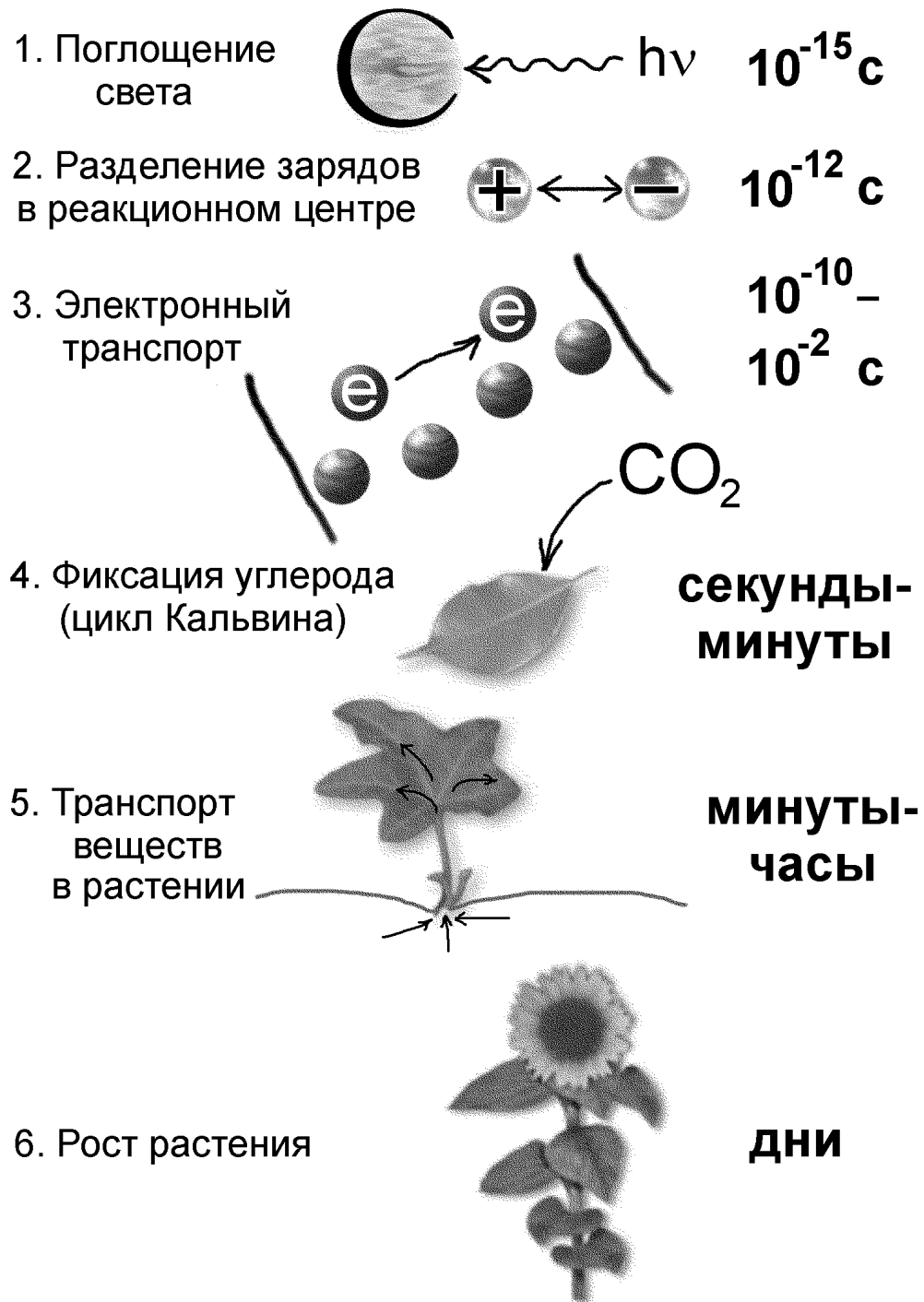


ИЕРАРХИЯ ВРЕМЕН В БИОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМАХ

Иерархия времен в биологических системах

- *Метод квазистационарных концентраций.*
- *Теорема Тихонова.*
- *Уравнение Михаэлиса-Ментен.*
- *Конкуренция двух одинаковых видов, потребляющих один субстрат*



