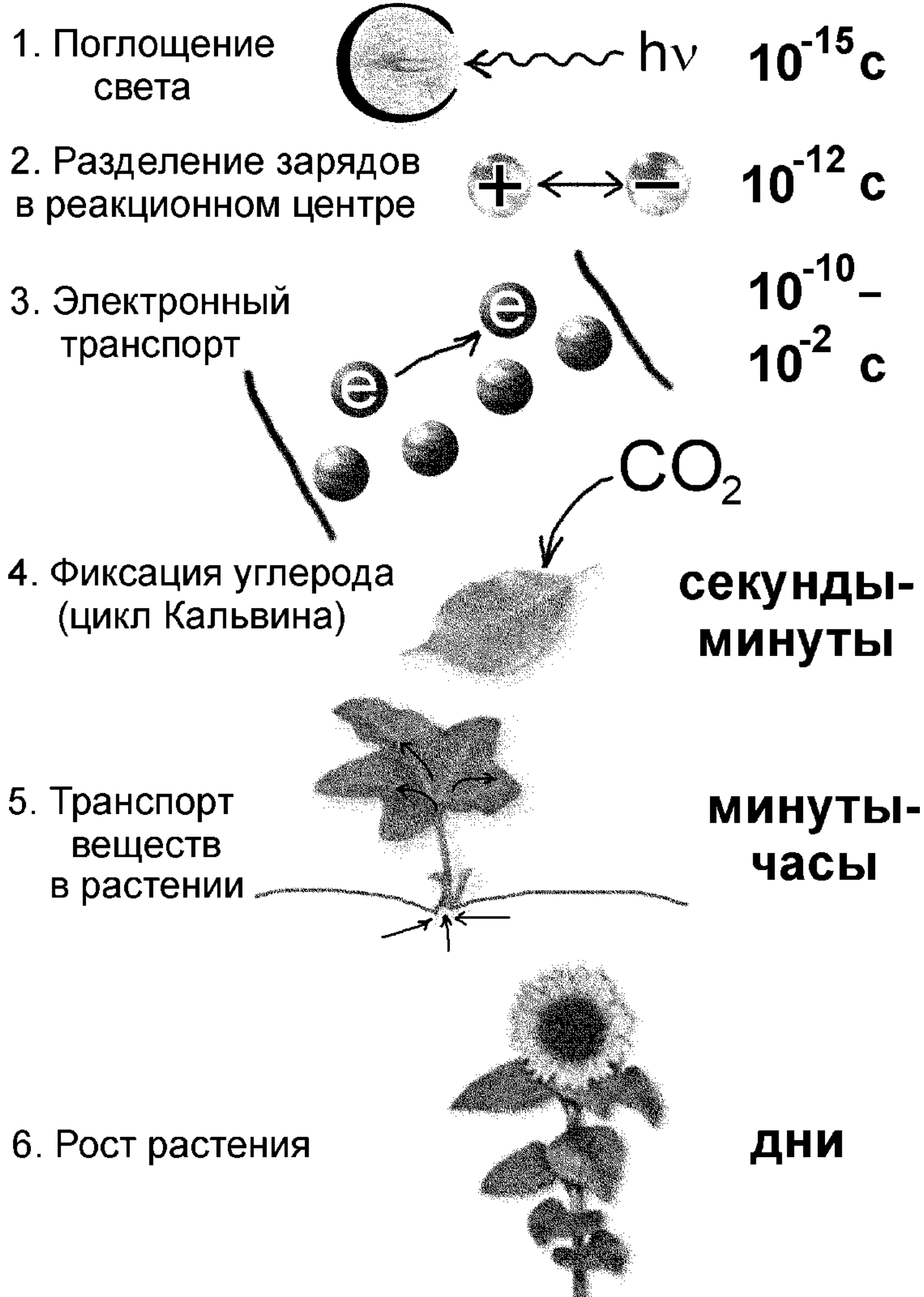
Г.Ю.Ризниченко

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 фотосинте-тических процессов



Средние, быстрые и медленные времена

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

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

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

$$\rightarrow$$

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

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

$$T_x << T_y << T_z$$

Медленная переменная z - параметр

Редукция системы с разными характерными временами

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

дифференциальное уравнение для быстрой переменной можно заменить алгебраическим

Выражение для быстрой переменной:

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

Уравнение для «средней переменной»

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

Метод квазистационарных концентраций (КСК) (Семенова – Боденштейна)

В процессах с участием активных промежуточных частиц разность скоростей образования $v_о$ и расхода $v_р$ этих частиц мала по сравнению с этими скоростями.

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

Метод

Квазистацио-нарных

Концентраций

Семёнов Николай Николаевич (1896-1986) – советский химик, один из основоположников химической физики, лауреат Нобелевской премии по химии (1956, совместно с Сирилом Хиншелвудом). 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 H2 + I2 = 2HI, а также кинетику образования бромоводорода (1907-1908) и хлороводорода (1913); предложил принцип стационарной концентрации

Дифференциальные уравнения для промежуточных соединений

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

можно заменить алгебраическими:

$$v_0^i = v_p^i, \qquad i = 1,2,\ldots,l.$$

Такое рассмотрение не правомерно для **начальных стадий процесса**, когда *Ri* меняются от нуля до своих квазистационарных значений. 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. $\dfrac{\Delta y}{\Delta x} << 1$

Уравнение для быстрой переменной

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

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

$\varphi(x,y)=AF(x,y),$ где $A>>1.$

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

Введем обозначение: $\varepsilon=1/A,$

Полная система с малым параметром

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

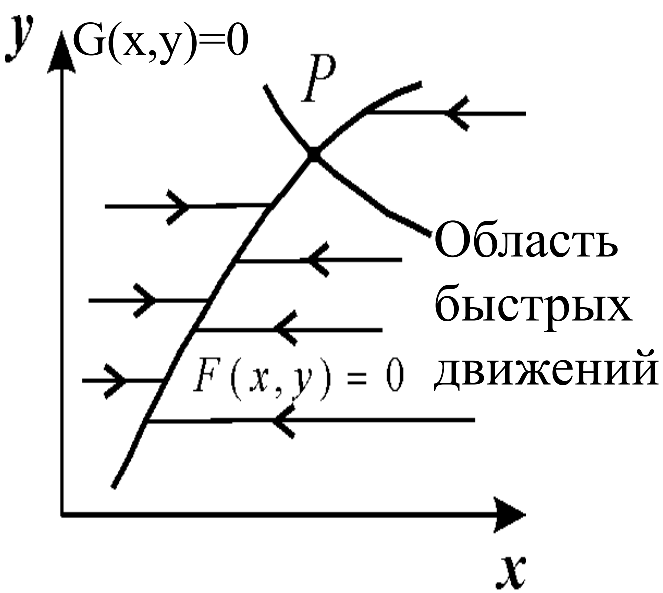
$\varepsilon \ll 1$ – *малый параметр*

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

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



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

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

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 $p=1 \div r$

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

Вырожденная Система $q=r \div N$

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

Формулировка теоремы Тихонова

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

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

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

представляет собой изолированный корень алгебраической системы

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

(в окрестности этого корня нет других корней);

Условия Теоремы Тихонова

в) решение $\boldsymbol{x}_1, \boldsymbol{x}_2,, \ldots, \boldsymbol{x}_r$ — устойчивая изолированная особая точка присоединенной системы (1)

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

при всех значениях $x_{r+1}, x_{r+2}, \ldots, x_N$

г) начальные условия $x_1^{\;0}, x_2^{\;0}, \ldots, x_r^{\;0}$

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

Пример 1

Фермент-субстратная реакция МИХАЭЛИСА-МЕНТЕН

Схема реакций

$$E + S \underset{k_{-1}}{\overset{k_1}{\rightleftarrows}} ES \xrightarrow{k_2} E + P$$

концентрации реагентов :

Substrat s=[S]
Enzime 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: $s_0(0)=s_0,\ c(0)=0.$

Безразмерные уравнения

Безразмерные переменные и параметры:

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

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

$(K - \lambda) > 0$

Безразмерные уравнения

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

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

Квазистационарная концентрация фермент-субстратного комплекса

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

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

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

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

$\rightarrow$

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

или

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

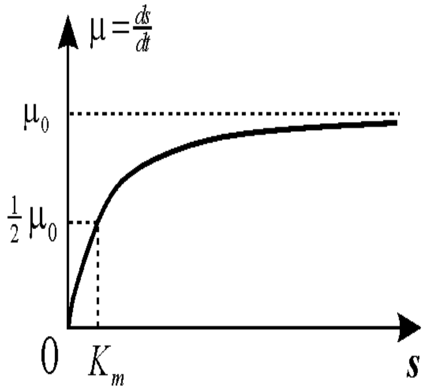
$$x(0) = 1.$$

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

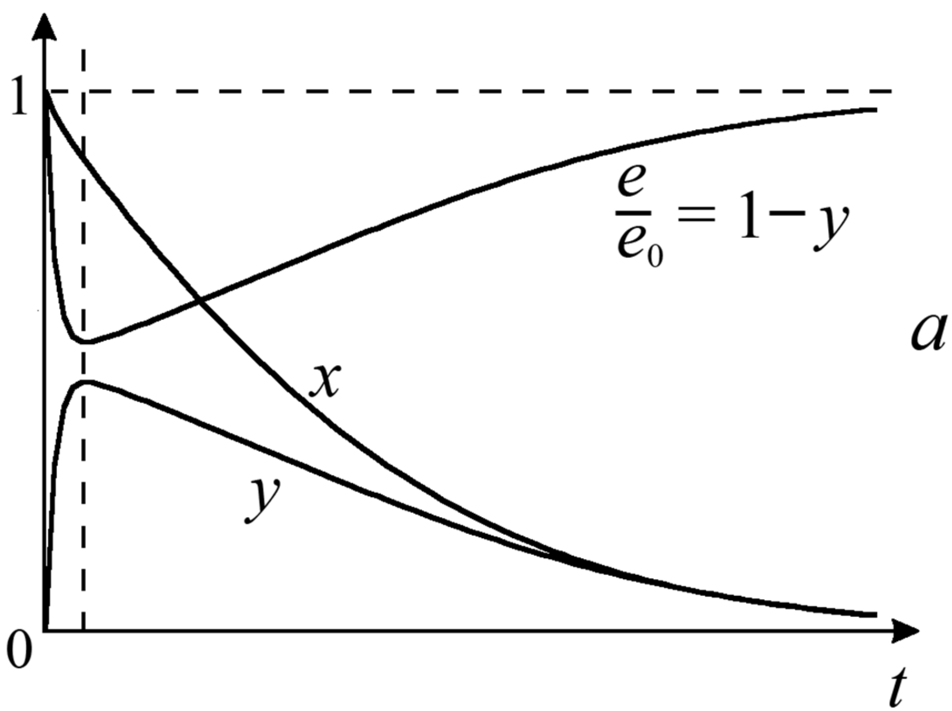
Присоединенное уравнение (по Тихонову)

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

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

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

редуцированная система – переходные процессы не рассматриваются

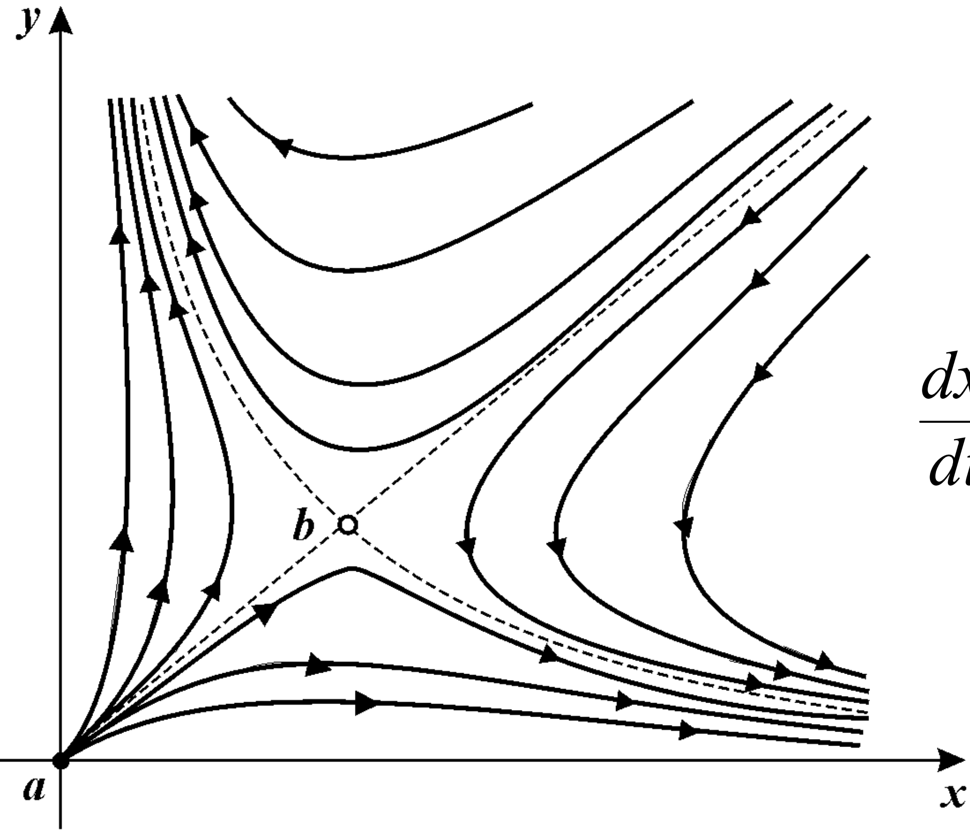


Значения параметров:
$K = 1.01$, $\lambda = 1$,
малый параметр
$\varepsilon = 0.1$.

Пример 2

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)

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

Зависимость скорости роста от концентрации субстрата

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

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

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

Быстрая переменная

Система в безразмерных переменных

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

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

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

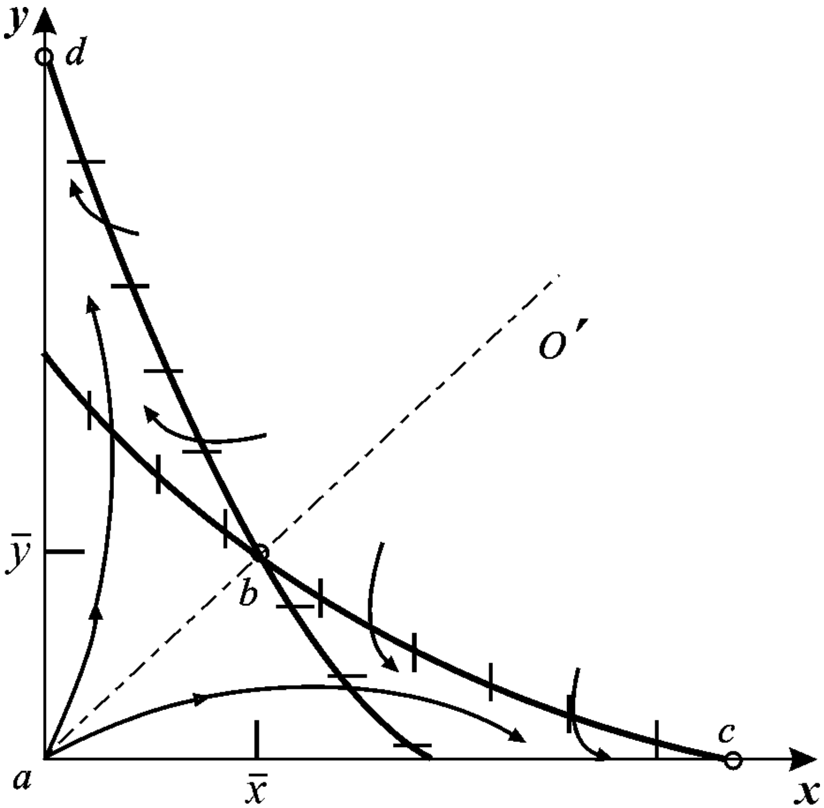
Штрихи опустим

$$\frac{dx}{dt} = f(z)x - x - xy,$$
$$\frac{dy}{dt} = f(z)y - y - xy,$$
$$\frac{dz}{dt} = -\alpha f(z)(x+y) + \nu.$$

$$f(z) = \frac{\nu}{\alpha(x+y)} = \frac{\nu_0}{x+y}.$$

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.



$$\frac{dx}{dt} = x[\frac{\nu_0}{x+y} - (1+y)],$$

$$\frac{dy}{dt} = y[\frac{\nu_0}{x+y} - (1+x)]$$

Вопросы

Приведите пример иерархии характерных времен в биологической системе

Постройте таблицу, иллюстрирующую иерархию времен процессов в системе, которую Вы изучаете или хотели бы изучать

