad \varepsilon \rightarrow 0. \quad (\text{A1.16})$$

Подставляя его в (A1.7) и приравнявая последовательно коэффициенты при ε^n , $n = 0, 1, 2, \dots$, получаем

$$u'_0 = 0, \quad u''_0 + u'_1 = 0, \dots \Rightarrow u'_1 = 0, \dots, u'_n = 0,$$

т.е. уравнения, решениями которых служат постоянные $u_n = a_n$, $n \geq 0$. Тогда и решение (A1.16) — просто постоянная

$$u(x; \varepsilon) \sim a_0 + \varepsilon a_1 + \dots, \quad (\text{A1.17})$$

которая, конечно, не может удовлетворить обоим граничным условиям (A1.9). Таким образом, решение в форме (A1.16) не является равномерно пригодным асимптотическим решением при малых ε для всех x в области $0 \leq x \leq 1$. Мы можем, однако, заставить (A1.17) удовлетворять одному из граничных условий (A1.9), выбрав $a_{n \geq 1} = 0$ и $a_0 = u_0$ или $a_0 = u_1$. Поскольку одно граничное условие выполняется, можно ожидать, что это приближенное решение справедливо с точностью до $O(1)$ в некоторой области значений x из интервала $0 \leq x \leq 1$.

Существенное предположение в (A1.16) состоит в том, что $u_{n \geq 0}(x)$ и их первые две производные являются непрерывными функциями при $0 \leq x \leq 1$. Как мы видели выше, такое предположение не дает асимптотического решения, пригодного равномерно. Это решение может удовлетворять только одному граничному условию. Поэтому целесообразно ввести преобразование переменной x , зависящее от ε таким образом, чтобы можно было в области x , где указанное выше решение (A1.16) неприменимо, т.е. вблизи той или другой границы, ввести поправку порядка $O(1)$ и за счет этого удовлетворить второму граничному условию. Заметим, кстати, что поскольку задача линейна по u , то преобразование u не помогло бы, так что это должно быть именно преобразование x .

Предположим сначала, что мы выберем регулярно возмущенное решение (A1.17), чтобы удовлетворить граничному условию при $x = 1$, т.е. выберем $a_0 = u_1$, $a_{n \geq 1} = 0$. Тогда, поскольку решение $u(x; \varepsilon) \sim u_1$ не удовлетворяет граничному условию при $x = 0$, преобразуем x , написав

$$\xi = x/\varepsilon^\alpha,$$

где $\alpha > 0$ подлежит определению. При $\alpha > 0$ это преобразование растягивает окрестность $x = 0$, так как ξ для любого положительного x велико в силу малости ε ; для как угодно малого $x > 0$ при $\varepsilon \downarrow 0$ $\xi \rightarrow \infty$.

Уравнение (A1.7), если записать $u(x; \varepsilon) = \bar{u}(\xi; \varepsilon)$, принимает вид

$$\varepsilon^{1-2\alpha} \bar{u}_{\xi\xi} + \varepsilon^{-\alpha} \bar{u}_\xi = 0 \Rightarrow \varepsilon^{1-\alpha} \bar{u}_{\xi\xi} + \bar{u}_\xi = 0.$$

Если $\alpha = 1$, то уравнение перестает быть сингулярно возмущенным. В этом случае оно принимает особенно простой вид: ε в преобразованном уравнении отсутствует (это исключение). Решение удовлетворяет этому уравнению в непосредственной близости $x = 0$, что соответствует

всей ξ -области $0 \leq \xi < \infty$, так как для $x = 0$ имеем $\xi = 0$, а для $x > 0$, как угодно малого, $\xi = x/\varepsilon \rightarrow \infty$ при $\varepsilon \downarrow 0$. Это уравнение совпадает с исходным, но граничные условия будут другими. Теперь нам нужно решение последнего уравнения с $\alpha = 1$, которое должно удовлетворять граничному условию $\bar{u}(0; \varepsilon) = u(0; \varepsilon) = u_0$ и которое должно переходить в $u(x; \varepsilon) = u_1$, когда мы покидаем окрестность $x = 0$, что, как мы видели выше, эквивалентно $\xi \rightarrow \infty$. Такое решение при $\varepsilon > 0$ имеет вид

$$\bar{u}(\xi; \varepsilon) = u_1 + (u_0 - u_1)e^{-\xi}.$$

В терминах исходной переменной x это дает асимптотическое решение, равномерно пригодное для всех $0 \leq x \leq 1$:

$$u(x; \varepsilon) \sim u_1 + (u_0 - u_1)e^{-x/\varepsilon}, \quad \varepsilon \downarrow 0. \quad (\text{A1.18})$$

Это решение, показанное на рис. А1.1, а, является в точности асимптотической формой (А1.14), полученной из точного решения при $\varepsilon \downarrow 0$.

Предположим теперь, что (А1.17) удовлетворяет граничному условию при $x = 0$, а не при $x = 1$ (это означает, что мы выбрали $a_0 = u_0$, $a_{n \geq 1} = 0$). В этом случае регулярно возмущенное решение (А1.17) не является равномерно пригодным при $x = 1$. Следуя описанной выше процедуре, мы попытаемся получить решение типа пограничного слоя вблизи $x = 1$, которое соединит решение $u = u_0$ с граничным значением $u(1; \varepsilon) = u_1$. Для этого, учитывая предыдущий опыт, введем новую независимую переменную $\eta = (1 - x)/\varepsilon$, в результате чего (А1.7) примет вид

$$\tilde{u}_{\eta\eta} - \tilde{u}_{\eta} = 0,$$

где $u(x; \varepsilon) = \tilde{u}(\eta; \varepsilon)$. В этом случае нам требуется решение $\tilde{u}(\eta; \varepsilon)$, удовлетворяющее $\tilde{u}(0; \varepsilon) = u_1$ (здесь $x = 1$ соответствует $\eta = 0$) и стремящееся к решению $u = u_0$, когда мы покидаем непосредственную окрестность $x = 1$, т.е. при $\eta \rightarrow \infty$. Здесь, однако, нет такого решения последнего уравнения, поэтому при $\varepsilon \downarrow 0$ не может быть пограничного слоя вблизи $x = 1$. Таким образом, в этой ситуации, когда $\varepsilon > 0$, единственное равномерно асимптотическое решение при $\varepsilon \downarrow 0$ — это (А1.18), т.е. здесь пограничный слой, или сингулярная область, находится вблизи $x = 0$ и имеет вид, показанный на рис. А1.1, а.

Этот пример показывает, что даже если укороченная форма (А1.7) с $\varepsilon = 0$ не имеет единственного решения, то метод сингулярного возмущения дает правильную асимптотическую форму точного решения, когда $\varepsilon \downarrow 0$. Аналогично можно показать, что если $\varepsilon < 0$ и $\varepsilon \uparrow 0$, вновь получается единственная правильная асимптотическая форма (теперь (А1.12)). Здесь сингулярная область расположена возле $x = 1$, а не возле $x = 0$; этот случай иллюстрируется рис. А1.1, б.

Рассмотрим теперь граничные условия, отличные от (А1.9) и соответствующие задаче с начальными данными, а именно условия

$$u(0; \varepsilon) = u_0, \quad u'(0; \varepsilon) = U_0, \quad (\text{A1.19})$$

где u_0 и U_0 не зависят от ε . Опять несингулярное возмущенное решение — это (A1.17), и вновь оно не может удовлетворить обоим условиям (A1.19). В этом случае, однако, нет иного выбора для a_0 , кроме $a_0 = u_0$. Для сингулярного решения $\bar{u}(\xi; \varepsilon)$ с $\xi = x/\varepsilon$, как и ранее, выполняется

$$\bar{u}_{\xi\xi} + \bar{u}_{\xi} = 0 \Rightarrow \bar{u}(\xi; \varepsilon) = \bar{a} + \bar{b}e^{-\xi}, \quad (\text{A1.20})$$

где $\bar{a}$ и $\bar{b}$ — подлежащие определению постоянные. Тогда $\bar{u}(\xi; \varepsilon)$ при $\xi \rightarrow \infty$ должно стремиться к регулярному решению u , которым здесь служит $u \equiv u_0$; это дает $\bar{a} = u_0$. Кроме того, $\bar{u}(\xi; \varepsilon)$ должно удовлетворять второму условию (A1.19), из которого, согласно (A1.20), следует

$$U_0 = \left. \frac{du}{dx} \right|_{x=0} = \frac{1}{\varepsilon} \left. \frac{d\bar{u}}{d\xi} \right|_{\xi=0} \Rightarrow \bar{b} = -\varepsilon U_0,$$

и окончательно имеем

$$\bar{u}(\xi; \varepsilon) = u_0 - \varepsilon U_0 e^{-\xi}.$$

Таким образом, асимптотическое решение, удовлетворяющее обоим условиям (A1.19), имеет вид

$$u(x; \varepsilon) \sim u_0 - \varepsilon U_0 e^{-x/\varepsilon}, \quad \varepsilon \downarrow 0. \quad (\text{A1.21})$$

В этом случае точное решение (A1.7), (A1.19) есть

$$u(x; \varepsilon) = u_0 + \varepsilon U_0 (1 - e^{-x/\varepsilon}) = (u_0 - \varepsilon U_0 e^{-x/\varepsilon}) + O(\varepsilon), \quad \varepsilon \downarrow 0. \quad (\text{A1.22})$$

Таким образом, асимптотическое решение (A1.21) отличается от точного на член $O(\varepsilon)$, а именно εU_0 . В пределе, когда $\varepsilon \downarrow 0$, оба решения (A1.21) и (A1.22) удовлетворяют первому из условий (A1.19). Оба стремятся к u_0 при $\varepsilon \downarrow 0$ для всех $x \geq 0$, и это в точности решение уравнения $u' = 0$, удовлетворяющее первому условию (A1.19). Однако $u'(x; \varepsilon)$ для обоих решений при $\varepsilon \downarrow 0$ не будет сходиться равномерно, и в пределе второе условие (A1.19) для $u_0 \neq 0$ не выполняется.

В этом примере теперь возникает вопрос, как методом сингулярного возмущения определить поправку порядка $O(\varepsilon)$ к (A1.21), которая, как мы знаем из точного решения, равна εU_0 . Эту процедуру мы продемонстрируем в следующем примере.

У рассмотренного выше конкретного дифференциального уравнения регулярно возмущенное решение представляло собой просто постоянную, и одна из важных концепций метода сингулярного возмущения не затрагивалась. Небольшая модификация уравнения (A1.7) устраняет этот недостаток; такое уравнение обсуждается в следующем примере.

С чисто описательной точки зрения регулярная часть решения обычно называется *внешним* (или *несингулярным*) решением, в то время как сингулярная часть (в рассмотренном примере в той области, где eu'' не

равно $O(\varepsilon)$) называется *внутренним* (или *сингулярным*) решением. В рассмотренном примере (A1.17) — это внешнее решение, а (A1.18) и (A1.21) — внутренние решения.

2. Рассмотрим обыкновенное скалярное дифференциальное уравнение для $u(x; \varepsilon)$ при $0 < x < 1$, $0 < \varepsilon \ll 1$

$$\varepsilon u'' + u' + u = 0 \quad (\text{A1.23})$$

с граничными условиями

$$u(0; \varepsilon) = U_0, \quad u(1; \varepsilon) = U_1, \quad (\text{A1.24})$$

где U_0 и U_1 — постоянные, не зависящие от ε . Будем искать асимптотическое решение при $\varepsilon \rightarrow 0$.

Вдали от границ справедливо внешнее решение, и мы будем искать его в виде регулярного ряда Тейлора по ε типа (A1.16). Подставляя (A1.16) в (A1.23) и приравнивая члены с одинаковыми степенями ε , получаем уравнения

$$u_0' + u_0 = 0, \quad u_1' + u_1 = -u_0'', \quad u_2' + u_2 = -u_1'', \dots, \quad (\text{A1.25})$$

решения которых имеют вид

$$u_0(x) = a_0 e^{-x}, \quad u_1(x) = a_1 e^{-x} - a_0 x e^{-x}, \dots \quad (\text{A1.26})$$

Заметим, что это регулярно возмущенное решение не может удовлетворять обоим граничным условиям и, следовательно, есть по крайней мере одна сингулярная область вблизи $x = 0$ и (или) $x = 1$. Следующая асимптотическая процедура определяет эту область, как и в рассмотренном примере 1. (В действительности погранслои расположены вблизи $x = 0$.)

Потребуем сначала, чтобы (A1.16) удовлетворяло второму условию (A1.24):

$$u_0(1) + \varepsilon u_1(1) + \dots = U_1 \Rightarrow u_0(1) = U_1, \quad u_{n \geq 1}(1) = 0.$$

На основании (A1.26) это позволяет определить

$$a_0 = U_1 e, \quad a_1 = U_1 e, \dots,$$

так что внешнее (несингулярное) решение, справедливое при $0 < x \leq 1$, имеет вид

$$u(x; \varepsilon) = U_1 e^{1-x} + \varepsilon U_1 (1-x) e^{1-x} + O(\varepsilon^2), \quad (\text{A1.27})$$

причем выполняется условие $u(1; \varepsilon) = U_1$. Это решение не является равномерным асимптотическим решением задачи (A1.23), (A1.24) при $\varepsilon \rightarrow 0$, так как нетрудно проверить, что оно не удовлетворяет граничному условию при $x = 0$.

Будем искать теперь внутреннее (сингулярное) решение уравнения (A1.23), пригодное в точке $x = 0$ и ее окрестности. Вспоминая пример 1, введем растянутую переменную $\xi = x/\epsilon$ и будем искать решение в форме

$$u(x; \epsilon) = \bar{u}(\xi; \epsilon) \sim \bar{u}_0(\xi) + \epsilon \bar{u}_1(\xi) + \epsilon^2 \bar{u}_2(\xi) + \dots, \quad \xi = x/\epsilon. \quad (\text{A1.28})$$

Тогда уравнение (A1.23) приводится к виду

$$\bar{u}_{\xi\xi} + \bar{u}_\xi + \epsilon \bar{u} = 0,$$

откуда, приравнивая члены с одинаковыми степенями ϵ , получаем последовательность рекуррентных уравнений

$$\bar{u}_{0\xi\xi} + \bar{u}_{0\xi} = 0, \quad \bar{u}_{1\xi\xi} + \bar{u}_{1\xi} = -\bar{u}_0, \quad \bar{u}_{2\xi\xi} + \bar{u}_{2\xi} = -\bar{u}_1, \dots \quad (\text{A1.29})$$

с решениями вида

$$\begin{aligned} \bar{u}_0(\xi) &= \bar{a}_0 + \bar{b}_0 e^{-\xi}, \\ \bar{u}_1(\xi) &= \bar{a}_1 + \bar{b}_1 e^{-\xi} - \bar{a}_0 \xi + \bar{b}_0 \xi e^{-\xi}, \\ \bar{u}_2(\xi) &= \bar{a}_2 + \bar{b}_2 e^{-\xi} - \bar{a}_1 \xi + \bar{b}_1 \xi e^{-\xi} - \\ &\quad - \bar{a}_0 \left(\xi - \frac{1}{2} \xi^2 \right) + \bar{b}_0 \left(\xi + \frac{1}{2} \xi^2 \right) e^{-\xi}, \dots \end{aligned} \quad (\text{A1.30})$$

Воспользуемся теперь (A1.28), чтобы удовлетворить первому условию (A1.24) при $x = 0$, т.е. $\xi = 0$:

$$\bar{u}_0(0) + \epsilon \bar{u}_1(0) + \dots = U_0,$$

откуда с учетом (A1.30) получаем

$$\bar{a}_0 + \bar{b}_0 = U_0, \quad \bar{a}_1 + \bar{b}_1 = 0, \quad \bar{a}_2 = 0, \dots \quad (\text{A1.31})$$

Эти уравнения не позволяют определить $\bar{a}_{n \geq 0}$ и $\bar{b}_{n \geq 0}$; нам необходимо еще одно условие для каждого из $\bar{u}_n(\xi)$.

Тот факт, что мы не можем определить внутреннее решение полностью на этой стадии, является в задачах сингулярного возмущения скорее нормой, чем исключением. В действительности обычно ни внутреннее, ни внешнее решения не удается определить однозначно. Нам нужно только, чтобы внутреннее решение переходило во внешнее решение. В этом состоит основное содержание процесса *срачивания* в задачах сингулярного возмущения. Вопрос теперь заключается в том, как осуществить такое срачивание и при этом определить неизвестные постоянные интегрирования, которыми в рассматриваемом примере являются $\bar{a}_n$ и $\bar{b}_n$ для $n \geq 0$. Общая задача срачивания нетривиальна, и мы дадим здесь только ее суть, оставив более подробное обсуждение до разд. A1.3.

В примере 1 мы просто присоединили внутреннее решение к внешнему и с точностью до $O(1)$ немедленно получили полное, равномерно пригодное решение. В общем случае сращивание асимптотических разложений основано на допущении, что формулы как для внутреннего, так и для внешнего решений справедливы в некоторой *промежуточной* области. Существование такой области не всегда легко доказать. В обоих рассмотренных примерах независимой переменной во внешнем разложении служит x , в то время как для внутреннего разложения это x/ε вблизи $x = 0$ и $(1 - x)/\varepsilon$ вблизи $x = 1$. Промежуточную же переменную, например вблизи границы $x = 0$, можно записать в виде

$$\zeta = \frac{x}{\alpha(\varepsilon)}, \quad (\text{A1.32})$$

$$\alpha(\varepsilon) \rightarrow 0, \quad \frac{\alpha(\varepsilon)}{\varepsilon} \rightarrow \infty \text{ при } \varepsilon \rightarrow 0,$$

где $\alpha(\varepsilon)$ — непрерывная функция ε . Если мы теперь выразим внутреннее решение через ζ и положим $\varepsilon \rightarrow 0$ при фиксированном ζ , то должно получиться то же самое, что и для внешнего решения, выраженного через ζ , при $\varepsilon \rightarrow 0$ и фиксированном ζ . Это означает, что для промежуточной области вблизи $x = 0$ мы должны иметь

$$\lim_{\substack{\varepsilon \rightarrow 0 \\ \zeta \text{ фиксир.}}} \{[u_0(x) + \varepsilon u_1(x) + \dots]_{x=\alpha(\varepsilon)\zeta} = \\ = \lim_{\substack{\varepsilon \rightarrow 0 \\ \zeta \text{ фиксир.}}} \{[\bar{u}_0(\xi) + \varepsilon \bar{u}_1(\xi) + \dots]_{\xi=\alpha(\varepsilon)\zeta/\varepsilon}\}. \quad (\text{A1.33})$$

Выразим (A1.27) через ζ :

$$\begin{aligned} u(x; \varepsilon) &\sim U_1 e^{(1-\alpha(\varepsilon)\zeta)} + \varepsilon U_1 (1 - \alpha(\varepsilon)\zeta) e^{(1-\alpha(\varepsilon)\zeta)} + \dots \\ &\sim U_1 e \{1 - \alpha(\varepsilon)\zeta + \dots\} + \varepsilon U_1 (1 - \alpha(\varepsilon)\zeta) e \{1 - \alpha(\varepsilon)\zeta + \dots\} + \dots \\ &\sim U_1 e \{1 - \alpha(\varepsilon)\zeta + \dots + \varepsilon - 2\varepsilon\alpha(\varepsilon)\zeta + \dots\}, \quad \varepsilon \rightarrow 0. \end{aligned} \quad (\text{A1.34})$$

С другой стороны, для (A1.28) с учетом (A1.30) имеем

$$\begin{aligned} \bar{u}(\xi; \varepsilon) &\sim \{\bar{a}_0 + \bar{b}_0 e^{-\alpha(\varepsilon)\zeta/\varepsilon}\} + \\ &+ \varepsilon \left\{ \bar{a}_1 + \bar{b}_1 e^{-\alpha(\varepsilon)\zeta/\varepsilon} - a_0 \frac{\alpha(\varepsilon)}{\varepsilon} \zeta + \right. \\ &\left. + \bar{b}_0 \frac{\alpha(\varepsilon)}{\varepsilon} \zeta e^{-\alpha(\varepsilon)\zeta/\varepsilon} \right\} + \varepsilon^2 \left\{ \bar{a}_2 + \bar{b}_2 e^{-\alpha(\varepsilon)\zeta/\varepsilon} - \right. \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
& -\bar{a}_1 \frac{\alpha(\varepsilon)}{\varepsilon} \zeta + \bar{b}_1 \frac{\alpha(\varepsilon)}{\varepsilon} \zeta e^{-\alpha(\varepsilon)\zeta/\varepsilon} - \\
& -\bar{a}_0 \left[\frac{\alpha(\varepsilon)}{\varepsilon} \zeta - \frac{1}{2} \left(\frac{\alpha(\varepsilon)}{\varepsilon} \right)^2 \zeta^2 \right] + \\
& + \bar{b}_0 \left[\frac{\alpha(\varepsilon)}{\varepsilon} \zeta + \frac{1}{2} \left(\frac{\alpha(\varepsilon)}{\varepsilon} \right)^2 \zeta^2 \right] e^{-\alpha(\varepsilon)\zeta/\varepsilon} \Big\} + \dots \sim \\
& \sim \{ \bar{a}_0 - \alpha(\varepsilon) \bar{a}_0 \zeta + o(\alpha(\varepsilon)) \} + \\
& + \varepsilon \{ \bar{a}_1 - \alpha(\varepsilon) \bar{a}_1 \zeta + o(\alpha(\varepsilon)) \} + o(\varepsilon), \quad \varepsilon \rightarrow 0,
\end{aligned} \tag{A1.35}$$

так как $e^{-(\alpha(\varepsilon)/\varepsilon)\zeta} = o(\varepsilon^N)$ для всех N , поскольку $\alpha(\varepsilon)/\varepsilon \rightarrow \infty$, когда $\varepsilon \rightarrow 0$. Таким образом, приравнявая соответствующие члены, получаем из (A1.33)–(A1.35)

$$U_1 e = \bar{a}_0, \quad U_1 e = a_1, \dots,$$

что, согласно (A1.31), дает

$$\bar{a}_0 = U_1 e, \quad \bar{b}_0 = U_0 - U_1 e, \quad \bar{a}_1 = U_1 e, \quad \bar{b}_1 = -\bar{a}_1 = -U_1 e, \dots \tag{A1.36}$$

Заметим, что нам не нужно здесь определять $\alpha(\varepsilon)$; эта функция должна только вести себя, как указано в (A1.32). Итак, внутреннее решение, справедливое вблизи $x = 0$ ($\xi = 0$), т.е. при $0 \leq x \ll \alpha(\varepsilon)$, имеет в силу (A1.30) и (A1.36) следующий вид:

$$\begin{aligned}
\bar{u}(\xi; \varepsilon) & \sim \{ U_1 e [1 - e^{-\xi}] + U_0 e^{-\xi} \} + \\
& + \varepsilon \{ U_0 \xi e^{-\xi} + U_1 e [1 - \xi - (1 + \xi) e^{-\xi}] \} + \dots, \quad \varepsilon \rightarrow 0. \tag{A1.37}
\end{aligned}$$

Теперь мы имеем полное описание решения: это (A1.27) для $0 < x \leq 1$ и (A1.37) для $0 \leq x \ll \alpha(\varepsilon)$. Практически важный вопрос состоит в том, где и как надо переходить от внутреннего решения к внешнему. Для ответа на него мы получим *составное асимптотическое разложение* решения, равномерно пригодное всюду, используя тот факт, что имеется область перекрытия. Такое равномерно пригодное асимптотическое решение по необходимости будет более сложным, чем внешнее или внутреннее решения в отдельности. Один из способов получить составное разложение – это сложить внутреннее решение с внешним и вычесть промежуточную форму, чтобы она не входила дважды. Здесь промежуточным решением является внешнее или внутреннее решение,

выраженное через промежуточную переменную ζ . Таким образом,

$$u_{\text{составное}} = u_{\text{внутр.}} + u_{\text{внешн.}} - u_{\text{промеж.}} \quad (\text{A1.38})$$

В (A1.38) в сингулярной области вблизи $x = 0$ остается только $u_{\text{внутр.}}$, вдали от сингулярной области остается внешняя форма $u_{\text{внешн.}}$, а с помощью (A1.38) достигается плавный переход. В рассмотренном выше примере, если в качестве внутреннего решения взять (A1.37), внешнего — (A1.27) и промежуточного — (A1.34), то составное решение $u_c(x)$ с точностью до $O(1)$ примет вид

$$\begin{aligned} u_c(x) &\sim \bar{u}_0(\xi) + u_0(x) - \lim_{\substack{\varepsilon \rightarrow 0 \\ \zeta \text{ фиксир.}}} u_0(\alpha(\varepsilon)\zeta, \varepsilon) = \\ &= \{U_1 e[1 - e^{-x/\varepsilon}] + U_0 e^{-x/\varepsilon}\} + \{U_1 e^{1-x}\} - U_1 e = \\ &= (U_0 - U_1 e) e^{-x/\varepsilon} + U_1 e^{1-x}. \end{aligned} \quad (\text{A1.39})$$

Задача (A1.23), (A1.24) имеет точное решение¹⁾

$$u(x; \varepsilon) = (1 - e^{1-1/\varepsilon})^{-1} \{U_1 e^{1-x} + (U_0 - U_1 e) e^{-x/\varepsilon} - U_0 e^{1-x} e^{-1/\varepsilon}\},$$

которое асимптотически стремится к (A1.39) при $0 < \varepsilon \ll 1$, так как $e^{-1/\varepsilon} = o(\varepsilon^N)$ для всех N , и асимптотически членами с этим множителем можно пренебречь.

Процедура сращивания и составные разложения на вполне доступном уровне обсуждаются в книгах Ван-Дайка (1975) и Найфэ (1973).

Выше мы выбрали внешнее решение (A1.16) с $u_n(x)$ из (A1.26), чтобы выполнялось граничное условие в точке $x = 1$. Допустим, что мы вместо этого потребовали, чтобы удовлетворялось первое граничное условие (A1.24), т.е. $u(0; \varepsilon) = U_0$. Тогда вместо (A1.27) мы имеем для внешнего решения

$$u(x; \varepsilon) \sim U_0 e^{-x} - \varepsilon U_0 x e^{-x} + \dots, \quad \varepsilon \rightarrow 0. \quad (\text{A1.40})$$

Поскольку для этого решения не выполняется второе граничное условие (A1.24), $u(1; \varepsilon) = U_1$, то можно было бы ожидать появления пограничного слоя (сингулярного решения) вблизи $x = 1$. Введем поэтому, как в примере 1, $\eta = (1 - x)/\varepsilon$ в качестве внутренней переменной, и тогда внутреннее решение $\bar{u}(\eta; \varepsilon)$ определяется из уравнения (A1.23), преобра-

¹⁾ Здесь выписано точное решение уравнения $\varepsilon u'' + (1 + \varepsilon)u' + u = 0$ при условиях (A1.24). Для уравнения (A1.23) результат аналогичен.—Прим. ред.

зованного таким способом, т.е.

$$\bar{u}_{\eta\eta} - \bar{u}_{\eta} + \varepsilon \bar{u} = 0.$$

Члены $\bar{u}_0(\eta)$, $\bar{u}_1(\eta)$, ... в разложении, аналогичном (A1.28), теперь находятся из уравнений (ср. с (A1.29))

$$\bar{u}_{0\eta\eta} - \bar{u}_{0\eta} = 0, \quad \bar{u}_{1\eta\eta} - \bar{u}_{1\eta} = -\bar{u}_0, \dots,$$

имеющих неограниченные решения при $\eta \rightarrow \infty$. Поскольку (A1.40) ограничено при $x \rightarrow 1$, с таким внутренним решением не может быть сращивания. Следовательно, погранслоя вблизи $x = 1$ не может быть, и решение таково, как мы вывели выше, т.е. с сингулярной областью в окрестности $x = 0$.

Существуют двухточечные краевые задачи, для которых нет сингулярной области ни у одной граничной точки, но она может быть внутри; примеры этого обсуждаются в книге О'Маллея (1974).

В следующем разделе мы обсудим более полно процесс сращивания и приведем пример, демонстрирующий процедуры сращивания более высокого порядка. Многочисленные иллюстративные примеры можно найти в литературе (см. список в конце настоящего приложения).

A1.3. Метод сращивания и нетривиальный пример

Хотя асимптотические методы и идеи применяются весьма широко, в основном они развивались для дифференциальных уравнений, в частности при исследовании уравнений Навье–Стокса в гидромеханике. И сейчас наиболее широко эти методы применяются в теории дифференциальных уравнений. Поэтому, ориентируясь на дифференциальные уравнения, мы в дальнейшем вспомним о примере 2 разд. A1.2, а именно об уравнении (A1.23) с граничными условиями (A1.24).

Если в задачу о решении дифференциального уравнения с заданными граничными условиями входит малый параметр $\varepsilon > 0$, который может присутствовать в самом дифференциальном уравнении и (или) в граничных условиях, наша цель состоит в том, чтобы найти асимптотическое разложение решения при $\varepsilon \rightarrow 0$, равномерно пригодное для всех значений независимой переменной в рассматриваемой области. Общая задача представлена, например, формулами (A1.3), (A1.4). Здесь мы рассмотрим скалярное уравнение для $u(x; \varepsilon)$, где область значений $x \geq 0$ может быть ограниченной или неограниченной.

Предположим, что решение $u(x; \varepsilon)$ имеет асимптотическое разложение вида

$$u(x; \varepsilon) = \sum_{n=0}^N \varphi_n(\varepsilon) u_n(x) + o(\varphi_N(\varepsilon)), \quad \varepsilon \downarrow 0, \quad (\text{A1.41})$$

где $\{\varphi_n(\varepsilon)\}$ – асимптотическая последовательность при $\varepsilon \downarrow 0$ с ограниченными $\varphi_n(0)$, а $u_n(x)$ – функции только от x ; это разложение неравномерно вблизи некоторой точки области x , например $x = 0$. (Если форма (A1.41) пригодна равномерно, то задача, конечно, несингулярна.) Разложение (A1.41) является *внешним*, или *несингулярным*, разложением решения $u(x; \varepsilon)$. С внешним разложением связан так называемый *внешний предел*, часто обозначаемый $\lim_0$ и определяемый соотношением

$$\lim_0 = \lim_{\varepsilon \rightarrow 0}, \quad x > 0 \text{ фиксировано.} \quad (\text{A1.42})$$

Чтобы исследовать область вблизи $x = 0$, где (A1.41) не дает асимптотического разложения при $\varepsilon \downarrow 0$, введем преобразование $\xi = \xi(x; \varepsilon)$, которое позволит нам более детально рассмотреть непосредственную окрестность точки $x = 0$.

Преобразование должно быть таким, чтобы эта малая окрестность $x = 0$ после перехода к оси ξ стала при $\varepsilon \downarrow 0$ большой. Другими словами, $\xi = 0$, когда $x = 0$, и $\lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \xi(x; \varepsilon) = \infty$ для любого как угодно

малого фиксированного $x > 0$. Например, в разд. A1.2 это преобразование имело вид $\xi = x/\varepsilon$. В любой данной ситуации конкретное преобразование определяется задачей, но, конечно, опыт и изобретательность играют важную роль. Во многих нелинейных задачах зависящая переменная u также должна быть преобразована.

