

Kaos i Biologi

Lars Folke Olsen og Hans Degn

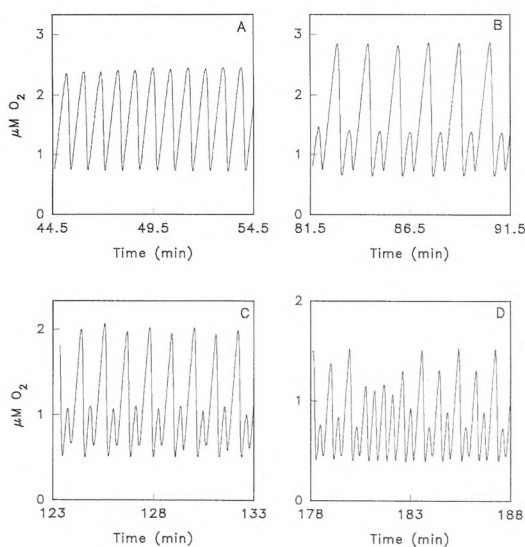
Kaos blev første gang påvist eksperimentelt i 1977. Det skete i et enzymsystem, peroxidase-oxidase systemet¹, 14 år efter at meteorologen Lorenz havde offentliggjort en afhandling, hvor det for første gang blev beskrevet, at computerløsninger af et simpelt system af ikke-lineære differentiaalligninger kan være kaotiske. Lorenz' nu meget berømte arbejde havde ikke vakt ikke nogen opsigt, før økologen Robert May halede det frem i et review i *Nature* i 1976. Dette review, der indeholdt en grundig gennemgang af kaos i simple differensligninger, blev startskuddet for eftersøgningen af kaos i systemer, der kunne undersøges i laboratoriet. Hurtigt efter opdagelsen af kaos i peroxidase-oxidase systemet kom påvisningen af kaos i et kemisk system, Belousov-Zhabotinskii reaktionen². Først året efter, i 1978, blev de første undersøgelser af kaos i fysiske (hydrodynamiske) systemer publiceret³.

Når man i dag betragter de simple fysiske systemer, der bruges til at demonstrere kaos, kan man undre sig over, at fænomenet ikke blev opdaget tidligere end tilfældet var. Man kan også undre sig over, at dets universelle betydning først blev erkendt af en økolog og at det først blev observeret i en enzymreaktion. Det sidste spørgsmål mener vi, at vi kender svaret på. Det hænger sammen med, at alle enzymsystemer i cellerne er reguleret ved feedback mekanismer, der gør dem til ikke-lineære systemer. Det blev klart i begyndelsen af tresserne, da biofysikeren Britton Chance studerede regulationen af det enzymsystem, som nedbryder glukose i gærceller. Chance fandt, at dette enzymsystem oscillerede i intakte gærceller, og det lykkedes også at finde oscillationerne i homogene cellefri gærekstrakter. Behovet for teoretisk fortolkning af disse resultater satte gang i udviklingen af teorien for ikke-lineære reaktionssystemer. De enzymkinetikere, der havde været med i den udvikling, havde de bedste eksperimentelle og teoretiske forudsætninger for at blive de første, der fandt kaos, som jo blot er en af de karakteristiske egenskaber ved ikke-lineære reaktions-systemer, ved siden af oscillationer og multistabilitet.

Fra slutningen af 1970'erne blev kaos fra at være betragtet som en kuriositet gradvist accepteret. I dag har de fleste fysikere erkendt, at kaotiske tilstande er almindeligt forekommende i naturen. I de biologiske videnskaber er accepten måske knap så fremskreden. Godt nok var nogle biologer tidligt ude, men den udbredte forstilling om homeostase, d.v.s. at organismerne har supereffektive reguleringsmekanismer, der holder de fysiologiske og metaboliske processer i stabile stationære tilstande, er en ideologi, der ikke rigtigt levner plads til kaos. De seneste 5 års forskning indenfor områderne økologi, biokemi, fysiologi og medicin har imidlertid overbevist et stadigt stigende antal biologer om at kaos forekommer overor-