Иерархия фотосинтетических процессов

Средние, быстрые и медленные времена

$$\frac{dx}{dt} = P(x, y, z),$$

$$\frac{dy}{dt} = Q(x, y, z),$$

$$\frac{dz}{dt} = F(x, y, z).$$

→

$$\frac{dx}{dt} = P(x, y, z^*),$$

$$\frac{dy}{dt} = Q(x, y, z^*).$$

$$T_x \ll T_y \ll T_z$$

Медленная переменная z - параметр

Редукция системы с разными характерными временами

$$P(x, y, z^*) = 0$$

дифференциальное уравнение для
быстрой переменной можно
заменить алгебраическим

Уравнение для
«средней переменной»

Выражение для быстрой
переменной:

$$x = \bar{x}(y, z^*)$$

$$\frac{dy}{dt} = Q(\bar{x}(y, z^*), y, z^*).$$

Метод квазистационарных концентраций (КСК) (Семенова – Боденштейна)

В процессах с участием активных промежуточных частиц разность скоростей образования v_o и расхода v_p этих частиц мала по сравнению с этими скоростями.

Режим называется *квазистационарным*, а отвечающие ему концентрации активных промежуточных веществ — *квазистационарными концентрациями*.



Метод Квазистационарных Концентраций

Семёнов Николай Николаевич

(1896-1986) – советский химик, один из основоположников химической физики, лауреат Нобелевской премии по химии (1956, совместно с Сирилом Хеншельвудом). Разработал количественную теорию химических цепных реакций, теорию теплового взрыва, горения газовых смесей.



Макс Боденштейн (1871-1947)

изучал процессы образования и термической диссоциации иодоводорода и состояние равновесия в реакции $\text{H}_2 + \text{I}_2 = 2\text{HI}$, а также кинетику образования бромоводорода (1907-1908) и хлороводорода (1913); предложил принцип стационарной концентрации

Дифференциальные уравнения для промежуточных соединений

$$\frac{dR_i}{dt} = v_0^i - v_p^i, \quad i = 1, 2, \dots, l$$

можно заменить алгебраическими:

$$v_0^i = v_p^i, \quad i = 1, 2, \dots, l.$$

Такое рассмотрение не правомерно для **начальных стадий процесса**, когда R_i меняются от нуля до своих квазистационарных значений (скорость образования больше скорости расходования). Этот период носит название **ПЕРИОДА ИНДУКЦИИ**

ТЕОРЕМА ТИХОНОВА

(два уравнения)

Рассмотрим два дифференциальных уравнения с сильно отличающимися характерными временами

$$\frac{dx}{dt} = \varphi(x, y), \quad \frac{dy}{dt} = G(x, y)$$

Пусть y - медленная, а x - быстрая переменная

$$\frac{\Delta y}{\Delta x} \ll 1$$

$$\frac{dx}{dt} = \varphi(x, y), \quad \frac{dy}{dt} = G(x, y)$$

Уравнение для быстрой переменной

$$\frac{\Delta y}{\Delta x} \ll 1$$

Скорость изменения x значительно превосходит скорость изменения y , поэтому правую часть первого уравнения можно записать в виде:

$$\varphi(x, y) = AF(x, y), \quad \text{где } A \gg 1.$$

$$\frac{dx}{dt} = AF(x, y).$$

Введем обозначение:

$$\varepsilon = 1/A,$$

Полная система с малым параметром

$$\varepsilon \frac{dx}{dt} = F(x, y),$$

$\varepsilon \ll 1$ - малый параметр

$$\frac{dy}{dt} = G(x, y),$$

Функции F, G – величины одного порядка

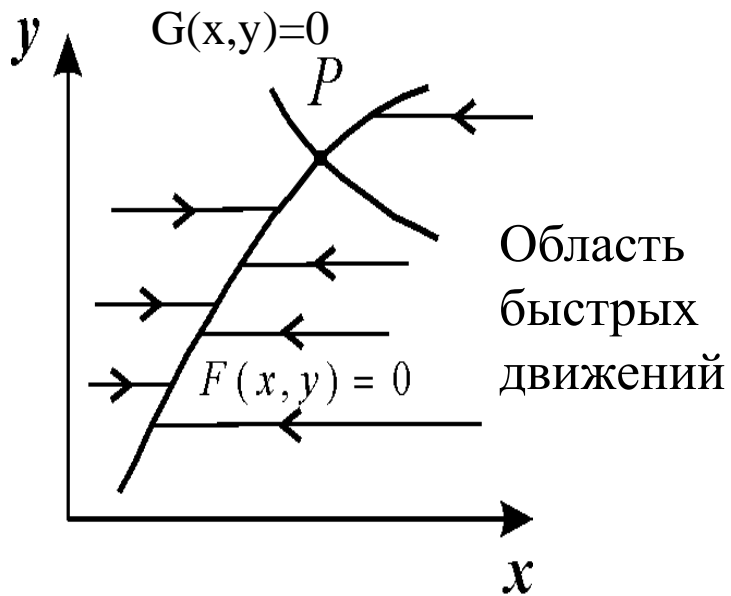
Если характер решения не изменится при устремлении малого параметра ε к нулю (условия этого обстоятельства и составляют содержание теоремы Тихонова), можно устремить ε к нулю и получить для «быстрой» переменной x вместо дифференциального уравнения — алгебраическое.

Вырожденная система

$$\frac{dx}{dt} = \varphi(x, y), \quad \frac{dy}{dt} = G(x, y)$$

$$\varepsilon \frac{dx}{dt} = F(x, y), \quad \frac{dy}{dt} = G(x, y),$$

$$F(x, y) = 0, \quad \frac{dy}{dt} = G(x, y).$$



Фазовые траектории в любой точке фазовой плоскости за исключением ε -окрестности кривой $F(x, y) = 0$ имеют наклон, определяемый уравнением:

$$\frac{dy}{dx} = \varepsilon \frac{G(x, y)}{F(x, y)} \approx \varepsilon \ll 1,$$

Квазистационарные значения быстрых переменных

являются функциями не окончательных стационарных значений медленных переменных, а лишь их **мгновенных значений**.

Быстрая переменная
«подчинена» медленной

ТЕОРЕМА ТИХОНОВА

Тихонов А.Н. Системы дифференциальных уравнений, содержащие малые параметры при производных. Мат. сб. т.32, №3, 1952

Устанавливает условия редукции системы дифференциальных уравнений с малым параметром
(условия замены дифференциальных уравнений для быстрых переменных - алгебраическими)

Пусть систему N уравнений можно разбить на две подсистемы – для «быстрых» и «медленных» переменных

Присоединенная система
 $p=1 \div r$

$$\varepsilon \frac{dx_p}{dt} = F_p(x_1, x_2, \dots, x_r, x_{r+1}, \dots, x_N) \quad (1)$$

Вырожденная система
 $q=r \div N$

$$\frac{dx_q}{dt} = F_q(x_1, x_2, \dots, x_r, x_{r+1}, \dots, x_N) \quad (2)$$

Формулировка теоремы Тихонова

Решение *полной* системы (1-2) стремится к решению *вырожденной* системы при $\varepsilon \rightarrow 0$, если выполняются следующие условия:

а) решение полной и присоединенной системы единственно, а правые части непрерывны;

б) решение $x_1 = \varphi_1(x_1, x_2, \dots, x_N), \dots, x_r = \varphi_r(x_1, x_2, \dots, x_N)$