Здесь мы рассмотрим преобразования вида

$$\xi = x/\alpha(\varepsilon), \quad \alpha(\varepsilon) \downarrow 0, \quad \varepsilon \downarrow 0, \quad (\text{A1.43})$$

где $\alpha(\varepsilon)$ – непрерывная функция ε при $0 < \varepsilon < \varepsilon_0$ для некоторого ε_0 . Определим теперь *внутренний предел*, часто обозначаемый $\lim_1$, как предел при $\varepsilon \downarrow 0$ и фиксированном конечном ξ . Итак, для некоторых $x_0 > 0$ и $X < \infty$ внешний и внутренний пределы суть

$$\lim_0 = \lim_{\varepsilon \rightarrow 0}, \quad x \text{ фиксировано, } 0 < x_0 \leq x; \quad (\text{A1.44})$$

$$\lim_1 = \lim_{\varepsilon \rightarrow 0}, \quad \xi \text{ фиксировано, } 0 \leq \xi \leq X < \infty.$$

Из последнего следует, что $x \leq X\alpha(\varepsilon)$, поэтому под знаком внутреннего предела можно написать $x \rightarrow 0$.

Внутренний предельный переход, примененный к решению u или к уравнению, записанному через переменную ξ , приводит к $x \rightarrow 0$ и вносит упрощения, вообще говоря, отличные от тех, которые вносились в решение или уравнение, записанные через переменную x . На основании рассмотрения внутреннего предела мы конструируем *внутреннее*, или *сингулярное*, асимптотическое разложение для $u(x; \varepsilon)$ в форме

$$u(x; \varepsilon) = \sum_{n=0}^N \varphi_n(\varepsilon) \bar{u}_n(\xi) + o(\varphi_N(\varepsilon)), \quad \varepsilon \downarrow 0, \quad (\text{A1.45})$$

где $\bar{u}_n(\xi)$ — функция только ξ .

Заметим, что как для внешнего разложения (A1.41), так и для внутреннего (A1.45) использована одна и та же асимптотическая последовательность $\{\varphi_n(\varepsilon)\}$. Если бы мы использовали две различных последовательности, например $\{\psi_n(\varepsilon)\}$ и $\{\chi_n(\varepsilon)\}$, мы могли бы просто сконструировать их упорядоченное объединение и назвать его $\{\varphi_n(\varepsilon)\}$. При этом, конечно, некоторые из функций $u_n(x)$ и $\bar{u}_n(\xi)$ могут оказаться тождественно равными нулю. Следует также отметить, что при решении дифференциальных уравнений для построения асимптотических решений во внутреннем и (или) во внешнем разложениях часто появляются неопределенные постоянные. Это связано с тем, что граничные условия для внутренней области нельзя непосредственно применять для внешнего разложения и наоборот.

При построении внешнего предела мы ожидаем, что решение $u(x; \varepsilon)$ и его асимптотическое разложение (A1.41) будут такими, что для любого $x > 0$ соотношение

$$u - \sum_{n=0}^N \varphi_n(\varepsilon) u_n(x) = o(\varphi_N(\varepsilon)), \quad \varepsilon \downarrow 0, \quad (\text{A1.46})$$

выполняется равномерно по $x \geq x_0$, тогда как (если новая независимая переменная ξ выбрана правильно) для внутреннего предела соотношение

$$u = \sum_{n=0}^N \varphi_n(\varepsilon) \bar{u}_n(\xi) = o(\varphi_N(\varepsilon)), \quad \varepsilon \downarrow 0, \quad (\text{A1.47})$$

выполняется равномерно по $\xi \leq X$. Но для внешней области $x \geq x_0 > 0$, а во внутренней области $0 \leq x \leq X\alpha(\varepsilon)$, и так как для достаточно малых ε справедливо $X\alpha(\varepsilon) < x_0$, то существует зазор между внешней и внутренней областями, показанный на рис. A1.2. Этот зазор является *промежуточной областью*. Асимптотическое описание решения в форме (A1.41) и (A1.45) применимо только при наличии в этом зазоре *области перекрытия*, в которой ошибка каждого разложения составляет $o(\varphi_N(\varepsilon))$. Вообще говоря, существование такой области перекрытия является допущением. Если можно показать, что в некоторой части промежуточной области внутреннее и внешнее разложения равны с ошибкой $o(\varphi_N(\varepsilon))$, то это служит правдоподобным (но не строгим) обоснованием существования области перекрытия. Иными словами, тогда внутреннее и внешнее разложения *срачиваются*. Строгое обоснование срачивания может быть очень сложным.

Эта промежуточная область может быть описана набором «функций порядка» $\beta(\varepsilon)$, где при $\varepsilon \downarrow 0$

$$\alpha(\varepsilon) \ll \beta(\varepsilon) \ll 1, \quad \beta(\varepsilon) \text{ непрерывна в } 0 < \varepsilon < \varepsilon_0. \quad (\text{A1.48})$$

Введя теперь промежуточную переменную x_β соотношением

$$x_\beta = x/\beta(\epsilon), \quad (\text{A1.49})$$

мы можем определить промежуточные пределы

$$\lim_{\epsilon \rightarrow 0} = \lim, \quad x_\beta \text{ фиксировано в } 0 < a \leq x_\beta \leq A < \infty. \quad (\text{A1.50})$$

Таким образом, для $x = \beta(\epsilon)x_\beta$ имеем $x \rightarrow 0$, в то время как для $\xi' = (\beta(\epsilon)/\alpha(\epsilon))x_\beta$ выполняется $\xi \rightarrow \infty$ в любом промежуточном пределе (A1.50) с $\beta(\epsilon)$ из (A1.48).

Теперь для сращивания внешнего и внутреннего разложений до $(N+1)$ -го члена предположим, что существует такая функция порядка

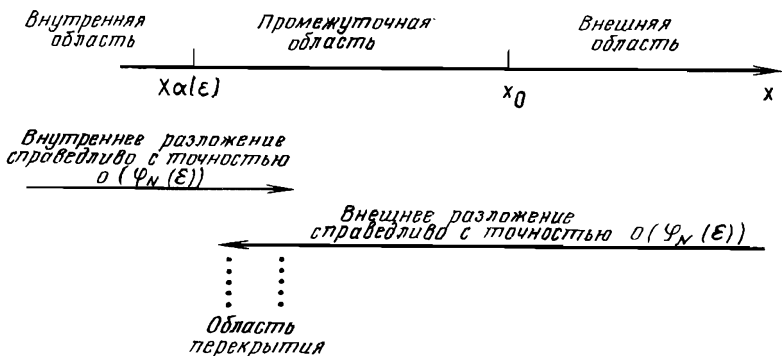


Рис. A1.2.

$\beta(\epsilon, N)$, что если мы положим $x = \beta(\epsilon, N)x_\beta$ и $\xi = (\beta(\epsilon, N)/\alpha(\epsilon))x_\beta$ во внешнем и внутреннем разложениях соответственно и рассмотрим промежуточный предел (A1.50), т.е. положим $\epsilon \rightarrow 0$ с фиксированным x_β , то оба разложения до $(N+1)$ -го члена отличаются друг от друга (и от точного решения) лишь членами порядка $o(\varphi_N(\epsilon))$.

Таким образом, процедура сращивания заключается в том, чтобы переписать внутреннее и внешнее разложения в терминах промежуточной переменной x_β и пренебречь членами порядка $o(\varphi_N(\epsilon))$, когда $\epsilon \rightarrow 0$ при фиксированном x_β . Полученные разложения должны быть идентичными. Тем самым можно найти неопределенные постоянные.

После сращивания получается составное разложение, равномерное при $\epsilon \rightarrow 0$ для всех x :

$$u \sim \sum_{n=0} \varphi_n(\epsilon) [u_n(x) + \bar{u}_n(\xi) - u_n(\alpha(\epsilon)\xi)], \quad (\text{A1.51})$$

представляющее собой сумму внешнего и внутреннего разложений минус внутреннее разложение внешнего ряда. Вместо этого можно вычесть

внешнее разложение внутреннего ряда, т.е. $\sum_{n=0} \varphi_n(\varepsilon) \bar{u}_n(x/\alpha(\varepsilon))$. Описанный метод фактически совпадает с методом получения составного разложения (A1.39), примененным в разд. A1.2.

Чтобы продемонстрировать процедуру сращивания, рассмотрим теперь простой, но нетривиальный неоднородный вариант уравнения (A1.7), а именно

$$\varepsilon u'' + u' = \psi'(x), \quad \varepsilon > 0, \quad 0 \leq x \leq 1, \quad (A1.52)$$

с граничными условиями

$$u(0; \varepsilon) = 0, \quad u(1; \varepsilon) = 1, \quad (A1.53)$$

где $\psi(x)$ — заданная бесконечно дифференцируемая функция от x . Мы хотим найти равномерное асимптотическое разложение при $\varepsilon \rightarrow 0$. Этот пример взят из введения в методы сингулярных возмущений, принадлежащего Эрдеи (1961). Он иллюстрирует основные моменты процедуры сращивания без ненужной алгебраической сложности уравнения общего вида.

В этом примере (учитывая также наш опыт с однородным уравнением из разд. A1.2) представляется целесообразным принять $\varphi_n(\varepsilon)$ в виде ε^n . Если асимптотическая последовательность должна быть иной, это выяснится в ходе анализа.

Внешнее разложение ищется в виде

$$u(x; \varepsilon) \sim \sum_{n=0}^{\infty} \varepsilon^n u_n(x), \quad \varepsilon \rightarrow 0, \quad (A1.54)$$

что после подстановки в (A1.52) и приравнивания коэффициентов при соответствующих степенях ε дает

$$u'_0 = \psi', \quad u'_1 = -u''_0, \dots, u'_n = -u''_{n-1}, \dots \quad (A1.55)$$

При решении этих уравнений мы, как и ранее, не можем исходить из обоих граничных условий (A1.53), поскольку это уравнения первого порядка. Если задача возникла из описания реального мира, то обычно физическая ситуация подсказывает, какое из граничных условий нужно взять для внешнего решения. В отсутствие такой информации все решает, конечно, метод проб и ошибок. Для некоторых классов уравнений имеются общие методы, но они не являются универсальными. В рассматриваемом примере метод проб и ошибок показывает, что следует использовать для (A1.55) граничное условие в точке $x = 1$. Фактически мы уже провели такой анализ в разд. A1.2, где показали, что граничное условие в точке $x = 0$ было не пригодно для соответствующего однородного уравнения (рис. A1.1). Поэтому для внешнего разложения, полученного из (A1.55), воспользуемся вторым условием (A1.53), т.е.

потребуем

$$u_0(1) = 1, \quad u_{n \geq 1}(1) = 0. \quad (\text{A1.56})$$

Интегрирование (A1.55) с учетом (A1.56) дает

$$u_0(x) = 1 + \psi(x) - \psi(1),$$

$$u_n(x) = (-1)^n [\psi^{(n)}(x) - \psi^{(n)}(1)], \quad n \geq 1,$$

где $\psi^{(n)}(x)$ обозначает n -ю производную, т.е. внешнее разложение до членов порядка ε^N имеет вид

$$u(x; \varepsilon) \sim 1 + \sum_{n=0}^N \varepsilon^n (-1)^n [\psi^{(n)}(x) - \psi^{(n)}(1)], \quad \varepsilon \rightarrow 0. \quad (\text{A1.57})$$

Вообще говоря, это разложение не является равномерно пригодным ни в точке $x = 0$, ни в ее непосредственной окрестности.

Вблизи $x = 0$ мы имеем внутреннее разложение. Соответствующим преобразованием (A1.43) является $\xi = x/\varepsilon^c$, где c должно быть определено так, чтобы преобразованное уравнение (A1.52) при внутреннем предельном переходе (A1.44) сохраняло член наиболее высокого (т.е. второго) порядка исходного уравнения. Уравнение (A1.52) после преобразования принимает вид

$$\varepsilon^{1-2c} u_{\xi\xi} + \varepsilon^{-c} u_{\xi} = \psi'(\varepsilon^c \xi).$$

Предположим, мы выберем $c > 1$; тогда в пределе $\varepsilon \rightarrow 0$ при фиксированном ξ последнее уравнение принимает вид $u_{\xi\xi} \sim 0$ и не может удовлетворять граничному условию $u = 0$ при $\xi = 0$ ($x = 0$) и переходить во внешнее решение при $\xi \rightarrow \infty$. Но если $c < 1$, то в уравнении не остается члена наивысшего порядка при $\varepsilon \rightarrow 0$. Таким образом, единственным приемлемым значением является $c = 1$, что, конечно, совпадает со значением, использованным нами в разд. A1.2. Тогда получаем следующее уравнение для внутреннего разложения, полагая в последнем уравнении $c = 1$:

$$u_{\xi\xi} + u_{\xi} = \varepsilon \psi'(\varepsilon \xi), \quad \xi = x/\varepsilon. \quad (\text{A1.58})$$

Теперь будем искать внутреннее разложение (A1.45) в форме

$$u(x; \varepsilon) \sim \sum_{n=0}^N \varepsilon^n \bar{u}_n(\xi), \quad \varepsilon \rightarrow 0, \quad (\text{A1.59})$$

что после подстановки в (A1.58) дает рекуррентные уравнения

$$\begin{aligned} \bar{u}_0'' + \bar{u}_0' &= 0, \quad \bar{u}_1'' + \bar{u}_1' = \psi'(0), \dots \\ \dots, \bar{u}_n'' + \bar{u}_n' &= \frac{\psi^{(n)}(0)}{(n-1)!} \xi^{n-1}, \quad n \geq 2, \end{aligned} \quad (\text{A1.60})$$

ПОСКОЛЬКУ

$$\varepsilon \psi'(\varepsilon \xi) = \varepsilon \psi'(0) + \varepsilon^2 \psi''(0) \xi + \dots + \varepsilon^n \frac{\psi^{(n)}(0)}{(n-1)!} \xi^{n-1} + \dots, \quad \varepsilon \rightarrow 0.$$

Интегрирование уравнений (A1.60) и использование граничного условия в точке $\xi = 0$, т.е. $x = 0$, в силу которого $\bar{u}_n(0) = 0$ для всех $n \geq 0$, дает

$$\begin{aligned} \bar{u}_0 &= a_0(1 - e^{-\xi}), \quad \bar{u}_1 = a_1(1 - e^{-\xi}) + \psi'(0)\xi, \dots \\ \dots, \bar{u}_n &= a_n(1 - e^{-\xi}) + (-1)^n \psi^{(n)}(0) \sum_{k=1}^n \frac{(-1)^k}{k!} \xi^k, \quad n \geq 2, \end{aligned} \quad (\text{A1.61})$$

где a_n ($n \geq 0$) — константы, на этой стадии неопределенные. Таким образом, внутреннее разложение имеет вид

$$u \sim \sum_{n=0}^N a_n \varepsilon^n (1 - e^{-\xi}) + \sum_{n=1}^N \varepsilon^n \psi^{(n)}(0) \left[\sum_{k=1}^n \frac{(-1)^{n-k}}{k!} \xi^k \right]. \quad (\text{A1.62})$$

Хотя нам ничего не известно об области перекрытия, мы теперь допустим ее существование и проведем сращивание внутреннего и внешнего разложений до $(N+1)$ -го члена. Для этого введем промежуточную переменную x_β по (A1.49), т.е. в нашем примере такую, что

$$x = \beta(\varepsilon) x_\beta, \quad \xi = \frac{\beta(\varepsilon)}{\varepsilon} x_\beta, \quad \varepsilon \ll \beta(\varepsilon) \ll 1. \quad (\text{A1.63})$$

Здесь β зависит также от N , но для удобства эта зависимость не отмечается. Запишем теперь внутреннее и внешнее разложения ((A1.62) и (A1.57) соответственно) через переменную x_β , затем проведем разложение и перегруппировку членов, имея в виду, что $\varepsilon \rightarrow 0$, $\beta(\varepsilon) \rightarrow 0$ и $\beta(\varepsilon)/\varepsilon \rightarrow \infty$. Согласно (A1.57), внешнее разложение с учетом (A1.63) принимает вид

$$\begin{aligned} \sum_{n=0}^N \varepsilon^n u_n(x) &= 1 + \sum_{n=0}^N \varepsilon^n (-1)^n [\psi^{(n)}(\beta(\varepsilon) x_\beta) - \psi^{(n)}(1)] = \\ &= 1 + \sum_{n=0}^N \varepsilon^n (-1)^n [\psi^{(n)}(0) - \psi^{(n)}(1)] + \\ &+ \sum_{n=0}^N \varepsilon^n (-1)^n \sum_{m=1}^{\infty} \psi^{(m+n)}(0) \frac{\beta^m(\varepsilon)}{m!} x_\beta^m. \end{aligned} \quad (\text{A1.64})$$

Внутреннее разложение находится из (A1.62) с учетом (A1.63):

$$\begin{aligned} \sum_{n=0}^N \varepsilon^n \bar{u}_n(\xi) &= \sum_{n=0}^N \varepsilon^n a_n [1 - e^{-\beta(\varepsilon) x_\beta / \varepsilon}] + \\ &+ \sum_{n=1}^N \varepsilon^n \psi^{(n)}(0) \left[\sum_{k=1}^n \frac{(-1)^{n-k}}{k!} \{\beta(\varepsilon) x_\beta / \varepsilon\}^k \right] = \\ &= \sum_{n=0}^N \varepsilon^n a_n [1 - e^{-\beta(\varepsilon) x_\beta / \varepsilon}] + \\ &+ \sum_{q=0}^{N-1} (-1)^q \varepsilon^q \sum_{k=1}^{N-q} \psi^{(q+k)}(0) \beta^k(\varepsilon) x_\beta^k / k!. \quad (\text{A1.65}) \end{aligned}$$

Мы теперь потребуем, чтобы в области перекрытия сумма (A1.64) отличалась от (A1.65) на члены порядка $o(\varepsilon^N)$. Для этого будем считать прежде всего, что постоянные a_n в (A1.65) удовлетворяют уравнениям

$$a_0 = 1 + \psi(0) - \psi(1), \quad a_n = (-1)^n [\psi^{(n)}(0) - \psi^{(n)}(1)], \quad n \geq 1. \quad (\text{A1.66})$$

Далее, экспоненциальные члены в (A1.65) также должны быть $o(\varepsilon^N)$, что равносильно требованию

$$\beta(\varepsilon) \gg \varepsilon \text{ для } N = 0, \quad (\text{A1.67})$$

$$\beta(\varepsilon) \gg \varepsilon N |\ln \varepsilon| \text{ для } N \geq 1.$$

Последнее условие вытекает из того, что для фиксированного конечного x_β мы должны иметь

$$e^{-\beta(\varepsilon) x_\beta / \varepsilon} = o(\varepsilon^N),$$

откуда

$$e^{-\beta(\varepsilon) x_\beta / \varepsilon} \ll e^{-N |\ln \varepsilon|}.$$

Наконец, те члены двойных рядов в (A1.64), которые не присутствуют в (A1.65), должны быть также порядка $o(\varepsilon^N)$. Доминирующим является член с $n = 0$ и $m = N + 1$, поскольку увеличение m при постоянном n связано с умножением на $\beta(\varepsilon) \ll 1$, а увеличение n при соответствующем уменьшении m связано с умножением на $\varepsilon / \beta(\varepsilon) \ll 1$. Поскольку доминирующий член имеет множитель $\beta^{N+1}(\varepsilon)$, получаем

$$\beta^{N+1}(\varepsilon) \ll \varepsilon^N \Rightarrow \beta(\varepsilon) \ll \varepsilon^{N/(N+1)}$$

в качестве последнего требования, достаточного вместе с (A1.67). Итак, мы можем теперь описать область перекрытия для сращивания до $(N + 1)$ -го члена с помощью промежуточного преобразования $x = \beta(\epsilon, N) x_\beta$:

$$\epsilon N |\ln \epsilon| \ll \beta(\epsilon, N) \ll \epsilon^{N/(N+1)},$$

где $N |\ln \epsilon|$ при $N = 0$ заменяется на 1. Окончательно, мы показали, что в промежуточном пределе $\epsilon \rightarrow 0$ с фиксированным x_β внутреннее и внешнее разложения идентичны до $(N + 1)$ -го члена. Заметим, что при сращивании до одного члена ($N = 0$) областью перекрытия служит вся промежуточная область. Когда N возрастает, область перекрытия уменьшается, что, по-видимому, и следовало ожидать. Сращивание происходит нормально при каждом конечном N , пока существует некоторая область перекрытия.

Составное разложение u_ϵ может быть теперь получено с помощью (A1.51), (A1.57) и (A1.62), где a_n ($n \geq 0$) заданы формулами (A1.66). Чтобы проиллюстрировать его построение, детально получим его до членов порядка $O(\epsilon)$. Согласно (A1.51), где $\phi_n(\epsilon) = \epsilon^n$, имеем

$$\begin{aligned} u_\epsilon &\sim [u_0(x) + \epsilon u_1(x)] + [\bar{u}_0(\xi) + \epsilon \bar{u}_1(\xi)] - \\ &\quad - [u_0(\epsilon \xi) + \epsilon u_1(\epsilon \xi)] = \\ &= [\{1 + \psi(x) - \psi(1)\} - \epsilon \{\psi'(x) - \psi'(1)\}] + \\ &\quad + [\{(1 + \psi(0) - \psi(1)) (1 - e^{-\epsilon}) + \\ &\quad + \epsilon \{\psi'(0)\xi - (\psi'(0) - \psi'(1))(1 - e^{-\epsilon})\}] - \\ &\quad - [\{1 + \psi(\epsilon \xi) - \psi(1)\} - \epsilon \{\psi'(\epsilon \xi) - \psi'(1)\}]. \end{aligned}$$

В последних квадратных скобках представим теперь $\psi(\epsilon \xi)$ рядом Тейлора в виде $\psi(0) + \epsilon \xi \psi'(0) + \dots$, а $\psi'(\epsilon \xi)$ в виде $\psi'(0) + \epsilon \xi \psi''(0) + \dots$ и после простых преобразований получим окончательно

$$\begin{aligned} u_\epsilon &\sim \{\psi(x) - \psi(0)\} - \epsilon \{\psi'(x) - \psi'(0)\} + \\ &\quad + [(1 + \psi(0) - \psi(1)) - \epsilon (\psi'(0) - \psi'(1))] (1 - e^{-x/\epsilon}). \quad (\text{A1.68}) \end{aligned}$$

Это решение является равномерным асимптотическим разложением до членов порядка $O(\epsilon)$ при $\epsilon \rightarrow 0$ для всех $0 \leq x \leq 1$.

В приложении 2 мы подробно обсудим нетривиальный пример сингулярного возмущения, возникающий в конкретной биологической задаче гл. 2. Соответствующее этому случаю изложение метода сингулярных возмущений можно читать независимо от гл. 2.

A1.4. Асимптотический метод для систем уравнений первого порядка

В химической кинетике как результат применения закона действующих масс автоматически возникают системы уравнений первого порядка; предыдущие главы содержат много таких примеров. При этом в практических задачах, соответствующим образом приведенных к безразмерному виду, при некоторых производных часто стоят множителями малые параметры, и мы используем этот факт при получении приближенных (асимптотических) решений. Изложенное ниже имеет непосредственное отношение к системе уравнений ферментативной кинетики гл. 1. Настоящий раздел содержит описание основного и строгого метода вывода таких асимптотических решений. Он является также альтернативным строгим методом для некоторого класса задач с начальными данными для систем дифференциальных уравнений выше первого порядка, поскольку любую такую систему всегда можно записать в виде системы первого порядка.

Рассмотрим здесь для простоты только автономную систему двух уравнений для $x(t; \epsilon)$ и $y(t; \epsilon)$ вида

$$\frac{dx}{dt} = f(x, y), \quad (A1.69)$$

$$\epsilon \frac{dy}{dt} = g(x, y), \quad (A1.70)$$

где f и g — бесконечно дифференцируемые функции x и y . Мы хотим найти равномерно пригодные асимптотические решения для $t \geq 0$ при $\epsilon \downarrow 0$ и заданных начальных значениях

$$x(0; \epsilon) = x_0, \quad y(0; \epsilon) = y_0, \quad (A1.71)$$

где (снова лишь для простоты алгебраических выкладок) мы считаем x_0 и y_0 не зависящими от ϵ .

Системы более высокого порядка в общем виде обсуждаются в работе А. Б. Васильевой (1963)¹⁾. Вполне доступное и практичное изложение для более общих неавтономных систем двух уравнений содержится в книге О'Маллея (1974), на которой основано последующее описание.

Если мы применим к (A1.69) и (A1.70) (несингулярный) предельный переход $\epsilon \rightarrow 0$, эти уравнения примут вид

$$\frac{dx}{dt} = f(x, y), \quad 0 = g(x, y) \quad (A1.72)$$

¹⁾ См. также книгу А. Б. Васильевой, Б. Ф. Бутузова (1973)*. — Прим. ред.

с соответствующим начальным условием из (A1.71)

$$x(0) = x_0. \quad (A1.73)$$

Будем считать (и обычно это так в практических задачах; см. гл. 1) исходную систему такой, что

$$g(x, y) = 0 \Rightarrow y = \varphi(x), \quad (A1.74)$$

где $\varphi(x)$ — непрерывно дифференцируемая функция x , и что уравнение первого порядка, полученное подстановкой $y = \varphi(x)$ в первое уравнение (A1.72), при начальном условии (A1.73), т.е.

$$\frac{dx}{dt} = f(x, \varphi(x)), \quad x(0) = x_0, \quad (A1.75)$$

имеет единственное решение $X_0(t)$ на некотором конечном интервале, для определенности $0 \leq t \leq 1$. Пусть $Y_0(t)$ определено соотношением

$$Y_0(t) = \varphi(X_0(t)). \quad (A1.76)$$

Далее мы будем считать исходную систему такой, что для некоторого $K > 0$ в интервале $0 \leq t \leq 1$

$$\left[\frac{\partial g}{\partial y} \right]_{\substack{x = X_0(t) \\ y = Y_0(t)}} \leq -K \quad \text{и} \quad \left[\frac{\partial g}{\partial y} \right]_{\substack{x = X_0(0) \\ y = \lambda}} \leq -K, \quad K > 0, \quad (A1.77)$$

для всех λ , лежащих между $Y_0(0)$ и y_0 , которые в большинстве практических задач различны. Причины этих предположений станут ясны ниже. Мы докажем, что в этих предположениях решения системы (A1.69)–(A1.71) таковы, что

$$\lim_{\varepsilon \rightarrow 0} x(t; \varepsilon) = X_0(t), \quad \lim_{\varepsilon \rightarrow 0} y(t; \varepsilon) = Y_0(t). \quad (A1.78)$$

Поскольку $X_0(0) = x_0 = x(0; \varepsilon)$, следует ожидать, что решение $X_0(t)$, т.е. решение задачи (A1.75), будет равномерной асимптотической формой для $x(t; \varepsilon)$ при $\varepsilon \rightarrow 0$, по крайней мере в интервале $0 \leq t \leq 1$. С другой стороны, так как в общем случае $Y_0(0) \neq y_0 = y(0; \varepsilon)$, то $Y_0(t)$, по-видимому, не будет равномерной асимптотической аппроксимацией для $y(t; \varepsilon)$ при $t = 0$, когда $\varepsilon \rightarrow 0$. Она будет ею, конечно, если $Y_0(0) = y_0$, но это редкое исключение, и мы будем предполагать, что здесь этот случай не имеет места. Ниже мы получим также равномерно пригодные асимптотические разложения при $\varepsilon \rightarrow 0$ для $x(t; \varepsilon)$ и $y(t; \varepsilon)$.

Если пренебречь в (A1.70) членом $\varepsilon dy/dt$, то полученная система даст для y решение $Y_0(t)$, не удовлетворяющее при $t = 0$ начальному усло-

вию. Поэтому возникает идея с помощью некоторого преобразования ввести новую переменную $\xi = \xi(t, \varepsilon)$ так, чтобы вблизи $t = 0$, т.е. области неравномерности $y(t; \varepsilon)$, член $\varepsilon dy/dt$ лишился множителя ε . На основании опыта предыдущих разделов следует выбрать преобразование вида

$$\xi = t/\varepsilon. \quad (\text{A1.79})$$

Если бы мы, например, выбрали $\xi = t/\varepsilon^c$, то из последующего анализа вытекало бы $c = 1$; метод аналогичен использованному в разд. A1.3.

Предвидя, что при внутреннем предельном переходе, когда $\varepsilon \rightarrow 0$, а t находится в интервале $0 < t \ll 1$ (т.е. при фиксированном ξ), $x(t; \varepsilon)$ и $y(t; \varepsilon)$ стремятся к $X_0(t)$ и $Y_0(t)$, целесообразно искать асимптотические разложения решений в форме

$$\begin{aligned} x(t; \varepsilon) &= X(t; \varepsilon) + u(\xi; \varepsilon), \\ y(t; \varepsilon) &= Y(t; \varepsilon) + v(\xi; \varepsilon), \end{aligned} \quad (\text{A1.80})$$

где $X(t; \varepsilon)$, $Y(t; \varepsilon)$ — внешние, или несингулярные, части решения, а $u(\xi; \varepsilon)$, $v(\xi; \varepsilon)$ — его внутренние, или сингулярные, части. Для (A1.80) условие сращивания состоит в том, что u и v при $\xi \rightarrow \infty$ должны обращаться в нуль. Поэтому потребуем, чтобы

$$\lim_{\xi \uparrow \infty} u(\xi; \varepsilon) = \lim_{\xi \uparrow \infty} v(\xi; \varepsilon) = 0. \quad (\text{A1.81})$$

Поскольку $X(t; 0) (= X_0(t))$ удовлетворяет при $t = 0$ граничному условию для $x(t; \varepsilon)$, а именно первому условию (A1.72), мы будем также иметь

$$u(0; \varepsilon) = 0 \text{ для всех } \varepsilon \geq 0. \quad (\text{A1.82})$$

Будем теперь искать асимптотические разложения X , Y , u и v при $\varepsilon \downarrow 0$, опираясь на асимптотическую последовательность $\{\varepsilon^n\}$, т.е. запишем

$$\begin{aligned} X(t; \varepsilon) &\sim \sum_{n=0} \varepsilon^n X_n(t), & Y(t; \varepsilon) &\sim \sum_{n=0} \varepsilon^n Y_n(t), \\ u(\xi; \varepsilon) &\sim \sum_{n=0} \varepsilon^n u_n(\xi), & v(\xi; \varepsilon) &= \sum_{n=0} \varepsilon^n v_n(\xi), \quad \varepsilon \rightarrow 0. \end{aligned} \quad (\text{A1.83})$$

Сначала получим внешнее решение, а именно $X(t; \varepsilon)$ и $Y(t; \varepsilon)$. С учетом (A1.80) и (A1.81) внешнее разложение находится подстановкой выражений для X и Y из (A1.83) в (A1.69) и (A1.70) и решением рекуррентной системы уравнений для X_n , Y_n . При этом мы используем для f и g ряды

Тейлора в форме

$$\begin{aligned} f\left(\sum_{n=0}^{\infty} \varepsilon^n X_n(t), \sum_{n=0}^{\infty} \varepsilon^n Y_n(t)\right) &= \\ &= f(X_0, Y_0) + \varepsilon \left[\left(\frac{\partial f}{\partial x} \right)_{X_0, Y_0} X_1 + \left(\frac{\partial f}{\partial y} \right)_{X_0, Y_0} Y_1 \right] + \dots, \\ g\left(\sum_{n=0}^{\infty} \varepsilon^n X_n(t), \sum_{n=0}^{\infty} \varepsilon^n Y_n(t)\right) &= \\ &= g(X_0, Y_0) + \varepsilon \left[\left(\frac{\partial g}{\partial x} \right)_{X_0, Y_0} X_1 + \left(\frac{\partial g}{\partial y} \right)_{X_0, Y_0} Y_1 \right] + \dots \end{aligned}$$

Из (A1.69), (A1.70) получаем систему порядка $O(1)$

$$\begin{aligned} \frac{dX_0}{dt} &= f(X_0, Y_0), \\ 0 &= g(X_0, Y_0), \end{aligned} \quad (\text{A1.84})$$

систему порядка $O(\varepsilon)$

$$\begin{aligned} \frac{dX_1}{dt} &= \left(\frac{\partial f}{\partial x} \right)_{X_0, Y_0} X_1 + \left(\frac{\partial f}{\partial y} \right)_{X_0, Y_0} Y_1, \\ 0 &= \left(\frac{\partial g}{\partial x} \right)_{X_0, Y_0} X_1 + \left(\frac{\partial g}{\partial y} \right)_{X_0, Y_0} Y_1 - \frac{dY_0}{dt} \end{aligned} \quad (\text{A1.85})$$

и т.д. простым приравнованием членов с одинаковыми степенями ε .