dentlig hyppigt i biologiske processer, samt at kaotiske svingninger ofte er normalt tilstanden, mens stationære tilstande eller periodiske svingninger kan være tegn på en patologisk tilstand. Som et eksempel kan nævnes, at hjertefrekvensen hos normalpersoner er kaotisk, og en konstant hjertefrekvens kan være et forvarsel om pludselig hjertedød. Antallet af forskere der arbejder med kaos i biologiske systemer vokser hurtigt i disse år. Om få år kan den ikke-lineære dynamik spille en lige så betydningsfuld rolle i biologien som den molekylære biologi gør i dag.

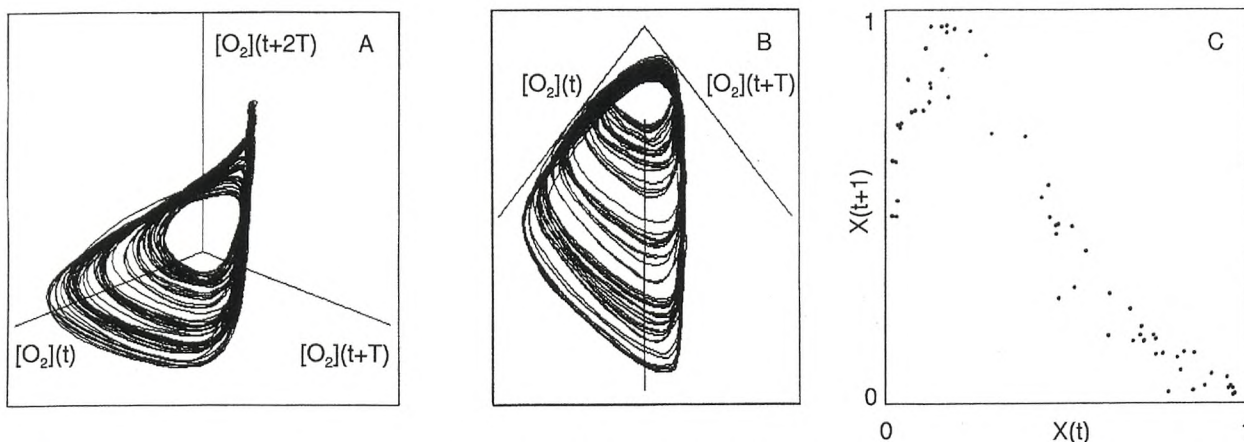
Det er ikke muligt her at give et overblik over de efterhånden mange observationer af kaos i biologiske systemer, så vi vil nøjes med at beskrive et par eksempler hentet fra henholdsvis biokemien og populationsbiologien. Disse to eksempler er ikke tilfældigt valgte, men repræsenterer de to ekstremer af det biologiske hierarki, der strækker sig fra det mikroskopiske – kemiske reaktioner i cellen, til det makroskopiske – økosystemer.



Figur 1. Periodefordoblinger og kaos i peroxidase-oxidase reaktionen. Svingningerne i A-D er frembragt ved at tilsætte stigende mængder af 2,4-diklorfenol, der virker som en aktivator af enzymet, til reaktionsblandingen.

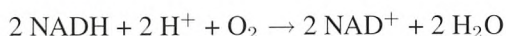
Kaos i enzymreaktioner

Der foreligger rapporter om kaotiske svingninger i det glukosenedbrydende enzymsystem, men da dette system består af et betydeligt antal forskellige enzymer, med hver deres kontrolegenskaber, er det for kompliceret til at blive brugt som eksempel her. I stedet vælger vi peroxidase-oxidase reaktionen, der kun involverer et enkelt enzym. I peroxidase-oxidase reaktionen bliver en organisk hydro-



Figur 2. Takens faseplot (A), Poincaré tværnsnit (B) og returfildning (C) for de kaotiske svingninger i peroxidase-oxidase reaktionen. Koncentrationen af ilt er normaliseret på intervallet $[0,1]$. Se teksten for yderligere forklaring.