представляет собой изолированный корень алгебраической системы

$$F_p(x_1, x_2, \dots, x_r, x_{r+1}, \dots, x_N) = 0, \quad p = 1, \dots, r$$

(в окрестности этого корня нет других корней);

Условия Теоремы Тихонова

в) решение x_1, x_2, \dots, x_r — устойчивая изолированная особая точка присоединенной системы

$$\varepsilon \frac{dx_p}{dt} = F_p(x_1, x_2, \dots, x_r, x_{r+1}, \dots, x_N) \quad (1)$$

при всех значениях $x_{r+1}, x_{r+2}, \dots, x_N$ («медленных переменных»)

г) начальные условия $x_1^0, x_2^0, \dots, x_r^0$

попадают в область влияния устойчивой особой точки присоединенной системы (1).

Вопросы 3

- Приведите пример иерархии времен процессов в изучаемой Вами системе
- Нарисуйте таблицу: Процесс - характерное время
- Обратите внимание:
- Указанные Вами процессы могут происходить последовательно друг за другом. Тогда общее время последовательности процессов определяется самым медленным из них («Узкое место», «Bottle neck»)
- Или «быстрые» процессы могут быть «встроены» в более медленные. Тогда можно применять метод квазистационарных концентраций.

Фермент-субстратная
реакция
МИХАЭЛИСА-
МЕНТЕН

Схема реакций



концентрации реагентов :

Substrat $s=[\text{S}]$

Enzyme $e=[\text{E}]$

Complex $c=[\text{ES}]$

Product $p=[\text{P}]$

$$\frac{ds}{dt} = -k_1 e \cdot s + k_{-1} c,$$

$$\frac{de}{dt} = -k_1 e \cdot s + (k_{-1} + k_2) c,$$

$$\frac{dc}{dt} = k_1 e \cdot s - (k_{-1} + k_2) c,$$

$$\frac{dp}{dt} = k_2 c.$$

Модель описывает процессы:

- Субстрат S расходуется, образуя комплекс ES (бимолекулярная реакция), и его концентрация увеличивается при распаде комплекса;
- Фермент E расходуется на образование комплекса ES , его концентрация увеличивается при распаде комплекса.
- Комплекс ES образуется из фермента E и субстрата S (бимолекулярная реакция) и распадается на субстрат S и фермент E .
- Продукт P образуется при распаде комплекса.

$$\frac{ds}{dt} = -k_1 es + k_{-1} c,$$

$$\frac{de}{dt} = -k_1 es + (k_{-1} + k_2) c,$$

$$\frac{dc}{dt} = k_1 es - (k_{-1} + k_2) c,$$

$$\frac{dp}{dt} = k_2 c.$$

начальные условия: $s_0(0)=s_0$, $e(0)=e_0$, $c(0)=0$, $p(0)=0$.

Уравнения для продукта, субстрата и комплекса

Количество продукта,
произведенное за время t :

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

Общее количество фермента в свободном и связанном состоянии постоянно:
 $e(t) + c(t) = e_0$.

$$\frac{ds}{dt} = -k_1 e_0 s + (k_1 s + k_{-1})c,$$

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

начальные

условия:

$$s_0(0) = s_0, \quad c(0) = 0.$$

Безразмерные уравнения

Безразмерные переменные и параметры:

$$\tau = k_1 e_0 t, \quad x(\tau) = \frac{s(t)}{s_0}, \quad y(\tau) = \frac{c(t)}{e_0},$$

$$\lambda = \frac{k_2}{k_1 s_0}, \quad K = \frac{k_{-1} + k_2}{k_1 s_0}, \quad \varepsilon = \frac{e_0}{s_0}.$$

Малый параметр – соотношение концентраций фермента и субстрата

$$(K - \lambda) > 0$$

$$\frac{dx}{d\tau} = -x + (x + K - \lambda)y, \quad \varepsilon \frac{dy}{d\tau} = x - (x + K)y,$$

