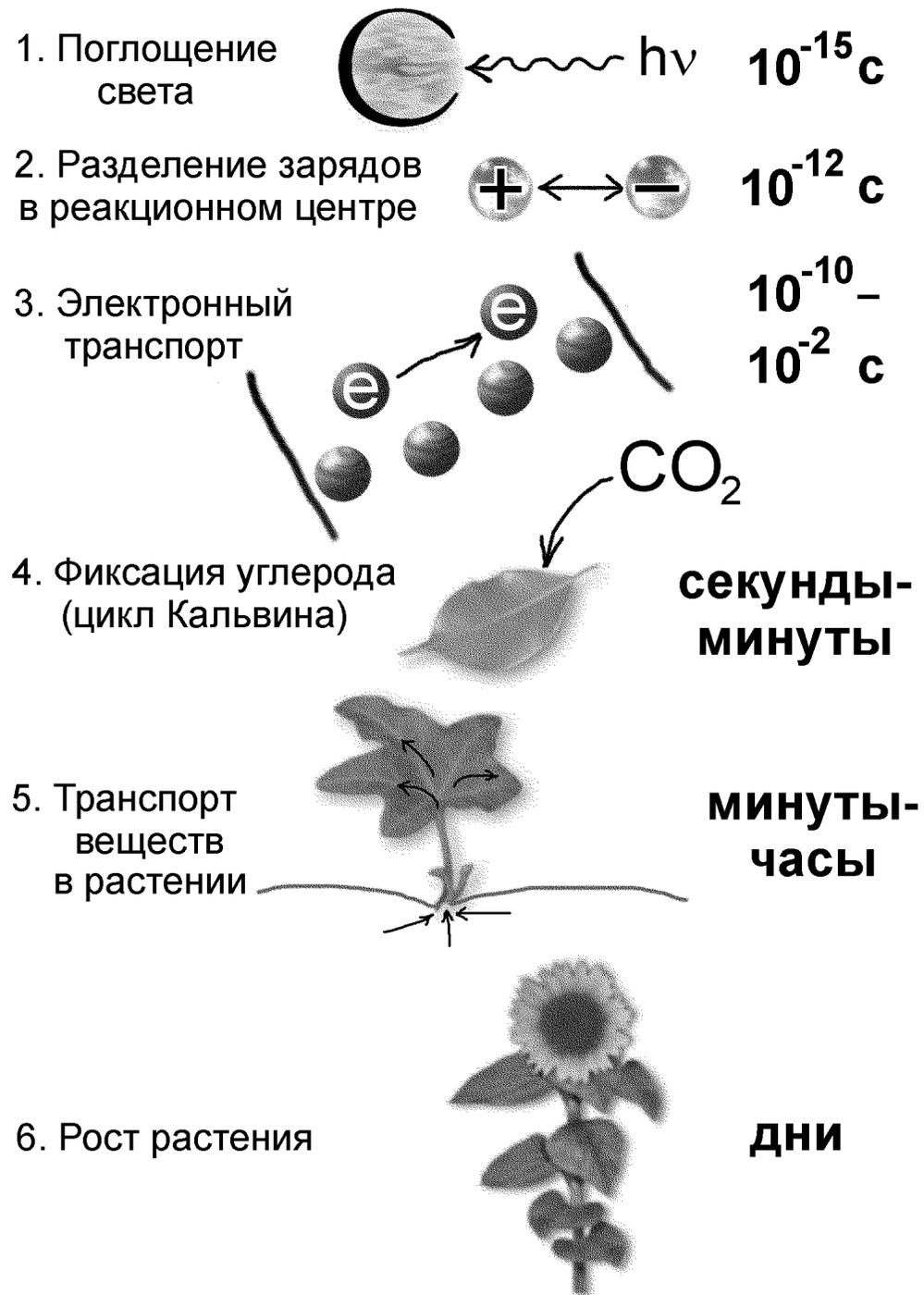


# ИЕРАРХИЯ ВРЕМЕН В БИОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМАХ

# 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

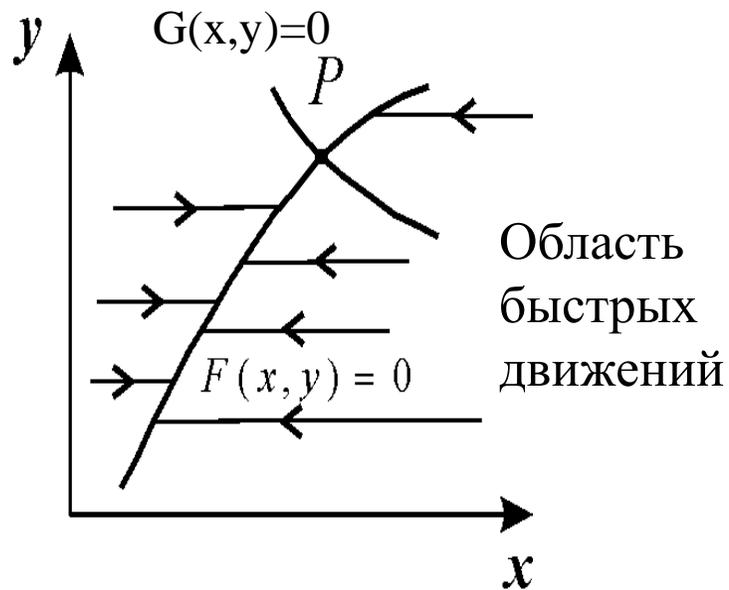
Если характер решения не изменится при устремлении малого параметра  $\varepsilon$  к нулю (условия этого обстоятельства и составляют содержание теоремы Тихонова), можно устремить  $\varepsilon$  к нулю и получить для «быстрой» переменной  $x$  вместо дифференциального уравнения — алгебраическое.

# 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  $\varepsilon$ -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).

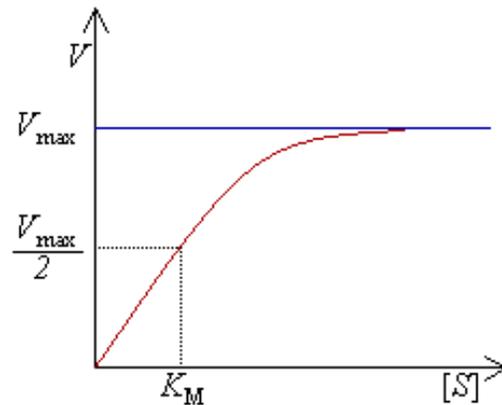
# Вопросы 3

- 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



*Maud Leonora Menten*  
1879-1960