gendonor, NADH, oxideret af molekylær ilt efter ligningen:



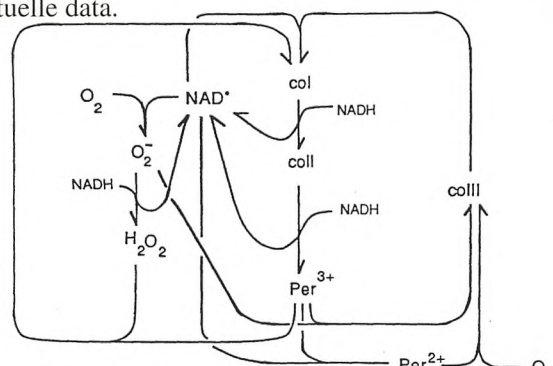
Reaktionen katalyseres af enzymet peroxidase, der kommer fra planter. Hvis de to reaktanter NADH og O_2 tilføres kontinuerligt til reaktionsblandingen vil deres koncentrationer oscillere, og oscillationernes amplitude og form vil ændre sig med skiftende forsøgsbetingelser. I planten er peroxidases aktivitet reguleret af visse fenoler. I eksperimenterne anvendes en kunstig fenol, 2,4-diklorfenol. Fig. 1 viser svingningerne af ilt når koncentrationen af diklorfenol i reaktionsblandingen øges. Vi bemærker, at mønstret ændrer sig fra at være en simpel periodisk svingning (fig. 1A) til en svingning med to forskellige amplituder (fig. 1B), dernæst til en svingning med 4 forskellige amplituder (fig. 1C) og endelig til en kaotisk svingning (fig. 1D). Fænomenet kaldes periodefordobling og blev først beskrevet af May i 1974, og senere grundigt analyseret af fysikeren Mitchell Feigenbaum.

Enhver, der har prøvet at foretage en måling ved, at måleresultater kan være behæftet med støj. Derfor melder spørgsmålet sig: Hvordan kender man kaos fra støj? Svaret er, at der ikke findes et universelt kriterium. Ofte må man afsige dommen på grundlag af en række indicier. En udbredt metode til at identificere kaotiske svingninger er at konstruere et såkaldt Takens faseplot. Dette bygger på den idé, at et dynamisk system med N variable $[X_1(t), X_2(t), \dots, X_N(t)]$ kan repræsenteres ved blot en af de variable, X_i , hvis man vælger en lille tidsforskydning, T , og konstruerer vektoren $[X_i(t), X_i(t+T), X_i(t+2T), \dots, X_i(t+(m-1)T)]$ hvor m opfylder betingelsen $m \geq 2N + 1$. Ofte kan man i praksis nøjes med et betydeligt mindre m , f.eks. $m = 3$. I fig. 2A har vi afbildet den kaotiske svingning fra fig. 1D for $T = 6\text{s}$. Vi bemærker at faseplottet har en veldefineret geometrisk struktur, men det er ikke umiddelbart klart, hvorledes plotpunktet bevæger sig rundt i denne struktur. For at belyse det kan vi lave et såkaldt Poincaré tværnsnit som vist i fig. 2B. Poincaré tværnsnittet

er skæringspunkt-erne mellem faseplottet og et plan. I fig. 2B ses faseplottet ovenfra, og Poincaré planet (vinkelret på siden) er angivet som en linie. I dette tilfælde er Poincaré tværnsnittet meget tyndt og ser nærmest ud som et liniestykke. Dette kan vi udnytte til at fremstille en returfildning, hvor vi afbilder X -koordinaten af de enkelte punkter fra Poincaré tværnsnittet som en funktion af X -koordinaten af det foregående punkt. Afbildningen er vist i fig. 2C. Afbildningen kan tilnærmelsesvis beskrives ved differensligningen:

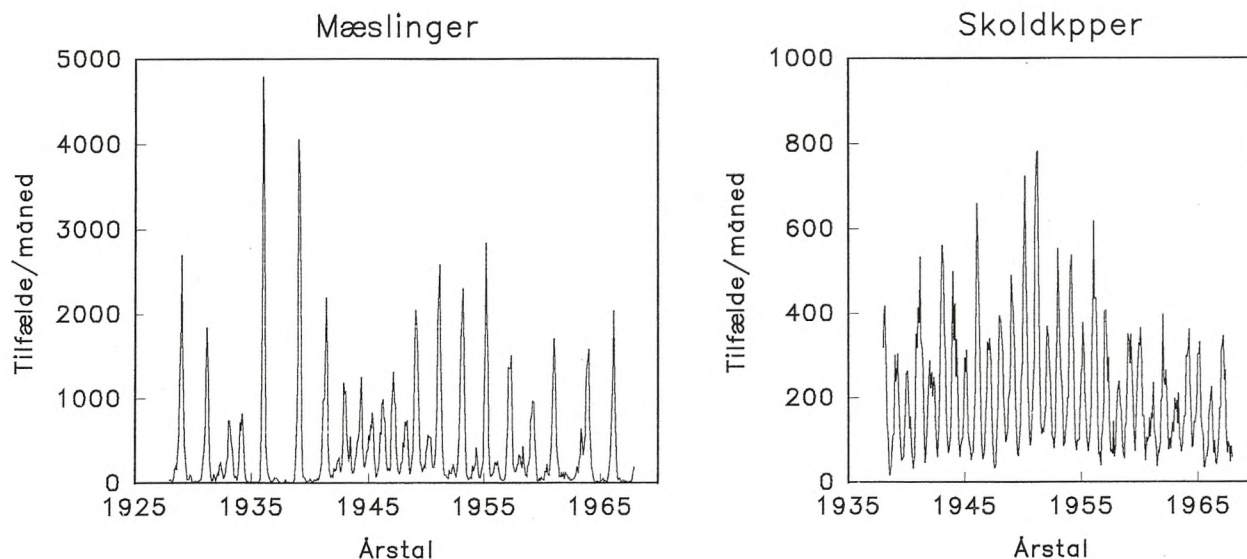
$$X_{t+1} = aX_t \exp(-bX_t) \quad (1)$$

hvor a og b er konstanter. Løsningerne af denne ligning er kaotiske når $a > 14,778 \dots$, hvilket gælder for de aktuelle data.



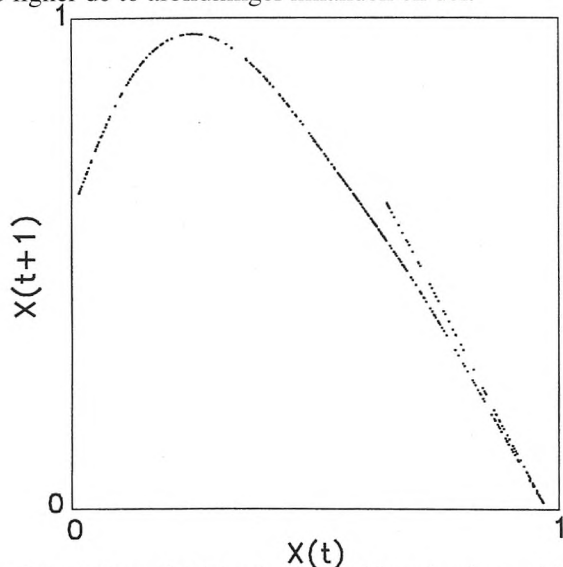
Figur 3. Kemisk reaktionsmodel af peroxidase-oxidase reaktionen. For overskuelighedens skyld er kun de væsentligste reaktioner medtaget. Mellemprodukterne mærket Fe^{2+} , Fe^{3+} , col, coll og colll repræsenterer forskellige former af enzymet peroxidase. NAD^* og O_2^- er frie radikaler afledt af henholdsvis NADH og ilt.