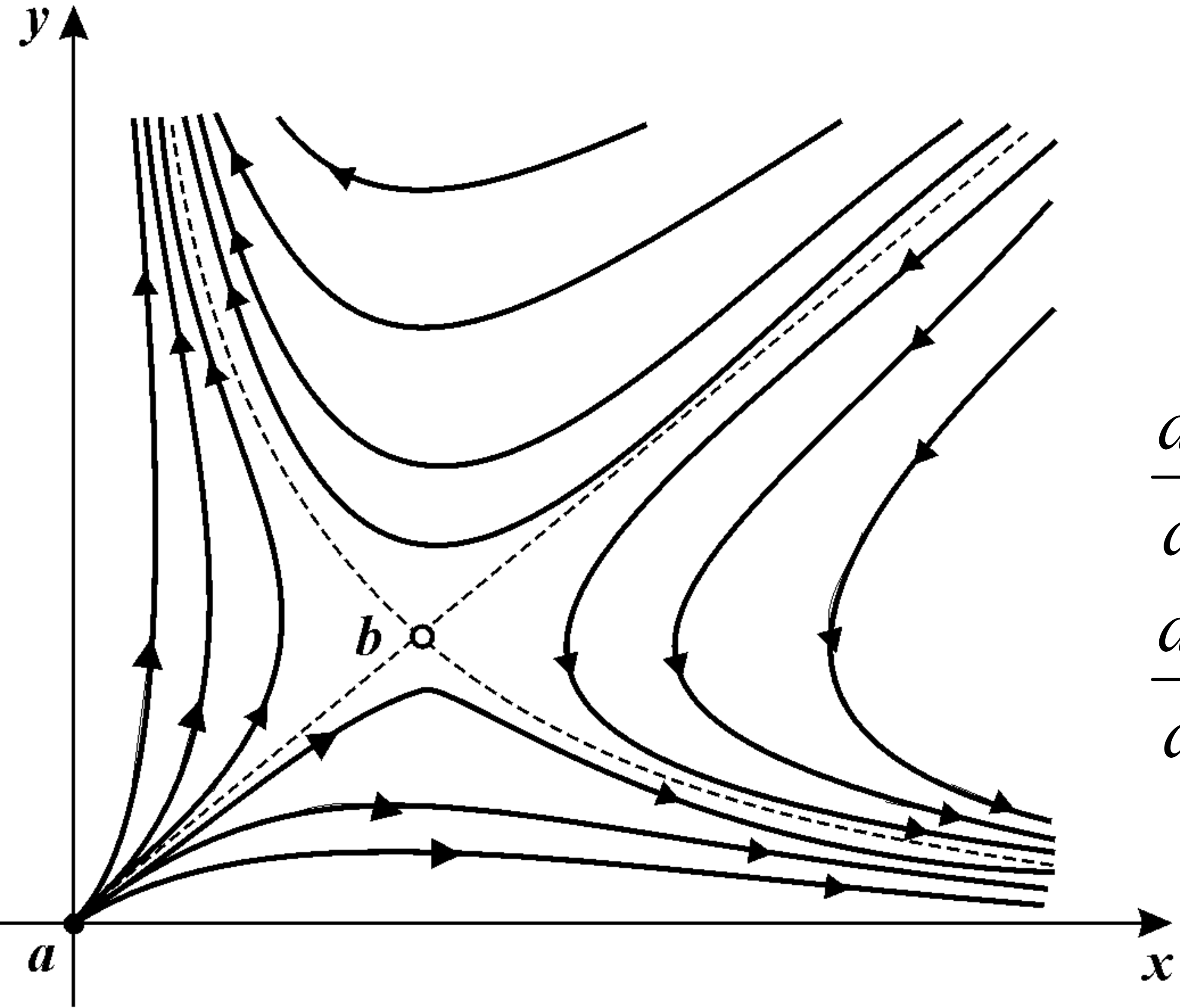
Г.Ю.Ризниченко

Биологические триггеры

Мультистационарные системы

- *Конкуренция двух равноправных*
- *Примеры систем с двумя устойчивыми стационарными состояниями.*
- *Конкуренция.*
- *Силовое и параметрическое переключение триггера.*
- *Эволюция. Отбор одного из двух и нескольких равноправных видов.*
- *Генетический триггер Жакоба и Моно.*

Конкуренция двух равноправных



$$\frac{dx}{dt} = ax - \gamma xy;$$

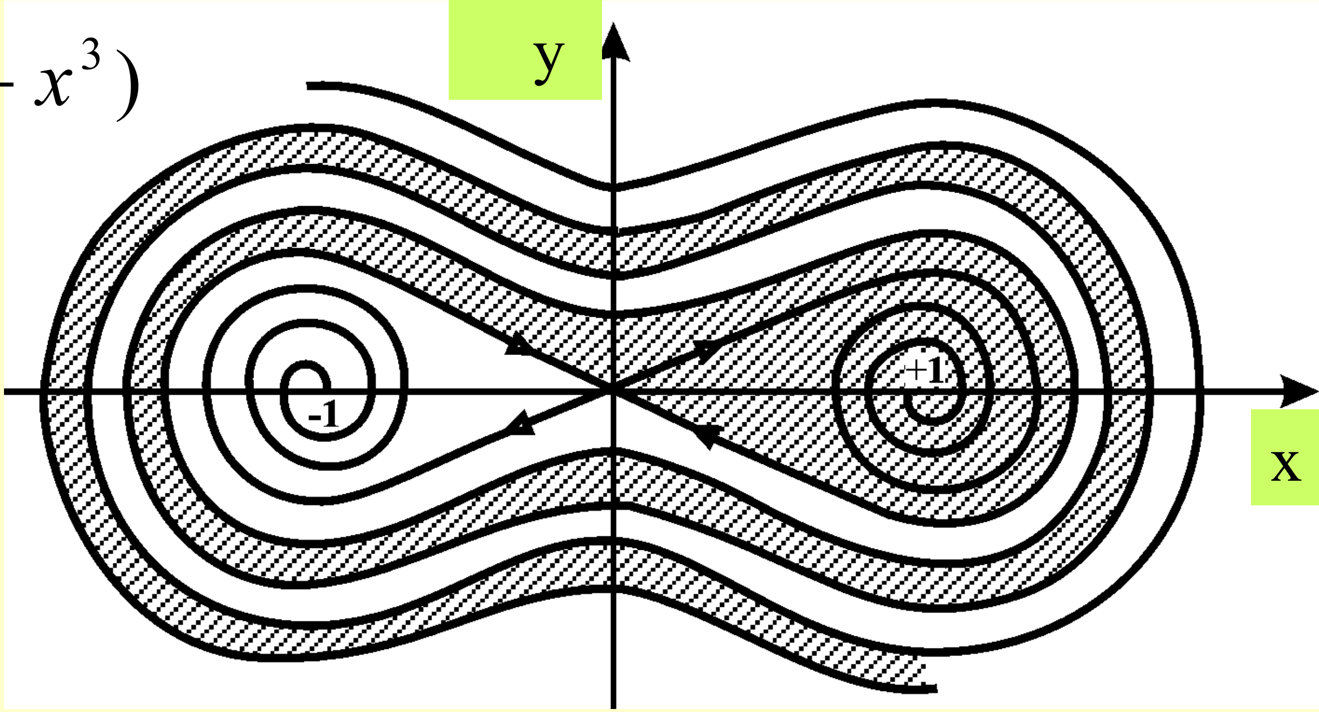
$$\frac{dy}{dt} = ay - \gamma xy.$$

Фазовый портрет «слоистой» системы: “шарик в ложбине с двумя лунками”. Темным обозначена область притяжения стационарного состояния (+1) (Д.С.Чернавский)

