

[www.biophys.msu.ru](http://www.biophys.msu.ru)

# Модели нелинейного мира

Лекция 8

**Галина Юрьевна Ризниченко**

Каф. биофизики Биологического ф-та Московского  
государственного университета им.  
М.В.Ломоносова, к.119

тел: +7(495)9390289; факс: (495)9391115;

E-mail: [riznich@biophys.msu.ru](mailto:riznich@biophys.msu.ru)



<http://mathbio.professorjournal.ru/mnw>

# 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  
 $q=r \div N$

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

Фермент-  
субстратная реакция  
МИХАЭЛИСА-  
МЕНТЕН

# Схема реакций



концентрации реагентов :

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

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

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:

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

# 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.

# Безразмерные уравнения

Безразмерные переменные и параметры:

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

$$\lambda = \frac{k_2}{k_1 s_0}, \quad K = \frac{k_{-1} + k_2}{k_1 s_0}, \quad \varepsilon = \frac{e_0}{s_0}. \quad (K - \lambda) > 0$$

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

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

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

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

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

→

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

или

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

$$x(0) = 1.$$

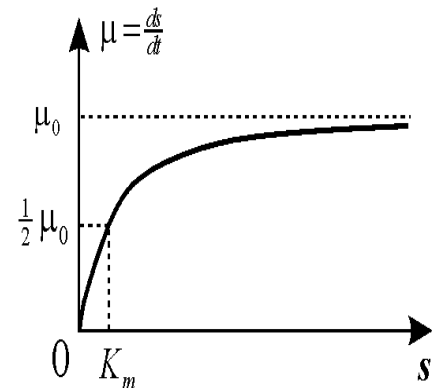
Уравнение для медленной переменной – концентрации субстрата

# 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

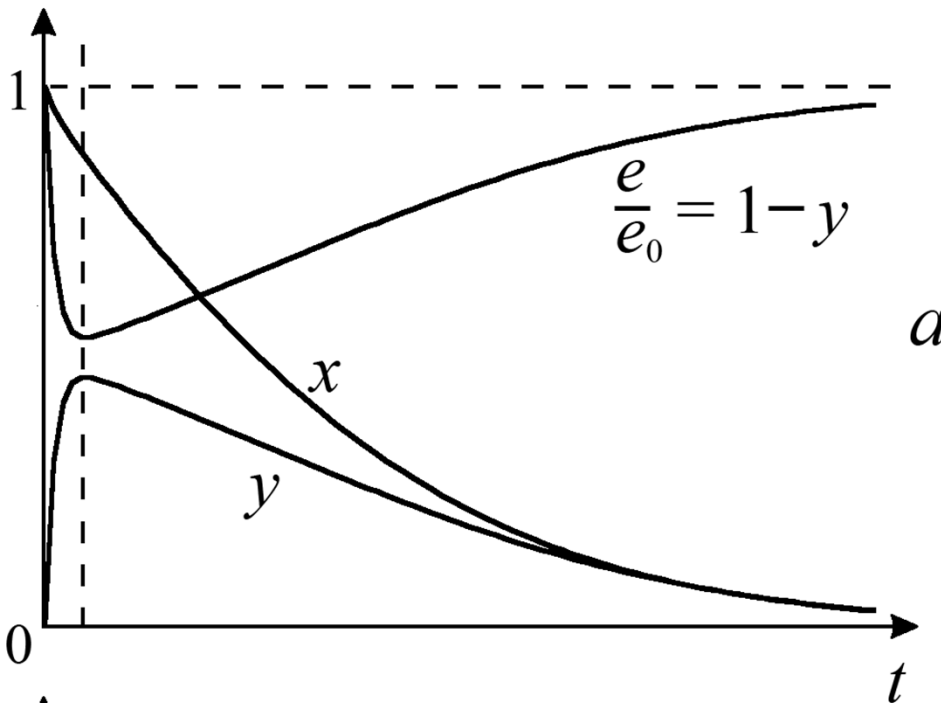
## Присоединенное уравнение (по Тихонову)

