

Механизм биологических эффектов крайне низких доз колебательных и волновых воздействий в области звуковых частот. Часть 2. Физико-химическая модель влияния низкоинтенсивных физических факторов на активность гидролитических ферментов

* И. А. Рогов, ** Т. Н. Данильчук

Московский государственный университет пищевых производств,
Волоколамское шоссе, 11, 125080, г. Москва, Россия, *e-mail: rogov@mgupp.ru, **e-mail: danil_tn@mail.ru

Предложена качественная физико-химическая модель ферментативных процессов, чувствительных к внешнему низкоинтенсивному физическому воздействию колебательной природы. Модель позволяет сделать вывод о центральной роли структурного резонанса активного центра гидролитического фермента с двумя характерными собственными частотами механических колебаний, что объясняет бимодальные зависимости ферментативной активности от частоты приложенного воздействия.

Ключевые слова: математические модели ферментативных реакций, физико-химические модели ферментативных реакций, колебательные биологические системы с обратной связью, резонансные эффекты, физические воздействия колебательной природы, активный центр фермента.

УДК (53.047+57.043):(51.76+57.03)

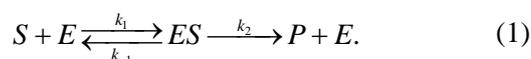
В первой части настоящей работы были описаны биоэффекты крайне низких доз колебательных и волновых воздействий в области звуковых частот, проведено сопоставление экспериментальных данных по обработке зерна ячменя низкоинтенсивными физическими воздействиями различной природы и результатов модельных экспериментов на ферментных системах, сделан вывод о колебательном характере биохимических процессов с участием гидролитических ферментов и возможности резонансных эффектов при использовании внешнего воздействия с периодическими колебаниями.

Цель второй части работы – проведение анализа математических моделей реакций с участием ферментов и рассмотрение физико-химического механизма влияния низкоинтенсивных физических факторов на активность гидролитических ферментов.

Начиная с середины прошлого века наблюдается значительный рост числа научных публикаций, посвященных исследованию колебательных химических реакций различной природы, в том числе наблюдаемых в биологических системах, и разработке соответствующих физико-химических и математических моделей [1]. В работах [2–5] приведен обзор кинетических моделей ферментативных процессов, который послужил основой материала, изложенного далее.

Известна кинетическая модель ферментативной реакции Михаэлиса-Ментен в виде системы

химических и соответствующих математических дифференциальных уравнений:



В схеме (1) S – субстрат, образующий на первой обратимой стадии с ферментом E субстрат-ферментный комплекс ES , который затем на второй стадии процесса необратимо распадается на продукт P с восстановлением фермента E в активной форме. Обозначив концентрации реагентов:

$$[S] = s, [E] = e, [ES] = c, [P] = p,$$

в соответствии с законом действующих масс получим следующую систему дифференциальных уравнений:

$$\begin{cases} \frac{ds}{dt} = -k_1 es + k_{-1} c, \\ \frac{de}{dt} = -k_1 es + (k_{-1} + k_2) c, \\ \frac{dc}{dt} = k_1 es - (k_{-1} + k_2) c, \\ \frac{dp}{dt} = k_2 c \end{cases} \quad (2)$$

с начальными условиями

$$s(0) = s_0, e(0) = e_0, c(0) = 0, p(0) = 0. \quad (3)$$

Согласно схеме реакции (1), общее количество фермента в свободном виде и связанного в комплексе ES не изменяется во времени:

$$e(t) + c(t) = e_0.$$

Данное условие позволяет систему (2) свести к системе двух независимых дифференциальных уравнений:

$$\begin{cases} \frac{ds}{dt} = -k_1 e_0 s + (k_1 s + k_{-1}) c, \\ \frac{dc}{dt} = k_1 e_0 s - (k_1 s + k_{-1} + k_2) c. \end{cases} \quad (4)$$

Если ввести безразмерные переменные и параметры:

$$\begin{aligned} \tau = k_1 e_0 t, \quad x(\tau) = \frac{s(t)}{s_0}, \quad y(\tau) = \frac{c(t)}{e_0}, \\ \lambda = \frac{k_2}{k_1 s_0}, \quad K = \frac{k_{-1} + k_2}{k_1 s_0}, \quad \varepsilon = \frac{e_0}{s_0}, \end{aligned} \quad (5)$$

то систему (4) можно переписать в безразмерном виде:

$$\begin{cases} \frac{dx}{d\tau} = -x + (x + K - \lambda), \quad x(0) = 1, \\ \varepsilon \frac{dy}{d\tau} = x - (x + K)y, \quad y(0) = 0. \end{cases} \quad (6)$$

Система (4) решается численно с помощью ЭВМ (рис. 1).