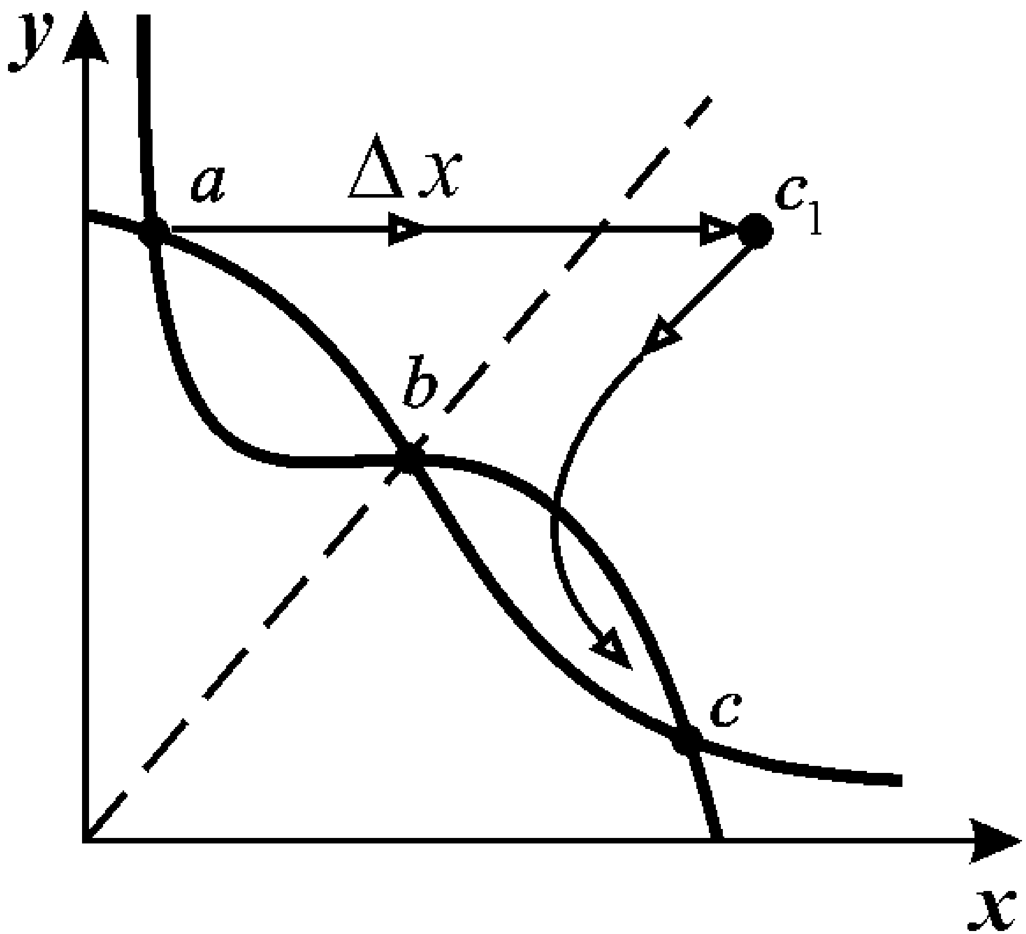
$$\frac{dx}{dt} = y,$$

$$\frac{dy}{dt} = -ay + b(x - x^3)$$

Д.С.Чернавский
Синергетика
и информация



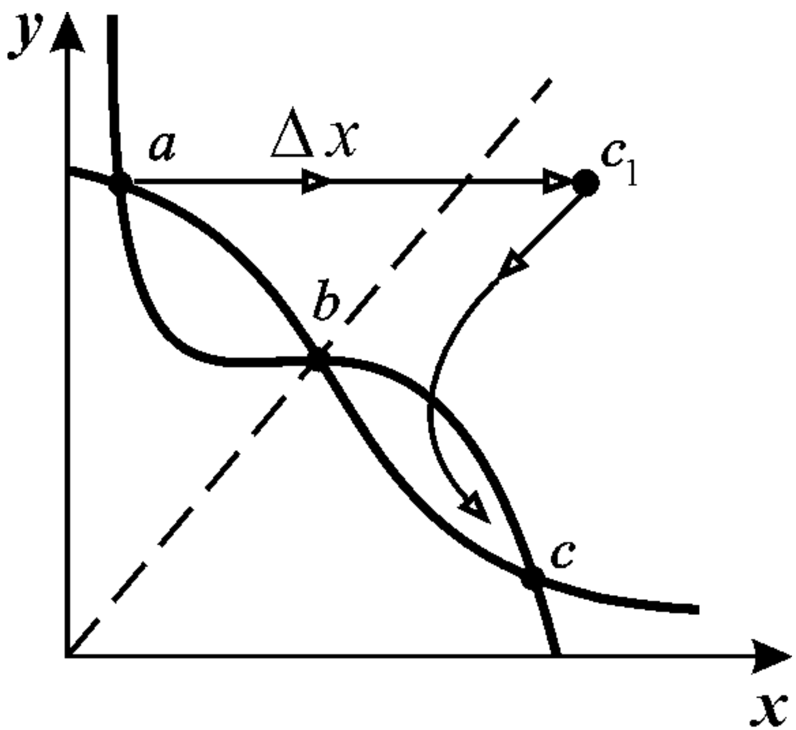
Фазовый портрет «стандартной» триггерной системы

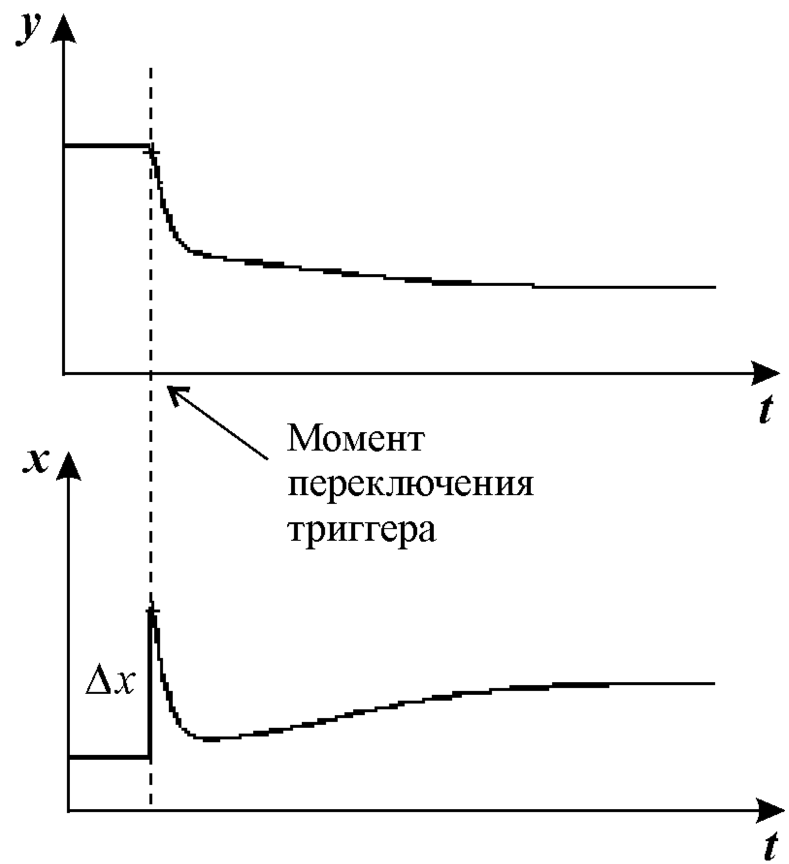


Жирными линиями показаны главные изоклины. Пунктирной линией обозначена сепаратриса, отделяющая области влияния двух устойчивых стационарных состояний *a* и *c*.