*Leonor Michaelis*  
1846-1949



Показал, что глюкоза в крови находится в свободном состоянии

Впервые применила электрофорез для разделения белков. Охарактеризовала токсины *V. paratyphosus*, *Streptococcus scarlatina*

# Схема реакций



концентрации реагентов :

Substrate  $s=[S]$

Enzyme  $e=[E]$

Complex  $c=[ES]$

Product  $p=[P]$

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

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

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

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

# 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

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

$$x(0) = 1.$$

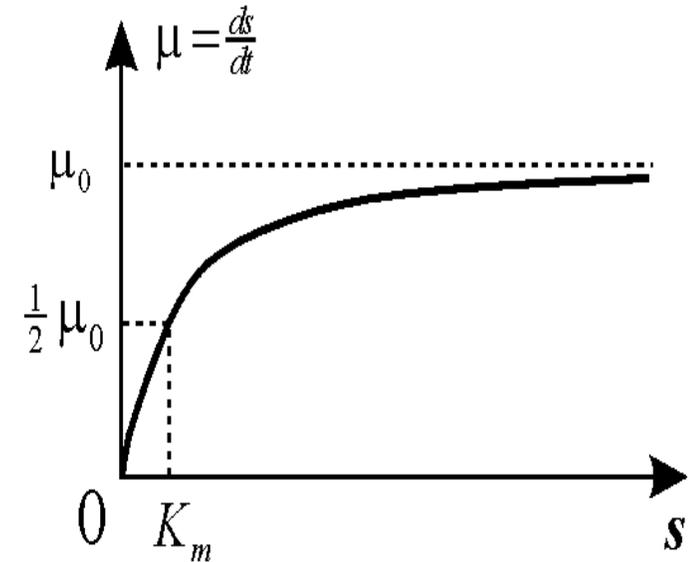
Уравнение для медленной переменной – концентрации субстрата