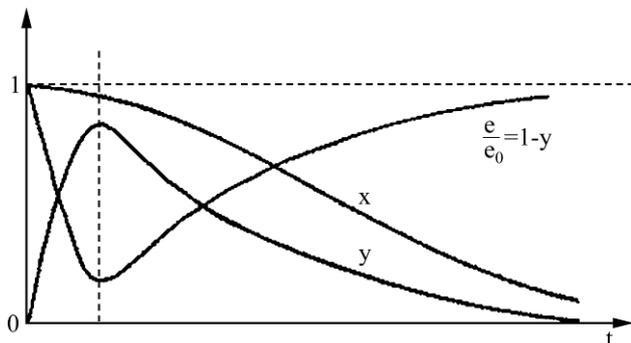


Рис. 1. Кинетика изменения переменных в системе уравнений (6) – точное численное решение системы (4) [2, 3].

Если исходная концентрация субстрата значительно превышает начальную концентрацию фермента $s_0 \gg e_0$, то из соотношений (5) вытекает, что $\varepsilon \ll 1$. При соблюдении условия теоремы Тихонова [6, 7] (для уравнений Михаэлиса-Ментен оно выполняется) для получения приближенного решения второе из уравнений (6) можно заменить на алгебраическое и найти так называемую квазистационарную концентрацию комплекса фермент-субстрат:

$$y^* = \frac{x^*}{x^* + K}. \quad (7)$$

Тогда получается вырожденная (по терминологии Тихонова) система:

$$\begin{cases} \frac{dx}{d\tau} = -x + (x + K - \lambda)y, \\ y = \frac{x}{x + K}, \quad x(0) = 1, \end{cases} \quad (8)$$

подстановка из которой выражения для y в первое уравнение для x дает:

$$\begin{aligned} \frac{dx}{d\tau} &= -x + (x + K - \lambda) \frac{x}{x + K} \quad \text{или} \\ \frac{dx}{d\tau} &= -\frac{\lambda x}{x + K}, \quad x(0) = 1. \end{aligned}$$

Последнее уравнение в размерном виде является классической формулой Михаэлиса-Ментен для изменения концентрации субстрата ферментативной реакции:

$$\frac{ds}{dt} = -\frac{\mu_0 s}{K_m + s}, \quad (9)$$

в которой так называемая константа Михаэлиса K_m соответствует текущей концентрации субстрата, когда скорость ds/dt по абсолютной величине $\mu(s)$ равна половине максимально достижимой μ_0 при значительном избытке субстрата s .

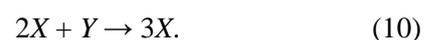
Впервые применимость простой формулы (9) была подтверждена экспериментально на примерах реакций гидролиза сахаров (сахарозы и рафинозы) в присутствии фермента сахаразы, несмотря на сложный механизм ферментативного процесса в целом. В настоящее время в научной литературе наблюдается развитие метода Михаэлиса-Ментен, в частности, при описании ферментативных реакций в метаболических сетях [8].

Следует отметить, что формула (9) верно отражает скорость изменения концентрации субстрата как функции его концентрации, но ничего не говорит об изменении концентраций субстрата, фермент-субстратного комплекса и свободного фермента, которые на начальном периоде изменяются во времени немонотонно.

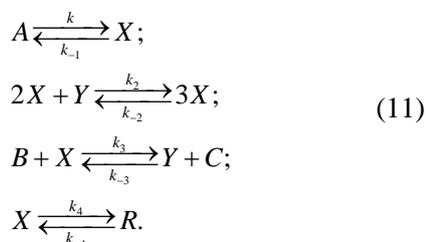
Модель Михаэлиса-Ментен и соответствующее уравнение (9), хотя и не являются детальными, сыграли важную роль в истории развития кинетики ферментативных реакций и систем, которые гораздо более сложны и часто приводят к возникновению колебаний как затухающих, так и нарастающих во времени. Соответствующие модели рассматриваются далее.

Наряду с моделью Михаэлиса-Ментен широкое распространение и применение при моделировании сложных химических реакций получила гипотетическая модель «Брюсселятор» [9–12], предложенная Пригожиным и Лефевром в Брюсселе (1967 г.) и впервые опубликованная в 1968 г. [9, 10].

Брюсселятор содержит химическую реакцию третьего кинетического порядка, которая крайне редко применяется на практике:



Хотя тримолекулярная стадия в химической кинетике практически не встречается, ее структура (система уравнений 11) весьма удобна для обсуждения важных проблем неравновесных процессов при соблюдении простейшего условия включения в реакцию всего двух промежуточных компонентов и, кроме того, как показано в работе [12], математически близка к модели гликолиза Селькова.



В системе (11) A и B – исходные вещества; C и R – продукты; X и Y – промежуточные вещества.