I det her illustrerede tilfælde giver Takens faseplottet et overbevisende indicium for at der er kaos i den undersøgte reaktion, men hvis testen var faldet negativ ud, havde man ikke kunnet udelukke kaos. Yderligere bekræftelse på, at der er kaos i peroxidase-oxidase reaktionen, kan man få ved computersimulering af en differential- ligningsmodel af reaktionen. Selvom reaktionen ikke er helt opklaret i alle detaljer, kan man opstille en plausibel model, der



Figur 5. De månedligt anmeldte tilfælde af mæslinger og skoldkopper i København for perioderne 1928-1968 og 1938-1968 (Skoldkopper blev først anmeldelsespligtige fra 1938).

kan reproducere alle de eksperimentelt fundne svingningsformer, som er vist i fig. 1. Modellen er skitseret i fig. 3. Fig. 4 viser en returaftbildning fra faseplottet af de kaotiske svingninger af O_2 fra modellen. Selv om denne afbildning ikke er identisk med afbildningen i fig. 2C ligner de to afbildninger hinanden en del.



Figur 4. Returaftbildning for de kaotiske svingninger af O_2 frembragt af modellen af peroxidase-oxidase reaktionen. Koncentrationen af ilt er normaliseret på intervallet $[0,1]$.

Peroxidase-oxidase reaktionen er ikke den eneste enzymreaktion, hvor man eksperimentelt har påvist kaos. Man kan så spørge: Hvilken gavn kan cellen have af stofskiftreaktioner, der forløber kaotisk? Selv om vi endnu ikke kender svaret, skal en del af forklaringen måske søges i cellernes behov for at gøre energispildet mindst muligt.

John Ross og medarbejdere ved Stanford Universitetet har fornylig offentliggjort beregninger af entropidannel-

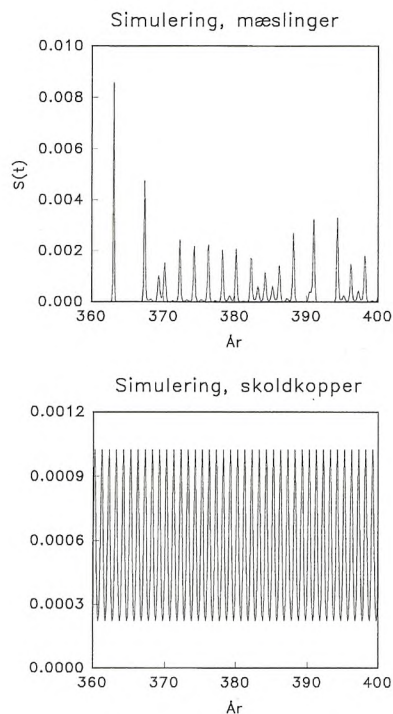
sen i kemiske og biokemiske reaktioner med dynamik der svarer til henholdsvis en stabil stationær tilstand, en periodisk svingning og en kaotisk svingning. Det viste sig, at entropidannelseshastigheden var størst for den stationære tilstand og mindst for den kaotiske svingning. Da entropidannelsen multipliceret med temperaturen repræsenterer den andel af den dannede energi der ikke kan udnyttes af cellen ser vi altså at den kaotiske svingning er den tilstand hvor energispildet er mindst.

Kaos i epidemiologien

Epidemiologi er den gren af populationsbiologien, der omhandler udbredelsen af, fortrinsvis smitsomme, sygdomme i menneske- og dyrepopulationer. Et relativt velbeskrevet område af epidemiologien er udbredelsen af børnesygdomme, såsom mæslinger, røde hunde, fåresyge og skoldkopper. I mange vestlige lande har antallet af ugentlige eller månedlige tilfælde af disse sygdomme været indrapporteret af praktiserende læger til sundhedsmyndighederne igennem 50 til 100 år. Fig. 5 viser de månedligt anmeldte tilfælde af mæslinger og røde hunde i København over en årrække på henholdsvis 40 og 30 år. Vi bemærker at mens skoldkoppetilfældene gen- nemløber en mere eller mindre regelmæssig svingning så fluktuerer mæslinge- tilfældene dramatisk fra år til år. Det er endvidere bemærkelsesværdigt, at i de fleste andre vestlige storbyer viser mæslinger og skoldkopper samme svingningsmønstre som i København, dvs. antallet af mæslingetilfælde fluktuerer voldsomt, mens antallet af skoldkoppetilfælde oscillerer næsten periodisk med en periode på et år.