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

Безразмерные уравнения

Квазистационарная концентрация фермент-субстратного комплекса

$$\varepsilon \frac{dy}{d\tau} = x - (x + K)y$$

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

$$y = \frac{x}{x + K}, \quad x(0) = 1.$$

→

$$\bar{y}^* = \frac{x^*}{x^* + K}$$

$$\frac{dx}{d\tau} = -x + (x + K - \lambda) \frac{x}{x + K},$$

или

$$\frac{dx}{d\tau} = -\frac{\lambda x}{x + K},$$

$$x(0) = 1.$$

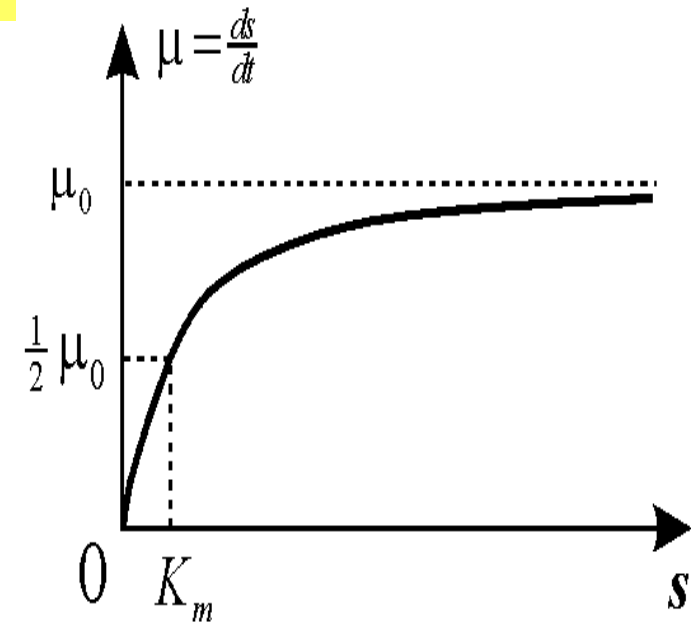
Уравнение для медленной переменной – концентрации субстрата

Классическая формула
Михаэлиса - Ментен для скорости
изменения концентрации субстрата
в ферментативной реакции:

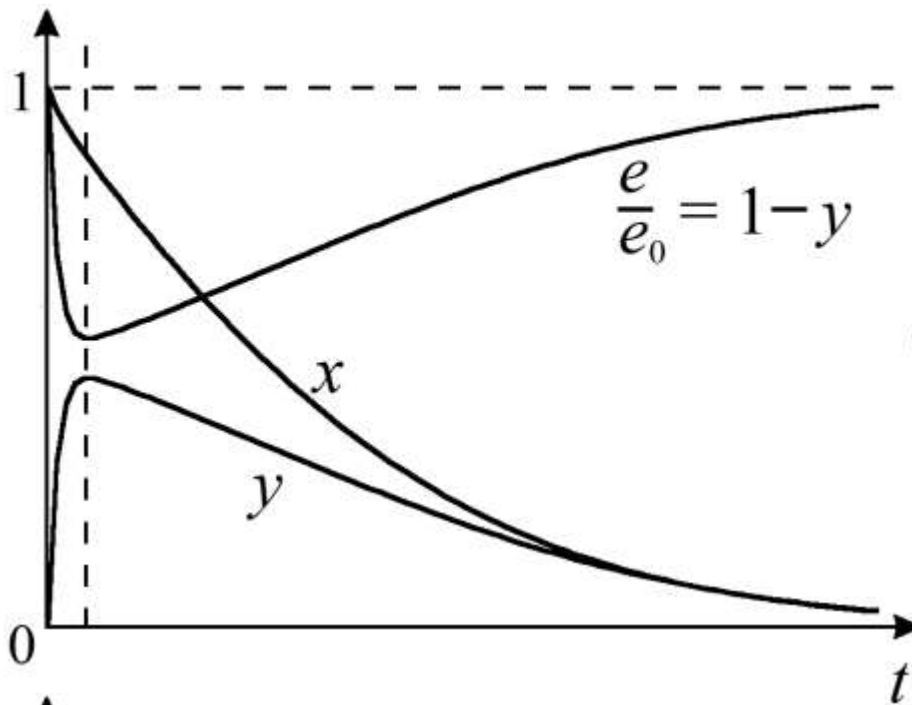
$$\mu = \frac{\mu_0 s}{K_m + s}$$

Закон Михаэлиса-Ментен.
Зависимость скорости реакции
как функция начальной
концентрации субстрата S .