Если предположить, что все константы обратных реакций равны нулю, а значения остальных – равны единице, тогда схема (11) описывается системой из двух уравнений для безразмерных постоянных и переменных величин:

$$\begin{cases}
 \frac{dx}{dt} = A + x^2 y - (B + 1)x, \\
 \frac{dy}{dt} = Bx - x^2 y.
 \end{cases}
 \quad (12)$$

Математический анализ этой системы показывает, что при $B > 1 + A^2$ особая точка на фазовом портрете неустойчива, имеется предельный цикл (рис. 2а), то есть решение системы (12) приводит к возникновению автоколебаний параметров x и y во времени. При $B < 1 + A^2$ особая точка устойчива, устойчивый предельный цикл не образуется и колебания в системе не возникают (рис. 2б).

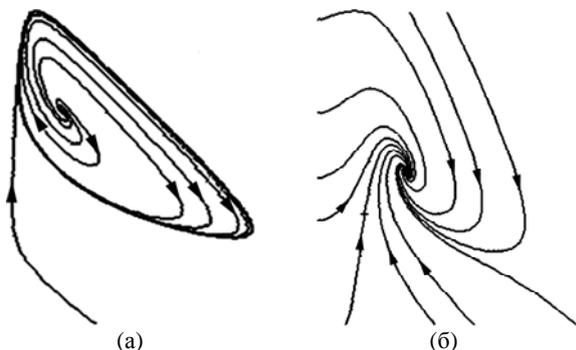


Рис. 2. Фазовый портрет системы «Брюсселятор» при $B > 1 + A^2$ (а) и $B < 1 + A^2$ (б) [12].

Условие $B = 1 + A^2$ является бифуркационным. Если значение B немного превышает бифуркационный порог, то автоколебания имеют квазигармонический характер.

Среди автоколебательных биохимических процессов наиболее широко изучена как теоретически, так и экспериментально система ферментативных реакций гликолиза, являющихся одним из важнейших биохимических путей получения энергии для живых организмов (рис. 3).

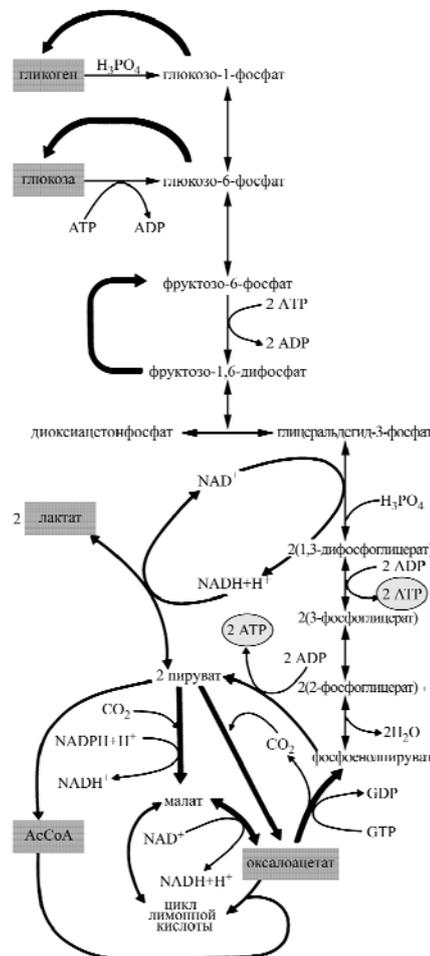


Рис. 3. Химическая модель гликолиза [dmb.biophys.msu.ru].

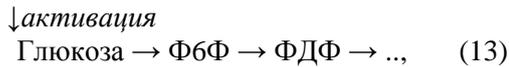
Первоначально в научной литературе были рассмотрены так называемые «точечные» модели [13–16], в которых не учитывались пространственные координаты, то есть формально считалось, что все химические реакции модели происходят в одной точке пространства, и, в частности, не бралось во внимание влияние диффузионных процессов.

В 1964–1967 гг. Хиггинс предложил химический механизм и рассмотрел несколько соответствующих математических моделей [13, 14], основанных на механизмах обратной связи по типу прямого и обратного ингибирования, а также прямой и обратной активации ферментативной реакции. Интересным представляется рассмотреть колебательные модели гликолиза в интерпретации Г.Ю. Ризниченко [2–4].

При гликолизе из глюкозы и других углеводов (гексоз) образуются трикарбоновые кислоты и две молекулы аденозинтрифосфата (АТФ).

Главную роль в генерации и поддержании наблюдаемых экспериментально колебаний концентраций участников реакции: Ф6Ф (фруктозо-6-фосфата – субстрата ключевой реакции), ФДФ (фруктозо-1,6-дифосфата – продукта ключевой реакции, являющегося субстратом для последующих каталитических стадий с образованием никотинаминадениндинуклеотида – восстановленного НАД) играет ключевой фермент – ФФК (фосфофруктокиназа).