Как следует из предположений, сделанных относительно укороченной ($\varepsilon = 0$) системы, т.е. (A1.74)–(A1.76), система (A1.84) обладает решением, для которого

$$X_0(0) = x_0, \quad Y_0(t) = \varphi(X_0(t)). \quad (\text{A1.86})$$

Согласно (A1.77), второе уравнение (A1.85) дает

$$Y_1(t) = \left[\frac{dY_0}{dt} - \left(\frac{\partial g}{\partial x} \right)_{X_0, Y_0} X_1 \right] / \left[\frac{\partial g}{\partial y} \right]_{X_0, Y_0}; \quad (\text{A1.87})$$

поэтому из (A1.85) получаем линейное уравнение для $X_1(t)$

$$\begin{aligned} \frac{dX_1}{dt} &= \psi_1(t) X_1 + \mu_1(t), \\ \psi_1(t) &= \left(\frac{\partial f}{\partial x} \right)_{X_0, Y_0} - \left(\frac{\partial f}{\partial y} \frac{\partial g}{\partial x} / \left(\frac{\partial g}{\partial y} \right) \right)_{X_0, Y_0}, \\ \mu_1(t) &= \frac{dY_0}{dt} \left(\frac{\partial f}{\partial y} / \frac{\partial g}{\partial y} \right)_{X_0, Y_0}, \end{aligned} \quad (\text{A1.88})$$

решение которого получается просто. В общем случае рекуррентный процесс требует решения линейных уравнений вида

$$\begin{aligned} Y_i(t) &= \alpha_i(t) + \beta_i(t) X_i(t), \\ \frac{dX_i}{dt} &= \psi_i(t) X_i + \mu_i(t), \end{aligned} \quad (\text{A1.89})$$

где α_i , β_i , ψ_i и μ_i суть функции только t , зависящие от предыдущих членов $X_0, X_1, \dots, X_{i-1}, Y_0, Y_1, \dots, Y_{i-1}$.

Решения этих уравнений не могут быть определены полностью, так как граничные условия зависят от сингулярного (внутреннего) решения. Поскольку

$$X(0) = x_0, \quad Y(0) = y_0$$

и $X_0(0) = x_0$, то с учетом (A1.80) и (A1.83) получаем

$$\begin{aligned} X_i(0) &= -u_i(0), \quad i \geq 1, \\ X_0(0) &= x_0 \Rightarrow u_0(0) = 0. \end{aligned} \quad (\text{A1.90})$$

Таким образом, пока $u_i(0)$ не станут известны, каждое $X_i(t)$ содержит неопределенную постоянную.

Рассмотрим теперь сингулярную (внутреннюю) область вблизи $t = 0$, где соответствующей переменной является $\xi = t/\varepsilon$. Система (A1.69), (A1.70) с учетом (A1.80) принимает вид

$$\frac{du}{d\xi} = \varepsilon f(X(\xi\varepsilon; \varepsilon) + u(\xi; \varepsilon), Y(\xi\varepsilon; \varepsilon) + v(\xi; \varepsilon)) - \varepsilon f(X(\xi\varepsilon; \varepsilon), Y(\xi\varepsilon; \varepsilon)), \quad (\text{A1.91})$$

$$\frac{dv}{d\xi} = g(X(\xi\varepsilon; \varepsilon) + u(\xi; \varepsilon), Y(\xi\varepsilon; \varepsilon) + v(\xi; \varepsilon)) - g(X(\xi\varepsilon; \varepsilon), Y(\xi\varepsilon; \varepsilon)).$$

Граничное условие для $v(\xi; \varepsilon)$ находится из (A1.71) с учетом (A1.80):

$$v(0; \varepsilon) = y_0 - Y(0; \varepsilon). \quad (\text{A1.92})$$

Найдем теперь u и v в виде разложений при $\varepsilon \rightarrow 0$, используя (A1.83) в уравнениях (A1.91) и (теперь уже привычным образом) приравнявая члены с одинаковыми степенями ε . Система порядка $O(1)$ получается, если положить в (A1.91) $\varepsilon = 0$ при фиксированном ξ , т.е. при внутреннем предельном переходе (A1.44). Это дает, согласно первому уравнению (A1.91),

$$\frac{du_0(\xi)}{d\xi} = 0 \Rightarrow u_0(\xi) \equiv 0,$$

так как $u(0; \varepsilon) = 0$ согласно (A1.82). Тогда $u = \varepsilon \tilde{u}$, где разложение $\tilde{u}(\xi, \varepsilon)$ имеет $u_1(\xi)$ в качестве первого члена, причем для $\tilde{u}$ и v система порядка $O(1)$ приобретает вид

$$\begin{aligned} \frac{du_1}{d\xi} &= f(X_0(0), Y_0(0) + v_0(\xi)) - f(X_0(0), Y_0(0)), \\ \frac{dv_0}{d\xi} &= g(X_0(0), Y_0(0) + v_0(\xi)) - g(X_0(0), Y_0(0)). \end{aligned} \quad (\text{A1.93})$$

Заметим, что, вообще говоря, эта система уравнений первого порядка нелинейна. Однако она распадается на два независимых уравнения, так как второе уравнение (A1.93) — это уравнение только относительно $v_0(\xi)$.

После того как $v_0(\xi)$ найдено, первое уравнение (A1.93) позволяет найти $u_1(\xi)$.

Граничные условия получаем из (A1.82) и (A1.92) с учетом разложений (A1.83):

$$u_1(0) = 0, \quad v_0(0) = y_0 - Y_0(0). \quad (\text{A1.94})$$

Выражение $y_0 - Y_0(0)$ представляет собой скачок в пограничном слое. Дело в том, что в общем случае $Y_0(0) \neq y_0$, поэтому требуется $v_0(\xi)$, чтобы осуществить этот переход. Так как $X_0(0) = x_0$, для $x(t)$ такого погранслоного решения с точностью до членов порядка $O(1)$ не требуется, поэтому получилось $u_0(\xi) \equiv 0$.

Рассмотрим более подробно (A1.93) и получим некоторые общие результаты, касающиеся решений. По теореме о среднем

$$\begin{aligned} f(X_0(0), Y_0(0) + v_0(\xi)) - f(X_0(0), Y_0(0)) &= v_0(\xi) F(v_0(\xi)), \\ g(X_0(0), Y_0(0) + v_0(\xi)) - g(X_0(0), Y_0(0)) &= v_0(\xi) G(v_0(\xi)), \end{aligned} \quad (\text{A1.95})$$

где F и G — это $\partial f / \partial g$ и $\partial g / \partial y$, подсчитанные при $x = X_0(0)$ и y , равно соответствующему значению $\lambda(\xi)$ между $Y_0(0)$ и $Y_0(0) + v_0(\xi)$. Поэтому уравнения (A1.93) можно записать в форме

$$\frac{du_1}{d\xi} = v_0(\xi) F(v_0(\xi)), \quad \frac{dv_0}{d\xi} = v_0(\xi) G(v_0(\xi)). \quad (\text{A1.96})$$

Однако из второго условия (A1.77) при $\xi = 0$ следует, что $G \leq -K < 0$, и потому $|v_0(\xi)|$ вначале убывает. На основании первого предположения в (A1.77) мы можем теперь сказать, что G остается отрицательным, и из второго уравнения (A1.96) следует, что $|v_0(\xi)|$ убывает для всех $\xi \rightarrow \infty$ (т.е. внутри интервала $0 < t \leq 1$, если $\varepsilon \rightarrow 0$). Таким образом, из второго уравнения (A1.96) получаем с помощью (A1.77) сле-

дующую оценку для $|v_0(\xi)|$:

$$|v_0(\xi)| \leq |v_0(0)| e^{-K\xi}. \quad (\text{A1.97})$$

Так как $v_0(\xi)$ удовлетворяет нелинейному уравнению (A1.93), это решение, вообще говоря, не всегда можно найти аналитически. Однако его всегда можно получить численно или методом последовательных приближений, примененным к соответствующему интегральному уравнению, вытекающему из (A1.96):

$$\begin{aligned} v_0(\xi) &= v_0(0) + \int_0^\xi v_0(s) G(v_0(s)) ds, \\ v_0(0) &= y_0 - Y_0(0). \end{aligned} \quad (\text{A1.98})$$

Когда $v_0(\xi)$ найдено, первое уравнение (A1.96) немедленно даст $u_1(\xi)$ в виде

$$u_1(\xi) = \int_{-\infty}^\xi v_0(s) F(v_0(s)) ds, \quad (\text{A1.99})$$

так как, согласно (A1.81), $u_1(\infty) = 0$.

Таким образом, мы полностью определили внутреннее, или сингулярное, решение для $y(t)$ с точностью до членов порядка $O(1)$ и для $x(t)$ с точностью до членов порядка $O(\varepsilon)$. Отсюда в силу (A1.99) мы получаем $u_1(0)$, что вместе с (A1.90) даст нам начальное значение $X_1(0)$. После этого $X_1(t)$ может быть найдено точно из (A1.88). На этой стадии асимптотические разложения решения задачи (A1.69)–(A1.71) имеют вид

$$\begin{aligned} x(t; \varepsilon) &\sim X_0(t) + \varepsilon [X_1(t) + u_1(t/\varepsilon)] + o(\varepsilon), \\ y(t; \varepsilon) &\sim Y_0(t) + v_0(t/\varepsilon) + o(1), \end{aligned} \quad \varepsilon \rightarrow 0. \quad (\text{A1.100})$$

(Заметим, что если в исходной системе $(\partial g / \partial y)_{X_0(0), y} \geq \alpha > 0$, то решение $v_0(\xi)$ второго уравнения (A1.96) станет неограниченным при $\xi \rightarrow \infty$, так как оценка, аналогичная (A1.97), будет содержать экспоненту вида $e^{\alpha \xi}$.)

Пример такой задачи сингулярного возмущения был исследован в гл. 1—это уравнения (1.20), (1.21) с условиями (1.22). Здесь

$$\left. \begin{aligned} f(x, y) &= -x + (x + K - \lambda)y, \\ g(x, y) &= x - (x + K)y, \end{aligned} \right\} K > 0, \lambda > 0.$$

Решение было найдено в гл. 1 менее строгим путем, но, конечно,

в принципе это то же самое решение. Здесь

$$Y_0(t) = \frac{X_0(t)}{X_0(t) + K}, \quad X_0(0) = 1, \quad Y_0(0) = \frac{1}{1 + K},$$

$$\frac{dX_0}{dt} = -\frac{\lambda X_0}{X_0 + K},$$

и, следовательно, $X_0(t)$ существует, и $X_0(t) > 0$ для всех конечных t . Отсюда

$$(\partial g / \partial y)_{X_0(t), Y_0(t)} = -(X_0(t) + K) < 0,$$

$$(\partial g / \partial y)_{X_0(0), p} = -(1 + K) < 0,$$

где $0 \leq p \leq 1/(1 + K)$. Таким образом, все условия (A1.74)–(A1.77) существования асимптотического разложения решения выполнены.

A1.5. Экспоненциальный асимптотический метод

Для слабо нелинейных обыкновенных дифференциальных уравнений можно применить один очень полезный метод получения асимптотических разложений решений. Он часто оказывается более быстрым, чем изложенный выше. Чтобы описать этот метод, рассмотрим для простоты линейное скалярное уравнение второго порядка

$$\varepsilon u'' + \varepsilon p(x; \varepsilon) u' + q(x; \varepsilon) u = 0,$$

где штрих означает дифференцирование по x . Если написать

$$u(x; \varepsilon) = w(x; \varepsilon) e^{-1/2 \int^x p(s; \varepsilon) ds},$$

дифференциальное уравнение примет вид

$$\varepsilon w'' + f(x; \varepsilon) w = 0, \quad (A1.101)$$

где $f = q - (\varepsilon/2) p' - (\varepsilon/4) p^2$. Таким образом, без потери общности можно ограничиться классом задач сингулярного возмущения, связанных с получением асимптотических разложений решений уравнения (A1.101) при $\varepsilon \rightarrow 0$. Рассмотрим здесь только те функции $f(x; \varepsilon)$, которые отличны от нуля для всех x в интересующей нас области. Если $f(x; \varepsilon) = 0$ для некоторого x в этой области, то у уравнения будет точка перехода (поворота); пример этого описан в книге Марри (1974). Настоящий раздел основан на изложении, приведенном в указанной книге.

Предположим в иллюстративных целях, что $f(x; \varepsilon)$ имеет асимптотическое разложение при $\varepsilon \rightarrow 0$ вида

$$f(x; \varepsilon) \sim \varphi_0(x) + \varepsilon \varphi_1(x) + \dots, \quad \varepsilon \rightarrow 0, \quad (A1.102)$$

где $\varphi_n(x)$, $n = 0, 1, 2, \dots$, суть дважды дифференцируемые функции x в интересующей нас области. По мере демонстрации метода будет ясно, как можно его использовать, если разложение $f(x; \varepsilon)$ основано на общей асимптотической последовательности, а не просто на $\{\varepsilon^n\}$.

Решениями уравнения (A1.101), когда f — постоянная, являются экспоненты с вещественными или комплексными показателями. Поэтому и в том случае, когда f не постоянная, можно попытаться искать решения (A1.101) в виде экспоненты

$$w(x; \varepsilon) \sim \exp[g_0(\varepsilon)\psi_0(x) + g_1(\varepsilon)\psi_1(x) + \dots], \quad \varepsilon \rightarrow 0, \quad (\text{A1.103})$$

где $\{g_n(\varepsilon)\}$, $n = 0, 1, 2, \dots$, — асимптотическая последовательность при $\varepsilon \rightarrow 0$, а $\psi_n(x)$, $n \geq 0$ — дважды дифференцируемые функции x . Таким образом, задача состоит в определении функций $g_n(\varepsilon)$ и $\psi_n(x)$ для $n = 0, 1, \dots$.

Подставив (A1.103) в (A1.101) и используя (A1.102), мы получим, после деления на экспоненту,

$$\varepsilon \sum_{n=0} g_n(\varepsilon) \psi_n'' + \varepsilon \left(\sum_{n=0} g_n(\varepsilon) \psi_n' \right)^2 + \sum_{n=0} \varepsilon^n \varphi_n(x) \sim 0, \quad \varepsilon \rightarrow 0. \quad (\text{A1.104})$$

Определим теперь последовательности $\{g_n(\varepsilon)\}$ и $\{\psi_n(x)\}$ для $n = 0, 1, 2, \dots$. Согласно (A1.104), для членов порядка $O(1)$ имеем

$$\varepsilon g_0^2(\varepsilon) \psi_0'^2 + \varphi_0 \sim 0,$$

откуда следует, что

$$g_0(\varepsilon) = \frac{1}{\varepsilon^{1/2}}, \quad \psi_0'^2 + \varphi_0 \sim 0 \Rightarrow \psi_0(x) = \pm i \int \sqrt{\varphi_0(s)} ds. \quad (\text{A1.105})$$

Для следующих членов, порядка $O(\varepsilon^{1/2})$, получаем

$$\varepsilon^{1/2} \psi_0'' + 2\varepsilon^{1/2} g_1(\varepsilon) \psi_0' \psi_1' \sim 0,$$

откуда, используя (A1.105), найдем

$$g_1(\varepsilon) = 1, \quad \psi_0'' + 2\psi_0' \psi_1' \sim 0 \Rightarrow \psi_1(x) = -\frac{1}{4} \ln \varphi_0(x). \quad (\text{A1.106})$$

С помощью (A1.105) и (A1.106) получаем, что следующие члены в (A1.104) имеют порядок $O(\varepsilon)$, откуда находим $g_2(\varepsilon) = \varepsilon^{1/2}$ и $\psi_2(x)$ и т. д. Поэтому асимптотическая последовательность $\{g_n(\varepsilon)\}$ имеет вид $\{\varepsilon^{(n-1)/2}\}$, $n = 0, 1, 2, \dots$, а асимптотическое разложение решения $w(x; \varepsilon)$ при $\varepsilon \rightarrow 0$ с учетом (A1.103), (A1.105), (A1.106) дается выражением

$$w(x; \varepsilon) \sim \exp \left[\pm \frac{i}{\varepsilon^{1/2}} \int \sqrt{\varphi_0(s)} ds - \frac{1}{4} \ln \varphi_0(x) + O(\varepsilon^{1/2}) \right] \sim \frac{1}{[\varphi_0(x)]^{1/4}} \exp \left[\pm \frac{i}{\varepsilon^{1/2}} \int \sqrt{\varphi_0(s)} ds + O(\varepsilon^{1/2}) \right]. \quad (\text{A1.107})$$

Альтернативная форма, подчеркивающая наличие двух произвольных постоянных, имеет вид

$$w(x; \varepsilon) \sim \frac{1}{[\varphi_0(x)]^{1/4}} \left[A \cos \left\{ \frac{1}{\varepsilon^{1/2}} \int \sqrt{\varphi_0(s)} ds + O(\varepsilon^{1/2}) \right\} + \right. \\ \left. + B \sin \left\{ \frac{1}{\varepsilon^{1/2}} \int \sqrt{\varphi_0(s)} ds + O(\varepsilon^{1/2}) \right\} \right], \quad (A1.108)$$

где A и B — произвольные постоянные, определяемые граничными условиями задачи. Выбор конкретной формы (A1.107) или (A1.108) для данной задачи обычно диктуется знаком $\varphi_0(x)$, который в силу исходного требования отличия $f(x; \varepsilon)$ от нуля для любого x не меняется. Если $\varphi_0(x) < 0$, то $\sqrt{\varphi_0(x)} = i\sqrt{|\varphi_0(x)|}$, и более удобно выражение (A1.107) с вещественными показателями. Если $\varphi_0(x) > 0$, обычно удобнее взять (A1.108).

Изложенный метод и некоторые его обобщения подробно обсуждаются в упомянутой книге Марри (1974); там же разобрано несколько примеров.

ЛИТЕРАТУРА

- Ван-Дайк (Van Dyke M.)
(1975) Perturbation methods in fluid dynamics.—Parabolic Press, Stanford (first edition 1964, Academic Press, N.Y.). [Имеется перевод: Методы возмущений в механике жидкости.—М.: Мир, 1967.]
- Васильева А. Б.
(1963) Асимптотика решений некоторых задач для обыкновенных дифференциальных уравнений с малым параметром при старшей производной.—Успехи матем. наук, т. XVIII, № 3, 15–86.
- Васильева А. Б., Бутузов Б. Ф.
(1973)* Асимптотические разложения решений сингулярно возмущенных уравнений.—М.: Наука.
- Коул (Cole J. D.)
(1968) Perturbation methods in applied mathematics.—Ginn (Blaisdell), Boston. [Имеется перевод: Методы возмущений в прикладной математике.—М.: Мир, 1972.]
- Лин, Сиджел (Lin C. C., Segel L. A.)
(1974) Mathematics applied to deterministic problems in the natural sciences.—Macmillan, N.Y.
- Ломов С. А.
(1981)* Введение в общую теорию сингулярных возмущений.—М.: Наука.
- Марри (Murray J. D.)
(1974) Asymptotic analysis.—Clarendon Press, Oxford.
- Найфэ (Nayfeh A. H.)
(1973) Perturbation methods.—Wiley, N.Y. [Имеется перевод: Методы возмущений.—М.: Мир, 1976.]
- О'Маллей (O'Malley R. E.)
(1974) Introduction to singular perturbations.—Academic Press, N.Y.
- Эрдейи (Erdelyi A.)
(1961) An expansion procedure for singular perturbations.—Atti. Accad. Sci. Torino, Cl. Sci. Fis. Mat. Natur. 95, 651–672.

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

ГРАНИЧНЫЕ УСЛОВИЯ И ОБЛЕГЧЕННАЯ ДИФФУЗИЯ: МАТЕМАТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Это приложение непосредственно связано с вопросом о граничных условиях, приемлемых для правильного аналитического асимптотического решения уравнений (2.10) гл. 2, разд. 2.2, т.е. уравнений

$$D_c \frac{d^2 c}{dx^2} = k_1 c_l (1 - Y) c - k_{-1} c_l Y, \quad (A2.1)$$

$$c_l D_p \frac{d^2 Y}{dx^2} = -k_1 c_l (1 - Y) c + k_{-1} c_l Y$$

для малого ε -параметра, близкого по порядку к $D_p/l^2 k_{-1}$ и $D_p/k_1 c_l l^2$. Мы докажем здесь, что условия (2.11), т.е.

$$c = c_0 \text{ при } x = 0, \quad c = c_l \text{ при } x = l, \quad (A2.2)$$

$$\frac{dY}{dx} = 0 \text{ при } x = 0; l$$

при значениях параметров, достигаемых в эксперименте и перечисленных в табл. 2.1, дают для малых ε (т.е. малых $D_p/l^2 k_{-1}$ и $D_p/k_1 c_l l^2$) асимптотическое разложение точного решения, совпадающее с точностью до членов порядка $O(1)$ с тем, которое получается путем тривиального алгебраического анализа, проведенного в разд. 2.3 с использованием граничных условий (2.12), т.е. условий

$$c = c_0, \quad Y = Y_0 \text{ при } x = 0, \quad (A2.3)$$

$$c = c_l, \quad Y = Y_l \text{ при } x = l.$$

Здесь Y_0 и Y_l не были даны, но определялись эвристически с учетом биологических требований для рассматриваемой ситуации. В дальнейшем мы будем вначале ссылаться на уравнения гл. 2, но затем обсуждение задачи сингулярного возмущения будет идти независимо. С математической точки зрения будет полезно, хотя и не обязательно, прежде чем читать это приложение, прочитать разд. A1.1–A1.3 приложения 1, если читатель незнаком с методами сингулярных возмущений.

В гл. 2 была сформулирована фундаментальная нерешенная задача о двух наборах граничных условий (2.11) и (2.12) для дифференциального

уравнения (2.10). Условия (A2.2) вытекают из биологически оправданного утверждения об отсутствии потока носителя или комплекса субстрат–носитель через поверхности мембраны. Условия (A2.3)—это то, чего разумно потребовать, если рассматривать модельную систему уравнений (A2.1) просто как систему из двух обыкновенных дифференциальных уравнений, которой нужны два граничных условия для двух зависимых переменных s и Y . Если в безразмерной форме единственного уравнения для $c_1(x_1)$ в виде (2.23) из разд. 2.3, а именно уравнения

$$\varepsilon \frac{d^2 c_1}{dx_1^2} = (a + dx_1) + (b + ex_1)c_1 + fc_1^2, \quad (\text{A2.4})$$

выполнено $\varepsilon \ll 1$, т.е. в (2.20) по крайней мере один из параметров α , β , γ , δ и λ велик (больше, чем $O(10^3)$), то, как показано в разд. 2.3, можно перейти к тривиальной алгебраической задаче, используя условия (A2.3) вместе с некоторым биологическим ограничением. С другой стороны, Кройзер и Хуфд (1970)¹⁾ и Кучай и др. (1970) использовали граничные условия нулевого потока (A2.2). Если взять приблизительно одинаковые значения для постоянных параметров в случае гемоглобина, все результаты более или менее совпадают, несмотря на использование различных граничных условий. Математически не сразу очевидно, что они должны быть одинаковы. Интересно поэтому попробовать объединить эти два подхода аналитически, что было сделано в работе Митчелла и Марри (1973), и в этом приложении мы следуем их анализу. Мы докажем здесь, что для $0 < \varepsilon \ll 1$ решения системы уравнений (A2.1) с граничными условиями (A2.2), соответствующими нулевому потоку, совпадают с теми, которые получены выше в разд. 2.3 при условиях (A2.3), с точностью до членов порядка $O(1)$. Таким образом, если $\varepsilon \ll 1$, то оба набора решений с биологической точки зрения идентичны. В такой ситуации просто получаемое аналитическое решение (2.27)–(2.29) гл. 2, конечно, использовать легче, и оно немедленно дает аналитически зависимость решений от параметров. Для очень широкого класса биологических ситуаций $\varepsilon \ll 1$; две ситуации, обсуждавшиеся в разд. 2.3–2.5, представляют собой конкретные практические примеры.

В этом приложении мы получим точное асимптотическое решение уравнения (A2.1) с граничными условиями (A2.2) для $0 < \varepsilon \ll 1$ и покажем, что с точностью до членов порядка $O(1)$ оно совпадает с решением задачи (A2.1), (A2.3), которое было найдено в разд. 2.3.

Алгебраически более удобно начать с одного уравнения для насыщения $Y(x)$, чем с уравнения (2.17) для $s(x)$. Поэтому решим уравнение (2.14) (полученное двукратным интегрированием после сложения уравнений (A2.1) и формального использования (A2.3)) относительно s , выра-

¹⁾ Все ссылки в этом приложении относятся к литературе, перечисленной в конце гл. 2.

жив его через Y . Получим

$$c = c_0 + \frac{x}{D_c l} [D_c (c_l - c_0) + D_p c_l (Y_l - Y_0)] - \frac{D_p c_l}{D_c} (Y - Y_0), \quad (\text{A2.5})$$

что после подстановки во второе уравнение (A2.1) и приведения к безразмерному виду так же, как это делалось в разд. 2.3 с помощью (2.18), дает

$$\frac{d^2 Y}{dx_1^2} = -A + Bx_1 + (D - Bx_1)Y - EY^2, \quad (\text{A2.6})$$

где введены следующие безразмерные постоянные A, B, D, E :

$$\begin{aligned} A &= \frac{k_1 l^2}{D_p} \left[c_0 + \frac{c_l D_p}{D_c} Y_0 \right], \\ B &= \frac{k_1 l^2}{D_p} \left[(c_0 - c_l) + \frac{c_l D_p}{D_c} (Y_0 - Y_l) \right], \\ D &= \frac{k_1 l^2}{D_p} \left[c_0 + \frac{c_l D_p}{D_c} Y_0 \right] + \frac{k_{-1} l^2}{D_p} + \frac{k_1 c_l l^2}{D_c}, \\ E &= \frac{k_1 c_l l^2}{D_c}. \end{aligned} \quad (\text{A2.7})$$

Конечно, Y_0 и Y_l — неопределенные постоянные: мы покажем, как они определяются с помощью математических выкладок. Для значений, типичных для случая взаимодействия кислорода с гемоглобином и приведенных, например, в табл. 2.1 гл. 2, все параметры A, B, D и E имеют порядок $O(10^6)$. Следуя разд. 2.3, введем постоянные a, b, d, e порядка $O(1)$ с помощью соответствующего малого параметра ε :

$$A = a/\varepsilon, \quad B = b/\varepsilon, \quad D = d/\varepsilon, \quad (\text{A2.8})$$

$$E = e/\varepsilon, \quad \varepsilon \ll 1 \quad (\varepsilon = O(10^6)).$$

Здесь a, b, d и e в (A2.8) не надо путать с такими же буквами в (2.23) гл. 2 — при обозначениях (A2.7) это просто наиболее естественный переход. Уравнение (A2.6) в обозначениях (A2.8) принимает вид

$$\varepsilon \frac{d^2 Y}{dx_1^2} = -a + bx_1 + (d - bx_1)Y - eY^2. \quad (\text{A2.9})$$

Это уравнение мы хотим решить при граничных условиях (A2.2), которые в безразмерной форме можно записать так:

$$\frac{dY}{dx_1} = 0 \quad \text{при} \quad x_1 = 0 \quad \text{и} \quad x_1 = 1. \quad (\text{A2.10})$$

Используя тот факт, что $\varepsilon \ll 1$, будем сначала искать простое несингулярно возмущенное решение (внешнее решение) в форме

$$Y(x_1) = f(x_1; \varepsilon) = f_0(x_1) + o(1), \quad \varepsilon \rightarrow 0. \quad (\text{A2.11})$$

На этой стадии мы не можем уточнить порядок по ε членов $o(1)$. Подставляя (A2.11) в (A2.9) и игнорируя члены $o(1)$, которые включают здесь $\varepsilon d^2 Y/dx_1^2$, получим квадратное уравнение

$$0 = -a + bx_1 + (d - bx_1)f_0 - \varepsilon f_0^2,$$

осмысленное (неотрицательное) решение которого имеет вид ¹⁾

$$f_0(x_1) = \frac{-1}{2\varepsilon} \{ -(d - bx_1) + [(d - bx_1)^2 - 4e(a - bx_1)]^{1/2} \}. \quad (\text{A2.12})$$

Заметим, что

$$(d - bx_1)^2 - 4e(a - bx_1) = (bx_1 - d + 2e)^2 - 4e(a - d + e) > 0,$$

так как, согласно (A2.8) и (A2.7),

$$-(a - d + e) = -\varepsilon(A - D + E) = -\varepsilon \left(-\frac{k_{-1}I^2}{D_p} \right) > 0.$$

Из-за сингулярного характера возмущения дифференциального уравнения (A2.9) мы, вообще говоря, не ожидаем, что внешнее решение $f_0(x_1)$ удовлетворяет граничным условиям: уравнение для $f_0(x_1)$ не содержит произвольных постоянных. Именно такой случай здесь имеет место, так как из (A2.12), (A2.7) вытекает

$$\begin{aligned} \left[\frac{df_0}{dx_1} \right]_{x_1=0} &= -\frac{1}{2\varepsilon} \left[b + \frac{2eb - db}{(d^2 - 4ae)^{1/2}} \right] = \\ &= -\frac{B}{2E} \left[1 + \frac{2E - D}{(D^2 - 4AE)^{1/2}} \right] \neq 0. \end{aligned}$$

Мы исключаем тривиальный случай, когда $c_0 = c_1$, $Y_0 = Y_1$ или $k_{-1} = 0$, т.е. когда реакция необратима. Аналогично $df_0/dx_1 \neq 0$ при $x_1 = 1$. Таким образом, решение (A2.12) должно переходить во внутренние решения вблизи $x_1 = 0$ и $x_1 = 1$, удовлетворяющие граничным условиям (A2.10). В этих областях $\varepsilon d^2 Y/dx_1^2$ должно быть порядка $O(1)$. Рассмотрим сначала область вблизи $x_1 = 0$. Соответствующая растянутая

¹⁾ Оба решения неотрицательны; знак плюс берется, чтобы положительным было соответствующее (по (A2.5)) значение c . — Прим. ред.