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

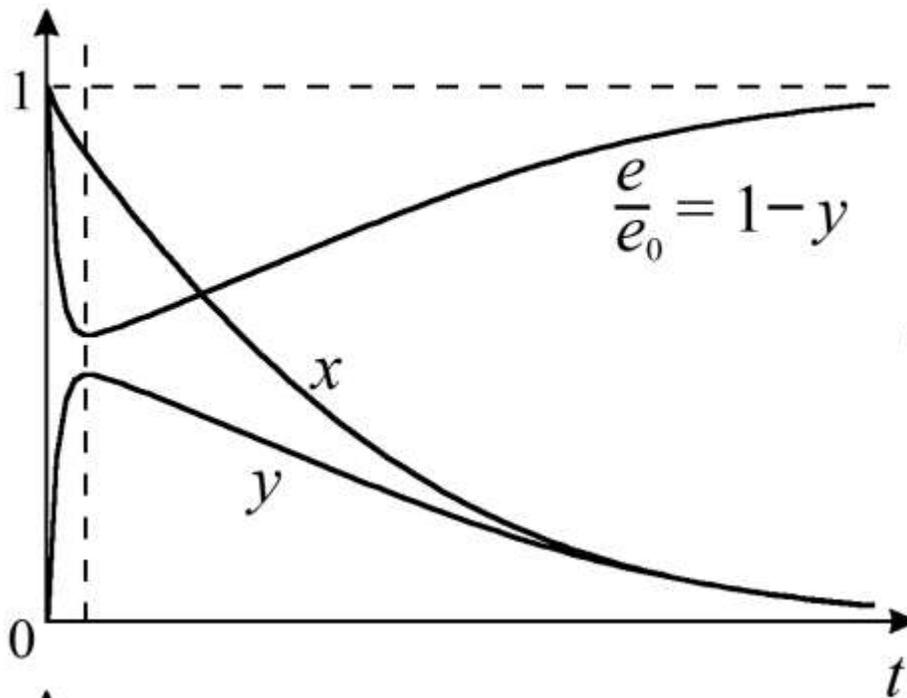
$$\mu = \frac{\mu_0 s}{K_m + s}$$

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

$\mu_0$  – 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



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

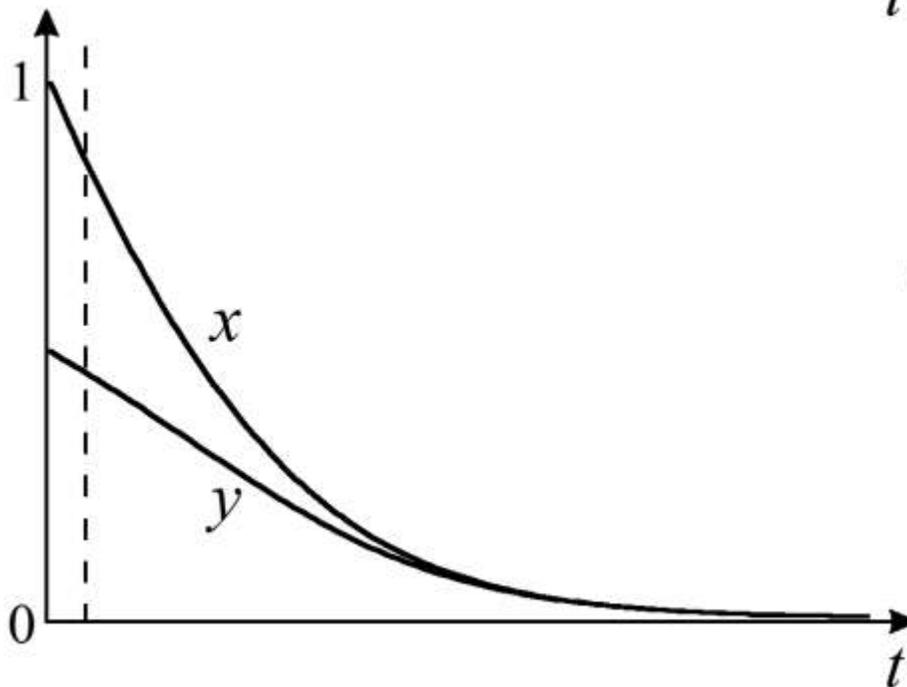
a

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

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

б – без учета области переходных процессов (редуцированная система)