Упрощенная схема реакций гликолиза имеет вид:



Система уравнений, описывающих эти реакции в безразмерных переменных, следующая:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = k - \chi \frac{x}{(K_{mx} + x)} \frac{y}{(K_{my} + y)}, \\ \frac{dy}{dt} = \chi \frac{x}{(K_{mx} + x)} \frac{y}{(K_{my} + y)} - q \frac{y}{(K'_{my} + y)}. \end{cases} \quad (14)$$

Здесь обозначения переменных приведены в форме Михаэлиса-Ментен (6). При условии $K_{mx} \gg x$, $K_{my} \gg y$ можно использовать переменные:

$$\begin{aligned} t' &= \frac{t\chi k K'_{my}}{K_{mx} K_{my} (q - K)}, \\ x' &= \frac{x\chi K'_{my}}{K_{mx} K_{my} (q - K)}, \\ y' &= y \frac{q - k}{k K'_{my}}. \end{aligned}$$

Опустив штрихи, получим в безразмерном виде:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = 1 - xy, \\ \frac{dy}{dt} = \alpha y \left(x - \frac{1+r}{1+ry} \right), \end{cases} \quad (15)$$

где

$$\alpha = \frac{(q-k)^2 K_{mx} K_{my}}{(K'_{my})^2 k \chi}, \quad r = \frac{k}{q+k}.$$

При $\alpha = 6$ и $r = 0,24$ фазовый портрет системы (15) представляет предельный цикл на фазовой плоскости, а колебания происходят с постоянной амплитудой и фазой (рис. 4).

Подобные фазовые портреты приводятся в работе [5] при рассмотрении систем, в которых при длительном поведении возникают осцилляции.

Гликолитические колебательные реакции сначала были предсказаны Хиггинсом в 1964 г. на основе анализа математической модели, а

затем подтверждены экспериментально в лаборатории Б. Чанса (1966 г.).

Колебательные процессы в гликолизе подтверждены также авторами работы [17] в опытах со стартовой суспензией *S. Carisbergensis*. Использовали метод флуоресценции NAD(P)H conventional spectrofluorimeter.

Точечная модель гликолиза Хиггинса исследуется и в настоящее время [2], однако для описания распределенной в пространстве модели в основном используется система уравнений Селькова [18, 19], которая в точечном виде дает решения, аналогичные приведенным на рис. 4.

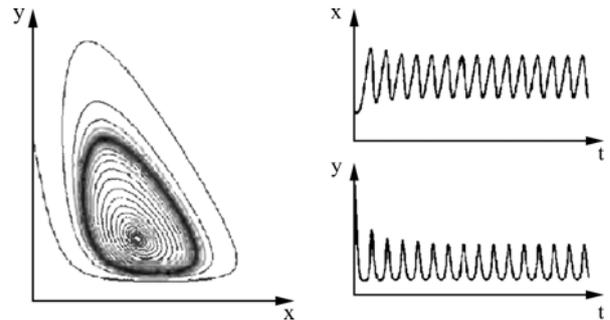


Рис. 4. Модель гликолиза (15): фазовый портрет системы и кинетика изменений относительно безразмерного времени концентраций фруктозо-6-фосфата (x) и фруктозо-1,6-дифосфата (y) при $\alpha = 6$, $r = 0,2$ [2].

Из эксперимента известно, что реакция гликолиза приводит к возникновению пространственно-временных колебаний, то есть в фиксированный момент времени, по крайней мере в одном из выбранных направлений, наблюдается переменное изменение концентраций участников процесса. Определяющую роль в возбуждении колебаний играет фосфофруктокиназа (ФФК) – ключевой фермент реакции, который ингибируется субстратом (АТФ) и активизируется продуктом аденозин-дифосфатом (АДФ). Стимуляция ФФК является наиболее важной стадией регуляции. Колебания в гликолитической реакции могут быть получены также путем изменения концентрации субстрата.

Авторы работ [18, 19] рассмотрели модель Селькова, описывающую гексокиназную и фосфофруктокиназную колебательные реакции в гликолизе, и провели расчеты изменения характера колебаний в зависимости от величины коэффициентов диффузии субстрата и продукта на примере одномерной системы. Модель основана на системе из двух уравнений:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = v - xy^2 + D_1 \frac{\partial^2 x}{\partial r^2}, \\ \frac{dy}{dt} = xy^2 - wy + D_2 \frac{\partial^2 y}{\partial r^2}. \end{cases} \quad (16)$$

В системе (16) x является концентрацией субстрата, который предположительно поступает с