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

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

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

редуцированная система –  
переходные процессы не  
рассматриваются



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

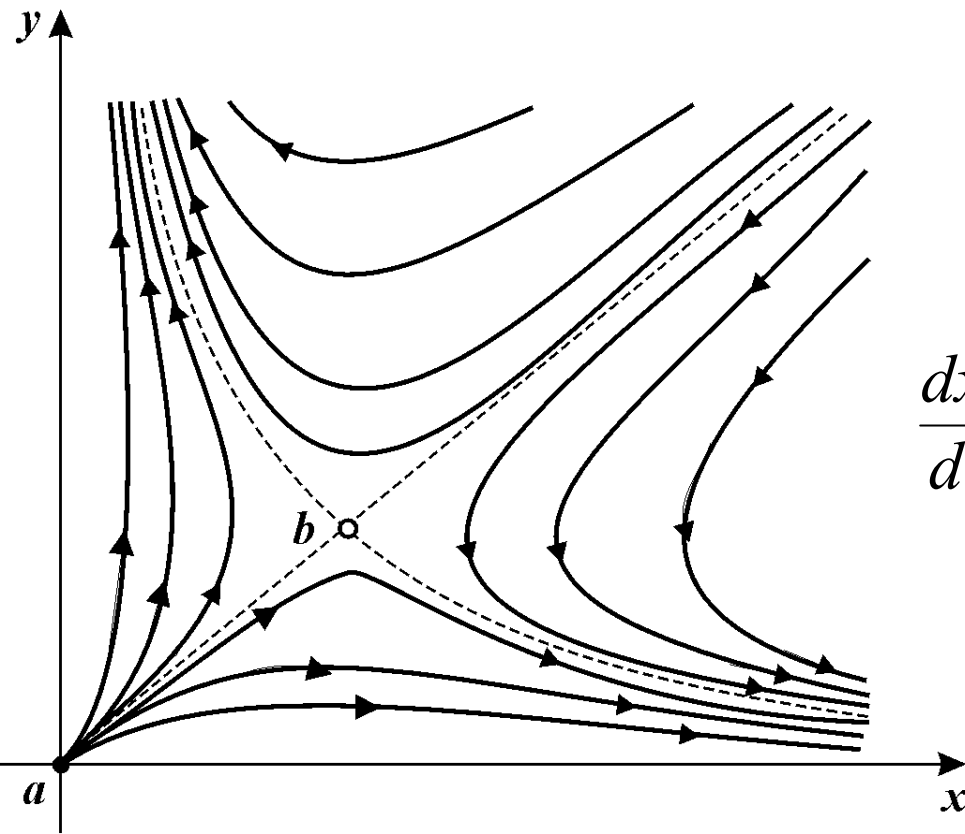
Значения  
параметров:  
 $K = 1.01$ ,  $\lambda = 1$ ,  
малый параметр  
 $\varepsilon = 0.1$ .

Выражение для быстрой  
переменной через медленную

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

**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)

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

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

Зависимость  
скорости роста от  
концентрации  
субстрата

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

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

Быстрая  
переменная

# Система в безразмерных переменных

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

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

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

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

Штрихи опустим

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

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

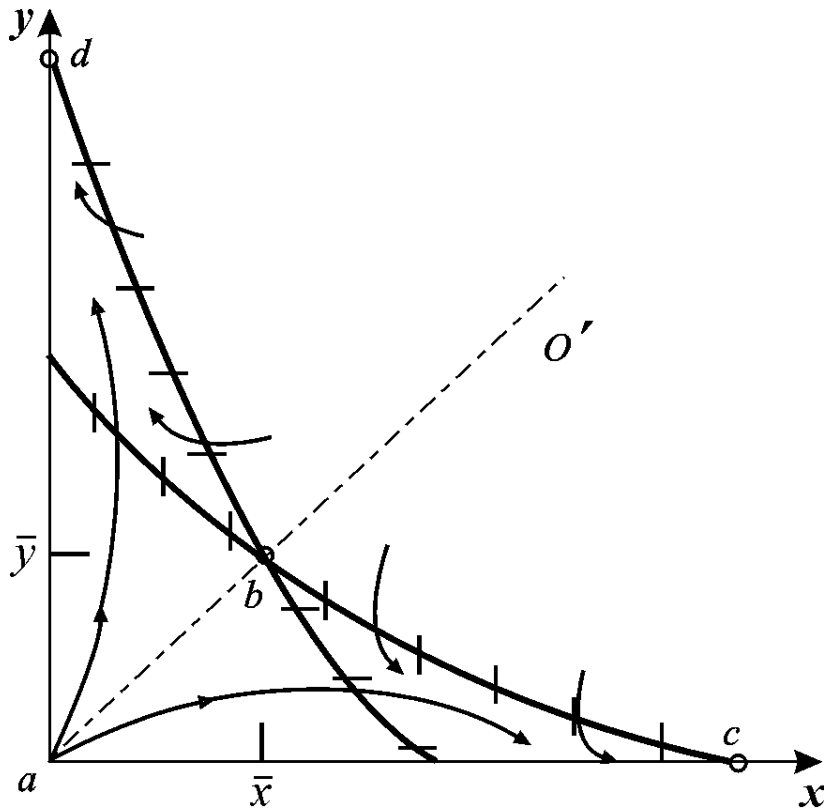
$$\frac{dz}{dt} = -\alpha f(z)(x+y) + v.$$