переменная ξ имеет вид (см. первое уравнение из (2.24) в гл. 2)

$$\xi = x_1/\varepsilon^{1/2}. \quad (\text{A2.13})$$

При $\varepsilon \ll 1$ преобразование (A2.13) обычным образом растягивает малую область $O(\varepsilon^{1/2})$ пространства x_1 в конечный интервал пространства ξ , так что мы можем исследовать сингулярную область более детально.

Через переменную ξ уравнение (A2.9) и первое условие (A2.10) запишутся так:

$$\frac{d^2 Y}{d\xi^2} = -a + b\varepsilon^{1/2}\xi + (d - b\varepsilon^{1/2}\xi)Y - eY^2, \quad (\text{A2.14})$$

$$\frac{dY}{d\xi} = 0, \quad \xi = 0. \quad (\text{A2.15})$$

Теперь целесообразно рассмотреть регулярно (несингулярно) возмущенное решение $Y = g(\xi; \varepsilon)$ с ξ в качестве независимой переменной. Так как в (A2.14) входит $\varepsilon^{1/2}$, решение следует искать в виде ряда по $\varepsilon^{1/2}$; поэтому запишем для внутреннего решения вблизи $x_1 = 0$ ($\xi = 0$)

$$Y(x_1) = g(\xi; \varepsilon) = g_0(\xi) + \varepsilon^{1/2}g_1(\xi) + \dots \quad (\text{A2.16})$$

Это решение должно удовлетворять граничному условию (A2.15) при $\xi = 0$ и должно гладко переходить во внешнее решение (A2.11) для малых, но ненулевых x_1 . Уравнение (A2.14) – второго порядка, и, следовательно, каждая из функций $g_0, g_1, \dots$ в (A2.16) содержит две постоянные интегрирования, которые определяются, если потребовать, чтобы (A2.16) удовлетворяло (A2.15) и гладко переходило во внешнее решение (A2.11), т.е. чтобы внутреннее решение (A2.16) срачивалось с внешним (A2.11). Ввиду разложения (A2.16) соответствующий ряд для (A2.11) во внешней области при малых ε должен иметь вид

$$Y(x_1) = f(x_1; \varepsilon) = f_0(x_1) + \varepsilon^{1/2}f_1(x_1) + \dots \quad (\text{A2.17})$$

На основании (A2.16) можно написать для граничного значения

$$Y(0) = Y_0 = g(0; \varepsilon) = s_0 + \varepsilon^{1/2}s_1 + \dots, \quad (\text{A2.18})$$

$$s_0 = g_0(0), \quad s_1 = g_1(0), \dots$$

Заметим, что $s_0, s_1, \dots$ еще не определены.

Для сингулярной области вблизи $x_1 = 1$ соответствующее преобразование имеет вид (сравните с (A2.13))

$$\eta = \frac{1 - x_1}{\varepsilon^{1/2}} \quad (\text{A2.19})$$

(второе преобразование в (2.24)), так что $\eta = 0$ — это граница $x_1 = 1$, и регулярно возмущенное внутреннее решение с η в качестве независимой переменной мы берем в форме

$$Y(x_1) = h(\eta; \varepsilon) = h_0(\eta) + \varepsilon^{1/2} h_1(\eta) + \dots, \quad (\text{A2.20})$$

соответствующей (A2.16), с

$$\begin{aligned} Y(1) = Y_l = h(0; \varepsilon) &= t_0 + \varepsilon^{1/2} t_1 + \dots, \\ t_0 &= h_0(0), \quad t_1 = h_1(0), \dots, \end{aligned} \quad (\text{A2.21})$$

где $t_0, t_1, \dots$ пока не определены. Когда $\eta \rightarrow \infty$, решение (A2.20) при $x_1 \rightarrow 1$ также должно гладко переходить во внешнее решение.

Ввиду (A2.18) и (A2.21) мы должны теперь разложить A, B и D в (A2.7) в ряды по $\varepsilon^{1/2}$, поскольку они содержат Y_0 и Y_l . Следовательно, a, b и d также получаются в виде рядов по $\varepsilon^{1/2}$. Заметим, что E и, следовательно, e не содержат Y_0 и Y_l . Запишем

$$\begin{aligned} \varepsilon A = a &= \alpha_0 + \varepsilon^{1/2} \alpha_1 + \dots, \\ \varepsilon B = b &= \beta_0 + \varepsilon^{1/2} \beta_1 + \dots, \\ \varepsilon D = d &= \delta_0 + \varepsilon^{1/2} \delta_1 + \dots, \end{aligned} \quad (\text{A2.22})$$

где α_i, β_i и δ_i все порядка $O(1)$. Например,

$$\frac{\alpha_0}{\varepsilon} = \frac{k_1 l^2}{D_p} \left(c_0 + \frac{c_l D_p}{D_c} s_0 \right), \quad \frac{\alpha_1}{\varepsilon} = \frac{k_1 l^2 c_l}{D_c} s_1.$$

Для сингулярной области вблизи $x_1 = 0$ мы теперь подставим (A2.16) и (A2.22) в (A2.14) и получим в результате

$$\begin{aligned} \frac{d^2}{d\xi^2} (g_0 + \varepsilon^{1/2} g_1) &= -\alpha_0 - \alpha_1 \varepsilon^{1/2} + \beta_0 \xi \varepsilon^{1/2} + \\ &+ (\delta_0 + \delta_1 \varepsilon^{1/2} - \beta_0 \xi \varepsilon^{1/2}) (g_0 + \varepsilon^{1/2} g_1) - e (g_0 + \varepsilon^{1/2} g_1)^2 + O(\varepsilon). \end{aligned} \quad (\text{A2.23})$$

Приравнивая в (A2.23) члены с одинаковыми степенями ε , получим для $g_0, g_1, \dots$ уравнения

$$\frac{d^2 g_0}{d\xi^2} = -\alpha_0 + \delta_0 g_0 - e g_0^2, \quad (\text{A2.24})$$

$$\frac{d^2 g_1}{d\xi^2} = -\alpha_1 + \beta_0 \xi + \delta_0 g_1 + (\delta_1 - \beta_0 \xi) g_0 - 2e g_0 g_1 \quad (\text{A2.25})$$

и т. д. Аналогично из (A2.15), (A2.16) следует

$$\frac{dg_0}{d\xi} = 0 \text{ при } \xi = 0, \quad (\text{A2.26})$$

$$\frac{dg_1}{d\xi} = 0 \text{ при } \xi = 0 \quad (\text{A2.27})$$

и т. д.

Внутреннее погранслоное (или сингулярное) решение $Y = g(\xi; \varepsilon)$ должно сращиваться с внешним решением $Y = f(x_1; \varepsilon)$, когда мы покидаем сингулярную область вблизи $x_1 = 0$. Математически, согласно (A2.13), это то же самое, что положить $\xi \rightarrow \infty$ в $g(\xi; \varepsilon)$. Но $\xi \rightarrow \infty$ означает, как следует из (A2.13), что x_1 мало, но отлично от нуля, и $\varepsilon \rightarrow 0$. Таким образом, $\xi \rightarrow \infty$ приводит нас к границе сингулярной области, которая находится на расстоянии $O(\varepsilon^{1/2})$ от $x_1 = 0$. Для внешнего решения $x_1 = O(\varepsilon^{1/2})$ означает $x_1 \rightarrow 0$. Итак, сращивание требует, чтобы $g(\xi; \varepsilon)$ при $\xi \rightarrow 0$ переходило в $f(x_1; \varepsilon)$ при $x_1 \rightarrow 0$.

Аналогично получаем внешнее решение, приравнивая члены с одинаковыми степенями $\varepsilon^{1/2}$ в (A2.9) после подстановки Y в форме (A2.17) и использования (A2.22):

$$0 = -\alpha_0 - \alpha_1 \varepsilon^{1/2} + (\beta_0 + \varepsilon^{1/2} \beta_1) x_1 + \\ + (\bar{\delta}_0 + \delta_1 \varepsilon^{1/2} - [\beta_0 + \varepsilon^{1/2} \beta_1] x_1) (f_0 + \varepsilon^{1/2} f_1) - e (f_0 + \varepsilon^{1/2} f_1)^2 + O(\varepsilon);$$

следовательно, $f_0, f_1, \dots$ определяются из уравнений

$$0 = (\beta_0 x_1 - \alpha_0) + (\delta_0 - \beta_0 x_1) f_0 - e f_0^2, \quad (\text{A2.28})$$

$$0 = \beta_1 x_1 - \alpha_1 + (\delta_1 - \beta_1 x_1) f_0 + (\delta_0 - \beta_0 x_1) f_1 - 2e f_0 f_1 \quad (\text{A2.29})$$

и т. д. Заметим, что это просто алгебраические уравнения для $f_0, f_1, \dots$.

Согласно процедуре сращивания, $g_0 + \varepsilon^{1/2} g_1 + \dots$ ($\xi \rightarrow \infty$) должна гладко переходить в $f_0 + \varepsilon^{1/2} f_1 + \dots$ ($x_1 \rightarrow 0$); отсюда получаются условия для неопределенных постоянных интегрирования в функциях g_i , которые вместе с граничными условиями при $\xi = 0$ полностью их определяют. Это мы теперь сделаем систематически.

Внутренняя задача первого порядка, здесь $O(1)$, определяется требованиями (A2.24), (A2.26) и условием сращивания. Для удобства введем обозначение

$$g^* = \lim_{\xi \rightarrow \infty} g_0(\xi) = g_0(\infty);$$

тогда асимптотический (при $\varepsilon \rightarrow 0$) процесс сращивания, описанный выше, требует, чтобы

$$g^* = g_0(\infty) = \lim_{\xi \rightarrow \infty} g_0(\xi) = \lim_{x_1 = 0} f_0(x_1) = f_0(0). \quad (\text{A2.30})$$

Отсюда, согласно (A2.28) при $x_1 = 0$, для g^* выполняется

$$0 = \alpha_0 - \delta_0 g^* + \varepsilon g^{*2}. \quad (\text{A2.31})$$

Исследуем¹⁾ характер решений уравнения (A2.24), для чего обозначим $g_0 = u$, $dg_0/d\xi = v$. Мы приходим к системе

$$\frac{du}{d\xi} = v, \quad \frac{dv}{d\xi} = -\alpha_0 + \delta_0 u - \varepsilon u^2.$$

Соответствующее поле направлений и типичные интегральные линии показаны на рис. A2.1, где под $g_{1,2}^*$ понимаются корни уравнения

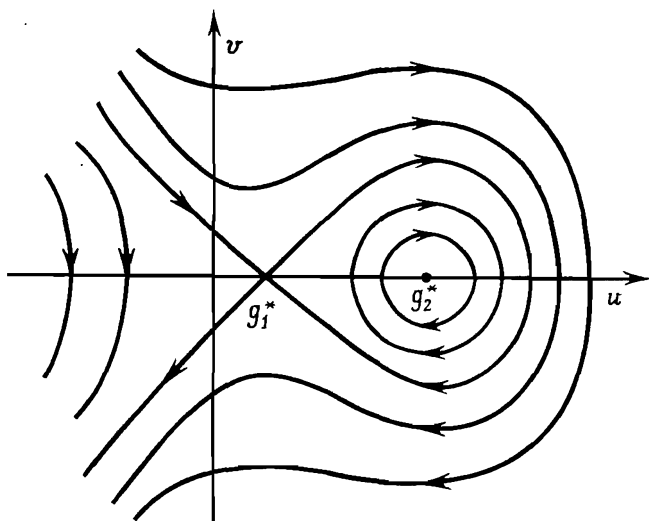


Рис. A2.1.

(A2.31). Однако из условия (A2.26) следует, что интересующая нас интегральная линия должна начинаться на оси u , и потому из рис. A2.1 видно, что условие $u(\infty) = g^*$ может выполняться, только если $u(\xi) \equiv g_0(\xi) \equiv s_0$ (см. (A2.18)).

¹⁾ Начиная с этого места и до конца абзаца изложение автора заменено на более простое и короткое (с соответствующей заменой рис. A2.1).—Прим. ред.

Таким образом, первая (с точностью до порядка $O(1)$) аппроксимация внутреннего решения Y , а именно $g_0(\xi)$, не изменяется в пограничном, или сингулярном, слое вблизи $x_1 = 0$.

Теперь s_0 находится с помощью условия сращивания (A2.30), которое требует, чтобы $s_0 = g^*$; поэтому, согласно (A2.31), s_0 является подходящим решением уравнения

$$0 = \alpha_0 - \delta_0 s_0 + \varepsilon s_0^2.$$

Подставляя для α_0 , δ_0 и ε их выражения, найденные из (A2.22) и (A2.7), получаем из последнего уравнения

$$s_0 = \frac{k_1 c_0}{k_1 c_0 + k_{-1}} \Rightarrow Y_0 = \frac{k_1 c_0}{k_1 c_0 + k_{-1}} + O(\varepsilon^{1/2}).$$

Это в точности формула (2.28), которую мы получили в разд. 2.3 с помощью другого, намного более простого, но нестрогого метода.

Анализ внутреннего решения вблизи $x_1 = 1$ проводится аналогично и дает следующий результат:

$$t_0 = \frac{k_1 c_1}{k_1 c_1 + K_{-1}} \Rightarrow Y_1 = \frac{k_1 c_1}{k_1 c_1 + k_{-1}} + O(\varepsilon^{1/2});$$

это совпадает с выражением (2.29), полученным в разд. 2.3.

Влияние различных граничных условий (A2.2) (т.е. (2.11)) и (A2.3) (т.е. (2.12)) проявляется только в членах порядка $O(\varepsilon^{1/2})$ в асимптотических разложениях. Для обсуждаемой здесь задачи, т.е. (A2.9), (A2.10), Митчел и Марри (1973) получили также поправки порядка $O(\varepsilon^{1/2})$.

Рассмотренный здесь строгий метод сингулярных возмущений для $\varepsilon \ll 1$ обосновывает математически очень простую процедуру, описанную и использованную в разд. 2.3. Ясно, что он не может придать биологического смысла примененным граничным условиям. Однако основной результат данного приложения заключается в том, что, пока ε достаточно мало, например порядка $O(10^{-4})$ или меньше, простой процедуры разд. 2.3 достаточно для любых практических целей. Если нужны точные количественные результаты для больших ε , следует применять численные методы, как, например, в работе Кучай и др. (1970). Конечно, если $\varepsilon \gg 1$, мы имеем дело с простым несингулярным возмущением, и в этом случае облегчение диффузии обеспечивает только добавку порядка $O(1/\varepsilon)$ к обычной диффузии. Тем не менее даже для малых значений ε , превышающих те, для которых, строго говоря, применим простой метод разд. 2.3, он все еще может с успехом использоваться, как показано в разд. 2.4–2.6, где обсуждаются конкретные биологические задачи.

ЛИНЕЙНОЕ УРАВНЕНИЕ ДИФФУЗИИ: РЕШЕНИЯ СПЕЦИАЛЬНОГО ВИДА

В этом приложении мы кратко обсудим различные нестационарные задачи, связанные с уравнением диффузии, решения которых использованы в гл. 3. В разд. А3.1 и А3.2 рассмотрены конкретные задачи, а в разд. А3.3 изложен метод автомодельных решений для некоторого специального, но часто встречающегося класса задач.

А3.1. Двумерная осесимметричная диффузия

Математическая задача имеет здесь вид (3.18) гл. 3 и требует решения дифференциального уравнения

$$c_t = D^{(2)} \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} \left(r \frac{\partial c}{\partial r} \right) \quad (\text{А3.1})$$

с граничными условиями

$$c(a, t) = 0, \quad \frac{\partial c}{\partial r} = 0 \text{ при } r = b, \quad t \geq 0 \quad (\text{А3.2})$$

и начальным условием

$$c(r, 0) = c_0, \quad a < r < b, \quad (\text{А3.3})$$

где $D^{(2)}$ — постоянный коэффициент диффузии, а $c(r, t)$ — концентрация. Условия (А3.2) говорят о том, что цилиндр $r = b$ представляет собой идеально отражающую поверхность, а цилиндр $r = a$ — идеально поглощающую. Эту задачу можно решить несколькими обычными методами — разделением переменных, преобразованием Лапласа или с помощью функции Грина. В любой данной задаче выбор конкретного метода часто диктуется специфическими требованиями, предъявляемыми к анализу задачи. Например, если нам требуется $c(r, t)$ только для малых значений t или только для больших t , то наилучшим методом, по крайней мере в первом случае, представляется применение преобразования Лапласа, так как при этом можно воспользоваться хорошо разработанными асимптотическими методами; такие методы обсуждаются в книге Марри (1974), где специально рассмотрены интегралы этих преобразований. Если решение требуется более или менее для любого мо-

мента времени, вопрос о выборе метода остается открытым и часто является делом личного вкуса.

Для задачи (A3.1)–(A3.3) может быть использован любой метод – все они алгебраически громоздки, но просты. В книге Карслоу и Егера (1959) целая глава (гл. 14) посвящена применению к таким линейным уравнениям диффузии функций Грина. В частности, там практически решена задача (A3.1)–(A3.3), и детали решения читатель может найти в указанной книге. Мы приведем здесь лишь результаты, которые позволяют нам вывести величины, используемые в гл. 3.

При решении задачи

$$v_t = D^{(2)} \left[v_{rr} + \frac{1}{r} v_r \right], \quad v(a, t) = \left(\frac{\partial v}{\partial r} \right)_{r=b} = 0,$$

функция Грина для единичного источника частиц, испускаемых в момент времени $t = 0$ в круговом кольце $r = r'$, где $a < r' < b$, имеет вид (см. Карслоу и Егер (1959), с. 370)

$$v(r, t; r') = \frac{\pi}{4} \sum_{n=1}^{\infty} \left[\frac{y_n}{b} \frac{J_1(y_n)}{F(y_n)} \right]^2 S(r, y_n) S(r', y_n) e^{-\frac{D^{(2)} y_n^2}{b^2} t}, \quad (\text{A3.4})$$

где y_n – положительные корни уравнения

$$J_0(ky) Y_1(y) - Y_0(ky) J_1(y) = 0, \quad k = a/b. \quad (\text{A3.5})$$

Здесь J_n , Y_n , $n = 0, 1$, – функции Бесселя первого и второго рода, а

$$F(y_n) = [J_0(ky_n)]^2 - [J_1(y_n)]^2, \quad (\text{A3.6})$$

$$S(r, y_n) = Y_0(y_n r/b) J_0(ky_n) - J_0(y_n r/b) Y_0(ky_n). \quad (\text{A3.7})$$

Задача (A3.1)–(A3.3) отвечает однородной концентрации частиц c_0 , испускаемых в момент времени $t = 0$ во всей области $a < r < b$; поэтому ее решение $c(r, t)$ выражается интегралом от $v(r, t; r')$ из (A3.4) по всей области, т. е.

$$c(r, t) = c_0 \int_a^b 2\pi r' v(r, t; r') dr'. \quad (\text{A3.8})$$

Поскольку

$$r J_0(r) = - \frac{d}{dr} [r J_0'(r)] = \frac{d}{dr} [r J_1(r)]$$

и такое же соотношение выполняется для $Y_0(r)$, то интеграл

$$\begin{aligned}
 I_n &= \int_a^b 2\pi r' S(r', y_n) dr' = \\
 &= 2\pi \int_a^b \{J_0(ky_n) r' Y_0(y_n r'/b) - Y_0(ky_n) r' J_0(y_n r'/b)\} dr' = \\
 &= 2\pi \left(\frac{b}{y_n}\right)^2 \left\{ J_0(ky_n) \left[\frac{r' y_n}{b} Y_1(y_n r'/b) \right]_a^b - \right. \\
 &\quad \left. - Y_0(ky_n) \left[\frac{r' y_n}{b} J_1(y_n r'/b) \right]_a^b \right\} = \quad (A3.9) \\
 &= 2\pi \left(\frac{b}{y_n}\right)^2 \{ y_n [J_0(ky_n) Y_1(y_n) - Y_0(ky_n) J_1(y_n)] + \\
 &\quad + ky_n [Y_0(ky_n) Y_1(ky_n) - J_0(ky_n) Y_1(ky_n)] \} = \\
 &= 4 \left(\frac{b}{y_n}\right)^2,
 \end{aligned}$$

где использованы (A3.5) и следующее соотношение (см., например, Абрамовиц и Стиган (1965)):

$$\frac{2}{\pi z} = J_0(z) Y_0'(z) - J_0'(z) Y_0(z) = -J_0(z) Y_1(z) + J_1(z) Y_0(z).$$

Подставляя (A3.4) в (A3.8) и используя (A3.9), получаем решение задачи (A3.1)–(A3.3) в виде

$$\begin{aligned}
 c(r, t) &= c_0 \frac{\pi}{4} \sum_{n=1}^{\infty} \left[\frac{y_n}{b} \frac{J_1(y_n)}{F(y_n)} \right]^2 S(r, y_n) \exp \left\{ -\frac{D^{(2)} y_n^2}{b^2} t \right\} 4 \left(\frac{b}{y_n}\right)^2 = \\
 &= c_0 \pi \sum_{n=1}^{\infty} \left[\frac{J_1(y_n)}{F(y_n)} \right]^2 S(r, y_n) \exp \left\{ -\frac{D^{(2)} y_n^2}{b^2} t \right\}. \quad (A3.10)
 \end{aligned}$$

Число частиц $p(t)$, находящихся в области $a < r < b$, выражается формулой (сравните с (3.1))

$$p(t) = \int_a^b 2\pi r c(r, t) dr,$$

которая после подстановки в нее $c(r, t)$ из (A3.10) и повторного использования (A3.9) дает

$$p(t) = p(0) \sum_{n=1}^{\infty} A_n e^{-t/\mu_n}. \quad (\text{A3.11})$$

После применения формулы (A3.6) для $F(y_n)$ получаем

$$p(0) = c_0 \pi (b^2 - a^2), \quad \mu_n = \frac{b^2}{D^{(2)} y_n}, \quad (\text{A3.12})$$

$$A_n = \frac{4}{y_n^2 (1 - k^2)} \cdot \frac{[J_1(y_n)]^2}{[J_0(ky_n)]^2 - [J_1(y_n)]^2}.$$

Эти выражения были использованы в уравнениях (3.19) и (3.20) разд. 3.3 (ii) с добавлением верхних индексов 2 к $p(t)$ и A_n .

A3.2. Трехмерная радиально-симметричная диффузия в $a \leq r \leq b$

Эта задача описывается так (см. формулы (3.26)):

$$c_t = D^{(3)} \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial c}{\partial r} \right), \quad (\text{A3.13})$$

$$c(a, t) = 0, \quad \frac{\partial c}{\partial r} = 0 \quad \text{при } r = b, \quad t \geq 0, \quad (\text{A3.14})$$

$$c(r, 0) = c_0, \quad a < r < b. \quad (\text{A3.15})$$

Оболочка $r = b$ является идеально отражающей, а $r = a$ — идеально поглощающей. Используя ту же процедуру, что и в разд. A3.1, мы должны начать с решения $v(r, t; r')$ для единичного источника частиц, испускаемых в момент времени $t = 0$ на сферической поверхности радиуса r' , где $a < r' < b$. Карслоу и Егер (1952, с. 367) получили решение этой задачи в виде

$$v(r, t; r') = \frac{1}{2\pi r r'} \sum_{n=1}^{\infty} R_n(r) R_n(r') \exp \left[- \frac{D^{(3)} x_n^2}{b^2} t \right], \quad (\text{A3.16})$$

где x_n — положительные корни трансцендентного уравнения

$$x \operatorname{ctg}(1 - k)x = 1, \quad k = a/b, \quad (\text{A3.17})$$

а

$$R_n(r) = \frac{(1 + x_n^2)^{1/2} \sin\left(\frac{r-a}{b} x_n\right)}{b^{1/2} [(1-k)(1+x_n^2) - 1]^{1/2}}. \quad (\text{A3.18})$$

Наша задача отвечает однородному распределению $c = c_0$ при $t = 0$ для всех $a < r < b$, поэтому ее решение имеет вид (сравните с (A3.8))

$$c(r, t) = c_0 \int_a^b 4\pi r'^2 v(r, t; r') dr'. \quad (\text{A3.19})$$

Для подстановки (A3.16) и (A3.19) нам потребуется интеграл

$$\begin{aligned} I_n &= \int_a^b r' R_n(r') dr' = \\ &= \frac{(1 + x_n^2)^{1/2}}{b^{1/2} [(1-k)(1+x_n^2) - 1]^{1/2}} \int_a^b r' \sin\left(\frac{r'-a}{b} x_n\right) dr' = \\ &= \frac{b^{3/2} [\sin(1-k)x_n - x_n \cos(1-k)x_n + kx_n]}{x_n^2 [(1-k) - (1+x_n^2)^{-1}]^{1/2}}. \end{aligned} \quad (\text{A3.20})$$

Отсюда, подставляя v из (A3.16) в (A3.19), получаем

$$c(r, t) = 2c_0 \sum_{n=1}^{\infty} I_n \frac{R_n(r)}{r} \exp\left[-\frac{D^{(3)} x_n^2}{b^2} t\right], \quad (\text{A3.21})$$

где I_n и R_n даны в (A3.20) и (A3.18) соответственно.

Число частиц $p(t)$, все еще находящихся в области $a < r < b$ в момент времени t , равно (сравните с (3.1))

$$p(t) = \int_a^b 4\pi r^2 c(r, t) dr,$$

что после использования (A3.21) и (A3.20) дает

$$p(t) = p(0) \sum_{n=1}^{\infty} A_n e^{-t/\tau_n}, \quad (\text{A3.22})$$

где

$$p(0) = c_0 \frac{4}{3} \pi (b^3 - a^3), \quad v_n = \frac{b^2}{D^{(3)} x_n^2}, \quad k = a/b, \quad (A3.23)$$

$$A_n = \frac{6I_n^2}{b^3 (1 - k^3)},$$

а I_n дано в (A3.20). Эти выражения для $p(t)$, $p(0)$, v_n и A_n в (A3.22) и (A3.23) совпадают с выражениями (3.27) и (3.28) разд. 3.3 (iii), за исключением верхнего индекса 3 при $p(t)$, $p(0)$ и A_n .

A3.3. Автомодельные решения для одного класса уравнений диффузии

Мы опишем здесь довольно общую систематическую процедуру отыскания автомодельных решений дифференциальных уравнений с частными производными, которые могут быть нелинейными. Общая процедура может быть применена к намного более широкому классу уравнений, чем будет рассмотрен здесь. С целью иллюстрации мы остановимся только на линейных уравнениях диффузии

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left(x^s \frac{\partial c}{\partial x} \right) \quad (A3.24)$$

с граничными условиями, в качестве которых мы примем

$$c(\infty, t) = 1, \quad c(0, t) = 0, \quad t > 0. \quad (A3.25)$$

Как мы увидим, тип граничных условий является решающим для существования автомодельного решения.

Рассмотрим преобразование

$$x \rightarrow ax', \quad t \rightarrow bt', \quad (A3.26)$$

после применения которого (A3.24) приводится к виду

$$\frac{a^{2-s}}{b} \frac{\partial c}{\partial t'} = \frac{\partial}{\partial x'} \left(x'^s \frac{\partial c}{\partial x'} \right), \quad (A3.27)$$

а граничные условия (A3.25) остаются прежними:

$$c(\infty, t') = 1, \quad c(0, t') = 0, \quad t' > 0. \quad (A3.28)$$

Таким образом, дифференциальное уравнение и граничные условия инвариантны относительно преобразования (A3.26) $(x, t) \rightarrow (x', t')$, если

$$b = a^{2-s}. \quad (A3.29)$$

Тогда и решение задачи (A3.24), (A3.25) инвариантно относительно

этого преобразования, т.е.

$$c(x, t) = c(ax, a^{2-s}t). \quad (\text{A3.30})$$

Положив здесь $a = 1/t^{1/(2-s)}$ (при $s \neq 2$), мы видим, что рассматриваемое решение является функцией одной переменной

$$\eta = x/t^{1/(2-s)}, \quad s \neq 2, \quad (\text{A3.31})$$

или любой степени этого η . Подстановка $c(x, t) = u(\eta)$ с η из (A3.31) в дифференциальное уравнение (A3.24) и граничные условия (A3.25) дает

$$-\frac{1}{2-s} \eta \frac{du}{d\eta} = \frac{d}{d\eta} \eta^s \frac{du}{d\eta}, \quad s \neq 2, \quad (\text{A3.32})$$

$$u(\infty) = 1, \quad u(0) = 0.$$

Решение задачи (A3.32) имеет вид

$$c(x, t) = u(\eta) = A \int_0^\eta \sigma^{-s} \exp \left[-\frac{1}{(2-s)^2} \sigma^{2-s} \right] d\sigma \quad (\text{A3.33})$$

с η из (A3.31) и

$$A = \left\{ \int_0^\infty \sigma^{-s} \exp \left[-\frac{1}{(2-s)^2} \sigma^{2-s} \right] d\sigma \right\}^{-1} = |2-s|^{s/(2-s)} / \Gamma \left(\frac{1-s}{2-s} \right), \quad (\text{A3.34})$$

причем для сходимости интегралов нужно требовать, чтобы было $s < 1$ либо $s > 2$. Решения рассматриваемого вида, испытывающие при изменении времени простое преобразование подобия, называются *автомодельными*.

Таким образом, мы показали, что для задачи (A3.24), (A3.25) при $s < 1$ или $s > 2$ существует автомодельное решение. Можно проверить, что эти условия на s являются и необходимыми.

Решающим требованием для существования автомодельного решения является форма граничных условий. Они должны быть такими, чтобы автомодельная переменная была постоянной при двух значениях, предписанных условиями на x и t . Условия (A3.25) не являются единственными, которые позволяют сделать это. Например, предположим, что $s < 1$; тогда условие в переменных x, t типа $c(x, 0) = 1$ будет пригодно, так как оно также дает $\eta \rightarrow \infty$. Таким образом, решение (A3.33), (A3.34) уравнения (A3.24) при $s < 1$ удовлетворяет также условиям

$$c(x, 0) = 1, \quad x > 0, \quad c(0, t) = 0, \quad t > 0.$$

Автомодельные решения образуют специальный класс решений; это, ко-

нечно, неширокий класс, и потому следует ожидать, что они, вообще говоря, не могут удовлетворить обычным условиям для уравнения типа (A3.24), а именно двум граничным условиям по x и одному по t . Однако, как мы видели в разд. 3.7 гл. 3, с их помощью было получено требуемое решение.

ЛИТЕРАТУРА

- Абрамовиц, Стиган (Abramowitz M., Stegun I. A.)
(1965) Handbook of mathematical functions.—Dover, New York. [Имеется перевод: Абрамовиц и Стиган. Справочник по специальным функциям.—М.: Наука, 1979.]
- Карслоу, Егер (Carslaw H. S., Jaeger J. C.)
(1959) Conduction of heat in solids.—Clarendon Press, Oxford. [Имеется перевод: Теплопроводность твердых тел.—М.: Наука, 1964.]
- Марри (Murray J. D.)
(1974) Asymptotic analysis.—Clarendon Press, Oxford.