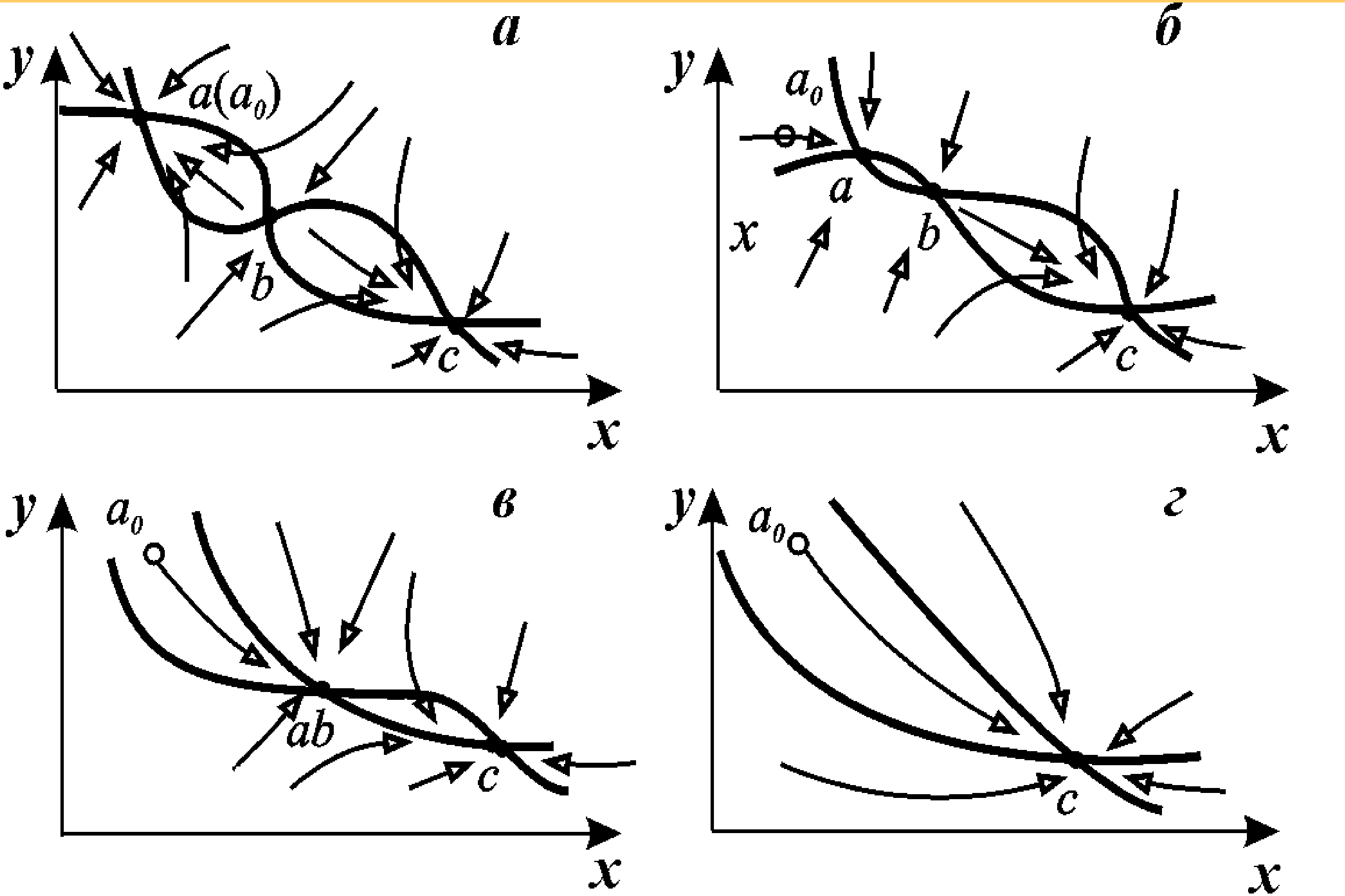
Стрелка показывает процесс силового переключения триггера.

Силовое переключение триггера

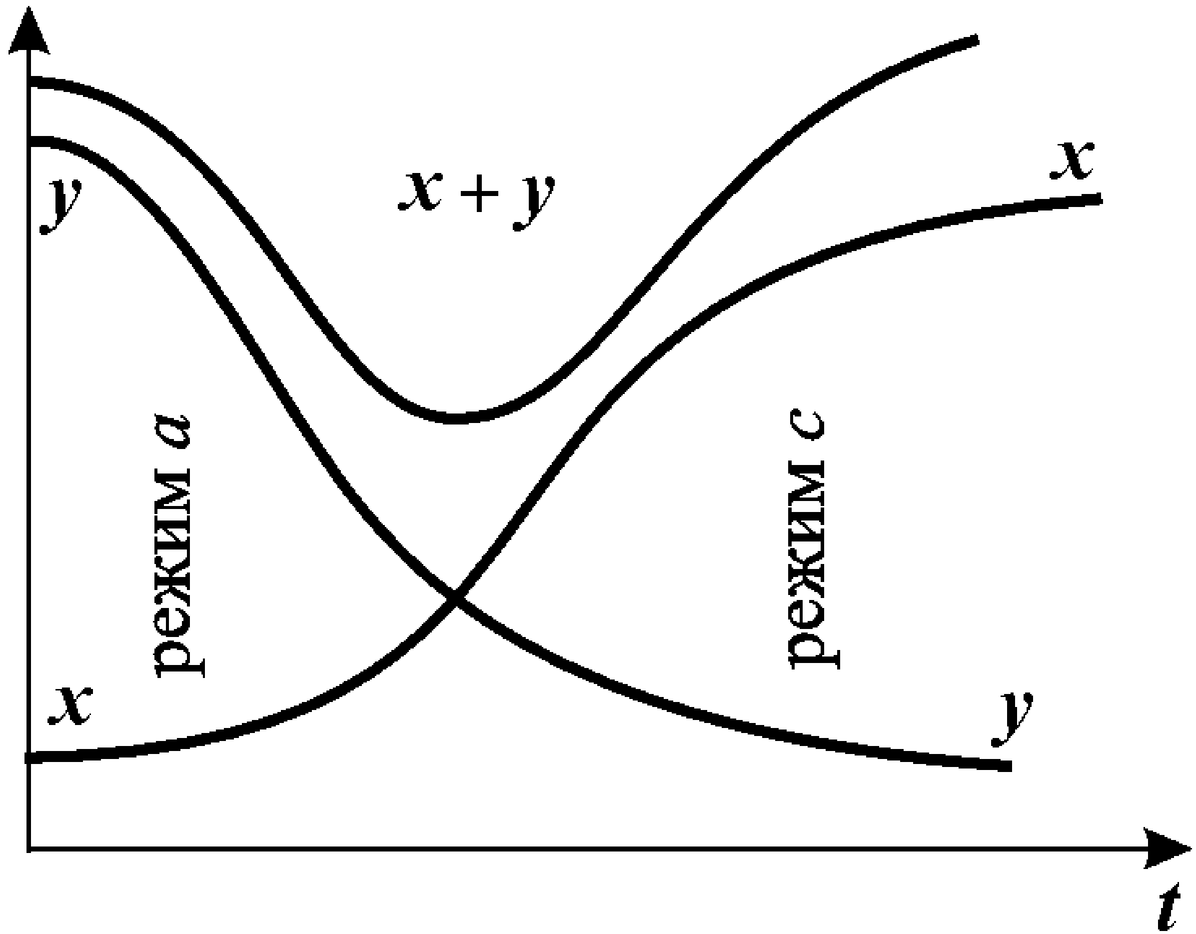




Параметрическое переключение триггера



Кинетика изменения переменных в процессе параметрического переключения триггера.



Геохронологическая таблица

1 млн. лет	КАЙНОЗОЙ	Эволюция человека
	МЕЗОЗОЙ	Появление млекопитающих
	ПАЛЕОЗОЙ	Первые многоклеточные
2000 – 3000 млн. лет	ПРОТЕОЗОЙ	Биологическая эволюция
4000 млн. лет	АРХЕЙ	Микроископаемые
5000 млн. лет		Образование Земли
10 000 млн. лет 13,7 ·млрд лет- Большой взрыв		Возникновение солнечной системы

Типы эволюции

Новые элементы не появляются, а старые не исчезают – происходит их перераспределение в пространстве и во времени.	Эволюция галактик, упорядоченных вихрей в гидродинамике, автоколебаний и автоволн в активных средах. Образование негомогенных стационарных распределений вещества в пространстве – диссипативных структур.
Самопроизвольный отбор немногих элементов (и их размножение) из очень большого числа различ-ных уже существующих или тех, которые могут возникнуть.	Образование изотопов химических элементов, макромолекул в химической эволюции, видов в биологической эволюции, образование человеческих языков. Все эти процессы идут в результате размножения и конкурентного отбора.