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.



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

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

# 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.*

# Геохронологическая таблица

<b>1000 млн. лет</b>	<b>КАЙНОЗОЙ</b>	<b>Эволюция человека</b>
	<b>МЕЗОЗОЙ</b>	<b>Появление млекопитающих</b>
	<b>ПАЛЕОЗОЙ</b>	<b>Первые многоклеточные</b>
<b>2000 – 3000 млн. лет</b>	<b>ПРОТЕОЗОЙ</b>	<b>Биологическая эволюция</b>
<b>4000 млн. лет</b>	<b>АРХЕЙ</b>	<b>Микроископаемые</b>
<b>5000 млн. лет</b>		<b>Образование Земли</b>
<b>10 000 млн. лет</b> <b>13,7 млрд лет-</b> <b>Большой взрыв</b>		<b>Возникновение солнечной системы</b>

# 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 различных 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.

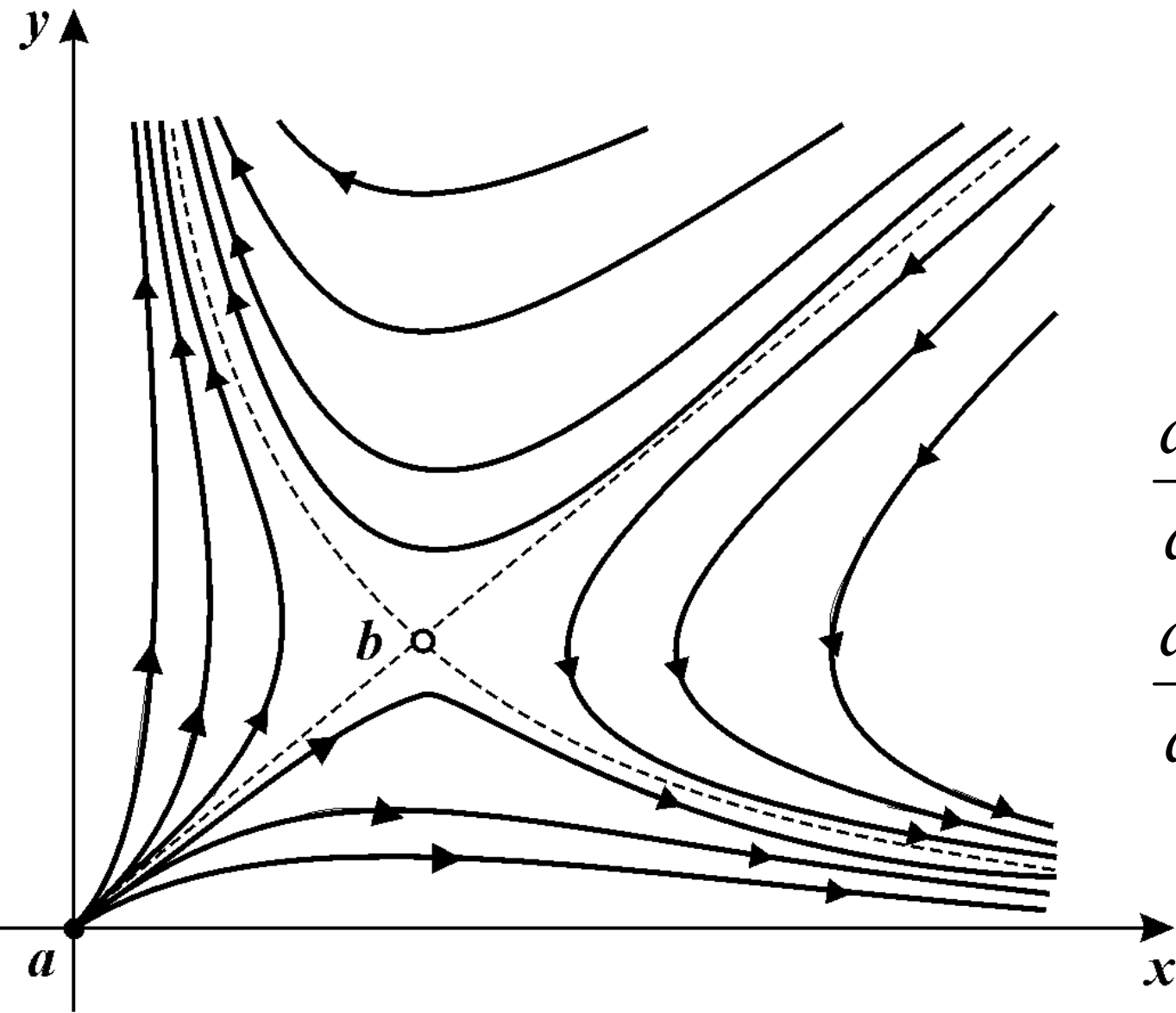
# Возникновение единого генетического кода