ТЕОРЕМА ХОПФА О БИФУРКАЦИИ И ПРЕДЕЛЬНЫЕ ЦИКЛЫ

Это приложение носит более математический характер, чем другие ¹⁾, и посвящено теореме Хопфа (1942), в которой речь идет об условиях, необходимых для существования действительных периодических решений у действительной системы обыкновенных дифференциальных уравнений

$$\frac{dx}{dt} = \underline{F}(\underline{x}, v), \quad (\text{A4.1})$$

где $\underline{F}$ и $\underline{x}(v, t)$ суть n -мерные векторы, а v — действительный параметр. Мы дадим здесь условия и доказательство существования периодических решений двумерного уравнения (A4.1), частично основанное на доказательстве Фридрихса (1965). В конце приложения подробно обсуждаются несколько иллюстративных примеров.

Теорема. Пусть

$$\frac{dx}{dt} = \underline{F}(\underline{x}, v) \quad (\text{A4.2})$$

есть автономная двумерная система действительных дифференциальных уравнений для каждого значения параметра $v \in (-v_0, v_0)$, где v_0 — положительное число, а вектор-функция $\underline{F} \in C^2(D(-v_0, v_0))$, где D — область в R^2 . Предположим, что система (A4.2) для каждого v имеет особую точку, т. е.

$$\underline{F}(\underline{x}, v) = 0 \Rightarrow \underline{x} = \underline{a}(v). \quad (\text{A4.3})$$

Пусть $\underline{A}(v)$ — матрица системы (A4.2), линеаризованная относительно особой точки $\underline{a}(v)$, т. е.

$$\underline{A}(v) = [\nabla_{\underline{x}} \underline{F}(\underline{x}, v)]_{\underline{x} = \underline{a}(v)}. \quad (\text{A4.4})$$

Предположим, что матрица $\underline{A}(0)$ имеет чисто мнимые собственные зна-

¹⁾ Предполагается знание алгебры матриц.

чения $\pm iw$, $w \neq 0$, т.е.

$$\text{Sp } \underline{A}(0) = 0, \quad \det \underline{A}(0) > 0. \quad (\text{A4.5})$$

Тогда если матрица $\underline{B}(v)$, определенная уравнением

$$\underline{A}(v) = \underline{A}(0) + v\underline{B}(v), \quad (\text{A4.6})$$

такова, что

$$\text{Sp } \underline{B}(0) \neq 0, \quad (\text{A4.7})$$

то для любого v , достаточно близкого к $v = 0$, в некоторой окрестности точки $\underline{x} = \underline{a}(0)$ существует периодическое решение системы (A4.2) с периодом $T \approx 2\pi/w$.

Доказательство. Доказательство основано на построении (при выполнении условий теоремы) для любого вектора $\underline{b}$ функций $c(u)$, $d(u)$, $\underline{y}(s, u)$, $\underline{v}(u) = ud(u)$, $T(u) = T_0(1 + uc(u))$ и

$$\underline{x}(u, t) = \underline{a}(v(u)) + u\underline{y}(T_0 t/T(u), u), \quad (\text{A4.8})$$

для которых

$$(i) \quad c(0) = d(0) = 0; \quad (\text{A4.9})$$

(ii) $c(u)$ и $d(u)$ принадлежат $C^1[0, u_0]$ для некоторого достаточно малого u_0 ;

$$(iii) \quad \underline{y}(0, u) = \underline{b}; \quad (\text{A4.10})$$

$$(iv) \quad \underline{y}(s, u) \text{ имеет по переменной } s \text{ период } T_0;$$

$$(v) \quad \underline{x}(u, t) \text{ является решением уравнения}$$

$$\frac{d\underline{x}}{dt} = \underline{F}(\underline{x}, v(u))$$

с периодом $T(u)$; этот период меняется с v .

Следует отметить, что в силу соотношения $v = ud(u)$ для одного значения v можно получить несколько периодических решений, отвечающих различным значениям u . Мы вернемся к этому в двух последующих примерах.

Введем новые переменные

$$s = T_0 t/T(u), \quad v = ud(u), \quad (\text{A4.11})$$

$$T(u) = T_0(1 + uc(u));$$

тогда $\underline{y}(s, u)$ будет определена с помощью (A4.8). Если $\underline{x}(u, t)$ периодична по t с периодом $T(u)$, то $\underline{y}(s, u)$ — периодическая функция s с периодом

T_0 . Кроме того, из (A4.8) и (A4.10) имеем

$$\underline{x}(u, 0) = \underline{a}(v) + u\underline{b}. \quad (\text{A4.12})$$

Подстановка (A4.8) и (A4.11) в (A4.2) дает

$$u \frac{d}{ds} \underline{y}(s, u) = \frac{T(u)}{T_0} \underline{F}(\underline{a}(v) + u\underline{y}, v), \quad (\text{A4.13})$$

так как $ds/dt = T_0/T(u)$. Определим теперь вектор-функцию $\underline{Q}(\underline{y}, v, u)$ соотношением

$$\underline{F}(\underline{a}(v) + u\underline{y}, v) = u\underline{A}(v)\underline{y} + u^2\underline{Q}(\underline{y}, v, u); \quad (\text{A4.14})$$

тогда (A4.13) можно записать в форме

$$\frac{d\underline{y}}{ds} = \underline{A}(0)\underline{y} + u\underline{G}(\underline{y}, u), \quad (\text{A4.15})$$

где, как это следует из (A4.6) и (A4.11),

$$\underline{G}(\underline{y}, u) = d(u)\underline{B}(ud(u))\underline{y} + c(u)\underline{A}(ud(u))\underline{y} + (1 + uc(u))\underline{Q}(\underline{y}, ud(u), u). \quad (\text{A4.16})$$

Обозначим матричное решение задачи $d\underline{Y}/ds = \underline{A}(0)\underline{Y}$, $\underline{Y}(0) = \underline{I}$ ($\underline{I}$ — единичная матрица) через $\underline{Y}(s)$. Тогда

$$\underline{Y}(s) = \cos ws\underline{I} + \frac{1}{w} \sin ws\underline{A}(0). \quad (\text{A4.17})$$

Напомним, что собственные значения $\underline{A}(0)$ равны $\pm iw$ (см. (A4.5)), и поэтому $\underline{A}^2(0) = -w^2\underline{I}$, откуда легко проверить, что

$$\underline{Y}^{-1}(s) = \cos ws\underline{I} - \frac{1}{w} \sin ws\underline{A}(0); \quad (\text{A4.18})$$

кроме того,

$$\frac{d\underline{Y}^{-1}(s)}{ds} = -\underline{Y}^{-1}(s)\underline{A}(0). \quad (\text{A4.19})$$

Тогда, используя последнее уравнение и (A4.15), получаем

$$\frac{d}{ds} [\underline{Y}^{-1}(s)\underline{y}(s, u)] = \underline{Y}^{-1} \frac{d\underline{y}}{ds} - \underline{Y}^{-1} \underline{A}(0)\underline{y} = u\underline{Y}^{-1}(s)\underline{G}(\underline{y}, u). \quad (\text{A4.20})$$

Интегрируя (A4.20), получим

$$\underline{Y}^{-1}(s)\underline{y}(s, u) = u \int_0^s \underline{Y}^{-1}(z)\underline{G}(z)dz + \text{const.} \quad (\text{A4.21})$$

Так как, согласно (A4.8) и (A4.12),

$$u\bar{y}(0, u) = \bar{x}(u, 0) - \bar{a}(v(u)) = u\bar{b},$$

то (поскольку $\bar{Y}(0) = \bar{I}$) постоянная интегрирования в (A4.21) равна $\bar{b}$; таким образом,

$$\bar{y}(s, u) = \bar{Y}(s)\bar{b} + u\bar{Y}(s) \int_0^s \bar{Y}^{-1}(z)\bar{G}(z)dz. \quad (\text{A4.22})$$

Однако $\bar{G}$ выражается через $\bar{y}$ формулой (A4.16); поэтому (A4.22) — это интегральное уравнение относительно $\bar{y}$.

Нам надо теперь определить неизвестные u , $c(u)$ и $d(u)$ так, чтобы $\bar{y}$ имело период T_0 по s согласно пункту (iv). Это должно выполняться для всех u . На данной стадии мы еще не знаем, что представляют собой функции c и d , — это сейчас просто неизвестные, подлежащие определению. Полагая $u = 0$ в (A4.22), получаем при $s = T_0$, пользуясь T_0 -периодичностью функции $\bar{y}$,

$$\bar{y}(T_0, 0) = \bar{Y}(T_0)\bar{b} = \bar{y}(0, 0) = \bar{b}.$$

Так как $\bar{b}$ произвольно, из последнего уравнения следует

$$\bar{Y}(T_0) = \bar{I} \Rightarrow \cos wT_0 \bar{I} + \frac{1}{w} \sin wT_0 \bar{A}(0) = \bar{I},$$

поэтому ¹⁾

$$T_0 = 2\pi/w. \quad (\text{A4.23})$$

Теперь, так как $\bar{y}(s, u)$ — периодическая функция с периодом T_0 для всех u , то $\bar{y}(T_0, u) = \bar{b}$, и, полагая в (A4.22) $s = T_0$, получаем

$$\int_0^{T_0} \bar{Y}^{-1}(z)\bar{G}(z)dz = 0,$$

что в силу выражения (A4.16) для $\bar{G}$ дает

$$\begin{aligned} \int_0^{T_0} \bar{Y}^{-1}(z) [c(u)\bar{A}(u\bar{d})\bar{y} + d(u)\bar{B}(u\bar{d})\bar{y} + \\ + (1 + uc(u))\bar{Q}(\bar{y}, u\bar{d}, u)] dz = 0. \end{aligned} \quad (\text{A4.24})$$

Это векторное уравнение равносильно системе из двух скалярных уравнений с тремя переменными u , c и d . Мы завершим доказательство, если сможем показать, что соотношение (A4.24) определяет c и d как непрерывно дифференцируемые функции u для всех достаточно малых

¹⁾ Значения, кратные приведенному, интереса не представляют, так как периодическому решению всегда можно приписать кратный период. Значение (A4.23) — наименьший период решений. — Прим. ред.

$u \geq 0$, причем $c(0) = d(0) = 0$. Мы сделаем это, используя теорему о неявной функции. Покажем сначала, что уравнение (A4.24) удовлетворяется при $u = 0$, $c(0) = d(0) = 0$, а затем, что соответствующий якобиан отличен от нуля и, следовательно, c и d могут быть определены.

Поскольку для малых u (A4.14) по существу представляет собой ряд Тейлора по u , где $\underline{y}^2$ включено в $\underline{Q}$, мы видим, что $\underline{Q}(y, v, 0)$ — квадратичная форма компонент $\underline{y}$. Далее, так как $\underline{y}(s, 0) = \underline{Y}(s)\underline{b}$ (см. (A4.22)), то $\underline{Q}(\underline{y}(s, l), v, 0)$ — квадратичная форма компонент $\underline{Y}(s)$ и потому, как следует из (A4.17), представляет собой линейную комбинацию членов $\cos^n ws \sin^{2-n} ws$ с $n = 0, 1, 2$. Значит, $\underline{Y}^{-1}(z)\underline{Q}(\underline{y}(z, 0), 0, 0)$ в силу (A4.18) — линейная комбинация членов вида $\cos^n wz \sin^{3-n} wz$ с $n = 0, 1, 2, 3$. Поэтому

$$\int_0^{T_0} \underline{Y}^{-1}(z) \underline{Q}(\underline{y}(z, 0), 0, 0) dz = 0. \quad (\text{A4.25})$$

Полагая теперь в (A4.24) $u = c = d = 0$, мы видим, что это уравнение удовлетворяется.

Теперь надо доказать, что якобиан левой части уравнения (A4.24) по c, d при $u = c = d = 0$ отличен от нуля. Для этого примем обозначение

$$\underline{\bar{B}} = T_0^{-1} \int_0^{T_0} \underline{Y}^{-1}(z) \underline{B}(\dot{0}) \underline{Y}(z) dz. \quad (\text{A4.26})$$

Кроме того, заметим, что в силу (A4.17), (A4.18) и равенства $\underline{A}^2(0) = -w^2 \underline{I}$

$$\int_0^{T_0} \underline{Y}^{-1}(z) \underline{A}(0) \underline{Y}(z) dz = T_0 \underline{A}(0). \quad (\text{A4.27})$$

Аналогично из (A4.26) после интегрирования в правой части находим

$$\underline{\bar{B}} = \frac{1}{2} \left\{ \underline{B}(0) - \frac{1}{w^2} \underline{A}(0) \underline{B}(0) \underline{A}(0) \right\}. \quad (\text{A4.28})$$

Чтобы получить нужный нам якобиан, продифференцируем сначала левую часть (A4.24) по d , а затем положим $c = d = u = 0$. Единственный член в подынтегральной функции остается от $\underline{B}(ud(u))\underline{y}$, т.е. мы получим

$$\int_0^{T_0} \underline{Y}^{-1}(z) \underline{B}(0) \underline{y}(z, 0) dz, \quad (\text{A4.29})$$

что в силу равенства $\underline{y}(z, 0) = \underline{Y}(z)\underline{b}$ (см. (A4.22)) и определения (A4.26) для $\underline{\bar{B}}$ равно

$$T_0 \underline{\bar{B}}\underline{b}. \quad (\text{A4.30})$$

Аналогично, дифференцируя левую часть (A4.24) по c и полагая $c = d = u = 0$, получаем, что единственный оставшийся член равен

$$\int_0^{T_0} \underline{Y}^{-1}(z) \underline{A}(0) \underline{y}(z, 0) dz, \quad (\text{A4.31})$$

что равно

$$\underline{T}_0 \underline{A}(0) \underline{b}. \quad (\text{A4.32})$$

Таким образом, чтобы завершить применение теоремы о неявной функции, остается показать, что определитель матрицы $[\underline{B}\underline{b}, \underline{A}(0)\underline{b}]$ для всех ненулевых $\underline{b}$ отличен от нуля¹⁾. Это упомянутое выше условие отличия якобиана от нуля.

Сначала приведем $\underline{A}(0)$ к диагональному виду, используя неособое преобразование $\underline{P}$ матрицы $\underline{A}(0)$ к главным осям:

$$\underline{P}^{-1} \underline{A}(0) \underline{P} = i\omega \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & -1 \end{bmatrix}. \quad (\text{A4.33})$$

Из (A4.30) и последнего соотношения имеем

$$\begin{aligned} 2\underline{P}^{-1} \underline{B} \underline{P} &= \underline{P}^{-1} \underline{B}(0) \underline{P} - \frac{1}{\omega^2} \underline{P}^{-1} \underline{A}(0) \underline{B}(0) \underline{A}(0) \underline{P} = \\ &= \underline{P}^{-1} \underline{B}(0) \underline{P} + \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & -1 \end{bmatrix} \underline{P}^{-1} \underline{B}(0) \underline{P} \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & -1 \end{bmatrix}. \end{aligned}$$

Записав

$$\underline{P}^{-1} \underline{B}(0) \underline{P} = \begin{bmatrix} \alpha & \beta \\ \gamma & \delta \end{bmatrix} \Rightarrow \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & -1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \alpha & \beta \\ \gamma & \delta \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & -1 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \alpha & -\beta \\ -\gamma & \delta \end{bmatrix},$$

получим

$$\underline{P}^{-1} \underline{B} \underline{P} = \begin{bmatrix} \alpha & 0 \\ 0 & \delta \end{bmatrix}. \quad (\text{A4.34})$$

Поскольку матрица $\underline{P}$ неособая, достаточно показать, что $\det \underline{P}^{-1} [\underline{B}\underline{b}, \underline{A}(0)\underline{b}]$ отличен от нуля. Для удобства определим

$$\underline{k} = \begin{bmatrix} k_1 \\ k_2 \end{bmatrix} = \underline{P}^{-1} \underline{b},$$

тогда

$$\underline{P}^{-1} [\underline{B}\underline{b}, \underline{A}(0)\underline{b}] = [\underline{P}^{-1} \underline{B}\underline{b}, \underline{P}^{-1} \underline{A}(0)\underline{b}] = \begin{bmatrix} \alpha k_1 & i\omega k_1 \\ \delta k_2 & -i\omega k_2 \end{bmatrix}.$$

Определитель этой матрицы равен $-i\omega k_1 k_2 (\alpha + \delta)$, т.е. $-i\omega k_1 k_2 \text{Sp } \underline{B}$. Поскольку $\text{Sp } \underline{B} = \text{Sp } \underline{B} \neq 0$, как это сразу следует из (A4.28), мы должны показать, что $k_1 \neq 0$ и $k_2 \neq 0$.

Запишем

$$\underline{b} = \begin{bmatrix} b_1 \\ b_2 \end{bmatrix}, \quad \underline{P} = \begin{bmatrix} P_{11} & P_{12} \\ P_{21} & P_{22} \end{bmatrix}, \quad \underline{A}(0) = \begin{bmatrix} A_{11} & A_{12} \\ A_{21} & A_{22} \end{bmatrix}.$$

¹⁾ Здесь мы просто используем теорему о неявной функции для системы $F(x, y, z) = 0$, $G(x, y, z) = 0$. Чтобы эта система уравнений имела решение $x = x(z)$, $y = y(z)$, для которого $x(z_0) = x_0$, $y(z_0) = y_0$, достаточно, чтобы в точке (x_0, y_0, z_0) был отличен от нуля якобиан:

$$\frac{\partial(F, G)}{\partial(x, y)} \neq 0.$$

и предположим, что $k_2 = 0$, $k_1 \neq 0$. Тогда, поскольку $\underline{b} = \underline{P}k$,

$$b_1 = P_{11}k_1, \quad b_2 = P_{21}k_1. \quad (\text{A4.35})$$

Так как из (A4.33) следует

$$\underline{A}(0)\underline{P} = i\omega\underline{P} \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & -1 \end{bmatrix},$$

имеем

$$A_{11}P_{11} + A_{12}P_{21} = i\omega P_{11}, \quad (\text{A4.36})$$

$$A_{21}P_{11} + A_{22}P_{21} = i\omega P_{21}. \quad (\text{A4.37})$$

Умножая (A4.36) на k_1 и используя (A4.35), получаем

$$A_{11}b_1 + A_{12}b_2 = i\omega b_1.$$

Так как $\underline{A}(0)$ и $\underline{b}$ действительны, из последнего уравнения следует, что $b_1 = 0$; поэтому из (A4.35) вытекает, что $P_{11} = 0$, а из (A4.37) — что $A_{22} = i\omega$, а это приводит к противоречию, так как $\underline{A}(0)$ действительно. Итак, $k_2 \neq 0$.

Аналогично предположение, что $k_1 = 0$, $k_2 \neq 0$, дает

$$b_1 = P_{12}k_2, \quad b_2 = P_{22}k_2,$$

$$A_{11}P_{12} + A_{12}P_{22} = -i\omega P_{12},$$

$$A_{21}P_{12} + A_{22}P_{22} = -i\omega P_{22}.$$

В результате тех же рассуждений, что и выше, получаем $b_1 = 0$, $P_{12} = 0$, $P_{22} \neq 0$ и, следовательно, $A_{22} = -i\omega$, что вновь приводит нас к противоречию.

Таким образом, $\det [\bar{\underline{B}}\underline{b}, \underline{A}(0)\underline{b}] \neq 0$, и, следовательно, $c(u)$ и $d(u)$ существуют по крайней мере для всех u из $0 \leq u < u_0$ при некотором достаточно малом u_0 , и требования (i) и (ii) выполняются.

Из предыдущего анализа мы видели также, что выполняются условия (iii) и (iv). С помощью преобразований (A4.8) и (A4.11) мы показали, что (v) верно.

Если u мало, v также мало, и, следовательно, период $T(u) \approx T_0 = 2\pi/\omega$, где частота ω равна мнимой части собственных значений матрицы $\underline{A}(0)$. Тем самым теорема доказана.

Рассмотрим теперь три примера, иллюстрирующих некоторые практические аспекты теоремы о бифуркации. Для простоты рассмотрим только двумерные примеры.

Пример 1. Рассмотрим сначала простой линейный случай (A4.1)

$$\dot{\underline{x}} = \begin{bmatrix} \dot{x}_1 \\ \dot{x}_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} x_2 \\ -x_1 + vx_2 \end{bmatrix} = \underline{F}(\underline{x}, v), \quad (\text{A4.38})$$

где v — вещественный параметр. Здесь имеется единственная точка равновесия

$$x_1 = x_2 = 0. \quad (\text{A4.39})$$

В этом простом примере мы можем найти точное решение уравнения (A4.38), и нам, таким образом, не нужно опираться на теорему. Из (A4.38) находим одно уравнение для x_1 :

$$\ddot{x}_1 - v\dot{x}_1 + x_1 = 0,$$

откуда получаем решение

$$x_2 = \dot{x}_1, \\ x_1 = e^{vt/2} \left[A \cos \left(1 - \frac{v^2}{4} \right)^{1/2} t + B \sin \left(1 - \frac{v^2}{4} \right)^{1/2} t \right], \quad (\text{A4.40})$$

где A и B — произвольные постоянные, а форма (A4.40) справедлива при $v^2 < 4$; при $v^2 \geq 4$, конечно, вообще нет колебательного поведения. При $v \neq 0$ решение (A4.40) является колебательным: оно накручивается на точку равновесия в начале координат или раскручивается с нее в зависимости от того, $v < 0$ или $v > 0$. Значение $v = 0$ является точкой бифуркации. Другими словами, в фазовой плоскости для (A4.38) особая точка (A4.39) уравнения

$$\frac{dx_2}{dx_1} = \frac{-x_1 + vx_2}{x_2}$$

является устойчивым или неустойчивым фокусом в зависимости от того, $v < 0$ или $v > 0$ (в обоих случаях $|v| < 2$).

Для значений v в окрестности точки равновесия в силу (A4.40) нет других периодических решений, кроме

$$v \equiv 0, \quad x_1 = A \cos t + B \sin t, \quad x_2 = \dot{x}_1 \quad (\text{A4.41})$$

и (при $v \neq 0$) решения $x_1 = x_2 = 0$, т.е. тривиального решения. Таким образом, с точки зрения теоремы периодическое решение существует, но оно характеризуется функцией $v(u)$ в (A4.11), тождественно равной нулю, поэтому периодические решения этой системы совпадают с решениями

системы $\dot{\underline{x}} = \underline{F}(\underline{x}, 0)$. Это в точности совпадает с тем, что мы получили бы из теоремы, проведя подробный анализ.

Пример 2. Рассмотрим теперь нетривиальную систему

$$\dot{\underline{x}} = \begin{bmatrix} \dot{x}_1 \\ \dot{x}_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} x_2 \\ -x_1 + vx_2 - x_1^2x_2 \end{bmatrix} = \underline{F}(\underline{x}, v). \quad (\text{A4.42})$$

Прежде чем анализировать эти уравнения (A4.42) с помощью теоремы о бифуркации, отметим, что после исключения x_2 система принимает вид

$$\ddot{x}_1 + (x_1^2 - v)\dot{x}_1 + x_1 = 0, \quad (\text{A4.43})$$

т.е. превращается в частный случай уравнения Льенара (см. книгу Минорского (1974) и утверждение (ж) из разд. 4.3), если $v > 0$ и, следовательно, для каждого $v > 0$ имеет единственный устойчивый предельный цикл. При $v < 0$ уравнение не относится к типу Льенара и решения типа предельного цикла не имеет.

Исследуем теперь систему (A4.42) с помощью теоремы Хопфа. Из (A4.3) и (A4.42) получаем

$$\underline{F}(\underline{x}, v) = 0 \Rightarrow \underline{x} = \underline{a}(v) = 0 \quad (\text{A4.44})$$

есть единственная особая точка. Линеаризуя (A4.42) около $\underline{x} = 0$, имеем (ср. с (A4.4))

$$\underline{A}(v) = [\nabla_{\underline{x}} \underline{F}(\underline{x}, v)]_{\underline{x}=0} = \begin{bmatrix} 0 & 1 \\ -1 & v \end{bmatrix}, \quad (\text{A4.45})$$

$$\underline{A}(0) = \begin{bmatrix} 0 & 1 \\ -1 & 0 \end{bmatrix}.$$

Таким образом, условия (A4.5) выполняются, поскольку

$$\begin{aligned} \text{Sp } \underline{A}(0) &= 0, \quad \det \underline{A}(0) = 1 > 0, \\ |\underline{A}(0) - \lambda I| &= 0 \Rightarrow \lambda = \pm i \Rightarrow w = 1 \Rightarrow T_0 = 2\pi. \end{aligned} \quad (\text{A4.46})$$

Поскольку (ср. с (A4.6))

$$\begin{aligned} \underline{A}(v) &= \begin{bmatrix} 0 & 1 \\ -1 & 0 \end{bmatrix} + v \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ 0 & 1 \end{bmatrix} = \underline{A}(0) + v \underline{B}(v), \\ \underline{B}(v) &= \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ 0 & 1 \end{bmatrix}, \quad \text{Sp } \underline{B}(0) = 1 \neq 0 \end{aligned} \quad (\text{A4.47})$$

и $w = 1$, из (A4.28) получаем

$$\bar{\mathbf{B}} = \frac{1}{2} \{ \mathbf{B}(0) - \mathbf{A}(0) \mathbf{B}(0) \mathbf{A}(0) \} = \frac{1}{2} \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{bmatrix}. \quad (\text{A4.48})$$

Функция $\underline{Q}$, определенная уравнением (A4.14), которое, согласно (A4.42), (A4.44) и (A4.45), имеет вид

$$\begin{aligned} \underline{F}(0 + u\underline{y}, v) &= u\mathbf{A}(v)\underline{y} + u^2\underline{Q}(\underline{y}, v, u) = \\ &= u \begin{bmatrix} 0 & 1 \\ -1 & v \end{bmatrix} \underline{y} + u^2 \begin{bmatrix} 0 \\ -uy_1^2 y_2 \end{bmatrix}, \end{aligned}$$

может быть записана в виде

$$\underline{Q}(\underline{y}, v, u) = \begin{bmatrix} 0 \\ -uy_1^2 y_2 \end{bmatrix}, \quad \underline{y} = \begin{bmatrix} y_1 \\ y_2 \end{bmatrix}. \quad (\text{A4.49})$$

Из (A4.17) и (A4.18) с учетом (A4.46) и (A4.45) получаем

$$\begin{aligned} \underline{Y}(s) &= \mathbf{I} \cos s + \mathbf{A}(0) \sin s = \begin{bmatrix} \cos s & \sin s \\ -\sin s & \cos s \end{bmatrix}, \\ \underline{Y}^{-1}(s) &= \begin{bmatrix} \cos s & -\sin s \\ \sin s & \cos s \end{bmatrix}. \end{aligned} \quad (\text{A4.50})$$

Согласно (A4.10) и (A4.22) имеем

$$\begin{bmatrix} y_1(s, 0) \\ y_2(s, 0) \end{bmatrix} = \underline{y}(s, 0) = \underline{Y}(s) \underline{b}, \quad \underline{b} = \begin{bmatrix} b_1 \\ b_2 \end{bmatrix}. \quad (\text{A4.51})$$

Мы знаем, что $c(0) = d(0) = 0$. Алгебраические уравнения для $c'(0)$ и $d'(0)$ в рядах Тейлора

$$\begin{aligned} c(u) &= c(0) + uc'(0) + \dots = & d(u) &= d(0) + ud'(0) + \dots = \\ &= uc'(0) + \dots, & &= ud'(0) + \dots \end{aligned}$$

получаются теперь из (A4.24) путем разложения по малым u и приравнивания соответствующих коэффициентов с использованием $\mathbf{A}(v)$, $\mathbf{B}(v)$ и $\underline{Q}$ из (A4.47) и (A4.49). Так как, согласно (A4.51), $\underline{Y}^{-1}(s)\underline{y}(s, 0) = \underline{b}$, то члены порядка $O(u)$ в (A4.24) с учетом (A4.26), (A4.48) и равенства $T_0 = 2\pi$ после приведения подобных членов дают

$$2\pi [c'(0) \mathbf{A}(0) \underline{b} + d'(0) \bar{\mathbf{B}} \underline{b}] + \int_0^{2\pi} \underline{Y}^{-1}(z) \begin{bmatrix} 0 \\ -y_1^2(z, 0) y_2(z, 0) \end{bmatrix} dz = 0. \quad (\text{A4.52})$$

Но из (A4.51) следует

$$\begin{bmatrix} y_1(z, 0) \\ y_2(z, 0) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} b_1 \cos z + b_2 \sin z \\ -b_1 \sin z + b_2 \cos z \end{bmatrix},$$

так что

$$y_1^2(z, 0) y_2(z, 0) = (b_1 \cos z + b_2 \sin z)^2 (-b_1 \sin z + b_2 \cos z).$$

Подставляя это выражение в (A4.52) и интегрируя получающиеся функции $\sin^n z \cos^{4-n} z$, $n = 1, 2, 3, 4$, имеем

$$\begin{aligned} & \frac{1}{2\pi} \int_0^{2\pi} \underline{Y}^{-1}(z) \begin{bmatrix} 0 \\ -y_1^2(z, 0) y_2(z, 0) \end{bmatrix} dz = \\ &= -\frac{1}{2\pi} \int_0^{2\pi} \begin{bmatrix} -\sin z \\ \cos z \end{bmatrix} (b_1 \cos z + b_2 \sin z)^2 (-b_1 \sin z + b_2 \cos z) dz = \\ &= -\frac{1}{8} (b_1^2 + b_2^2) \underline{b} = -\frac{1}{8} \|\underline{b}\|^2 \underline{b}. \end{aligned}$$

Если теперь использовать формулы (A4.45) для $\underline{A}(0)$ и (A4.48) для $\underline{B}$, (A4.52) принимает вид

$$c'(0) \begin{bmatrix} 0 & 1 \\ -1 & 0 \end{bmatrix} \underline{b} + \frac{1}{2} d'(0) \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{bmatrix} \underline{b} = \frac{1}{8} \|\underline{b}\|^2 \underline{b},$$

откуда

$$c'(0) = 0, \quad d'(0) = \frac{1}{4} \|\underline{b}\|^2. \quad (\text{A4.53})$$

Таким образом, для малых u

$$v = ud(u) \approx u^2 \cdot \frac{1}{4} \|\underline{b}\|^2 \Rightarrow u = \frac{2\sqrt{v}}{\|\underline{b}\|}, \quad (\text{A4.54})$$

$$T(u) = 2\pi(1 + o(u^2))$$

и

$$\underline{x}(u, t) = u \underline{y}(t, 0) + O(u^2), \quad (\text{A4.55})$$

где $\underline{y}(t, 0)$ в силу (A4.22) выражается через $\underline{Y}(t)$ из (A4.50)

$$\underline{y}(t, 0) = \underline{Y}(t) \underline{b} = \begin{bmatrix} \cos t & \sin t \\ -\sin t & \cos t \end{bmatrix} \underline{b}. \quad (\text{A4.56})$$

Точка бифуркации системы (A4.42) получается при $v = v_c = 0$, и ответвление периодических колебательных решений происходит в область параметра $v > 0$, так как из (A4.54) следует, что для периодических решений $v \approx u^2 \cdot \frac{1}{4} \|\underline{b}\|^2 > 0$. Период предельных циклов для малых положительных v приближенно равен $T_0 = 2\pi$, а сами решения типа предельных циклов можно на основании (A4.55) и (A4.56) записать в виде

$$\begin{aligned} \underline{x}(v, t) &= \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \end{bmatrix} = \frac{2\sqrt{v}}{\|\underline{b}\|} \begin{bmatrix} b_1 \cos t + b_2 \sin t \\ -b_1 \sin t + b_2 \cos t \end{bmatrix} + O(v) = \\ &= 2\sqrt{v} \begin{bmatrix} \cos(t - \alpha) \\ -\sin(t - \alpha) \end{bmatrix} + O(v), \quad \alpha = \arctg \frac{b_2}{b_1}, \quad 0 < v \ll 1. \end{aligned} \quad (\text{A4.57})$$

Поскольку $\underline{b}$ произвольно, то произволен и угол α , который просто представляет сдвиг по фазе, отражая тот факт, что мы можем отсчитывать t от любого момента.