I 1985 undersøgte økologerne William M. Schaffer og Mark Kot de månedligt anmeldte tilfælde af mæslinger og skoldkopper i New York og Baltimore ved frem-stilling

af Takens faseplot, Poincaré tværsnit og returafbildninger svarende til afbildningerne vist i fig. 2 for peroxidase-oxidase reaktionen. For skoldkopper viste returafbildningen en tilsyneladende tilfældig spredning af punkter, mens for mæslinger fandt Schaffer og Kot en returafbildning meget lig afbildningen i fig. 2C. Senere tilsvarende undersøgelser af skoldkoppe- og mæslingeangrebene i en række andre vestlige storbyer gav samme resultat.



Figur 6. Computersimulering af udbredelsen af mæslinger og skoldkopper (ligning (2)). $S(t)$ angiver den smittede del af befolkningen.

De mekanismer, der ligger til grund for udbredelsen af ovennævnte børnesygdomme er velkendte og lette at formulere som matematiske modeller. I en sådan model deles befolkningen op i fire grupper: Modtagelige (M), dvs. de der endnu ikke har haft sygdommen, udsatte (U), dvs. de der er smittede med sygdommen, men endnu ikke selv er smittsomme, smittsomme (S), dvs. de der kan smitte andre samt raske (R), dvs. de der har haft sygdommen. En modtagelig kan blive udsat ved kontakt med en eller flere smittsomme individer. Efter en karakteristisk latensperiode bliver den udsatte selv smittsom og senere rask og immun. Da børnesygdomme giver livsvarig immunitet vil en rask ikke senere blive modtagelig igen. Modtagelige kommer ind i populationen ved fødsel og forlader denne ved død eller emigration. For enkeltheds skyld antager vi, at fødselsraten er lig med dødelighedsraten plus emigrationsraten. Derved holdes befolkningsstørrelsen konstant. Vi kan herefter formulere modellen som 4 differential-ligninger:

$$\begin{aligned} dM/dt &= m(N - M) - bMS \\ dU/dt &= bMS - (m + a)U \end{aligned} \quad (2)$$

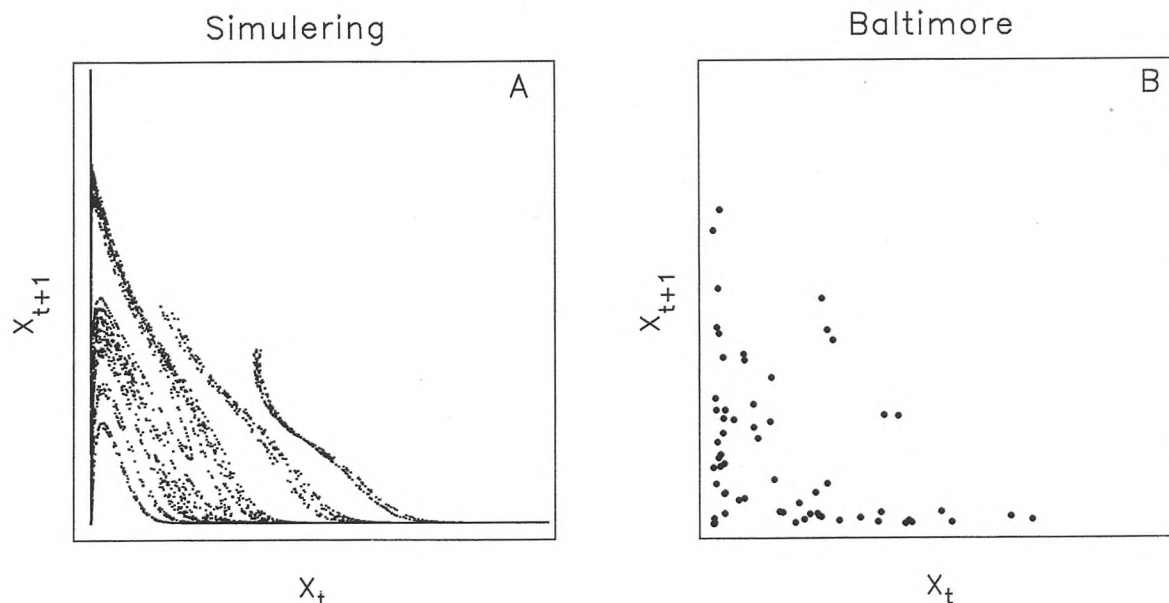
$$\begin{aligned} dS/dt &= aU - (m + g)S \\ dR/dt &= gS - mR \end{aligned}$$