б

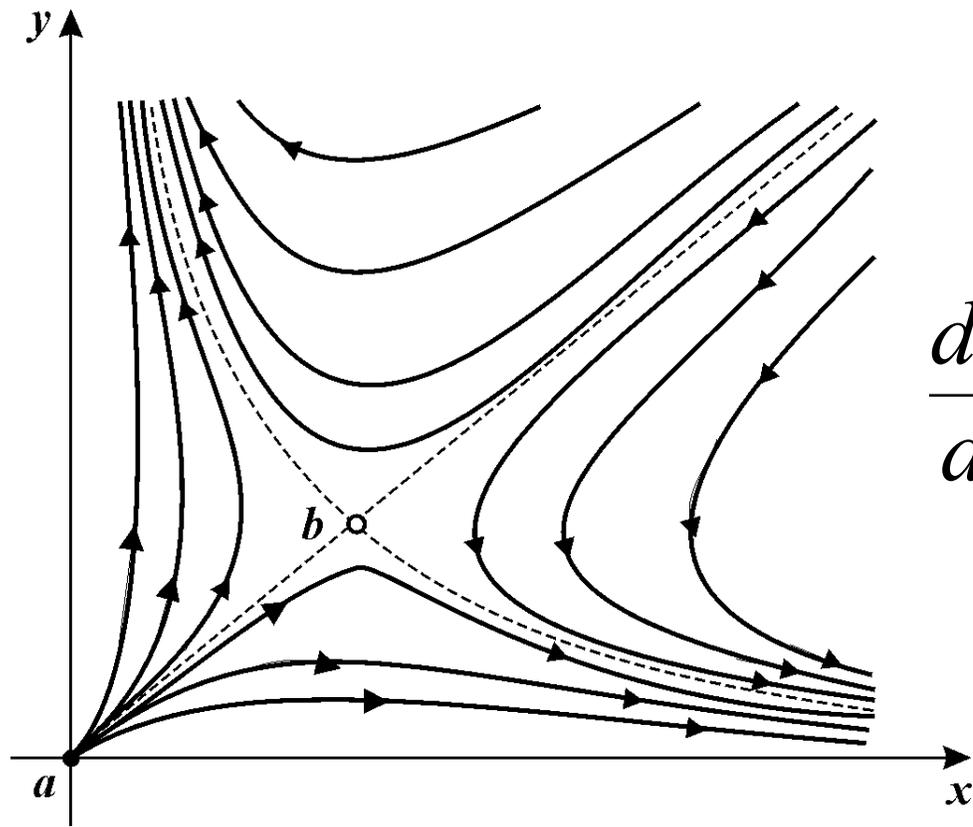


Значения параметров:  $K = 1.01$ ,  $\lambda = 1$ ,

малый параметр  $\varepsilon = 0.1$ .

Конкуренция двух  
одинаковых видов,  
питающихся одним  
субстратом

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



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



Модель Моно (J. Monod “Recherches sur la croissance des cultures bactériennes”, 1942)

## Формула Моно

$$\frac{dx}{dt} = \frac{\mu_m S}{K_s + S} x$$

$\mu_m$  - максимальная скорость роста микроорганизмов при данных условиях;

$K_s$  - константа, численно равная концентрации субстрата, при которой скорость роста культуры равна половине максимальной

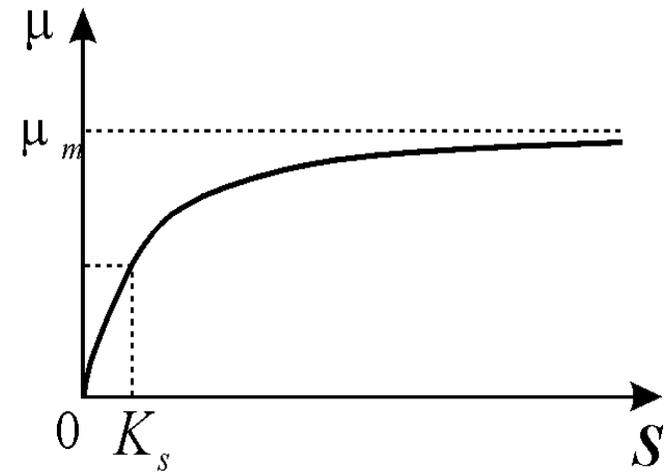


График зависимости скорости роста от концентрации субстрата в соответствии с формулой Моно

# Модель Моно роста культуры микроорганизмов

$$\frac{dx}{dt} = \mu(S)x - D(x),$$

$$\frac{dS}{dt} = DS_0 - \alpha \mu(S)x - DS,$$

$$\mu(S) = \frac{\mu_m S}{K_m + S}$$

$S$  - концентрация субстрата;  $x$  - концентрация клеток в культиваторе

$S_0$  - концентрация субстрата, поступившего в культиватор

$D$  - скорость потока (разбавления) культуры

$\alpha^{-1}$  - “экономический коэффициент, показывающий, какая часть поглощенного субстрата идет на приращение биомассы.