Заметим, что существование предельных циклов вблизи точки бифуркации $v = 0$ требует, чтобы $v > 0$. Это, конечно, согласуется с результатом, сформулированным в начале этого примера для уравнения (A4.43), представляющего исходную систему (A4.42). Уравнение (A4.43) играет фундаментальную роль в теории колебаний и известно под названием *уравнения Ван дер Поля*. Оно обладает решениями типа предельного цикла для $v > 0$, и, как видно из (A4.57), амплитуда колебаний зависит от параметра v . Это уравнение очень подробно обсуждается в книге Минорского (1974)¹⁾.

Последний вопрос — об устойчивости. Для системы (A4.42) точка равновесия в начале координат характеризуется линеаризованной формой

$$\begin{bmatrix} \dot{x}_1 \\ \dot{x}_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} x_2 \\ -x_1 + vx_2 \end{bmatrix} \Rightarrow \frac{dx_2}{dx_1} = \frac{-x_1 + vx_2}{x_2},$$

что в точности совпадает с формой, обсуждавшейся в примере 1, (A4.38), за исключением того, что теперь обязательно $v > 0$. Как мы видели,

¹⁾ См. также, например, книги А. А. Андропова, А. А. Витта, С. Э. Хайкина (1959)*, С. Лефшеца (1961)*, Дж. Стокера (1953)*. — Прим. ред.

в этом случае особая точка представляет собой неустойчивый фокус, если $0 < v < 2$. Поэтому предельный цикл (A4.57), существующий по крайней мере для малых $v > 0$, устойчив.

Пример 3. Рассмотрим теперь систему

$$\dot{x} = \begin{bmatrix} \dot{x}_1 \\ \dot{x}_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} x_2 \\ -x_1 - vx_2 + \frac{1}{3}x_2^3 \end{bmatrix} = \underline{F}(\underline{x}, v). \quad (\text{A4.58})$$

Как и в примере 2, мы можем записать ее в виде одного уравнения

$$\ddot{x}_2 + (v - x_2^2)\dot{x}_2 + x_2 = 0. \quad (\text{A4.59})$$

Если мы заменим t на $-t$, уравнение примет вид

$$\ddot{x}_2 + (x_2^2 - v)\dot{x}_2 + x_2 = 0, \quad (\text{A4.60})$$

т.е. превращается в уравнение Ван дер Поля (A4.43), частный случай уравнения Льенара (A4.22); следовательно, уравнение (A4.60) имеет единственный предельный цикл для каждого $v > 0$. Этот предельный цикл устойчив при $t \rightarrow \infty$, откуда следует, что (A4.59) имеет предельный цикл только при обратном ходе времени ($t \rightarrow -\infty$). Это означает, что уравнение (A4.59) не может иметь устойчивого предельного цикла, когда $t \rightarrow \infty$.

Рассмотрим теперь результаты, полученные из теоремы бифуркации. Применяя к (A4.58) анализ, аналогичный примеру 2, получаем

$$\begin{aligned} \underline{A}(v) &= \begin{bmatrix} 0 & 1 \\ -1 & -v \end{bmatrix}, \quad \underline{A}(0) = \begin{bmatrix} 0 & 1 \\ -1 & 0 \end{bmatrix}, \quad T_0 = 2\pi, \\ \underline{B}(v) &= \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ 0 & -1 \end{bmatrix}, \quad \bar{\underline{B}} = -\frac{1}{2} \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{bmatrix}, \quad \text{Sp } \underline{B}(0) \neq 0; \end{aligned} \quad (\text{A4.61})$$

$\bar{\underline{Y}}(s)$ и $\underline{Y}^{-1}(s)$ даны, как и ранее, формулами (A4.50), а

$$\underline{Q}(\underline{y}, v, u) = \begin{bmatrix} 0 \\ \frac{1}{3}uy_2^3 \end{bmatrix}. \quad (\text{A4.62})$$

Теперь с учетом (A4.62) можем записать уравнение, аналогичное (A4.52):

$$2\pi [\underline{c}'(0)\underline{A}(0)\underline{b} + \underline{d}'(0)\bar{\underline{B}}\underline{b}] + \int_0^{2\pi} \underline{Y}^{-1}(z) \begin{bmatrix} 0 \\ \frac{1}{3}y_2^3(z, 0) \end{bmatrix} dz = 0.$$

Поскольку

$$\begin{aligned} \frac{1}{2\pi} \int_0^{2\pi} \underline{Y}^{-1}(z) \begin{bmatrix} 0 \\ \frac{1}{3} y_2^3(z, 0) \end{bmatrix} dz = \\ = \frac{1}{2\pi} \frac{1}{3} \int_0^{2\pi} \begin{bmatrix} -\sin z \\ \cos z \end{bmatrix} (b_2 \cos z - b_1 \sin z)^3 dz = \frac{1}{8} \|\underline{b}\|^2 \underline{b}, \end{aligned}$$

мы получаем

$$c'(0) \begin{bmatrix} 0 & 1 \\ -1 & 0 \end{bmatrix} \underline{b} - \frac{1}{2} d'(0) \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{bmatrix} \underline{b} = -\frac{1}{8} \|\underline{b}\|^2 \underline{b},$$

и, следовательно,

$$c'(0) = 0, \quad d'(0) = \frac{1}{4} \|\underline{b}\|^2 \underline{b}. \quad (\text{A4.63})$$

Это в точности совпадает с (A4.53). Остальная часть анализа полностью аналогична примеру 2, и результатом является (A4.57). Как и ранее, бифуркационным значением является $v = 0$, а периодические решения существуют при $v > 0$. Возникает вопрос, какое отношение имеет этот результат к анализу уравнения Льенара, полученному из (A4.59).

В рассматриваемом случае в окрестности особой точки $\underline{x} = 0$ (A4.58) линеаризация дает

$$\dot{x}_1 = x_2, \quad \dot{x}_2 = -x_1 - vx_2, \quad v > 0, \quad (\text{A4.64})$$

и в фазовой плоскости

$$\frac{dx_2}{dx_1} = \frac{-x_1 - vx_2}{x_2},$$

а для этого уравнения особая точка при $0 < v < 2$ является устойчивым фокусом. Это сразу очевидно из решения системы (A4.64), которое имеет вид

$$\begin{aligned} x_2 = e^{-vt/2} \left[A \cos \left(1 - \frac{v^2}{4} \right)^{1/2} t + B \sin \left(1 - \frac{v^2}{4} \right)^{1/2} t \right], \\ x_1 = -\dot{x}_2 - vx_2, \end{aligned}$$

поскольку x_1 и x_2 стремятся к нулю колебательным образом при $t \rightarrow \infty$ и малых $v > 0$. Таким образом, начало координат является устойчивой точкой равновесия системы (A4.58).

Итак, хотя теорема о бифуркации указывает на существование предельного цикла у (A4.58) для каждого достаточно малого $v > 0$ в окрестности точки бифуркации, он не является устойчивым, и отличные от него решения стягиваются в единственную точку равновесия в начале координат либо уходят на бесконечность. Это случай, противоположный ситуации примера 2, где точка равновесия была неустойчивым фокусом для $0 < v < 2$ и оставалась неустойчивой для всех $v > 0$.

Для рассмотренного здесь примера 3 с помощью теоремы Пуанкаре – Бендиксона можно вывести, что при $v > 0$ не может быть решений типа устойчивого предельного цикла, поскольку точка равновесия *устойчива*.

В общем теорема о бифуркации является очень мощным средством выяснения существования периодических решений и (в окрестности точек бифуркации) вычисления их периодов¹⁾. Однако она не дает никакой информации об их устойчивости, которая, конечно, столь же важна, как и существование. Главное применение этой теоремы состоит в исследовании систем размерности выше 2. Для двумерных систем обычно более эффективны методы фазовой плоскости (см., например, книги Миорского (1974) или Сансоне и Конти (1964)).

ЛИТЕРАТУРА

- Андронов А. А., Витт А. А., Хайкин С. Э.
(1959)* Теория колебаний, изд. 2.– М.: Физматгиз.
- Левин С.
(1961)* Геометрическая теория дифференциальных уравнений.– М.: Физматгиз.
- Марсен Дж., Мак-Кракен М.
(1980)* Бифуркация рождения цикла и ее приложения.– М.: Мир.
- Миорский (Minorsky N.)
(1974) Nonlinear oscillations.– Robert E. Kriger Publishing Co., New York.
(First edition: 1962, Van Nostrand, Princeton, New Jersey.)
- Сансоне, Конти (Sansone G., Conti R.)
(1964) Nonlinear differential equations.– Pergamon, Oxford.
- Стокер Дж.
(1953)* Нелинейные колебания в механических и электрических системах, изд. 2.– М.: Физматгиз.
- Фридрихс (Friedrichs K. O.)
(1965) Advanced ordinary differential equations.– Nelson, London.
- Хопф (Hopf E.)
(1942) Abzweigung einer periodischen Lösung von einer stationären Lösung eines Differential-systems.– Ber. Math.-Phys. Kl. Sächs. Akad. Wiss. Leipzig, 94, 3–22. [Имеется перевод в книге Дж. Марсдена, М. Мак-Кракена (1980)*.]

¹⁾ См. книгу Дж. Марсдена и Мак-Кракена (1980)*.– Прим. ред.

ПРИЛОЖЕНИЕ 5

НЕКОТОРЫЕ МАТЕМАТИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

ДЛЯ СИСТЕМ РЕАКЦИЙ С ДИФФУЗИЕЙ

A5.1. Существование и единственность ограниченных решений для одного класса уравнений реакций с диффузией

Конкретная система уравнений, интересующая нас,—это система (5.52), (5.53):

$$\begin{aligned}\frac{\partial u}{\partial t} &= u(1 - u - rv) + \frac{\partial^2 u}{\partial x^2}, \\ \frac{\partial v}{\partial t} &= -buv + \frac{\partial^2 v}{\partial x^2}.\end{aligned}\tag{A5.1}$$

Мы будем исследовать решения u, v , принимающие значения из $[0, 1]$ для $t \geq 0$ и $-\infty < x < \infty$. Используя стандартные методы, мы рассмотрим более общую систему, включающую в себя (A5.1). Этот метод применялся также А. Н. Колмогоровым, И. Г. Петровским и Н. С. Пискуновым (1937) к скалярному уравнению Фишера (5.12).

Пусть $\underline{u}(x, t)$ —вектор-функция, удовлетворяющая уравнению

$$\left(\frac{\partial}{\partial t} - \frac{\partial^2}{\partial x^2}\right)\underline{u} \equiv L\underline{u} = \underline{F}(\underline{u}),\tag{A5.2}$$

где для $\underline{F}$ выполняется условие Липшица

$$\|\underline{F}(\underline{u}_1) - \underline{F}(\underline{u}_2)\| < k \|\underline{u}_1 - \underline{u}_2\|\tag{A5.3}$$

для некоторого $k > 0$; $\|\cdot\|$ обозначает норму. Система (A5.1) удовлетворяет этому условию. Мы докажем, что если задано

$$\underline{u}(x, 0) = \underline{f}(x),\tag{A5.4}$$

где $\underline{f}(x)$ —ограниченная непрерывная или кусочно-непрерывная вектор-функция x (к этому классу принадлежат функции со значениями компонент в $[0, 1]$, которые нас особенно интересуют в связи с системой (A5.1), в частности функции типа (5.17)), то решение системы (A5.2) существует и единственно.

Фундаментальное решение для оператора L в (A5.2) имеет вид

$$G(x, t) = \frac{1}{2\sqrt{\pi t}} e^{-x^2/4t}, \quad \int_{-\infty}^{\infty} G(x, t) dx = 1.$$

Пусть $\underline{u}_0(x, t)$ — решение линейной задачи

$$L\underline{u}_0 = 0, \quad \underline{u}_0(x, 0) = \underline{f}(x),$$

так что

$$\underline{u}_0(x, t) = \int_{-\infty}^{\infty} G(x - \xi, t) \underline{f}(\xi) d\xi. \quad (\text{A5.5})$$

Определим теперь последовательность функций $\{\underline{u}_i(x, t)\}$, $i = 0, 1, 2, \dots$ рекуррентной формулой

$$\underline{u}_{i+1}(x, t) = \underline{u}_0(x, t) + \int_0^t \int_{-\infty}^{\infty} G(x - \xi, t - \eta) \underline{F}(\underline{u}_i(\xi, \eta)) d\xi d\eta, \quad (\text{A5.6})$$

которая после применения оператора L дает

$$L\underline{u}_{i+1} = L\underline{u}_0 + \underline{F}(\underline{u}_i) = \underline{F}(\underline{u}_i)$$

и, кроме того,

$$\underline{u}_{i+1}(x, 0) = \underline{u}_0(x, 0) = \underline{f}(x).$$

Введем теперь

$$M_{i+1}(t) = \sup_{\eta \leq t} \|\underline{u}_{i+1}(x, \eta) - \underline{u}_i(x, \eta)\|.$$

Используя (A5.6) и (A5.3), получаем при $i \geq 2$ оценку

$$\begin{aligned} M_{i+1}(t) &\leq \int_0^t \int_{-\infty}^{\infty} G(x - \xi, t - \eta) \|\underline{F}(\underline{u}_i) - \underline{F}(\underline{u}_{i-1})\| d\xi d\eta \leq \\ &\leq k \int_0^t \int_{-\infty}^{\infty} G(x - \xi, t - \eta) \|\underline{u}_i(\xi, \eta) - \underline{u}_{i-1}(\xi, \eta)\| d\xi d\eta \leq \\ &\leq k \int_0^t \int_{-\infty}^{\infty} G(x - \xi, t - \eta) M_i(\eta) d\xi d\eta = \\ &= k \int_0^t M_i(\eta) d\eta. \end{aligned} \quad (\text{A5.7})$$

Определим теперь

$$M = \sup \|\underline{F}(\underline{u}_0(x, t))\|.$$

Тогда $M_1(t) \leq Mt$, и из (A5.7) следует

$$M_2(t) \leq k \frac{Mt^2}{2}, \dots, \quad M_i(t) \leq \frac{k^{i-1} Mt^i}{i!} \rightarrow 0, \quad i \rightarrow \infty. \quad (\text{A5.8})$$

Отсюда и из формулы

$$\underline{u}_{i+1}(x, t) = \underline{u}_0(x, t) + [\underline{u}_1(x, t) - \underline{u}_0(x, t)] + \dots + [\underline{u}_{i+1}(x, t) - \underline{u}_i(x, t)]$$

следует, что итерационный процесс (A5.6) сходится к предельному решению $\underline{u}(x, t)$, для которого выполняется

$$\underline{u}(x, t) = \underline{u}_0(x, t) + \int_0^t \int_{-\infty}^{\infty} G(x - \xi, t - \eta) \underline{F}(\underline{u}(\xi, \eta)) d\xi d\eta, \quad (\text{A5.9})$$

где $\underline{u}_0(x, t)$ дано в (A5.5), и поэтому $\underline{u}(x, 0) = \underline{f}(x)$, т.е. выполняется начальное условие (A5.4). Из (A5.9) сразу следует (A5.2).

Для доказательства единственности решения задачи (A5.2), (A5.4) предположим, что $\underline{u}^{(1)}(x, t)$ и $\underline{u}^{(2)}(x, t)$ — два решения, ограниченные при ограниченных t и удовлетворяющие (A5.9). Тогда из (A5.9) имеем

$$\underline{u}^{(1)} - \underline{u}^{(2)} = \int_0^t \int_{-\infty}^{\infty} G(x - \xi, t - \eta) [\underline{F}(\underline{u}^{(1)}) - \underline{F}(\underline{u}^{(2)})] d\xi d\eta. \quad (\text{A5.10})$$

Определим теперь

$$N(t) = \sup_{\eta \leq t} \|\underline{u}^{(1)}(x, \eta) - \underline{u}^{(2)}(x, \eta)\|.$$

Поскольку $\underline{F}(\underline{u})$ удовлетворяет условию Липшица, из (A5.10) следует

$$N(t) \leq k \int_0^t \int_{-\infty}^{\infty} G(x - \xi, \eta - t) N(\eta) d\xi d\eta,$$

так что

$$N(t) \leq k \int_0^t N(\eta) d\eta \Rightarrow N(t) \equiv 0.$$

Таким образом, $\underline{u}^{(1)}(x, t) \equiv \underline{u}^{(2)}(x, t)$, т.е. решение системы (A5.2), (A5.4) единственно ¹⁾.

A5.2. Оценки скорости распространения волновых решений модельной системы для реакции Белоусова–Жаботинского

Решения типа бегущей волны системы (A5.1) того класса, который нас интересует, удовлетворяют уравнениям (5.60)–(5.62):

$$f'' - cf' + f(1 - f - rg) = 0, \quad (\text{A5.11})$$

$$g'' - cg' - bfg = 0, \quad (\text{A5.12})$$

$$f(\infty) = g(-\infty) = 1, \quad f(-\infty) = g(\infty) = 0, \quad (\text{A5.13})$$

¹⁾ Применение доказанной теоремы к системе (A5.1) затруднено тем, что правые части удовлетворяют по u, v условию Липшица не во всей плоскости u, v , а лишь в каждой ее конечной части. Преодолеть эту трудность можно так: доказать разрешимость задачи локально, т.е. при малых t , а затем проверить, что при продолжении решения по t значения u, v не могут покинуть интервал $[0, 1]$. — Прим. ред.

где r и b — положительные постоянные, а c — собственное значение волновой скорости. В предположении, что существуют монотонные решения этих уравнений, мы можем получить оценки волновой скорости c через параметры r и b . В дальнейшем следует помнить, что $0 \leq f \leq 1$ и $0 \leq g \leq 1$.

Интегрирование (A5.11) от $-\infty$ до ∞ с помощью (A4.13) дает

$$c = \int_{-\infty}^{\infty} f(1 - f - rg) dz, \quad (\text{A5.14})$$

а интегрируя (A5.12), получаем

$$c = \int_{-\infty}^{\infty} bfg dz. \quad (\text{A5.15})$$

Из последних двух уравнений получаем еще одно выражение для c :

$$c = \frac{b}{b+r} \int_{-\infty}^{\infty} f(1-f) dz. \quad (\text{A5.16})$$

Когда $z \rightarrow -\infty$ (A5.11) и (A5.12) в силу (A5.13) при линеаризации асимптотически сводятся к уравнениям

$$f'' - cf' + (1-r)f = 0, \quad g'' - cg' - bf = 0,$$

решения которых имеют колебательный характер, если $r < 1$ и нарушено условие

$$c^2 \geq 4(1-r). \quad (\text{A5.17})$$

Когда $r \geq 1$, асимптотические колебательные решения невозможны. Условие (A5.17) необходимо для выполнения неравенства $f \geq 0$, априори естественного требования. Таким образом, (A5.17) дает нижнюю оценку волновой скорости.

Теперь мы получим более общие оценки c через r и b . Умножая уравнение (A5.11) на f и интегрируя, получаем

$$I = \int_{-\infty}^{\infty} f'^2 dz = -\frac{c}{2} + \int_{-\infty}^{\infty} f^2(1-f-rg) dz, \quad (\text{A5.18})$$

где для удобства введено обозначение I . Умножая (A5.11) на f' и интегрируя, получаем

$$I = \frac{1}{6c} - \frac{r}{c} \int_{-\infty}^{\infty} fgf' dz. \quad (\text{A5.19})$$

Поскольку $0 \leq f \leq 1$, $0 \leq g \leq 1$, применение неравенства Шварца к по-

следнему интегралу дает

$$\begin{aligned} \int_{-\infty}^{\infty} f g f' dz &\leq \left[\int_{-\infty}^{\infty} f'^2 dz \int_{-\infty}^{\infty} f^2 g^2 dz \right]^{1/2} = \\ &= I^{1/2} \left[\int_{-\infty}^{\infty} f^2 g^2 dz \right]^{1/2} < I^{1/2} \left[\int_{-\infty}^{\infty} f g dz \right]^{1/2} = I^{1/2} \left(\frac{c}{b} \right)^{1/2}; \end{aligned}$$

при этом использовано (A5.15). Подставляя это неравенство в формулу (A5.19), получаем

$$I > \frac{1}{6c} - \frac{r}{c} \left(\frac{c}{b} \right)^{1/2} I^{1/2} \rightarrow I + \frac{r}{(cb)^{1/2}} I^{1/2} - \frac{1}{6c} > 0,$$

откуда следует, что

$$\begin{aligned} I^{1/2} &> -\frac{r}{2(cb)^{1/2}} + \frac{1}{2} \left[\frac{r^2}{cb} + \frac{2}{3c} \right]^{1/2} \Rightarrow \\ &\Rightarrow I > \frac{1}{4cb} \left[\left(r^2 + \frac{2}{3}b \right)^{1/2} - r \right]^2. \quad (\text{A5.20}) \end{aligned}$$

Поскольку $0 \leq f, g \leq 1$, из (A5.18) и (A5.16) выводим

$$\begin{aligned} I &= -\frac{c}{2} + \int_{-\infty}^{\infty} f^2 (1-f) dz - r \int_{-\infty}^{\infty} f^2 g dz < \\ &< -\frac{c}{2} + \int_{-\infty}^{\infty} f(1-f) dz = -\frac{c}{2} + c \frac{b+r}{b}. \end{aligned}$$

Таким образом, $I < (c/2b)(b+2r)$, что вместе с (A5.20) дает оценку снизу; объединив ее с оценкой $c \leq 2$ из разд. 5.5, получаем границы

$$\frac{\left[\left(r^2 + \frac{2}{3}b \right)^{1/2} - r \right]^2}{2(b+2r)} \leq c^2 \leq 4, \quad (\text{A5.21})$$

указанные в (5.63). Оценка (A5.21) при $b \rightarrow 0$ или $r \rightarrow \infty$ переходит в $c^2 \geq 0$, в то время как при $b \rightarrow \infty$ или $r \rightarrow 0$ — в $c^2 \geq 1/3$. Истинное значение c в этом последнем пределе равно 2, что показано в разд. 5.5 и следует из (A5.17). Таким образом, в зависимости от диапазона b оценка (A5.17) может оказаться при $0 < r < 1$ лучше, чем (A5.21).

А5.3. Общие результаты для оператора Лапласа в ограниченных областях

При выводе уравнения (5.103) мы использовали то, что для функции $u(x)$, удовлетворяющей условиям $u_x = 0$ при $x = 0, 1$, выполняется соотношение

$$\int_0^1 u_{xx}^2 dx \geq \pi^2 \int_0^1 u_x^2 dx. \quad (\text{A5.22})$$

Позже, при выводе (5.108), мы использовали более общий результат

$$\int_B |\nabla^2 \underline{u}|^2 d\underline{r} \geq \lambda \int_B \|\nabla \underline{u}\|^2 d\underline{r}, \quad (\text{A5.23})$$

где B — конечная область, ограниченная простой связной поверхностью ∂B , на которой задан нулевой поток (условия Неймана), а именно $\underline{n} \cdot \nabla \underline{u} = 0$, где $\underline{n}$ — единичная внешняя нормаль к ∂B . В (A5.23) λ — наименьшее положительное собственное значение выражения $\nabla^2 + \lambda$ в области B с условиями Неймана на ∂B , а $\|\cdot\|$ обозначает евклидову норму. В настоящем разделе мы докажем эти результаты; (A5.22), конечно, представляет собой частный случай (A5.23), если r — единственная пространственная переменная.

Для большей простоты и наглядности сначала выведем одномерную оценку (A5.22), а затем докажем общий результат (A5.23).

Рассмотрим уравнение для скалярной функции $w(x)$ одной пространственной переменной

$$w_{xx} + \lambda w = 0, \quad (\text{A5.24})$$

где λ — собственное значение для решений этого уравнения, удовлетворяющих условиям Неймана на границе

$$w_x(x) = 0, \quad x = 0, 1. \quad (\text{A5.25})$$

Собственные функции $\{\phi_k(x)\}$ и собственные значения $\{\lambda_k\}$, $k = 0, 1, 2, \dots$, задачи (A5.24), (A5.25) имеют вид

$$\phi_k(x) = \cos \sqrt{\lambda_k} x, \quad \lambda_k = k^2 \pi^2, \quad k = 0, 1, \dots \quad (\text{A5.26})$$

Любую функцию $u(x)$, для которой $\int_0^1 u_{xx}^2 dx < \infty$, удовлетворяющую условиям (A5.25), можно разложить по собственным функциям:

$$u(x) = \sum_{k=0}^{\infty} a_k \phi_k(x) = \sum_{k=0}^{\infty} a_k \cos k\pi x, \quad (\text{A5.27})$$

причем это разложение можно почленно дифференцировать два раза.

Отсюда получаем

$$u_x(x) = - \sum_{k=0}^{\infty} a_k k \pi \sin k \pi x = - \sum_{k=1}^{\infty} a_k k \pi \sin k \pi x,$$

$$u_{xx}(x) = - \sum_{k=1}^{\infty} a_k (k\pi)^2 \cos k \pi x$$

Возводя каждое из этих равенств в квадрат, а затем интегрируя от 0 до 1 и пользуясь попарной ортогональностью собственных функций, получаем

$$\begin{aligned} \int_0^1 u_x^2 dx &= \int_0^1 \left(\sum_{k=1}^{\infty} a_k k \pi \sin k \pi x \right)^2 dx = \sum_{k=1}^{\infty} \int_0^1 (a_k k \pi \sin k \pi x)^2 dx = \\ &= \sum_{k=1}^{\infty} a_k^2 k^2 \pi^2 \int_0^1 \sin^2 k \pi x dx = \frac{\pi^2}{2} \sum_{k=1}^{\infty} k^2 a_k^2, \end{aligned}$$

аналогично

$$\int_0^1 u_{xx}^2 dx = \frac{\pi^4}{2} \sum_{k=1}^{\infty} k^4 a_k^2.$$

Однако

$$\frac{\pi^4}{2} \sum_{k=1}^{\infty} k^4 a_k^2 = \pi^2 \cdot \frac{\pi^2}{2} \sum_{k=1}^{\infty} k^4 a_k^2 \geq \pi^2 \cdot \frac{\pi^2}{2} \sum_{k=1}^{\infty} k^2 a_k^2,$$

откуда и следует (A5.22).

Аналогично доказывается общий результат (A5.23). Пусть $\{\varphi_k(r)\}$, $k = 0, 1, 2, \dots$, — последовательность ортогональных собственных функций уравнения

$$\nabla^2 w + \lambda w = 0 \quad (\text{A5.28})$$

при граничных условиях

$$(\underline{n} \cdot \nabla w)|_{\partial B} = 0. \quad (\text{A5.29})$$

Пусть соответствующие собственные значения упорядочены так, что $0 = \lambda_0 < \lambda_1 \leq \lambda_2 \leq \dots$. Заметим, что в общем случае $\varphi_0 = \text{const}$.

Пусть $u(\underline{r})$ — функция, определенная в области B и удовлетворяющая условиям (A5.29). Разложим $u(\underline{r})$ в ряд по собственным функциям задачи (A5.28), (A5.29):

$$u(\underline{r}) = \sum_{k=0}^{\infty} a_k \varphi_k(\underline{r}).$$

Отсюда

$$\nabla u = \sum_{k=0}^{\infty} a_k \nabla \varphi_k = \sum_{k=1}^{\infty} a_k \nabla \varphi_k \quad (\text{A5.30})$$

$$\nabla^2 u = \sum_{k=1}^{\infty} a_k \nabla^2 \varphi_k = - \sum_{k=1}^{\infty} \lambda_k a_k \varphi_k. \quad (\text{A5.31})$$

Заметим далее, что в силу формулы Грина для любых $k, l = 1, 2, \dots$

$$\begin{aligned} \int_B \nabla \varphi_k \cdot \nabla \varphi_l d\underline{r} &= \int_{\partial B} \varphi_k (\underline{n} \cdot \nabla \varphi_l) d\underline{r} - \int_B \varphi_k \nabla^2 \varphi_l d\underline{r} = \\ &= \lambda_l \int_B \varphi_k \varphi_l d\underline{r}. \end{aligned}$$

Поэтому в силу попарной ортогональности собственных функций φ_k из (A5.30) и (A5.31) получаем

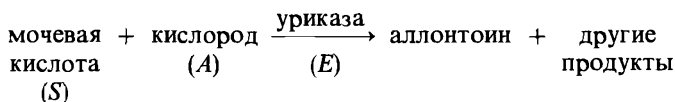
$$\begin{aligned} \int_B \|\nabla u\|^2 d\underline{r} &= \int_B \nabla u \cdot \nabla u d\underline{r} = \sum_{k=1}^{\infty} \int_B a_k \nabla \varphi_k \cdot a_k \nabla \varphi_k d\underline{r} = \\ &= \sum_{k=1}^{\infty} \lambda_k a_k^2 \int_B |\varphi_k|^2 d\underline{r}, \end{aligned} \quad (\text{A5.32})$$

$$\begin{aligned} \int_B |\nabla^2 u|^2 d\underline{r} &= \sum_{k=1}^{\infty} \int_B (\lambda_k a_k \varphi_k)^2 d\underline{r} = \\ &= \sum_{k=1}^{\infty} \lambda_k^2 a_k^2 \int_B |\varphi_k|^2 d\underline{r}. \end{aligned} \quad (\text{A5.33})$$

Но при $k \geq 1$ будет $\lambda_k^2 \leq \lambda_1 \lambda_k$, поэтому из (A5.32) и (A5.33) сразу вытекает (A5.23).

А6.1. Механизм ингибирования субстратом для иммобилизованного фермента

Модельный механизм, использованный в гл. 6, берет свое начало в экспериментальных исследованиях Томаса (1975)¹⁾ (см. также там ссылки на более раннюю литературу) по системам с иммобилизованными ферментами. В конкретной схеме Томаса фермент уриказа иммобилизован на искусственной мембране, в которой могут диффундировать мочева́я кислота и кислород, участвуя при этом в следующей реакции, катализируемой ферментом:



Здесь S и A обозначают концентрации субстрата (мочевой кислоты) и косубстрата (кислорода) соответственно.

Реакция и диффузия происходят внутри мембраны толщиной L_2 (порядка 50 мкм). Над ней находится неактивная мембрана толщиной L_1 , сквозь которую S и A диффундируют из резервуара. В резервуаре поддерживаются постоянные концентрации S_0 и A_0 . Продольный размер мембраны L .

В типичных условиях эксперимента скорость

$$J = V_M AS / (K_M + S + S^2/K_S), \quad (\text{A6.1})$$

где V_M , K_M и K_S — постоянные, причем K_S относится к ингибированию. Диффузионные потоки веществ S и A сквозь неактивный слой из резервуара к активному слою пропорциональны $D'_S(S_0 - S)$ и $D'_A(A_0 - A)$ соответственно, где D'_S , D'_A — коэффициенты диффузии S и A в неактивном слое. Если D_S , D_A — коэффициенты диффузии в активном слое, то уравнения реакции с диффузией имеют вид

$$\begin{aligned} \frac{\partial S}{\partial t} &= \frac{D'_S}{L_1 L_2} (S_0 - S) - \frac{V_M AS}{K_M + S + S^2/K_S} + D_S \nabla^2 S, \\ \frac{\partial A}{\partial t} &= \frac{D'_A}{L_1 L_2} (A_0 - A) - \frac{V_M AS}{K_M + S + S^2/K_S} + D_A \nabla^2 A, \end{aligned} \quad (\text{A6.2})$$

¹⁾ Список цитированных источников см. в гл. 6. — Прим. перев.