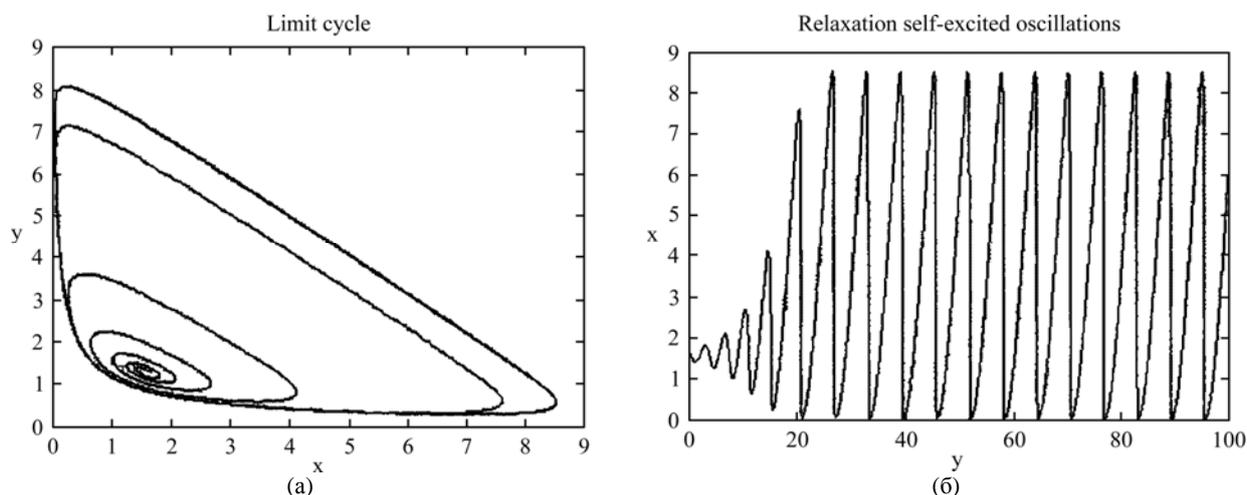


Рис. 5. Модель гликолиза (17). Процесс установления релаксационных колебаний при $\nu = 2,55$; $w = 2$, период колебаний $T = 5$: фазовый портрет (а) и временные реализации колебаний (б) [19].

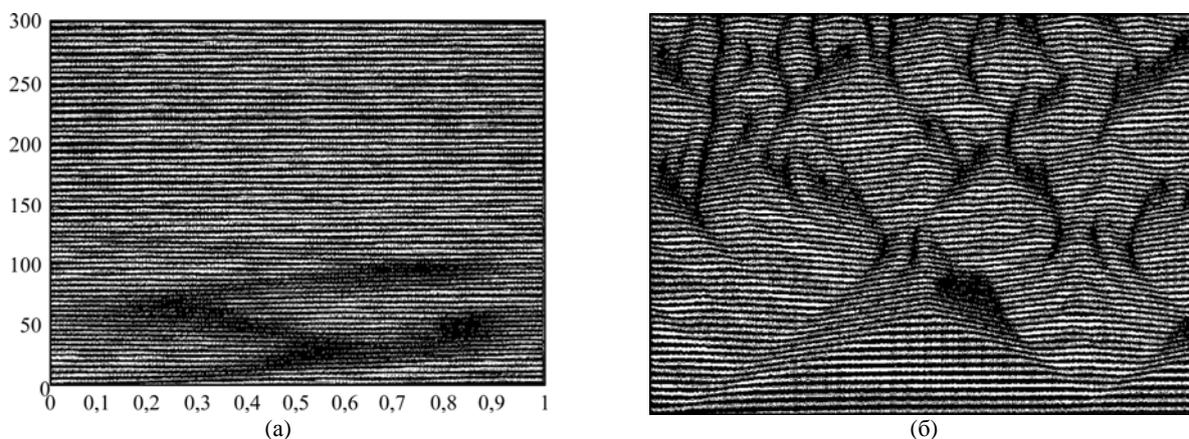


Рис. 6. Поведение распределенной системы: (а) – при $D_1 = D_2 = 10^{-3}$; (б) – при $D_1 = D_2 = 10^{-5}$ [19].

постоянной скоростью ν и потребляется в автокаталитической реакции. В процессе реакции субстрат необратимо превращается в продукт y . Параметр w – константа скорости оттока продукта из системы. D_1 и D_2 – коэффициенты диффузии субстрата и продукта соответственно.

Для точечной модели система имеет вид:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = \nu - xy^2, \\ \frac{dy}{dt} = xy^2 - wy. \end{cases} \quad (17)$$

Стационарные значения переменных выглядят следующим образом: $x = w^2/\nu$, $y = \nu/w$. При $\nu = w\sqrt{w}$ в системе возникают автоколебания. В зависимости от параметров ν и w в ней возможно возникновение почти гармонических и релаксационных колебаний (рис. 5).

Предполагается, что реакция гликолиза происходит в однородной среде в длинной трубке, непроницаемой на торцах, при следующих граничных условиях:

$$\frac{\partial x}{\partial r}(0, \tau) = \frac{\partial x}{\partial r}(1, \tau) = \frac{\partial y}{\partial \tau}(0, \tau) = \frac{\partial y}{\partial \tau}(1, \tau) = 0.$$

В работе [19] при исследовании релаксационной системы на основе экспериментальных данных была дана оценка компонентов диффузии. Численное исследование процессов синхронизации проводилось при численных значениях параметров системы $\nu = 2,55$, $w = 2$. Пространство $r[0;1]$ делилось на 1024 узла («генератора») так, чтобы каждый малый объем в пространстве представлял собой точечный осциллятор, в котором $\nu = 2,55$, $w = 2$. В этом случае для разных компонентов реакции коэффициент диффузии меняется в пределах $D \approx 10^{-5} - 10^{-7}$ м²/с, что соответствует безразмерным значениям $D_1 = D_2 \approx 10^{-2} - 10^{-5}$. Результаты расчета модели приведены на рис. 6, где ось абсцисс представляет пространственную координату r , ось ординат – безразмерное время τ , а интенсивность окраски соответствует величине концентрации одного из участников реакции.