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

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

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

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

Зависимость скорости роста от концентрации субстрата

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

Быстрая переменная – концентрация субстрата.  
Оттоком субстрата пренебрегаем

# Система в безразмерных переменных

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

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

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

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

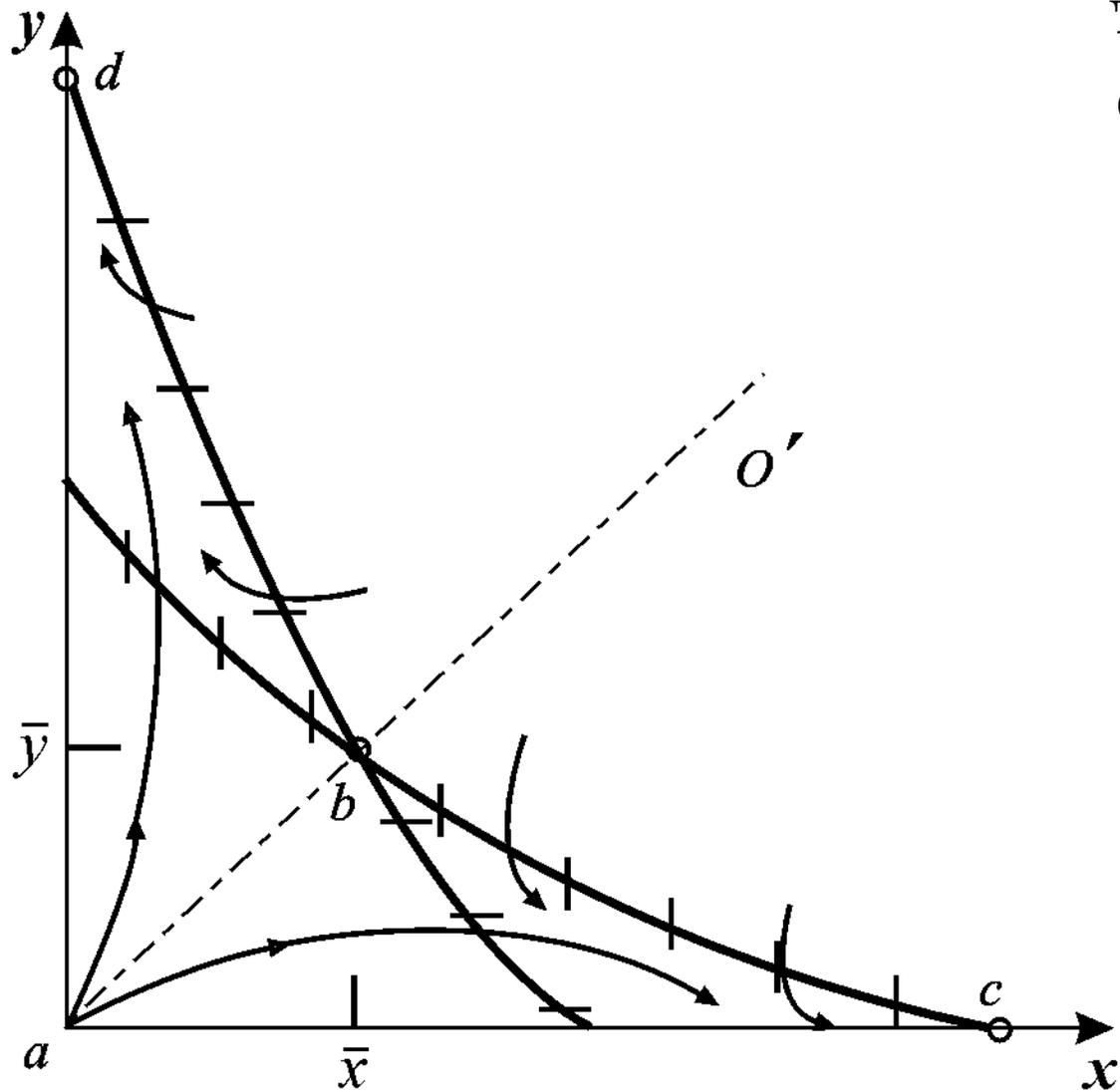
$$\frac{dx}{dt} = f(z)x - x - xy,$$

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

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

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.



$$\frac{dx}{dt} = x \left[ \frac{V_0}{x+y} - (1+y) \right],$$

$$\frac{dy}{dt} = y \left[ \frac{V_0}{x+y} - (1+x) \right]$$