μ_0 – максимальная скорость, K_m –
константа Михаэлиса.



формула верно отражает изменение концентрации субстрата, но ничего не может сказать об изменении концентраций свободного фермента и фермент-субстратного комплекса, которые на малых временах ведут себя немонотонно

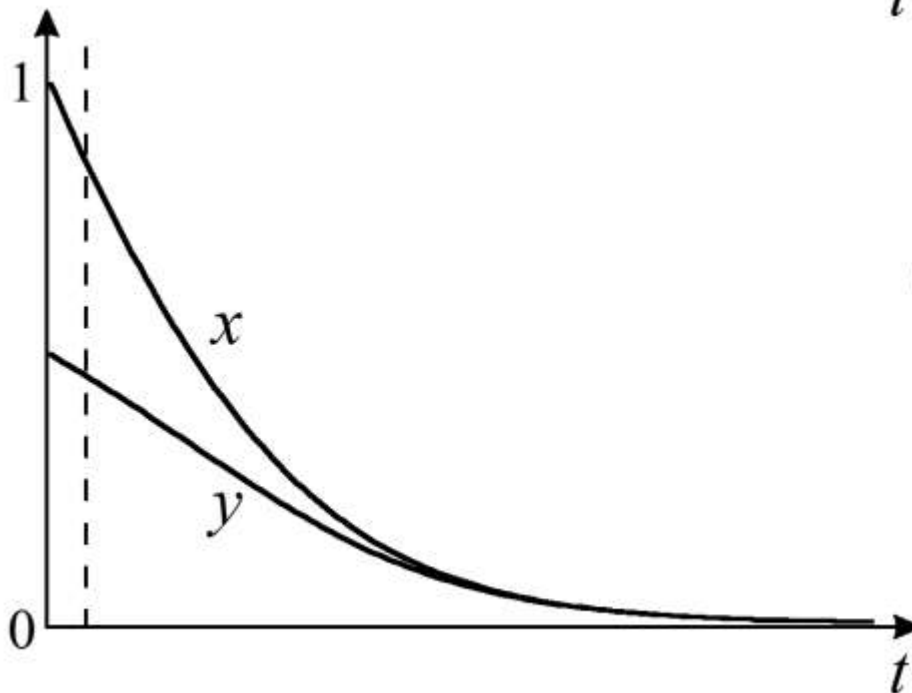


$$\varepsilon \frac{dy}{d\tau} = x - (x + K)y$$

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

a – с учетом области переходных процессов на малых временах (полная система)