Анализ приведенных рисунков показывает, что чем выше скорость диффузии, тем быстрее устанавливается синхронизация по фазе колебаний в системе. Качественно аналогичные результаты получены при моделировании процесса гликолиза с учетом многомерности пространства [20, 21].

Общепринято считать, что биохимические процессы управляются ферментами, представляющими собой белковые молекулы, в структуру которых включены один или несколько активных центров (АЦ). Учеными предпринимаются усилия по изучению детального механизма ферментативных актов, том числе выяснению роли структуры и каждого атома АЦ в последовательности элементарных актов [22–24].

В соответствии с задачами, поставленными в настоящей работе, интересно провести анализ известных моделей ферментативных процессов гидролитического типа, в которых исследуется влияние внешних воздействий колебательной природы на фермент-субстратный комплекс, приводящих к изменению константы скорости реакции.

В работах [25, 26] рассматривается модель действия активного центра гидролитического фермента α -химотрипсина (АХТ), расщепляющего пептидную связь (ПС) в белках, структура которого приведена на рис. 7. В этих работах проведены расчеты соответствующих математических моделей и показано, что под воздействием как периодических, так и случайных внешних колебаний скорость реакции гидролиза значительно увеличивается, причем возможно проявление резонансных эффектов. В работе [25] подробно исследуется влияние гармонических колебаний ионов кислорода (O^1 на рис. 7) на скорость разрыва ПС и показано, что вероятность разрыва связи возрастает на порядок при учете случайных колебаний O^1 Ser195 по сравнению с покоящимся ионом.

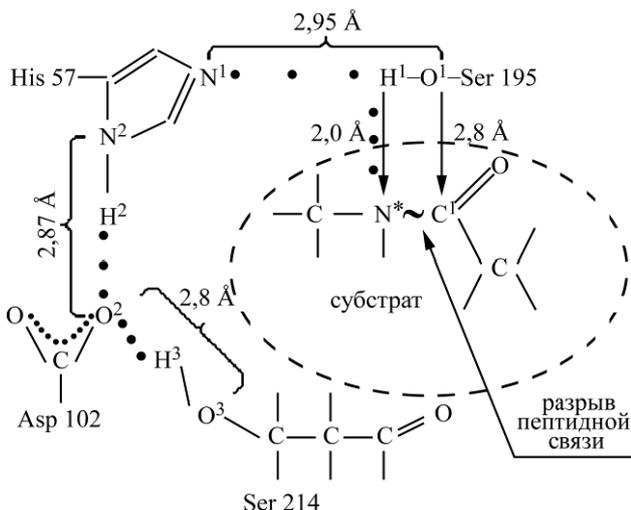


Рис. 7. Схема активного центра α -химотрипсина с закрепленным субстратом, где $N^* \sim C^1$ – пептидная связь, разрываемая под действием колебаний атома кислорода O^1 [25].

Интересные результаты получили авторы работ [27–30], моделируя процессы синтеза и гидролиза АТФ с участием фермента F1-АТФазы

как потенциально автоколебательных систем. Расчеты с использованием ЭВМ и аналитических решений позволяют установить зависимость периода работы рассмотренной молекулярной машины от величины различных параметров системы.

Проведенный выше анализ описанных в литературе моделей колебательных химических реакций в живых системах показал, что в настоящее время нет общепризнанных детальных физико-химических и соответствующих математических моделей, описывающих какие-либо конкретные ферментативные процессы гидролитического типа, хотя процесс гидролиза АТФ с участием фермента F1-АТФазы, вероятно, имеет автоколебательный характер. Это может быть объяснено кажущейся простотой механизма гидролиза и описанием его во многих случаях с помощью уравнения Михаэлиса-Ментен. Детальное рассмотрение вопроса приводит к противоположному мнению – о сложном механизме каталитического акта. Так, например, из факта необратимости гидролиза сахарозы в присутствии фермента сахарозы, хорошо описываемого уравнением Михаэлиса-Ментен, вытекает, что взаимно противоположные процессы гидролиза и синтеза идут по разному пути, то есть не могут иметь единственного промежуточного продукта – фермент-субстратного комплекса ES , как рассмотрено в схеме (1). Кроме того, обратный процесс образования сахарозы из глюкозы и фруктозы в живых системах катализируется другим ферментом.