где ∇^2 – оператор Лапласа.

Для удобства запишем (А6.2) в безразмерной форме, введя следующие безразмерные переменные:

$$\begin{aligned}s &= S/K_M, \quad a = A/K_M, \quad \nabla^{*2} = L^2 \nabla^2, \quad t^* = t D_S / L^2, \\ \alpha &= D'_A / D'_S, \quad \beta = D_A / D_S, \quad K = K_M / K_S, \\ \gamma &= L^2 D'_S / L_1 L_2 D_S, \quad \rho = L_1 L_2 V_M / D'_S.\end{aligned}\tag{А6.3}$$

Перепишывая систему (А6.2) в этих переменных и опуская для удобства звездочки, получаем систему

$$\frac{\partial s}{\partial t} = g(s, a) + \nabla^2 s, \quad \frac{\partial a}{\partial t} = f(s, a) + \beta \nabla^2 a,\tag{А6.4}$$

где

$$\begin{aligned}f(s, a) &= \gamma [\alpha (a_0 - a) - \rho F(s, a)], \\ g(s, a) &= \gamma [s_0 - s - \rho F(s, a)], \\ F(s, a) &= sa / (1 + s + Ks^2),\end{aligned}\tag{А6.5}$$

т.е. механизм реакции с диффузией, описанный в разд. 6.2 (см. уравнения (6.2) и (6.3)).

А6.2. Неустойчивость, вызванная диффузией: математический анализ

Мы выведем здесь необходимые и достаточные условия того, чтобы механизм (А6.4), (А6.5) был диффузионно неустойчивым в смысле Тьюринга (1952). Это означает, что однородное стационарное состояние $(\tilde{s}, \tilde{a})$, соответствующее единственному решению системы уравнений

$$f(\tilde{s}, \tilde{a}) = 0 = g(\tilde{s}, \tilde{a}),\tag{А6.6}$$

устойчиво относительно малых однородных возмущений, но неустойчиво относительно малых пространственно неоднородных возмущений концентраций около $(\tilde{s}, \tilde{a})$. Влияние диффузии является критическим и приводит к неустойчивости. Изложим методику, описанную в гл. 5 в учебных целях.

Естественные граничные условия для (А6.4), (А6.5) отвечают нулевым потокам на границе

$$\underline{n} \cdot \underline{\nabla} s = 0 = \underline{n} \cdot \underline{\nabla} a, \quad \underline{r} \in B,\tag{А6.7}$$

где $\underline{r}$ – пространственный вектор, B – граница области, в которой происходят реакции с диффузией, $\underline{\nabla}$ – оператор градиента, а $\underline{n}$ – единичная нор-

маль к B . В случае цилиндрических поверхностей приемлемы периодические условия.

Линеаризуем теперь (A6.4) около стационарного состояния и для удобства введем следующие вектор и матрицы:

$$\underline{w} = \begin{pmatrix} s - \tilde{s} \\ a - \tilde{a} \end{pmatrix}, \quad \underline{D} = \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & \beta \end{pmatrix},$$

$$\underline{M} = \begin{pmatrix} m_{11} & m_{12} \\ m_{21} & m_{22} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \frac{\partial g}{\partial s} & \frac{\partial g}{\partial a} \\ \frac{\partial f}{\partial s} & \frac{\partial f}{\partial a} \end{pmatrix}_{\substack{s = \tilde{s} \\ a = \tilde{a}}} \quad (\text{A6.8})$$

Линеаризованная задача (A6.4) с граничными условиями (A6.7) (нулевые потоки на границе) имеет вид

$$\frac{\partial \underline{w}}{\partial t} = \underline{M} \underline{w} + \underline{D} \nabla^2 \underline{w}; \quad (\underline{n} \cdot \underline{\nabla}) \underline{w} = 0, \quad \underline{r} \in B. \quad (\text{A6.9})$$

Пусть «геометрические» собственные значения для интересующей нас области равны k^2 , т.е. это собственные значения задачи

$$\nabla^2 \underline{W} + k^2 \underline{W} = 0, \quad (\underline{n} \cdot \underline{\nabla}) \underline{W} = 0, \quad \underline{r} \in B. \quad (\text{A6.10})$$

Записав

$$\underline{w}(\underline{r}, t) = e^{\lambda t} \underline{W}(\underline{r}) \quad (\text{A6.11})$$

и используя (A6.10), (A6.9), получаем «временные» собственные значения λ как решения квадратного уравнения

$$\det [M - k^2 D - \lambda I] = 0,$$

т.е. уравнения

$$\lambda^2 + \lambda [-(m_{11} + m_{22}) + k^2(1 + \beta)] + h(k^2) = 0, \quad (\text{A6.12})$$

$$h(k^2) = \beta k^4 - (m_{11}\beta + m_{22})k^2 + (m_{11}m_{22} - m_{12}m_{21}).$$

Мы хотим найти условия, при которых система устойчива к пространственно однородным возмущениям относительно $(\tilde{s}, \tilde{a})$ и неустойчива к пространственно неоднородным возмущениям относительно этой точки. Иными словами, $\underline{w}$ в (A6.11) имеет $\text{Re } \lambda < 0$, когда диффузионные эффекты отсутствуют, и по крайней мере одно λ с $\text{Re } \lambda > 0$ при наличии этих эффектов. Тем самым стационарное состояние оказывается диффузионно неустойчивым.

В отсутствии диффузии собственные значения λ удовлетворяют, согласно (A6.12) при $k^2 = 0$, уравнению

$$\lambda^2 + \lambda (-(m_{11} + m_{22})) + (m_{11}m_{22} - m_{12}m_{21}) = 0.$$

Условие $\operatorname{Re} \lambda < 0$ означает, что параметры в f и g в (А6.5) должны быть связаны неравенствами

$$m_{11} + m_{22} < 0, \quad m_{11}m_{22} - m_{12}m_{21} > 0, \quad (\text{А6.13})$$

где m_{ij} удовлетворяют (А6.8).

При наличии эффектов диффузии $k^2 \neq 0$, и λ получается из (А6.12). Мы хотим теперь найти условие того, что $\operatorname{Re} \lambda > 0$ по крайней мере для одного собственного значения. Поскольку из (А6.13) следует $-(m_{11} + m_{22}) + k^2(1 + \beta) > 0$, то искомое условие эквивалентно неравенству $h(k^2) < 0$. В силу второго неравенства (А6.13) и (А6.12) это может случиться, только если $m_{11}\beta + m_{22} > 0$. Поскольку, согласно (А6.13), $m_{11} + m_{22} < 0$, это означает, что должно быть $\beta \neq 1$, т.е. S и A должны иметь различные коэффициенты диффузии¹⁾.

Окончательно необходимые и достаточные условия возникновения диффузионной неустойчивости в системе (А6.4), (А6.5), (А6.7) имеют вид

$$\begin{aligned} \left[\frac{\partial g}{\partial s} + \frac{\partial f}{\partial a} \right]_{\bar{s}, \bar{a}} < 0, \quad \left[\frac{\partial g}{\partial s} \frac{\partial f}{\partial a} - \frac{\partial g}{\partial a} \frac{\partial f}{\partial s} \right]_{\bar{s}, \bar{a}} > 0, \\ \left[\beta \frac{\partial g}{\partial s} + \frac{\partial f}{\partial a} \right]_{\bar{s}, \bar{a}} > 0 \quad (\Rightarrow \beta > 1), \end{aligned} \quad (\text{А6.14})$$

и существует по крайней мере одно положительное собственное значение k^2 , такое, что

$$h(k^2) = \beta k^4 - \left[\beta \frac{\partial g}{\partial s} + \frac{\partial f}{\partial a} \right]_{\bar{s}, \bar{a}} k^2 + \left[\frac{\partial g}{\partial s} \frac{\partial f}{\partial a} - \frac{\partial g}{\partial a} \frac{\partial f}{\partial s} \right]_{\bar{s}, \bar{a}} < 0. \quad (\text{А6.15})$$

Из последнего неравенства следует, что неустойчивые собственные значения k^2 должны удовлетворять условиям

$$\begin{aligned} \frac{1}{2\beta} \left\{ \left(\beta \frac{\partial g}{\partial s} + \frac{\partial f}{\partial a} \right) - \left[\left(\beta \frac{\partial g}{\partial s} + \frac{\partial f}{\partial a} \right)^2 - 4\beta \left(\frac{\partial g}{\partial s} \frac{\partial f}{\partial a} - \frac{\partial g}{\partial a} \frac{\partial f}{\partial s} \right)^{1/2} \right] \right\}_{\bar{s}, \bar{a}} < k^2 < \frac{1}{2\beta} \left\{ \left(\beta \frac{\partial g}{\partial s} + \frac{\partial f}{\partial a} \right) + \left[\left(\beta \frac{\partial g}{\partial s} + \frac{\partial f}{\partial a} \right)^2 - 4\beta \left(\frac{\partial g}{\partial s} \frac{\partial f}{\partial a} - \frac{\partial g}{\partial a} \frac{\partial f}{\partial s} \right)^{1/2} \right] \right\}_{\bar{s}, \bar{a}}. \end{aligned} \quad (\text{А6.16})$$

Для каждого k^2 , удовлетворяющего (А6.16), соответствующее неустойчивое собственное значение $\lambda (\operatorname{Re} \lambda > 0)$ получается из (А6.12).

¹⁾ Точнее, $\beta > 1$, так как легко непосредственно проверить, что $m_{22} < 0$. Таким образом, должно быть $D_A > D_S$.—Прим. ред.

В одномерных областях, где (A6.10) имеет вид

$$\frac{d^2 \underline{W}}{dx^2} + k^2 \underline{W} = 0, \quad \frac{d \underline{W}}{dx} = 0 \quad (x = 0, x = a),$$

быстрее всего растущая собственная функция линейного приближения, т.е. функция с максимальным $\operatorname{Re} \lambda > 0$, указывает вид окончательного распределения амплитуд. В двумерном случае это, вообще говоря, не так.

В разд. 6.4 мы рассмотрели в качестве примера две области — прямоугольную $0 \leq x \leq a, 0 \leq y \leq b$ и поверхность усеченного конуса $0 \leq z \leq l$, где $r = r_0$ при $z = 0$ и $r = r_1$ при $z = l$ (рис. 6.4, 6.5).

Для прямоугольной области задача на собственные значения (A6.10) имеет вид

$$\frac{\partial^2 \underline{W}}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 \underline{W}}{\partial y^2} + k^2 \underline{W} = 0,$$

$$\frac{\partial \underline{W}}{\partial x} = 0 \quad (x = 0, a), \quad \frac{\partial \underline{W}}{\partial y} = 0 \quad (y = 0, b). \quad (\text{A6.17})$$

Ее решения суть

$$\underline{W}(x, y) = \sum_{m, n} \underline{A}_{mn} \cos \frac{\pi n}{a} x \cos \frac{\pi m}{b} y, \quad (\text{A6.18})$$

где $\underline{A}_{mn}$ — постоянные, m, n — целые числа, а собственные значения k^2 выражаются формулой

$$k^2 = k_{mn}^2 = \frac{m^2 \pi^2}{b^2} + \frac{n^2 \pi^2}{a^2}. \quad (\text{A6.19})$$

Если же мы выберем периодические граничные условия $\underline{W}(0, y) = \underline{W}(a, y)$, $\underline{W}(x, 0) = \underline{W}(x, b)$, мы получаем вместо (A6.19) то же выражение, лишь вместо π^2 стоит $4\pi^2$. Подставляя в (A6.16) f и g из (A6.5), а k^2 из (A6.19), получаем после простых преобразований неравенство (6.10) из разд. 6.4.

Для поверхности слабо сужающегося усеченного конуса задача на собственные значения (A6.10) в системе координат r, θ, z имеет вид

$$\frac{1}{r^2} \frac{\partial^2 \underline{W}}{\partial \theta^2} + \frac{\partial^2 \underline{W}}{\partial z^2} + k^2 \underline{W} = 0, \quad \frac{\partial \underline{W}}{\partial z} = 0 \quad (z = 0, l)$$

с условиями периодичности для $\underline{W}$ по θ . Решения записываются в виде

$$\underline{W}(\theta, z; r) = \sum_{m, n} (\underline{B}'_{mn} \cos n\theta + \underline{B}''_{mn} \sin n\theta) \cos \frac{\pi m}{l} z,$$

где $\underline{B}'_{mn}$, $\underline{B}''_{mn}$ — постоянные, а собственные значения k^2 равны

$$k^2 = k^2_{mn} = \frac{m^2 \pi^2}{l^2} + \frac{n^2}{r^2}. \quad (\text{A6.20})$$

Подставляя f и g из (A6.5) и k^2 из (A6.20) в (A6.16), получаем условие (6.14) из разд. 6.4.

Неравенство (A6.16) зависит от геометрии области только через собственные значения k^2 . Взяв f и g из (A6.5), мы можем, таким образом,

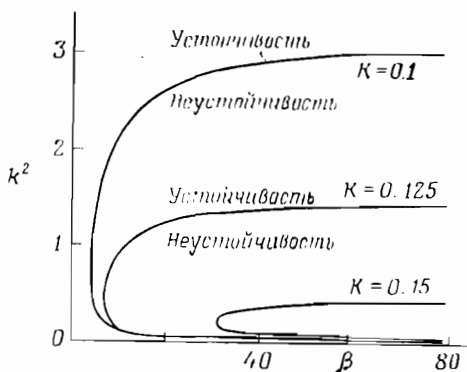


Рис. А6.1. Кривые устойчивости, дающие диапазон неустойчивых собственных значений k^2 в (A6.10) как функцию β для системы реакций с диффузией (A6.4), (A6.5) для значений параметров $\alpha = 1.5$, $\rho = 13$, $s_0 = 103$, $a_0 = 77$ и нескольких значений параметра ингибирования K .

оценить диапазон неустойчивых собственных значений k^2 . Типичные кривые устойчивости показаны на рис. А6.1 для некоторого набора параметров и трех различных значений коэффициента ингибирования K .

Для значений K , больших 0.15, область неустойчивости еще сильнее сжимается, пока не достигается критическое значение $\bar{K}$, такое, что $K > \bar{K}$ не дает неустойчивых собственных значений k . Этот случай соответствует рис. 6.2, в, а именно ситуации, когда стационарное состояние возбуждено, но не является диффузионно неустойчивым. С другой стороны, рис. А6.1 показывает, что, когда K уменьшается до $K = \underline{K}$, диапазон неустойчивых k^2 становится бесконечным. Здесь $\underline{K}$ — такое критическое значение K , при котором стационарное состояние вновь становится возбужденным, но не диффузионно неустойчивым; для $K < \underline{K}$ ситуация такая, как на рис. 6.2, а.

А6.3. Параметры скорости роста плода

В разд. 6.6 мы рассмотрели типичную длину L плода от верхушки до крестца, связанную с весом W плода соотношением $L = kW^{1/3}$, где k – постоянная. Она почти наверняка меняется в зависимости от вида животного и в течение периода беременности, однако имеющихся данных недостаточно для определения этих зависимостей. Чтобы получить оценки сверху и снизу для длины плода как функции времени, мы использовали простой линейный закон роста $L = kA_1t$, где A_1 – постоянная, для оценки сверху и соотношение $L = kA_0(t - B_0t_g)$ типа Хаггета и Уиддаса (1951) для оценки снизу; см. рис. 6.12. Мы оценили A_1 с помощью соотношения $W^{1/3} = A_1t_g$, где t_g – период беременности в днях, а W – вес при рождении в граммах. Параметр $B_0 = 0.4$ для $0 < t_g < 50$ дней, $B_0 = 0.3$ для $50 < t_g < 100$ дней, $B_0 = 0.2$ для $100 < t_g < 400$ дней и $B_0 = 0.1$ для $t_g > 400$ дней согласно Хаггету и Уиддасу (1951), а A_0 получено из $W^{1/3} = A_0(t_g - B_0t_g)$, где $W(g)$ имеет тот же смысл, что и выше.

В табл. А6.1 мы собрали данные, извлеченные из разнообразных источников. В случае противоречивых данных мы брали средние значения. Длина при рождении указана в тех случаях, когда она известна.

Значение k не так легко определить – мы приняли k , как в (6.17) разд. 6.6.

Таблица А6.1

Животное	Вес при рождении W , г	Длина при рож- дении L , см	Беремен- ность t_g , дней	Параметры скорости роста		
				A_1	A_0	(B_0)
Малая бурозубка (<i>Sorex minutus</i>)	0.25		22 (?)	0.029	0.048	(0.4)
Обыкновенная бурозубка (<i>Sorex araneus</i>)	0.5		13–19	0.050	0.083	(0.4)
Гудзонская полёвка (<i>Zapus hudsonius</i>)	1	3	18	0.056	0.053	(0.4)
Лесная мышь (<i>Apodemus sylvaticus</i>)	1–2		25–26	0.045	0.075	(0.4)
Береговой крот (<i>Clethrionomys glancolus</i>)	2		17–18	0.072	0.120	(0.4)
Крот (<i>Talpa europea</i>)	3–5		28	0.057	0.094	(0.4)

Животное	Вес при рождении W , г	Длина при ро- ждении L , см	Беремен- ность t_{θ} , дней	Параметры скорости роста		
				A_1	A_0	(B_0)
Выхухоль (<i>Arvicola terrestris</i>)	5		20–22	0.081	0.136	(0.4)
Луговая собачка (<i>Cynomys ludovicianus</i>)	5	7	28–32	0.057	0.095	(0.4)
Черный хорек (<i>Mustela putorius</i>)	9–10		42	0.050	0.084	(0.4)
Обыкновенная белка (<i>Sciurus vulgaris</i>)	13–17	11.5	36–42	0.063	0.105	(0.4)
Серая белка (<i>Sciurus carolinensis</i>)	13–17		42–45	0.057	0.094	(0.4)
Флоридский кролик (<i>Sylvilagus floridanus</i>)	21	10	30	0.092	0.153	(0.4)
Лесная куница (<i>Martes martes</i>)	28		28	0.108	0.181	(0.4)
Кролик (<i>Oryctolagus cuniculus</i>)	30–35		30	0.103	0.128	(0.4)
Заяц-русак (<i>Lepus capensis</i>)	110		42	0.114	0.19	(0.4)
Песец (<i>Alopex lagopus</i>)	57		51–52	0.075	0.107	(0.3)
Лисица (<i>Vulpes vulpes</i>)	100–130		52–53	0.093	0.132	(0.3)
Серая лисица (<i>Urocyon cinereoargenteus</i>)	114		55–63	0.084	0.119	(0.3)
Лесная кошка (<i>Felis silvestris</i>)	40		66	0.052	0.074	(0.3)
Енот-полоскун (<i>Procyon lotor</i>)	71		63	0.066	0.094	(0.3)
Рыжая горная рысь (<i>Lynx rufus</i>)	340		63	0.111	0.158	(0.3)
Пума (кугуар) (<i>Puma concolor</i>)	226–453		90–96	0.075	0.107	(0.3)
Ягуар (<i>Panthera onca</i>)	540		93–105	0.177	0.253	(0.3)
Тигр (<i>Panthera tigris</i>)	785–1500		103–105	0.101	0.126	(0.2)
Лев (<i>Panthera leo</i>)	1400		105–110	0.104	0.130	(0.3)

Животное	Вес при рождении W , г	Длина при рож- дении L , см	Беремен- ность t_g , дней	Параметры скорости роста		
				A_1	A_0	(B_0)
Капибара, водосвинка (<i>Hydrochoerus capybara</i>)	910–1364		119–126	0.085	0.107	(0.2)
Снежная коза (<i>Oreamus americanus</i>)	3180	33 (высота)	147–148	0.090	0.113	(0.2)
Паукообразная обезьяна (<i>Ateles ater</i>)	910		140	0.069	0.087	(0.2)
Макак-резус (<i>Macacus mulata</i>)						
Гризли (<i>Ursus horribilis</i>)	682	20	180–236	0.042	0.053	(0.2)
Американский черный медведь (<i>Euarctos americanus</i>)	227		213	0.029	0.036	(0.2)
Белохвостый олень (<i>Odocoileus virginianus</i>)	1700		210	0.057	0.071	(0.2)
Мунтжак (<i>Muntiacus reevesi</i>)	1000		210	0.048	0.068	(0.2)
Обыкновенный тюлень (<i>Phoca vitulina</i>)	9000– 11 000	70–97	210	0.103	0.128	(0.2)
Пятнистый олень (<i>Cervus nippon</i>)	3000		236	0.061	0.076	(0.2)
Кашмирский олень (<i>Cervus elaphus</i>)	6600		236	0.079	0.099	(0.2)
Олень вапити (<i>Cervus canadensis</i>)	13 600– 18 200	~ 97	249–262	0.098	0.123	(0.2)
Гиппопотам (<i>Hippopotamus amphibius</i>)	10 27 000	~ 90	234–243	0.126	0.157	(0.2)
Овцебык (<i>Ovibos moschatus</i>)	7270– 11 400	51	275	0.077	0.096	(0.2)
Корова (швейцарской породы) (<i>Bostaurus</i>)	45 450		270–300	0.125	0.157	(0.2)
Жираф (<i>Giraffa camelopardalis</i>)	102 000	122	457	0.102	0.113	(0.1)
Большой однорогий азиатский носорог (<i>Rhinoceros unicornis</i>)	60 500– 66 800		474–478 (570)	0.082 (0.069)	0.092 (0.077)	(0.1)
Двурогий черный африканский носорог (<i>Diceros bicornis</i>)	20 500– 34 100		548	0.053	0.059	(0.1)
Индийский слон (<i>Elephas indicas</i>)	90 910	~ 92	548–730	0.070	0.078	(0.1)
Африканский слон (<i>Laxodonta africana</i>)	9000– 12 000		665	0.70	0.77	(0.1)

ДОПОЛНЕНИЕ

МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ В БИОЛОГИИ, СВЯЗАННЫЕ С УЧЕТОМ ПОСЛЕДЕЙСТВИЯ

В. Г. Бабский, А. Д. Мышкис

Наличие последействия в эволюционирующей системе сказывается в том, что ее состояние в любой момент времени влияет на характер (скорости, ускорения и т. п.) эволюции этой системы не только в тот же момент времени, но и в последующие. Математически это сказывается в том, что в дифференциальных уравнениях, описывающих процесс с последействием, появляются члены с запаздыванием по времени t (см., например, уравнения (4.110) или (4.111)) либо интегралы типа *Вольтерры*, т. е. с верхним пределом t .

Как справедливо указывает Марри, введение запаздывания в дифференциальные уравнения, описывающие какой-либо биологический процесс, является естественным математическим приемом. Это запаздывание часто имеет конкретный смысл. Например, в задаче о взаимодействиях популяций, условно классифицируемых как «хищник» и «жертва», оно может учитывать возраст части популяции или другие характеристики их развития, рождаемости или вымирания. Во многих случаях запаздывание вводится как временная характеристика второстепенных или малоизученных процессов, которые на данном этапе построения модели в нее не включаются. Это может быть, например, время транспорта молекул от места их синтеза к месту их включения в систему реакций; время формирования клеток определенного типа, участвующих в иммунной реакции; длительность реакции части популяции на лимитирующие факторы окружающей среды и т. д. Модели с запаздыванием впервые появились в экологии [1], где и сейчас применяются наиболее широко, главным образом для объяснения различных проявлений периодичности. В последнее время заметные успехи достигнуты в применении моделей с запаздыванием в задачах иммунологии.

Цель этого краткого дополнения — указать читателю появившиеся в последние годы работы по моделированию биологических явлений с использованием математического аппарата теории дифференциальных (и интегродифференциальных) уравнений с запаздывающим аргументом — обыкновенных и с частными производными, а также родственных им интегродифференциальных уравнений типа Вольтерры. Мы, в частности, отметим работы советских авторов, не отраженные в имеющихся обзорах [2–4] на эту тему. Одной из первых работ такого характера послужила работа [5]. В ней в результате введения запаздывания в экологическую модель было получено дифференциально-разностное уравнение

(уравнение Хатчинсона)

$$x' = r \left[1 - \frac{x(t-h)}{K} \right] x \quad (x = x(t)), \quad (1)$$

где r — мальтусов коэффициент линейного роста, h — например, возраст производителей вида, K — средняя численность популяции, определяемая емкостью среды. Как известно, уравнение (1) при $rh > \pi/2$ имеет в качестве решения предельный цикл. Этот пример показывает заметный эффект дестабилизации, который может вызвать запаздывание на фоне стабилизирующего влияния лимитирования ресурсов. С помощью простой модели (1) были предприняты удачные попытки объяснения различных случаев циклического изменения численности популяции. Так, Мей [6] получил качественное совпадение результата теоретического исследования с экспериментальными данными для зеленой падальной мухи; в работе [7] модель с запаздыванием позволила объяснить 4-летний цикл популяции пашенной полевки. Различные примеры влияния возрастной структуры популяции на динамику ее численности приведены в [1, 8, 9].

Большая группа работ, посвященных уравнению Хатчинсона, выполнена Ю.С. Колесовым и его сотрудниками (см., в частности, книгу [10], где биологические задачи обсуждаются наряду с математическими результатами по автоколебаниям в системах с запаздыванием и техническими приложениями). В [11] построена асимптотика уравнения (1) при $rh - \pi/2 \ll 1$, а в [12] — при $rh \gg \pi/2$. Заметим, что в работе [13] развит специальный вариант метода нормальных форм, объединенного с методом интегральных многообразий, который пригоден для широкого класса систем дифференциально-разностных уравнений. Уравнение (1) исследуется также в работе Хаделера [14], а в [15] получена приближенная формула для возникающего периодического решения. Ю.С. Колесов [13] показал, что уравнение (1) достаточно хорошо описывает динамику изменения численности многих массовых видов животных, так как у таких видов средняя продолжительность жизни обычно лишь немногим больше h . Если же это условие нарушается, то в простейшем случае от (1) можно перейти [16, 17] к уравнению (в безразмерном времени)

$$x' = r \left[1 - \frac{\alpha_1 x(t-h) + \alpha_2 x(t-h-1)}{K} \right] x, \quad (2)$$

где $\alpha_1, \alpha_2 \geq 0$, $\alpha_1 + \alpha_2 = 1$. Эти параметры характеризуют вклад соответствующей возрастной группы в рост популяции. Оказывается, если $h \approx 1$, некоторый процент долгожителей приводит к уменьшению осцилляции численности. Если же $h \approx 2$, наличие любого количества долгожителей приводит к увеличению осцилляции численности. Отсюда, в частности, следует объяснение причины более интенсивных колебаний численности зайца-беляка в Якутии по сравнению с ондатрой.

Обобщенному (в смысле (2)) уравнению Хатчинсона посвящены также работы [18, 19]. Заметим, что существуют различные обобщения уравнения (1). Так, в [20] изучаются существование и устойчивость периодических решений, а также их области притяжения, для уравнения

$$x' = r[1 - \beta x - \gamma x(t - h)]x. \quad (3)$$

В работе [21] рассмотрено уравнение

$$x' = r[1 - \beta x - \gamma x(t - 1) - \delta x(t - 2)]x, \quad (4)$$

а в [22] — уравнение

$$x' = r \left[1 - \left(\frac{x(t - h(\rho))}{K} \right)^\theta \right] x + p, \quad (5)$$

для которого получены условия асимптотической устойчивости равновесия в зависимости от p и θ . Отметим работы Брауэра [23–25], изучавшего уравнения общего вида $x' = xf(x(t - h)) - E$ с точки зрения устойчивости и временных характеристик его решений в зависимости от E , т.е. от постоянного снятия «урожая». В частности, показано, что увеличение E ведет к возрастанию диапазона запаздываний h , при которых будет иметь место асимптотическая устойчивость.

Для организмов с неперекрывающимися поколениями время является дискретной переменной и рост популяций моделируется разностными уравнениями, а естественным запаздыванием является время жизни одного поколения. Здесь также возможны устойчивые предельные циклы [8] и даже более сложные «хаотические» режимы. Возможны, однако, ситуации, когда для популяций с неперекрывающимися поколениями запаздывание явно входит в регуляторный механизм, зависящий от плотности популяции, что приводит к конечно-разностным уравнениям с запаздыванием вида $N_{t+1} = N_t F(N_{t-h})$, у которых также при достаточно большом запаздывании возникают устойчивые предельные циклы [26].

Другой путь обобщения уравнения Хатчинсона — введение непрерывного запаздывания, например, путем перехода к следующему уравнению [27]

$$x' = rx \left(1 - \frac{1}{K} \int_0^\infty x(t - s) d\alpha(s) \right), \quad (6)$$

для которого изучалась бифуркация периодического решения от стационарного состояния $x(t) \equiv C$ (см. также работы [28, 29] с другими модификациями и усложнениями модели (6)).

Основной задачей математической экологии является описание взаимодействующих популяций, и здесь основополагающей является модель Лотки–Вольтерры (ЛВ), которая достаточно подробно обсуждается

в настоящей книге. Модели с запаздыванием для задачи «хищник – жертва» вообще и системы ЛВ в частности описаны в обзорах [1–4], и мы укажем главным образом работы, появившиеся в последние годы.

Вангерски и Каннингем [30] рассмотрели следующую систему ЛВ с запаздыванием (анализ их модели см. также в обзоре [31]):

$$\begin{aligned}x' &= ax - cxy - bx^2, \\y' &= -ey + c_1x(t-h)y(t-h); \end{aligned} \quad (7)$$

здесь x, y – плотности популяций соответственно жертвы и хищника. Запаздывание h имеет здесь смысл осредненного интервала времени между моментом гибели одной особи жертвы и моментом соответствующего увеличения числа взрослых хищников. У системы (7) возможны различные модификации, когда запаздывание входит в одно из уравнений (7) или в оба уравнения. В опубликованных работах основные усилия авторов были направлены на получение условий существования положительного непостоянного периодического решения (см., например, [32–34]). С этой целью широко применялись асимптотические [35, 36] и численные [37, 38] методы.

Активно развивается теория моделей с непрерывным запаздыванием, особенно в работах Кашинга [39–41]. Такая модель (система интегродифференциальных уравнений) может иметь, например, следующий вид [41]:

$$\begin{aligned}x' &= b_1x(1 - c_{11}x - c_{12} \int_0^\infty y(t-h)d\alpha_1(h)), \\y' &= b_2y(-1 + c_{21} \int_0^\infty x(t-h)d\alpha_2(h)), \end{aligned} \quad (8)$$

$$b_i > 0, c_{ij} > 0, d\alpha_i(h) \geq 0, \int_0^\infty d\alpha_i(h) = 1, i = 1, 2.$$

Здесь интегралы Стильтьеса отражают контакты между хищником и жертвой в прошлые времена, влияющие на скорости роста обоих видов. Отметим, что в задаче хищник – жертва эффекты запаздывания впервые ввел Вольтерра в своей известной книге [42]. При $d\alpha_i(h) = k_i(h)dh$ и некоторых других условиях он показал, что все решения имеют определенный колебательный характер.