Her er N befolkningstallet, m er fødselsraten, b er kontakthypigheden multipliceret med smitterisikoen, $1/a$ er latenstiden (inkubationstiden), $1/g$ er infektionstiden. For en nemheds skyld sætter vi $N = M + U + S + R = 1$. Det vides endvidere, at kontakthypigheden ikke er den samme året rundt, men er højere om vinteren end om sommeren. Børnesygdomme forekommer, som navnet antyder, fortrinsvis blandt børnehaver- og skolebørn. Her er smitterisikoen størst i efterår og vinterperioden, hvor børnene mest opholder sig indendørs, og mindst om sommeren, hvor børnene fortrinsvis opholder sig ude. Vi erstatte derfor b i ligning (2) med det tidsafhængige udtryk:

$$b(t) = b_0[(1 + b_1 \cdot \cos(2t))]$$

hvor tidsenheden angives i år. Ovennævnte konstanter kan let findes i statistiske opslagsværker og i den medicinske litteratur. m er typisk omkring $0,02\text{år}^{-1}$, mens for mæslinger er $b_0 = 1000\text{år}^{-1}$, $a = 55\text{år}^{-1}$ og $g = 60\text{år}^{-1}$. For skoldkopper er de tilsvarende værdier $b_0 = 537\text{år}^{-1}$, $a = 36\text{år}^{-1}$ og $g = 34\text{år}^{-1}$. For begge sygdomme ligger b_1 mellem 0, 2 og 0, 3. Fig. 6 viser computersimuleringer af henholdsvis mæslinger og skoldkopper. Vi ser, at simuleringen af mæslinger viser de samme aperiodiske fluktuationer som vi observerer i virkeligheden, mens simuleringen af skoldkopper viser en periodisk svingning som vi forventede. Vi kan endvidere sammenligne de returafbildninger vi får fra simuleringerne af mæslinger og de virkelige data som vist i fig. 7. Tager vi hensyn til, at der kan være nogen usikkerhed ved de praktiserende lægers anmeldelser af mæslingetilfælde er ligheden mellem de to afbildninger ganske slående. Returafbildningen i fig. 7A er ikke entydig, men har en såkaldt fraktal geometri, dvs. forstørrelser af små udsnit af afbildningen vil afsløre nye detaljer, og yderligere forstørrelser af udsnit af disse udsnit vil afsløre igen flere detaljer osv. De fleste returafbildninger af kaotiske fluktuationer har tydelig fraktal geometri.