Интересно, что даже обычные химические реакции гидролиза протекают сложным образом. Например, гидролиз этилацетата и других сложных эфиров в присутствии ионов водорода является типичной автокаталитической реакцией, так как в результате получается кислота, катализирующая процесс [31]. Таким образом, продукт реакции активирует процесс аналогично тому, как это наблюдается при гликолизе в живых системах, когда продукт АДФ активирует ключевой фермент реакции фосфофруктокиназу (ФФК) (см. схему (13)).

Из экспериментальных результатов, представленных в первой части настоящей работы, и детального анализа литературных данных следует, что ферментативные реакции гидролиза в живых системах и их соответствующие физико-химические и математические модели в полной мере обладают свойствами, широко изученными на примере гликолиза, в том числе свойствами колебательной системы с обратной связью. Роль обратной связи в этом случае играет активация процесса продуктом реакции, что и определяет возможность возникновения

колебаний в системе химических реакций с участием ферментов. Если система в целом обладает колебательными свойствами, то, как показано при анализе многих соответствующих математических моделей, внешнее воздействие колебательного характера любого типа приводит к резонансу, когда по значению оно имеет частоту, близкую к одной из собственных частот колебаний, хотя амплитуда колебательного воздействия может быть малой. Наличие резонансного отклика вызывает увеличение общей скорости каталитической реакции, как было подтверждено расчетами на многочисленных математических моделях различными авторами. Принципиально различать воздействие концентрационного типа на участников реакции (I тип) и воздействие непосредственно на активный центр или на фермент-субстратный комплекс ключевого фермента (II тип). Так, например, периодический электрический ток вызывает колебательные изменения концентраций ионов водорода H^+ (гидроксония H_3O^+), который может быть непосредственным катализатором процесса гидролиза (I тип воздействия), и в то же время может вызывать под действием электростатических и донорно-акцепторных сил изменения пространственной конфигурации активного центра гидролитического фермента, что существенно влияет на активность последнего (II тип воздействия). На этом примере видно, что даже для единственной ключевой химической реакции гидролиза может наблюдаться бимодальная зависимость скорости от частоты электрического тока, так как собственные частоты в системе химических реакций и активного центра ключевого фермента могут сильно различаться.

Несмотря на то что практически невозможно колебательным образом изменять концентрацию фермента в системе, так как он представляет собой сложную высокомолекулярную белковую молекулу, тем не менее воздействие I типа возможно осуществить, активируя или ингибируя действие фермента, например путем перезарядки поливалентных металлов или других элементов его активного центра, что формально эквивалентно изменению концентрации самого фермента.

Важно отметить наличие единственной собственной частоты в системе химических реакций, то есть воздействие I типа может вызвать резонансный отклик лишь при одной частоте, в то время как молекулярная структура активного центра или фермент-субстратного комплекса может обладать несколькими собственными частотами механических колебаний. Последнее обстоятельство объясняет наличие полимодальной зависимости скорости гидролитических

процессов в живых системах от частоты акустического воздействия (II тип воздействия). Воздействие I типа при акустической обработке мало вероятно, так как звуковые колебания низкой интенсивности не могут изменить концентраций участников реакции: субстрата, продуктов и фермента, хотя их энергии достаточно для конформационного изменения активного центра ключевого фермента, что существенно влияет на скорость реакции в целом.

Наблюдаемое в настоящей работе совпадение двух диапазонов частот максимальной активности процессов ферментативного гидролиза в модельных реакциях и максимальной ростовой активности ячменя при действии переменного тока и акустической обработки позволяет сделать вывод о центральной роли структурного резонанса активного ключевого гидролитического фермента с двумя характерными собственными частотами механических колебаний. Схема (модель), поясняющая физико-химический механизм влияния низкоинтенсивных физических факторов на активность гидролитических ферментов, приведена на рис. 8.



Рис. 8. Физико-химическая модель влияния низкоинтенсивных физических факторов на активность гидролитических ферментов.

Следует отметить, что с термодинамической точки зрения воздействие I типа в предлагаемой модели (рис. 8), связанное с локальным изменением концентраций участников реакций, сопровождается заметным локальным изменением удельной внутренней энергии и химического потенциала системы, то есть обладает «энергетическим» характером. Воздействие II типа имеет ярко выраженный «энтропийный» характер, так как меняет внутренний порядок системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гарел Д., Гарел О. *Колебательные химические реакции: Пер. с англ.* М.: Мир, 1966. 148 с.
2. Ризниченко Г.Ю. *Лекции по математическим моделям в биологии. Издание 2-е, исправленное и дополненное.* М.: НИЦ РХД, 2011. 560 с.
3. Rubin A., Riznichenko G. *Mathematical Biophysics.* New York: Springer Science+Business Media, 2014. 273 p.
4. Riznichenko G.Yu. *Mathematical Models in Biophysics. Encyclopedia of Life Support Systems (EOLSS), Mathematical Models of Life Support Systems.* 2015,