Изучение моделей с непрерывным запаздыванием (наследственностью) [43–46] позволило получить ряд новых качественных эффектов. В работе [47] рассмотрен аналог системы (7) с непрерывным запаздыванием и со сбором «урожая» (положительным или отрицательным) хищников; получены достаточные условия существования положительных периодических решений.

Разнообразие математических моделей с запаздыванием в задаче хищник – жертва связано с тем, что само запаздывание может иметь

самый разный биологический смысл. Так, в работе [48] запаздывание входит в скорость вымирания хищников, вызванного голоданием (отрицательная реакция), и также приводит к дестабилизации положения равновесия и возникновению устойчивого предельного цикла.

Ю. С. Колесов [13], высказывая мнение, что существующие математические модели в экологии плохо описывают имеющиеся экспериментальные данные, предложил новый вариант модели ЛВ:

$$\begin{aligned}x' &= r_1 \left[1 + a \left(1 - \frac{y}{K_2} \right) - \frac{x(t - h_1)}{K_1} \right] x, \\y' &= r_2 \left[\frac{x}{K_1} - \frac{y(t - h_2)}{K_2} \right] y.\end{aligned}\tag{9}$$

При составлении системы (9) сделано следующее основное допущение: считается, что сопротивление внешней среды есть внутренняя характеристика вида, т.е. оно не зависит от наличия или отсутствия хищника. Из этой гипотезы сразу следует, что

$$r_1(1 + a) = r_1^0, \quad K_1 = \frac{K_1^0}{1 + a}.\tag{10}$$

Здесь r_1^0 — мальтусов коэффициент линейного роста для жертвы, а K_1^0 — средняя численность жертвы в отсутствие хищника. Второе равенство (10) раскрывает биологический смысл параметра a : за счет давления хищника популяция жертвы уменьшается в среднем в $(1 + a)$ раз.

Система (9) обладает разнообразными динамическими свойствами. Некоторые из них были выявлены в работе [49] при помощи специального асимптотического метода, разработанного в [13, 50]. Ряд результатов был установлен численно [51].

Аналогичным способом в работах Ю. С. Колесова и его сотрудников моделируется задача о конкуренции видов. Анализ соответствующих дифференциально-разностных уравнений позволил дополнить и уточнить так называемую теорему Гаузе, а также объяснить причины сосуществования в природе близких видов с наличием ведущего [16, 52]. Последовательное применение этих идей позволило дать теоретическое объяснение десятилетнего цикла колебаний численности млекопитающих в Канаде и Якутии. Следует отметить, что в работе [52] были объяснены тонкие и сложные явления, реально наблюдаемые в природе. Результаты, полученные в [52], были существенно дополнены в работах [17, 53–56], в которых установлены причины появления многих устойчивых режимов, связь возрастной структуры с периодом колебаний, появление двухчастотных колебаний и т.д.

Исследовалась также задача о влиянии неоднородности среды обитания на динамику численности вида при учете запаздывания [11, 13, 16, 49, 57, 58]. Она сводится к краевой задаче в области Ω на плоскости

с границей Γ вида

$$\frac{dx}{dt} = D\nabla^2 x + r(1 - ax_{t-h}), \quad (\nabla x, \underline{n})_\Gamma = 0, \quad (11)$$

где $a = a(s_1, s_2) > 0$. Как оказывается, неоднородное сопротивление внешней среды в определенном смысле всегда полезно виду. Рассмотрение уравнения (11) позволило объяснить еще ряд природных феноменов [49, 56].

В работе [59] для уравнения Хатчинсона с диффузией

$$x_t = rx[1 - x(s, t - 1)] + Dx_{ss}, \quad s \in [-L, L], \quad (12)$$

$$t \geq 0, \quad x|_{-L} = x|_L = 0$$

показано, что при некотором $L = L_{\text{крит}}$ стационарное решение теряет устойчивость и от него отщепляется периодическое решение.

Модель с запаздыванием, описывающую возникновение пространственных структур в сообществах хищник-жества, исследовал и автор настоящей книги [60]. Он рассмотрел нелинейное уравнение

$$X_t(s, t) = U(X(s, t - h)) - V(X(s, t - h)) + DX_{ss}(s, t), \quad (13)$$

где функция U учитывает как рост популяции жертвы, так и эффект перенаселения, а функция V отражает воздействие хищников. Предполагается, что у уравнения (13) имеется равновесное состояние X_0 — решение уравнения $U(X_0) - V(X_0) = 0$. Вводятся возмущения относительно этого состояния $X(s, t) = X_0(s, t) + x(s, t)$, и в предположении, что U и V нечетны относительно X_0 , получается (с точностью до $O(x^3)$) в безразмерных переменных уравнение

$$x_t = \alpha x(s, t - 1) + \varepsilon x^3(s, t - 1) + x_{ss}. \quad (14)$$

При $|\varepsilon| \ll 1$ находится решение уравнения (14) типа бегущей волны, которое в пределе при $t \rightarrow \infty$ оказывается не зависящим от ε и имеет вид $x \sim \cos[\omega(s + ct) + k]$. Это решение устойчиво.

Отметим, что для более широкого класса возмущений все периодические решения и решения типа бегущей волны для уравнения (14) и более общего уравнения с непрерывным запаздыванием

$$x_t = \alpha K * x + \varepsilon (K * x)^3 + x_{ss} \quad (15)$$

($K * x$ — свертка с ядром K) при $\varepsilon \ll 1$ оказываются неустойчивыми [61].

Возникновению бегущих волн в пространственно распределенных популяциях и определению асимптотической скорости их распространения посвящены также работы [62, 63]. Упомянем математическую работу [64], посвященную модели ЛВ с непрерывным запаздыванием и диффу-

зией, где изучаются существование, единственность и гладкость решений и их асимптотическое поведение при $t \rightarrow \infty$.

Своеобразный класс экологических задач порождает теория эпидемий (см., например, [65]), где вся популяция делится на группы восприимчивых индивидуумов, источников инфекции и изолированных индивидуумов. Так, в работе [66] для модели с запаздыванием

$$\begin{aligned}x' &= bx(t-h)y(t-h) - cx, \quad y' = cx - bxy, \\z' &= b[xy - x(t-h)y(t-h)]\end{aligned}\quad (16)$$

с условием $x + y + z = 1$ и интегральным ограничением

$$x + y = -a - b \int_{t-h}^t xy ds, \quad a > 0, \quad (17)$$

выражающим наличие инкубационного периода, показано, что решение при $t \rightarrow \infty$ стремится к постоянной.

Упрощенная модель эпидемии может выражаться интегральным уравнением вида

$$x(t) = \int_{t-h}^t f(s, x(s)) ds. \quad (18)$$

Для модели (18) и ее обобщений в [67, 68] изучается ветвление периодических решений, если параметром служит запаздывание h . Отметим также работы [69–72], посвященные моделям эпидемии с непрерывным запаздыванием.

Дифференциальные уравнения с запаздывающим аргументом используются также при построении математических моделей в иммунологии (см. [73]). В серии работ Б.Ф. Диброва, М.А. Лившица и М.В. Волькенштейна [74–78] построены различные модели иммунной реакции, вызванной внедрением чужеродного материала – антигена (Аг). Скорость выработки специфических антител (Ат) можно считать пропорциональной наличному количеству плазматических клеток, определяемому числом В-лимфоцитов, стимулированных Аг на h_r ранее. Аналогично возможное образование клеток иммунной памяти определяется числом актов стимуляции В-лимфоцитов с запаздыванием h_m . В результате одна из основных моделей представляет собой систему уравнений

$$\begin{aligned}x' &= I - \tau^{-1}x - P x g + A_m x(t - h_m) g(t - h_m) \theta(t - h_m), \\g' &= K g - Q g a, \\a' &= A_r x(t - h_r) g(t - h_r) \theta(t - h_r) - R g a - E a,\end{aligned}\quad (19)$$

где x, g, a – соответственно количества В-лимфоцитов (со специфическими рецепторами к данному Аг), антигена и специфических Ат; $\theta(t)$ – функция Хевисайда; $P, I, \tau, A_m, A_r, K, Q, R, E$ – постоянные, харак-

теризующие производство, гибель и взаимодействие x , g и a . Для модели (19) и некоторых ее обобщений (в том числе с непрерывным запаздыванием) исследована зависимость динамики иммунного процесса от начальных данных и значений параметров, характеризующих иммунную систему и A_g . Показано, что одним из наиболее важных параметров, определяющих режим реакции, является продолжительность запаздывания h , в производстве A_t . При малом h , возможно стационарное сосуществование A_g и специфических A_t , увеличение же h , приводит к потере устойчивости стационарного состояния и к возникновению автоколебаний. Дальнейшее увеличение h , ведет к неограниченному размножению A_g , т.е. к гибели организма. Один из основных результатов работ [74–78] заключается в том, что изменение продолжительности запаздываний может служить эффективным методом управления иммунными процессами. При малом h , велика вероятность инфекционного заболевания, тогда как незначительное увеличение h , может привести к существенному уменьшению этой вероятности. Чем больше h , тем резче различия в ходе инфекционного процесса в зависимости от дозы A_g .

В работе [79] рассмотрена модель, несколько отличная от (19) и приводящая к системе двух дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом, для которой методами теории бифуркаций доказано, что при изменении параметров системы одно из состояний равновесия может породить устойчивый предельный цикл; получены формулы для амплитуды и периода в зависимости от величины запаздывания.

Различные модели с запаздыванием, эффективно описывающие не только иммунный ответ организма, но и динамику заболевания в целом, разработаны Г. И. Марчуком и его сотрудниками [80–83] и подробно описаны в монографии [80]. Приведем в качестве примера одну из моделей:

$$\begin{aligned} V' &= (\beta - \gamma F) V, \quad C' = \zeta(m) \alpha F(t - h) V(t - h) - \mu_c(C - C^*), \\ F' &= \rho C - 10 \eta \gamma F V - \mu_F F, \\ m' &= \delta V - \mu_m m, \end{aligned} \quad (20)$$

где V —количество A_g в организме, C —количество плазматических клеток, производящих антитела F , m —относительная характеристика поврежденной части организма. Модель (20) и ее модификации детально исследованы качественно и численно, получены условия существования нетривиальных положительных стационарных решений. Особое внимание уделено биологической интерпретации полученных результатов и практическим выводам из них, особенно по хронической и острой форме заболевания. Эта область исследований активно развивается.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Смит Дж. М. Модели в экологии.—М.: Мир, 1976, 184 с.
- [2] Brauer F. Some applications of the theory of ordinary differential equations to population growth problems.—Ann. Acad. Brasil. Ciênc., 1976, 48, N 3, p. 369–385.
- [3] MacDonald N. Time lags in biological models.—In: Lect. Notes Biomath.: Springer, 1978.—112 p.
- [4] Haderl K. P. Delay equations in biology.—In: Lect. Notes Math.: Springer, 1979, 730, p. 136–156.
- [5] Hutchinson G. E. Circular causal systems in ecology.—Ann. N.Y. Acad. Sci., 1948, 50, p. 221–246.
- [6] May R. M. Stability and complexity in model ecosystems.—Princeton: Princeton Univ. Press, 1973.
- [7] Stirzacker D. On a population model.—Math. Biosci., 1975, 23, p. 329–336.
- [8] Смит Дж. М. Математические идеи в биологии.—М.: Мир, 1970, 180 с.
- [9] May R. M., Conway G. R., Hassell M. P., Southwood T. R. E. Time delays, density dependence, and single oscillations.—J. Anim. Ecol., 1974, 43, p. 747–770.
- [10] Колесов Ю. С., Швитра Д. И. Автоколебания в системах с запаздыванием.—Вильнюс: Мокслас, 1979, 146 с.
- [11] Колесов Ю. С. Резонансы в экологии.—В кн.: Исследования по устойчивости и теории колебаний.—Ярославль: Изд. Яросл. гос. ун-та, 1978, с. 26–42.
- [12] Колесов Ю. С. Асимптотика периодического решения уравнения Хатчинсона.—В кн.: Факторы разнообразия в математической экологии и популяционной генетике.—Пушино: Изд. биол. центра, 1980, с. 47–54.
- [13] Колесов Ю. С. Математические модели экологии.—В кн.: Исследования по устойчивости и теории колебаний.—Ярославль: Изд. Яросл. гос. ун-та, 1979, с. 3–40.
- [14] Haderl K. P. On the stability of the stationary state of a population growth equation with time-lag.—J. Math. Biol., 1976, 3, N 1, p. 197–201.
- [15] Швитра Д. И. Исследование уравнения Хатчинсона.—В кн.: Дифференциальные уравнения и их применение, № 20.—Вильнюс: Мокслас, 1978, с. 25–32.
- [16] Колесов Ю. С. Сложность и устойчивость биологических сообществ.—В кн.: Проблемы биосферы. Информационные материалы, вып. 2.—М.: ВИНТИ, 1981, с. 80–91.
- [17] Колесов Ю. С. Некоторые задачи математической экологии.—В кн.: Дифференциальные уравнения и их применение, № 29.—Вильнюс: Мокслас, 1981, с. 27–35.
- [18] Хидиров А. Свойства одной числовой характеристики обобщенного уравнения Хатчинсона.—В кн.: Дифференциальные уравнения и их применение, № 29.—Вильнюс: Мокслас, 1981, с. 130–134.
- [19] Швитра Д. И. О некоторых особенностях поведения решений обобщенного уравнения Хатчинсона.—В кн.: Дифференциальные уравнения и их применение, № 29.—Вильнюс: Мокслас, 1981, с. 136–146.
- [20] Braddock R. D., Driessche P. van den. A population model with time delay. Math., Sci., 1980, 5, N 1, 55–66.
- [21] Kapur J. N. Bifurcation theory in population models with time delays.—Indian J. Pure & Appl. Math., 1980, 11, N 11, 1397–1410.
- [22] Mufti S. H. On the stability of a single-species population model with time lag.—Int. J. Syst. Sci., 1979, 10, N 10, 1149–1154.
- [23] Brauer F., Sanchez D. Some models for population growth with harvesting.—In: Int. Conf. Differ. Equat., 1974.—New York e.a., 1975, p. 53–64.
- [24] Brauer F. Stability of some population models with delay.—Math. Biosci., 1977, 33, N 2, p. 345–358.

- [25] Brauer F. Characteristic return times for harvested population models with time lag.—*Math. Biosci.*, 1979, 45, N 3–4, p. 295–311.
- [26] Levin S.A., May R.M. A note on difference-delay equations.—*Theor. Popul. Biol.*, 1976, 9, N 2, 178–187.
- [27] Cushing J.M. Periodic solutions of Volterra's population equation with hereditary effects.—*SIAM J. Appl. Math.*, 1976, 31, N 2, p. 251–261.
- [28] Cushing J.M. Bifurcation of periodic solutions due to delays in single species growth models.—*J. Math. Biol.*, 1978, 6, N 2, 145–161.
- [29] Cushing J.M. Time delays in single species growth models.—*J. Math. Biol.*, 1977, 4, N 3, p. 257–264.
- [30] Wangersky P.J., Cunningham W.J. Time lag in population models.—In: *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*, 1957, 22, p. 329–338.
- [31] Goel N.S., Maitra R.S., Montroll R.S. Nonlinear models of interacting populations.—New York: Acad. Press, 1971.
- [32] Leung A. Periodic solutions for a prey-predator differential delay equation. —*J. Different. Equat.*, 1977, 16, N 3, p. 391–403.
- [33] Kapur J.N. Predator-prey models with discrete time lags.—*Nat. Acad. Sci. Lett.*, 1979, 2, N 7, p. 273–275.
- [34] Morris H.C. Approximate periodic solutions of a delay-differential model of interacting populations.—*Int. J. Syst. Sci.*, 1978, 9, N 1, p. 111–119.
- [35] Ларионов Г.С. Метод усреднения в системе «хищник–жертва». —*Диффер. уравн.*, 1980, 16, № 12, с. 2247–2254.
- [36] Wojdziejew G., Chan S. Asymptotic solutions of differential equations with time delay in population dynamics.—*Bull. Math. Biol.*, 1979, 41, N 2, 325–342.
- [37] Shibata, Saitō. Time delay and chaos in two competing species.—*Math. Biosci.*, 1980, 51, N 3–4, p. 199–211.
- [38] Яценко Ю.П. Моделирование некоторых колебательных биопроцессов.—*Кибернетика*, 1978, № 5, с. 108–113.
- [39] Cushing J.M. Bifurcation of periodic solutions of integrodifferential systems with applications to time delay models in population dynamics.—*SIAM J. Appl. Math.*, 1977, 33, N 4, p. 640–654.
- [40] Cushing J.M. Forced asymptotically periodic solutions of predator-prey systems with or without hereditary effects. *SIAM J. Appl. Math.*, 1976, 30, N 4, p. 665–674.
- [41] Cushing J.M. Predator-prey interactions with time delays.—*J. Math. Biol.*, 1976, 3, N 3–4, p. 369–380.
- [42] Вольтерра В. Математическая теория борьбы за существование.—М.: Наука, 1976.—285 с.
- [43] Gopalsamy K. Time lags and global stability in two-species competition.—*Bull. Math. Biol.*, 1980, 42, N 5, p. 729–737.
- [44] Анваров Р., Ларионов Г.С. Модель Вольтерра со слабонелинейной наследственной характеристикой.—*Дифф. уравн.*, 1978, 14, № 8, с. 1494–1496.
- [45] Dai Lo Sheng. Nonconstant periodic solutions in predator-prey systems with continuous time delay.—*Math. Biosci.*, 1981, 53, N 1–2, p. 149–157.
- [46] Leung A. Conditions for global stability concerning a prey-predator model with delay effects.—*SIAM J. Appl. Math.*, 1979, 36, N 2, p. 281–286.
- [47] Knolle H. Lotka–Volterra equations with time delay and periodic forcing term.—*Math. Biosci.*, 1976, 31, N 2, p. 351–375.
- [48] Arditi R., Abillon J.-M., da Silva J.V. The effect of a time delay and periodic forcing term.—*Math. Biosci.*, 1977, 33, N 1, p. 107–120.
- [49] Колесов Ю.С. Динамические эффекты, возникающие при сильном взаимодействии резонансных автоколебательных систем.—В кн.: *Исследования по устойчивости и теории колебаний*.—Ярославль: Изд. Яросл. гос. ун-та, 1980, с. 134–141.
- [50] Колесов Ю.С. Метод нормальных форм для систем с запаздыванием.—*Литовский матем. сб.*, 20, № 4, с. 73–78.
- [51] Колесов Ю.С., Кубышкин Е.П. Численное исследование одной системы

- дифференциально-разностных уравнений, моделирующих задачу хищник – жертва. – В кн.: Факторы разнообразия в математической экологии и популяционной генетике. – Пушино: Изд. биол. центра, 1980, с. 54–62.
- [52] Захаров А. А., Колесов Ю. С., Спокойнов А. Н., Федотов Н. Б. Теоретическое объяснение десятилетнего цикла колебаний численности млекопитающих в Канаде и Якутии. – В кн.: Исследования по устойчивости и теории колебаний. – Ярославль: Изд. Яросл. гос. ун-та, 1980, с. 82–131.
- [53] Захаров А. А. Численное исследование системы уравнений Колесова, моделирующих задачу «хищник – жертва» с учетом давления хищника на жертву и его миграции за границу ареала обитания. – В кн.: Дифференциальные уравнения и их применение, № 29. – Вильнюс: Мокслас, 1981, с. 9–26.
- [54] Спокойнов А. Н. Численное исследование системы уравнений Колесова, моделирующих систему «хищник – жертва – жертва»: к проблеме биологического подавления. – В кн.: Дифференциальные уравнения и их применение, № 29. – Вильнюс: Мокслас, 1981, с. 39–50.
- [55] Колесов Ю. С., Кубышкин Е. П. Двухчастотный подход к задаче хищник – жертва. – В кн.: Исследования по устойчивости и теории колебаний. – Ярославль: Изд. Яросл. гос. ун-та, 1979, с. 111–121.
- [56] Колесов Ю. С., Швитра Д. Исследование двухчастотных колебаний в задаче «хищник – жертва». – В кн.: Дифференциальные уравнения и их применение, № 24. – Вильнюс: Мокслас, 1979, с. 49–66.
- [57] Колесов Ю. С. Неоднородное сопротивление внешней среды – фактор, способствующий выживанию вида. – В кн.: Всесоюз. конф. по асимптот. методам в теории сингулярно-возмущенных уравнений. Тезисы докл., ч. I. – Алма-Ата, 1979, с. 209–211.
- [58] Колесов Ю. С. Динамика изменения численности вида при большом коэффициенте подвижности. – В кн.: Исследования по устойчивости и теории колебаний. – Ярославль: Изд. Яросл. гос. ун-та, 1980, с. 66–75.
- [59] Morris H. C., Dodd R. K. Pattern formation in a delay equation with diffusion. – Int. J. Syst. Sci., 1980, 11, N 6, p. 787–792.
- [60] Murray J. D. Spatial structures in predator-prey communities – a nonlinear time delay diffusional model. – Math. Biosci., 1976, 30, N 1, p. 73–85.
- [61] Cohen D. S., Hagan P. S., Simpson H. C. Spatial structures in predator-prey communities with hereditary effects and diffusion. – Math. Biosci., 1979, 44, N 3–4, p. 167–177.
- [62] Thieme H. R. Asymptotic estimates of the solutions of nonlinear integral equations and asymptotic speeds for the spread of populations. – J. reine und angew. Math., 1979, N 306, p. 94–121.
- [63] Thieme H. R. Density-dependent regulation of spatially distributed populations and their asymptotic speed of spread. J. Math. Biol., 1979, 8, N 2, p. 173–187.
- [64] Schiaffino A. On a Volterra diffusion system. – Boll. Unione Mat. ital., 1979, A16, N 3, p. 610–616.
- [65] Бейли Н. Математика в биологии и медицине. – М.: Мир, 1970, 326 с.
- [66] Busenberg S., Cook K. L. The effect of integral conditions in certain equations modelling epidemics and population growth. – J. Math. Biol., 1980, 10, N 1, p. 13–32.
- [67] Smith H. L. On periodic solutions of a delay integral equation modelling epidemics. – J. Math. Biol., 1977, 4, N 1, p. 69–80.
- [68] Smith H. Periodic solutions for a class of epidemic equations. – J. Math. Anal. Appl., 1978, 64, N 2, p. 467–479.
- [69] Wang F. J. S. Asymptotic behavior of some deterministic epidemic models. – SIAM J. Math. Anal., 1978, 9, N 3, 529–534.
- [70] Gripenberg G. Periodic solutions of an epidemic model. – J. Math. Biol., 1980, 10, N 3, p. 271–280.
- [71] Stech H., Williams M. Stability in a class of cyclic epidemic models with delay. – J. Math. Biol., 1981, 11, N 1, p. 95–103.

- [72] Diekmann O. Run for your life. A note on the asymptotic speed of propagation of an epidemic.—*J. Different. Equat.*, 1979, 33, N 1, p. 58–73.
- [73] Романовский Ю. М., Степанова Н. В., Чернавский Д. С. Математическое моделирование в биофизике.—М.: Наука, 1975.
- [74] Дибров Б. Ф., Лившиц М. А., Волькенштейн М. В. Математическая модель иммунной реакции I.—*Биофизика*, 1976, т. XXI, вып. 5, с. 905–909.
- [75] Дибров Б. Ф., Лившиц М. А., Волькенштейн М. В. Математическая модель иммунной реакции II.—*Биофизика*, 1977, т. XXII, вып. 2, с. 313–317.
- [76] Дибров Б. Ф., Лившиц М. А., Волькенштейн М. В. Математическая модель иммунной реакции III.—*Биофизика*, 1977, т. XXII, вып. 1, с. 143–147.
- [77] Дибров Б. Ф., Лившиц М. А., Волькенштейн М. В. Математическая модель иммунной реакции IV.—*Биофизика*, 1978, т. XXIII, вып. 3, с. 494–499.
- [78] Dibrov B. F., Livshits M. A., Volkenstein M. V. The effect of a time lag in the immune reaction.—In: *Lect. Notes Contr. and Inform. Sci.*, 1979, 18, p. 87–94.
- [79] Бурд В. Ш., Зафранская Л. А. Анализ одной модели иммунной реакции.—В кн.: *Исследования по устойчивости и теории колебаний*.—Ярославль: Изд. Яросл. гос. ун-та, 1979, с. 63–71.
- [80] Марчук Г. И. Математические модели в иммунологии.—М.: Наука, 1980.—264 с.
- [81] Marchuk G. I. Mathematical models in immunology and their interpretation.—In: *Lect. Notes Contr. and Inform. Sci.*, 1979, 18, p. 114–129.
- [82] Belykh L. N., Marchuk G. I. Chronic forms of a disease and their treatment according to mathematical immune response models.—In: *Lect. Notes Contr. and Inform. Sci.*, 1979, 18, p. 79–86.
- [83] Marchuk G. I., Belykh L. N. Mathematical model of an infectious disease.—*Calcolo*, 1979, 16, N 4, p. 399–414.

ОГЛАВЛЕНИЕ

От переводчика и редактора перевода	5
Предисловие	7
Глава 1. ФЕРМЕНТАТИВНАЯ КИНЕТИКА	11
1.1. Введение	11
1.2. Теория Михаэлиса–Ментен и гипотеза псевдостационарного состояния	12
1.3. Система фермент–субстрат–ингибитор и экспериментальный пример	28
1.4. Аллостерические ферменты и модель Моно–Уаймена–Шанже	39
1.5. Парциальное давление	45
Глава 2. ОБЛЕГЧЕННАЯ ДИФФУЗИЯ	49
2.1. Физиологические основы и наблюдаемые явления	49
2.2. Стационарная модель и описывающие ее уравнения	52
2.3. Асимптотические решения и сравнение с экспериментом	58
2.4. Облегченная диффузия и случай окиси углерода	68
2.5. Биологическая интерпретация результатов и общие принципы облегченной диффузии лиганда с помощью макромолекулярного носителя	72
2.6. Модель мышечного дыхания: роль миоглобина	74
Глава 3. ПОНИЖЕНИЕ РАЗМЕРНОСТИ В ДИФФУЗИОННЫХ ПРОЦЕССАХ: АНТЕННЫЕ РЕЦЕПТОРЫ БАБОЧЕК	86
3.1. Введение	86
3.2. Понижение размерности в диффузионных процессах	90
3.3. Средние времена диффузии	92
3.4. Сопряженные процессы трехмерной и поверхностной диффузии	100
3.5. Применение метода понижения размерности диффузии к рецепторам полового аттрактанта бабочки тутового шелкопряда	103
3.6. Собирательная эффективность изолированной сенсиллы: число Пекле $Pe < 1$	108
3.7. Собирательная эффективность изолированной сенсиллы: число Пекле $Pe \gg 1$	112
3.8. Применение к антениуму фильтру и экспериментам по порогу обонятельного восприятия бомбикола	118

Глава 4. БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЦИЛЛЯТОРЫ I. ОДНОРОДНЫЕ КОЛЕБАНИЯ ВО ВРЕМЕНИ	127
4.1. Введение: модель Жакоба и Моно и практические примеры	127
4.2. Система Лотки–Вольтерры	135
4.3. Некоторые общие принципы для реальных биологических осцилляторов	140
4.4. Простая гипотетическая модельная химическая реакция, имеющая предельный цикл	149
4.5. Реакция Белоусова–Жаботинского и ее модельный механизм	155
4.6. Линейный и глобальный анализ модельной системы	163
4.7. Модельная система управления синтезом фермента	173
4.8. Системы управления синтезом фермента более высокого порядка, модели с запаздыванием и некоторые общие результаты	179
4.9. Модельный осциллятор с субстратным ингибированием	187
Глава 5. БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЦИЛЛЯТОРЫ II. ПРОСТРАНСТВЕННЫЕ СТРУКТУРЫ И НЕЛИНЕЙНЫЕ ВОЛНОВЫЕ ЯВЛЕНИЯ	199
5.1. Введение и биологические примеры	199
5.2. Кинематические волны: пространственные структуры без диффузии	207
5.3. Уравнение Фишера и решения типа распространяющейся волны	213
5.4. Асимптотическая форма и устойчивость волновых решений уравнения Фишера	221
5.5. Модель бегущей волны для реакции Белоусова–Жаботинского	226
5.6. Решения типа бегущего фронта волны для реакции Белоусова–Жаботинского и сравнение с экспериментом	231
5.7. Бегущие волны в системах реакций с диффузией	235
5.8. Системы реакции с диффузией в конечных областях: поведение на больших интервалах времени и пространственные структуры	243
5.9. Диффузионная неустойчивость и пространственные структуры в системах реакций с диффузией в конечных областях	254
Глава 6. МЕХАНИЗМ ФОРМИРОВАНИЯ ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЙ СТРУКТУРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩЕЙ ОКРАСКУ ШКУР ЖИВОТНЫХ	269
6.1. Введение. Общие сведения и меланогенез	269
6.2. Модель механизма ингибирования субстратом в системе реакций с диффузией	272
6.3. Механизм формирования структуры и возможный регуляторный переключатель	275
6.4. Пространственные структуры и влияние геометрии и размеров	280
6.5. Применение механизма формирования структуры к конкретным животным и геометрическим формам	287
6.6. Оценки времени формирования предварительных структур	295
Приложение 1. ТЕОРИЯ СИНГУЛЯРНЫХ ВОЗМУЩЕНИЙ: МЕТОДЫ СРАЩИВАЕМЫХ АСИМПТОТИЧЕСКИХ РАЗЛОЖЕНИЙ	301
A1.1. Введение в основные определения	301
A1.2. Простые иллюстративные примеры и интуитивный подход	304
A1.3. Метод сращивания и нетривиальный пример	315
A1.4. Асимптотический метод для систем уравнений первого порядка	324
A1.5. Экспоненциальный асимптотический метод	331

Приложение 2. ГРАНИЧНЫЕ УСЛОВИЯ И ОБЛЕГЧЕННАЯ ДИФфуЗИЯ: МАТЕМАТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ	334
Приложение 3. ЛИНЕЙНОЕ УРАВНЕНИЕ ДИФфуЗИИ: РЕШЕНИЯ СПЕ- ЦИАЛЬНОГО ВИДА	343
A3.1. Двумерная осесимметричная диффузия	343
A3.2. Трехмерная радиально-симметричная диффузия в $a \leq r \leq b$	346
A3.3. Автомодельные решения для одного класса уравнений диф- фузии	348
Приложение 4. ТЕОРЕМА ХОПФА О БИФУРКАЦИИ И ПРЕДЕЛЬНЫЕ ЦИКЛЫ	351
Приложение 5. НЕКОТОРЫЕ МАТЕМАТИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ДЛЯ СИСТЕ- ТЕМ РЕАКЦИЙ С ДИФфуЗИЕЙ	366
A5.1. Существование и единственность ограниченных решений для одного класса уравнений реакций с диффузией	366
A5.2. Оценки скорости распространения волновых решений модель- ной системы для реакции Белоусова–Жаботинского	368
A5.3. Общие результаты для оператора Лапласа в ограниченных областях	371
Приложение 6.	
A6.1. Механизм ингибирования субстратом для иммобилизованного фермента	374
A6.2. Неустойчивость, вызванная диффузией: математический анализ	375
A6.3. Параметры скорости роста плода	380
Дополнение. МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ В БИОЛОГИИ, СВЯЗАННЫЕ С УЧЕТОМ ПОСЛЕДЕЙСТВИЯ	383