Mæslinger, der er en forholdsvis harmløs sygdom i de fleste industrilande, er et alvorligt sundhedsproblem i lande i den tredje verden, hvor sygdommen spiller en væsentlig rolle i den store børnedødelighed. Verdenssundhedsorganisationen WHO har som et af sine mål den globale udryddelse af række børnesygdomme, først og fremmest mæslinger, fåresyge og røde hunde, inden år 2000. Dette skulle ske ved at vaccinere alle børn under 12 år mod de pågældende sygdomme. Noget tyder på, at dette mål ikke vil gå i opfyldelse. På trods af, at sådanne vaccinationsprogrammer har været i gang i England og USA i de sidste 20-30 år, er nye store mæslingeepidemier ved at blusse op igen, især i USA. Årsagen skal søges i mæslingeepidemiernes komplicerede dynamik samt at det ikke er muligt at vaccinere alle børn i målgruppen. Mange børn bliver ikke vaccineret af forskellige sociale,



Figur 7. Returaftbildninger af simuleringen af mæslinger (A) og af de faktiske anmeldelser af mæslinger i Baltimore for årene 1900-1967 (B).

religiøse eller andre holdningsmæssige årsager. Hvis kun en vis procentdel, f.eks. 80%, af alle børn vaccineres, vil der til stadighed være en del af befolkningen, der er modtagelige for sygdommen. Overstiger denne en bestemt "kritisk størrelse" udløses en epidemi. For sygdomme, der udvikler sig med kaotisk dynamik er denne kritiske størrelse noget mindre end for sygdomme hvis dynamik er regelmæssig. Mæslingernes kaotiske dynamik virker altså imod sygdommens udryddelse.

Anvendelse af ulineær dynamik i biologi og medicin

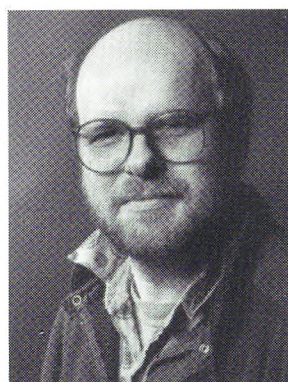
Efterhånden som det er blevet klart, at kaos er almindelig udbredt i biologiske systemer, er man begyndt, at undersøge den ikke-lineære dynamiks anvendelsesmuligheder til prognose og kontrol af kaos. I nogle biologiske systemer, f.eks. hjertet, er kaotisk dynamik normalt tilstanden og derfor ønskelig, men samtidig ønsker man, at følge eventuelle ændringer af den kaotiske tilstand hen mod mere regel-mæssig dynamik, der kan være patologisk. I udforskningen af hjertesygdomme inddrages i dag den ikke-lineære dynamiks seneste metoder til prognose af kaos i udviklingen af nye metoder til diagnose af hjertesygdomme. I andre tilfælde, f. eks. epidemiologi, er kaos uønsket og bør kontrolleres. I epidemiologi forskes der for tiden i nye vaccinationsprogrammer til kontrol af børnesygdomme. Heri inddrages den ikke-lineære dynamiks metoder til kontrol af kaos.

Referencer:

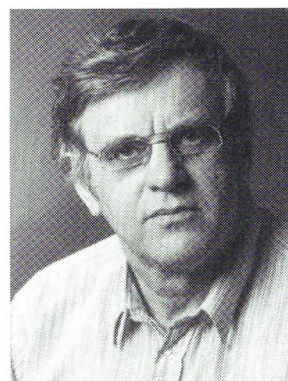
- 1) L.F. Olsen and H. Degn Chaos in an enzyme reaction, Nature 267, 177 (1977).
- 2) R.A. Schmitz, K.R. Graziani and J.L. Hudson Experimental evidence of chaotic states in the Belousov-

Zhabotinskii reaction, J. Chem. Phys. 67, 3040 (1977).

- 3) J.P. Gollub and S.V. Benson Chaotic response to periodic perturbation of a convecting fluid, Phys. Rev. Lett. 41, 948 (1978).



Lars Folke Olsen er cand. scient. i biokemi fra Københavns Universitet. Er nu lektor ved biokemisk institut, Odense Universitet. Undersøger kaos og andre ikke-lineære dynamiske fænomener i enzymreaktioner, epidemiologi og kardiologi.



Hans Degn er mag. scient. i biokemi fra Københavns Universitet. Er nu docent ved biokemisk institut, Odense Universitet. Arbejder med udvikling af membran inlet massespektrometri til kinetiske målinger.