- 11, 55 P. <http://www.eolss.net/outlinecomponents/Mathematical-Models.aspx>.
5. Ingalls B. *Mathematical Modelling in Systems Biology: An Introduction*. Applied Mathematics University of Waterloo: 2012, 396 P. <http://www.goodreads.com/book/show/1747031>.
 6. Tikhonov A.N. *Math Ann.* 1929, **102**, 544–561.
 7. Tikhonov A.N. *Math Ann.* 1935, **102**, 762–766.
 8. Wong M.K.L., Krycer J.R., Burchfield J.G., James D.E., et al. *FEBS Open Bio.* 2015, (5), P. 226–229.
 9. Prigogine I., Lefever R. *J Chem Phys* 1968, **48**, 1695–1700.
 10. Николис Г., Пригожин И. *Самоорганизация в неравновесных системах*. М.: Мир, 1979. 512 с.
 11. Пригожин И. *Неравновесная статистическая механика. Пер. с англ. под ред. Д.Н. Зубарева. Издание 2-е*. М.: Едиторал УРСС, 2005. 312 с.
 12. Лаврова А.И., Постников Е.Б., Романовский Ю.М. *УФН.* 2009, **179**(12), 1327–1332.
 13. Higgins J.A. *Proceedings of the National Academy of Sciences (USA)*. 1964, **51**(6), 989–994.
 14. Higgins J.A. *Industrial & Engineering Chemistry*. 1967, **59**(5), 18–62.
 15. Sel'kov E.E. *Eur J Biochem.* 1968, **4**, 79–86.
 16. Nielsen K., Sørensen P.G., Hynne F., Busse H-G. *Biophys Chem.* 1998, **72**, 49–62.
 17. Bolio J., Mair T., Kuncova G., Hauser M.J.B. *Biophys Chem.* 2010, **153**(1), 54–60.
 18. Postnikov E.B., Verisokin A.Yu., Verveiko D.V., Lavrova A.I. *Phys Rev E.* 2010, **81**(5), 052901.
 19. Верисокин А.Ю., Вервейко Д.В. *Ученые записки. Электронный научный журнал Курского государственного университета.* 2010, **2**(14) <http://scientific-notes.ru/pdf/014-3>.
 20. Lavrova A.I., Bagyan S., Mair T., Hauser M.I.B., et al. *BioSystems.* 2009, **97**, 127–133.
 21. Verisokin A.Yu., Verveiko D.V., Postnikov E.B., Lavrova A.I. *Discrete and Continuous Dynamical Systems.* 2011, **S**, 1404–1412.
 22. Фершт Э. *Структура и механизм действия ферментов*. М.: Мир, 1980. 335 с.
 23. *Молекулярная динамика ферментов*. Под редакцией Романовского Ю.М. и Эбелинга В. М.: МГУ, 2000. 169 с.
 24. Ebeling W., Sokolov I.M. *Statistical Thermodynamics and Stochastic Theory of Nonequilibrium Systems. Series on Advanced in Statistical Mechanics*. Singapore: World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd., 2005. 329 p.
 25. Романовский Ю.М., Шувалова Е.В. *Вестник Московского университета. Серия 3. Физика, Астрономия.* 2002, (5), 38.
 26. Ebeling W.O., Makarov V.G., Netrebko A.V., Romanovsky Yu.M., et al. *Proc. SPIE 5110.* 2003, may. <http://dx.doi.org/10.1117/12.497382>.
 27. Карговский А.В., Митрофанов В.В., Романовский Ю.М. *Проблемы регуляции в биологических системах. Под общей ред. А. Б. Рубина*. Москва-Ижевск: НИЦ «Регулярная и хаотическая динамика», 2006. 480 с.
 28. Romanovsky Yu.M., Kargovsky A.V., Ebeling W. *Eur Phys J: Special Topics.* 2013, **222**, 2465–2479.
 29. Карговский А.В., Романовский Ю.М., Тихонов А.Н. *Биофизика.* 2009, **54**, 5–12.
 30. Ebeling W., Kargovsky A.V., Netrebko A., Romanovsky Yu.M. *Fluctuation and Noise Letters.* 2004, **4**(1), 183–193.
 31. Еремин Е.Н. *Основы химической кинетики*. М.: Высшая школа, 1976. С. 318–321.

Поступила 06.07.16

Summary

The qualitative physical and chemical model of sensitive to external low-intensive physical oscillatory impact enzymatic processes is offered. The model allows to draw a conclusion on the central role of a structural resonance of the hydrolytic enzyme active center with two characteristic natural mechanical oscillations frequencies, which explains bimodal dependences of enzymatic activity on frequency of the enclosed impact.

Keywords: mathematical models of enzymatic reactions, physical and chemical models of enzymatic reactions, oscillatory biological systems with feedback, resonant effects, physical impacts of the oscillatory nature, active center of enzyme.