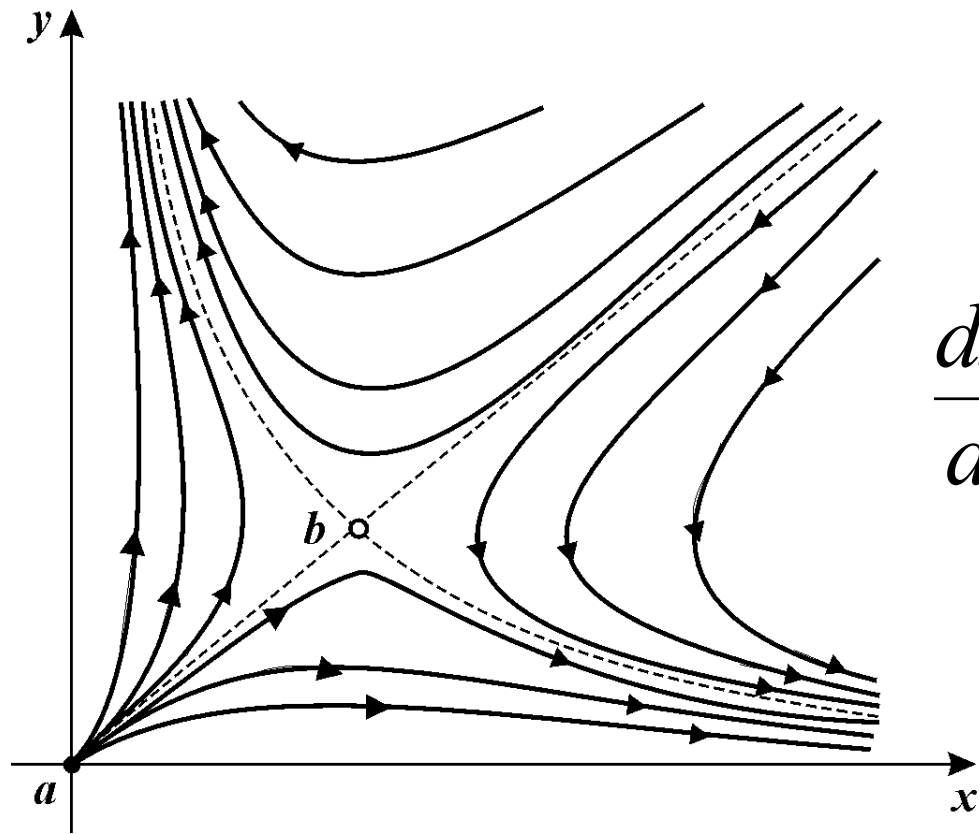
б – без учета области переходных процессов (редуцированная система)



Значения параметров: $K = 1.01$, $\lambda = 1$,
малый параметр $\varepsilon = 0.1$.

Конкуренция двух
одинаковых видов,
питающихся одним
субстратом

Конкуренция двух одинаковых видов,
питающихся одним субстратом (субстрат не
ограничен)



$$\frac{dx}{dt} = ax - \gamma xy; \quad \frac{dy}{dt} = ay - \gamma xy.$$

Пример: конкуренция двух одинаковых видов, питающихся одним субстратом (субстрат ограничен)

$$\frac{dX}{dt} = a_0 \frac{S}{K_S + S} X - \beta X - \gamma XY,$$

$$\frac{dY}{dt} = a_0 \frac{S}{K_S + S} Y - \beta Y - \gamma XY.$$

$$\frac{dS}{dt} = -\alpha a_0 \frac{S}{K_S + S} (X + Y) + \nu;$$

$$a = \frac{a_0 S}{k_S + S}$$

Зависимость скорости роста от концентрации субстрата

Быстрая переменная

Система в безразмерных переменных

$$t' = \beta t; \quad x = \frac{\gamma X}{\beta}; \quad y = \frac{\gamma Y}{\beta};$$