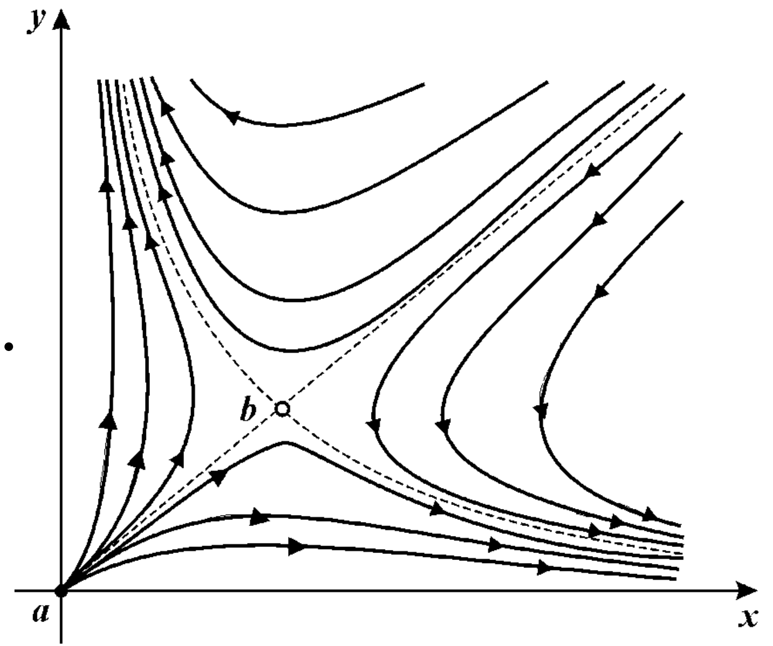
Возникновение единого генетического кода
Как происходит отбор?

- *Кастлер*: начальный код возник *случайно*, другие комбинации не успели возникнуть.
- *Эйген:* возникло несколько разных кодов, но *отобрались наилучшие.*
- *Д.С.Чернавский:* произошел *отбор одного из равноправных.*

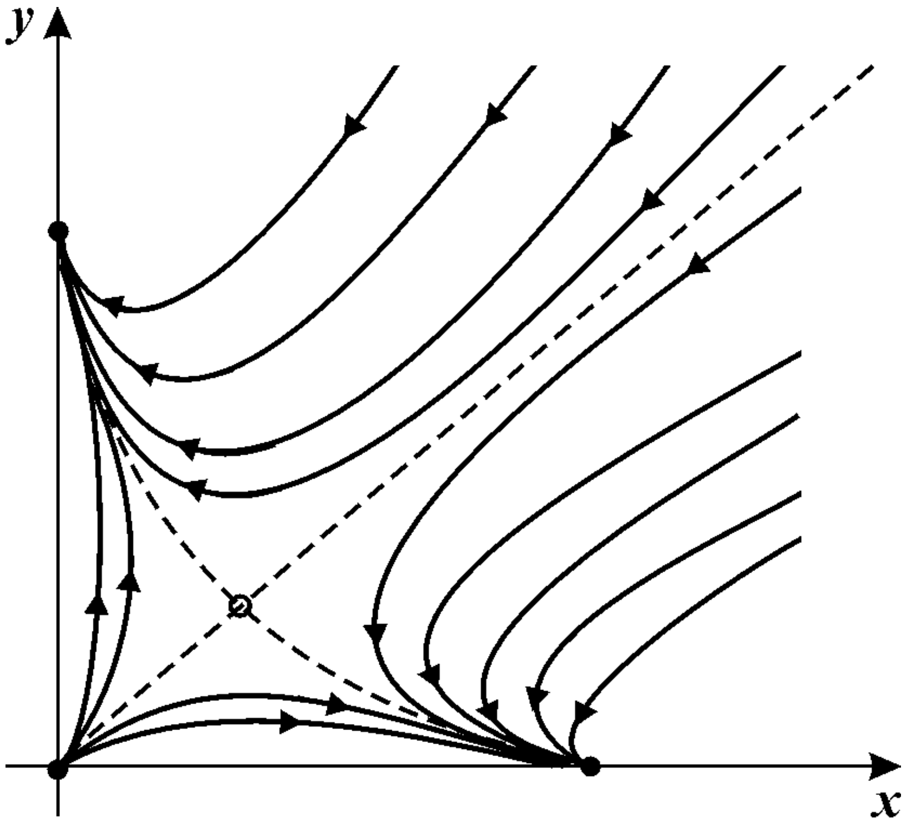
Модели отбора из *N* равноправных

$$\frac{dx_i}{dt} = aX_i - \gamma \sum_{j=1, j \neq i}^{N} X_i X_j ; \qquad i = 1,2,\ldots,N$$

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

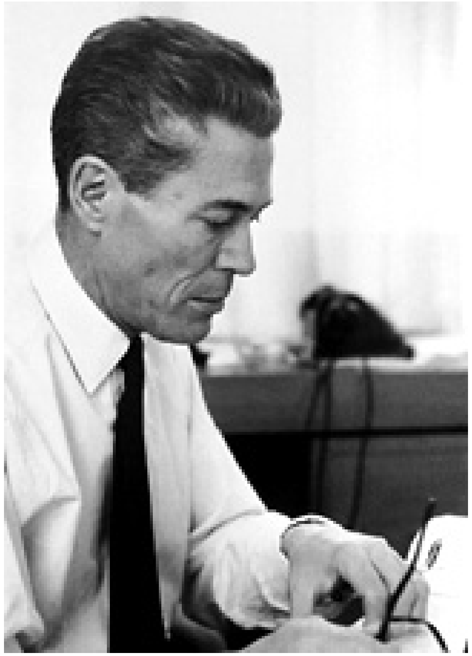


Фазовый портрет триггерной системы, описывающей конкуренцию между двумя одинаковыми видами с ограниченной численностью



$$\frac{dx}{dt} = x - xy - ax^2,$$

$$\frac{dy}{dt} = y - xy - ay^2.$$



Monod Jacques Lucien, 1910-1976 — французский микробиолог и биохимик. В 1965 Моно вместе с Франсуа Жакобом и Андре Львовым был удостоен Нобелевской премии по физиологии и медицине «за открытия, связанные с генетическим контролем синтеза ферментов и вирусов».

Ограничение численности

- Ограничение скорости роста субстратом

- Формула МОНО:

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

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

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

Зависимость скорости роста от концентрации субстрата

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

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

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

Быстрая переменная

Система в безразмерных переменных

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

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

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

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

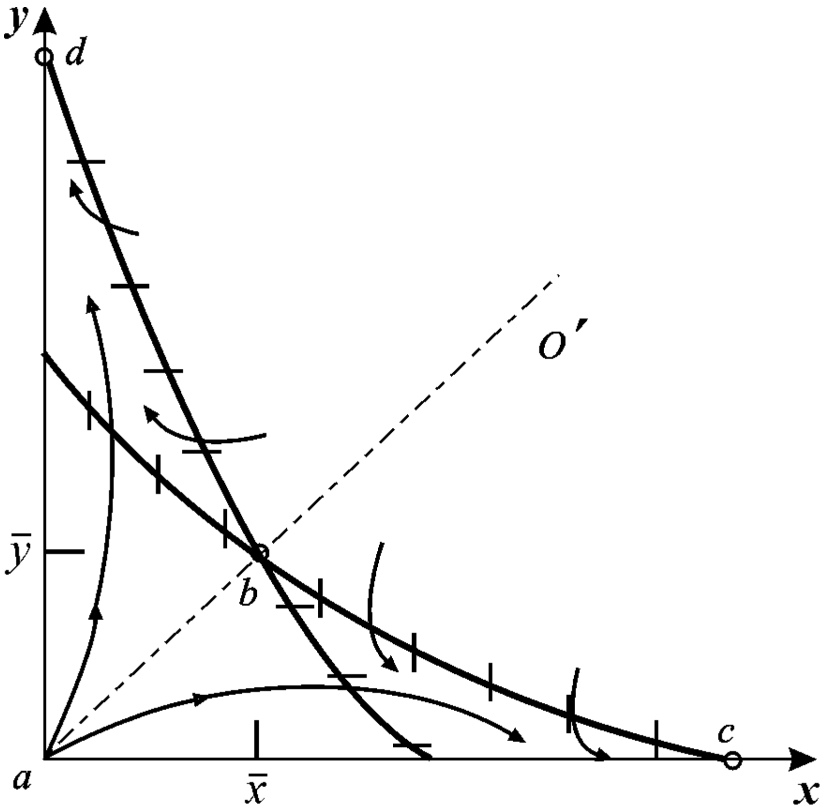
$$\frac{dy}{dt} = f(z)y - y - xy,$$

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

$$f(z) = \frac{\nu}{\alpha(x+y)} = \frac{\nu_0}{x+y}.$$

Z-быстрая переменная

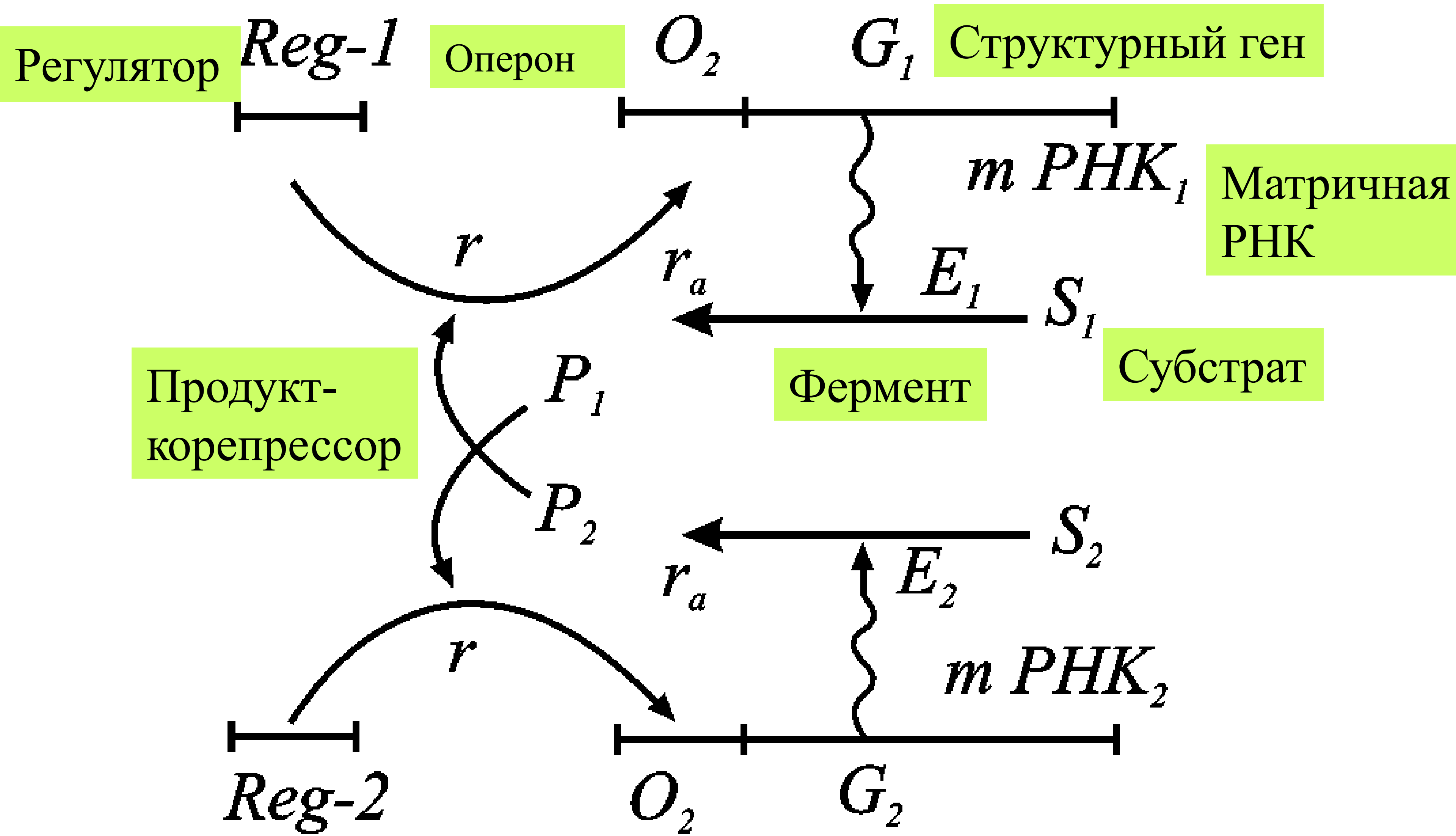
Фазовый портрет системы, описывающей отбор одного из двух равноправных видов когда субстрат поступает в систему с постоянной скоростью.
a (начало координат) – неустойчивый узел, *b* – седло, *c, d* –устойчивые узлы.



$$\frac{dx}{dt} = x\left[\frac{\nu_0}{x+y} - (1+y)\right],$$

$$\frac{dy}{dt} = y\left[\frac{\nu_0}{x+y} - (1+x)\right]$$

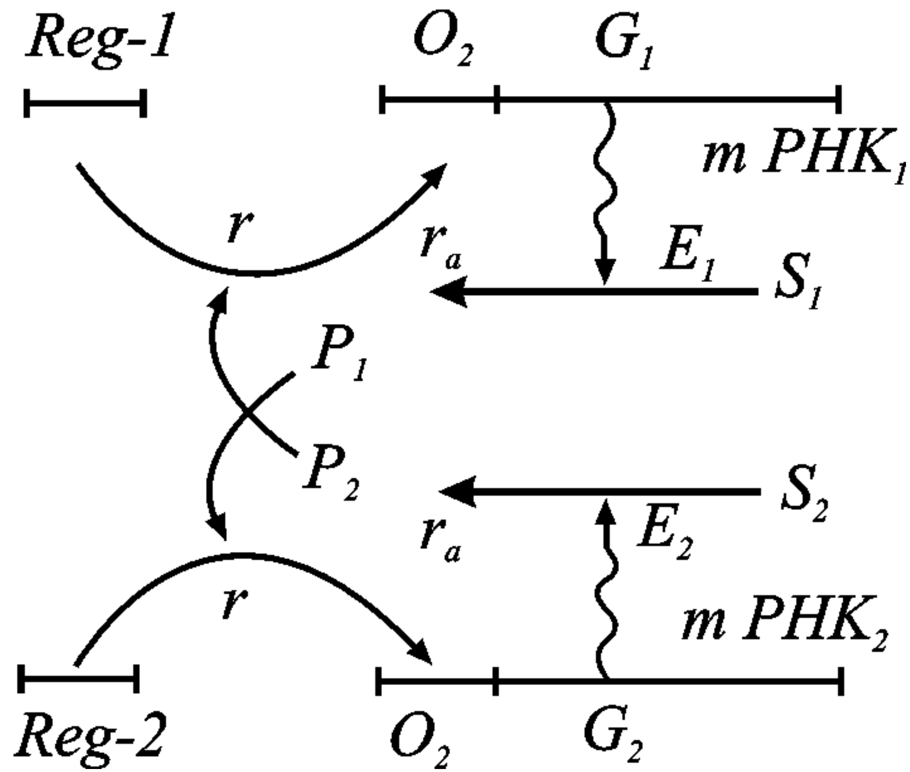
Схема синтеза двух ферментов Жакоба и Моно. Генетический триггер



Модель синтеза двух ферментов Жакоба и Моно. Генетический триггер

$$\frac{dP_1}{dt} = \frac{A_1}{B_1 + P_2^m} - q_1 P_1,$$

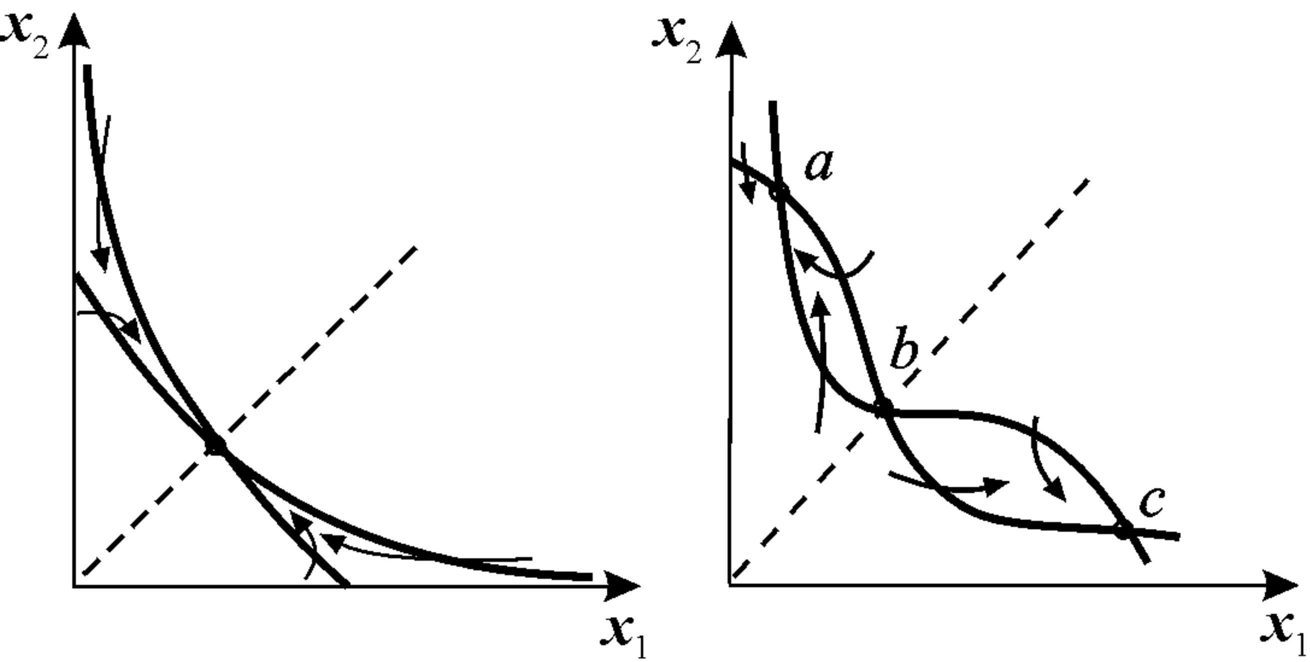
$$\frac{dP_2}{dt} = \frac{A_2}{B_2 + P_1^m} - q_2 P_2.$$



Ю.М.Романовский, Н.В.Степанова, Д.С.Чернавский.