$$z = \frac{\gamma S}{\beta}; \quad v' = \frac{\gamma v}{\beta^2}$$

$$f(z) = \frac{a_0 z}{K_z + z}; \quad K_z = \frac{\gamma K_s}{\beta};$$

$$f(z) = \frac{v}{\alpha(x+y)} = \frac{v_0}{x+y}.$$

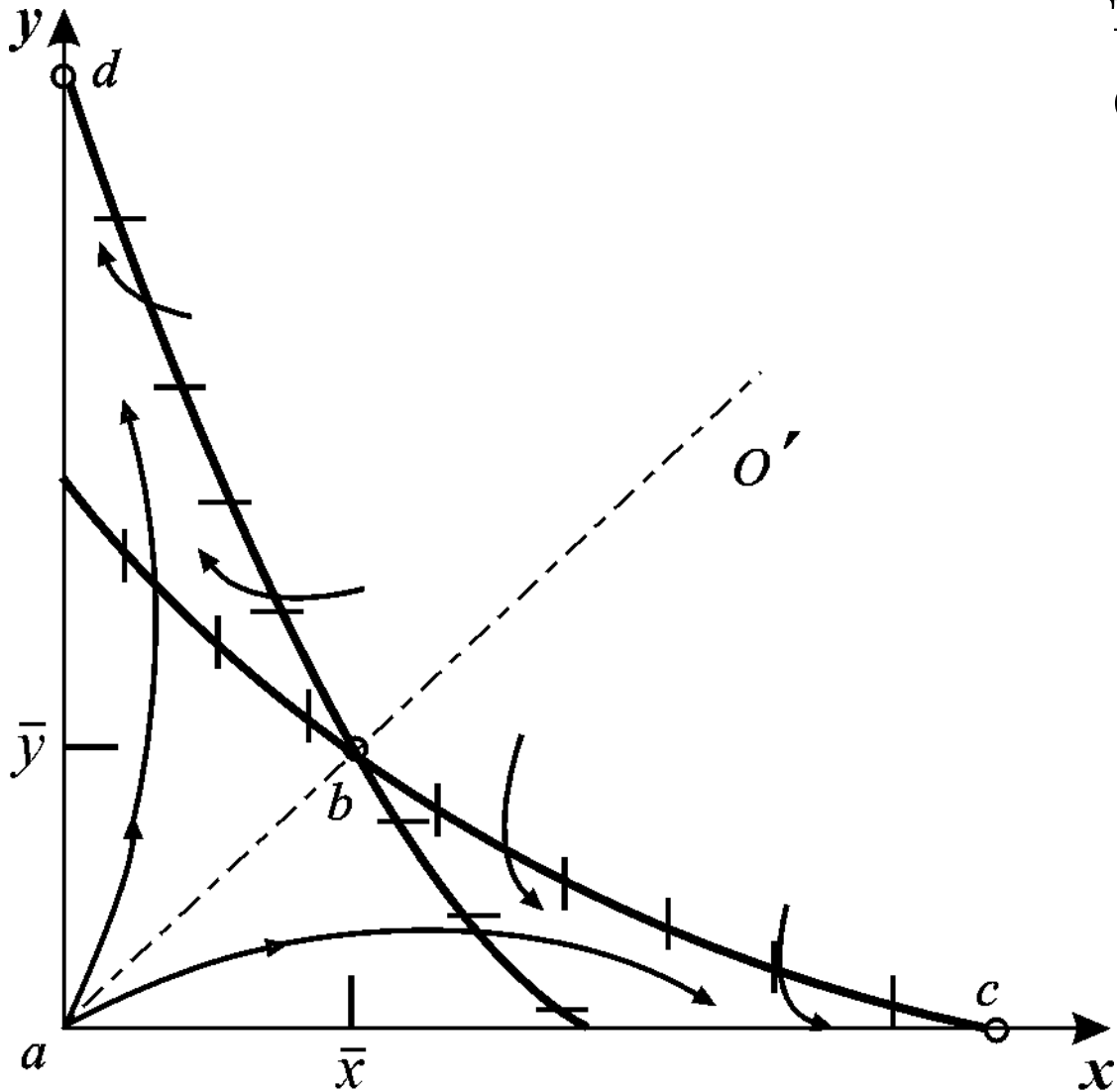
$$\frac{dx}{dt} = f(z)x - x - xy,$$

$$\frac{dy}{dt} = f(z)y - y - xy,$$

$$\frac{dz}{dt} = -\alpha f(z)(x+y) + v.$$

Z-быстрая переменная

Фазовый портрет системы, описывающей отбор одного из двух равноправных видов когда субстрат поступает в систему с постоянной скоростью.
 a (начало координат) – неустойчивый узел, b – седло, c, d – устойчивые узлы.



$$\frac{dx}{dt} = x \left[\frac{v_0}{x+y} - (1+y) \right],$$

$$\frac{dy}{dt} = y \left[\frac{v_0}{x+y} - (1+x) \right]$$