Математические модели в биофизике. 2004

Главные изоклины на фазовой плоскости системы. При $m = 1$. система имеет единственное устойчивое стационарное состояние (*a*). При $m = 2$ в системе три стационарных состояния, два из которых (*a* и *c*) – устойчивые узлы, а третье (*b*) – седло.



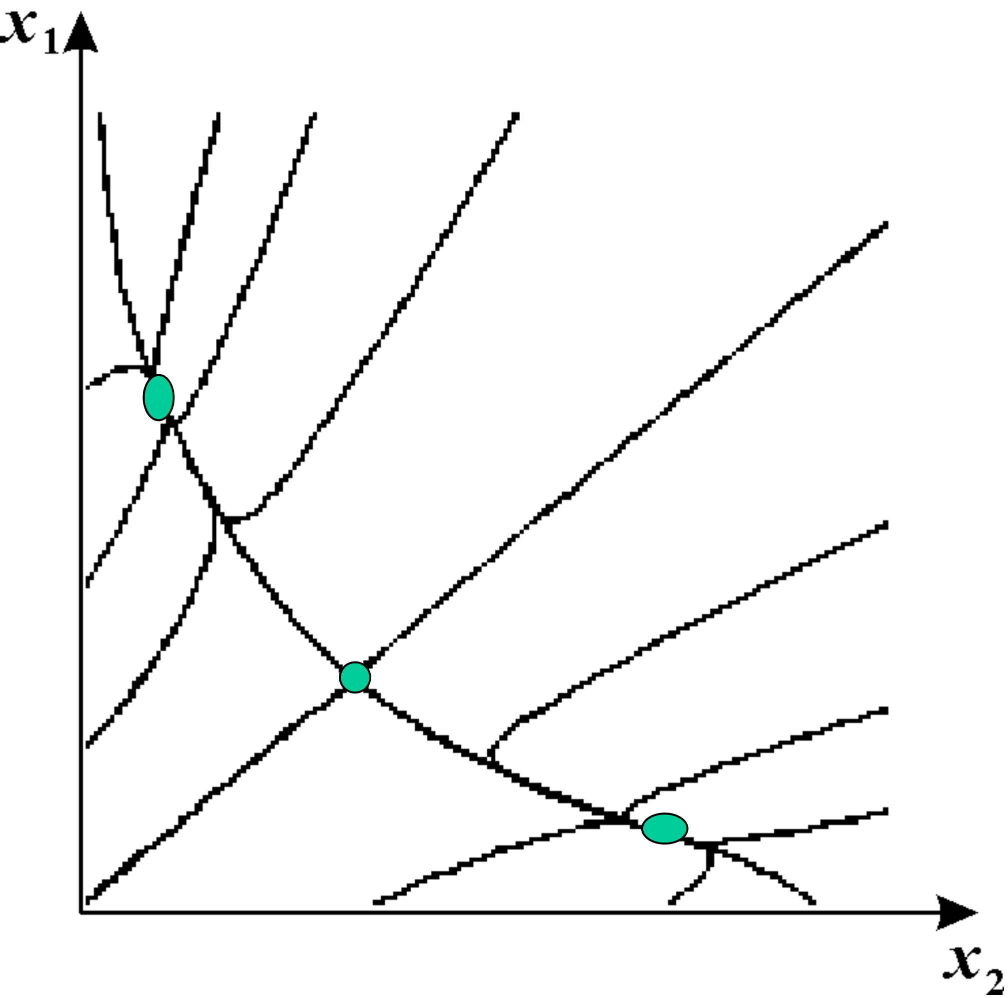
а *б*

m=1 m=2

$$\frac{dx_1}{dt} = \frac{L_1}{1 + x_2^m} - x_1 ,$$

$$\frac{dx_2}{dt} = \frac{L_2}{1 + x_1^m} - x_2$$

Фазовый портрет триггерной системы Жакоба и Моно

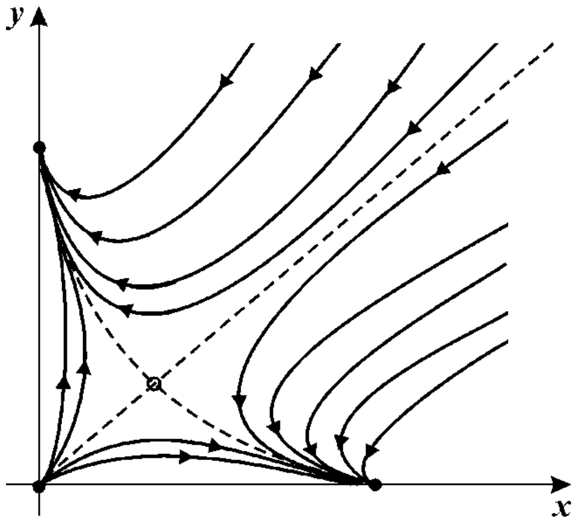


$$\frac{dx_1}{dt} = \frac{L_1}{1 + x_2^m} - x_1 ,$$

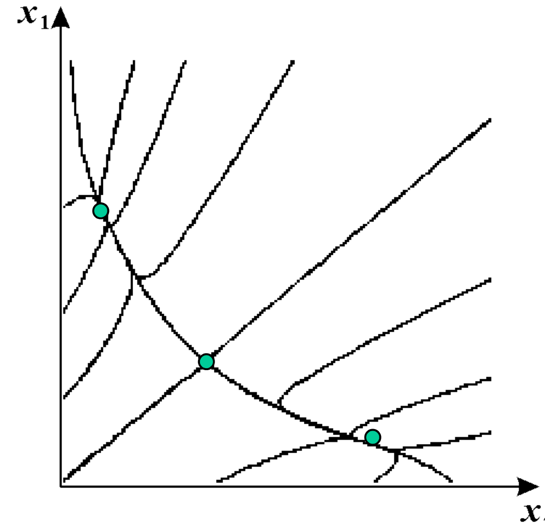
$$\frac{dx_2}{dt} = \frac{L_2}{1 + x_1^m} - x_2$$

$L_1 = L_2 = 3$; $m = 2$

Отличие процессов эволюции и синтеза



EVO



SYN

$$\frac{dx}{dt} = x - xy - ax^2,$$

$$\frac{dy}{dt} = y - xy - ay^2.$$

$$\frac{dx_1}{dt} = \frac{L_1}{1 + x_2^m} - x_1,$$

$$\frac{dx_2}{dt} = \frac{L_2}{1 + x_1^m} - x_2$$

Уничтожение лишних

Замедление процессов

Жак Люсье́н Моно́ (*Jacques Lucien Monod* 1910-1976)

Французский биохимик и микробиолог, лауреат Нобелевской премии по биохимии и медицине 1965 совместно с Франсуа Жакобом и Андре Львовым и «за открытия, касающиеся генетического контроля синтеза ферментов и вирусов». Моно разработал метод непрерывного культивирования микроорганизмов. Во время второй мировой войны (1940-1945) принимал активное участие во французском сопротивлении. В своей широко известной биологической и философской работе «Случайность и необходимость» (1970) Моно, основываясь на последних открытиях в области биохимии, утверждал, что все формы жизни – это результат случайных мутаций (случайность) и дарвиновского отбора (необходимость).