## 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.

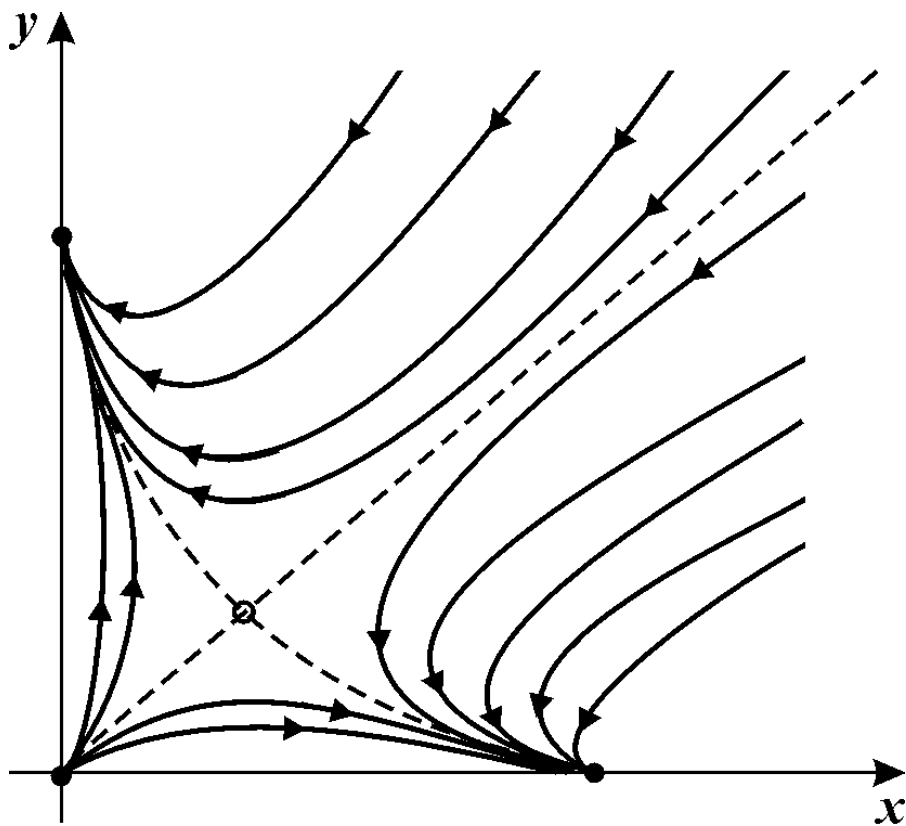


# Конкуренция двух равноправных



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

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



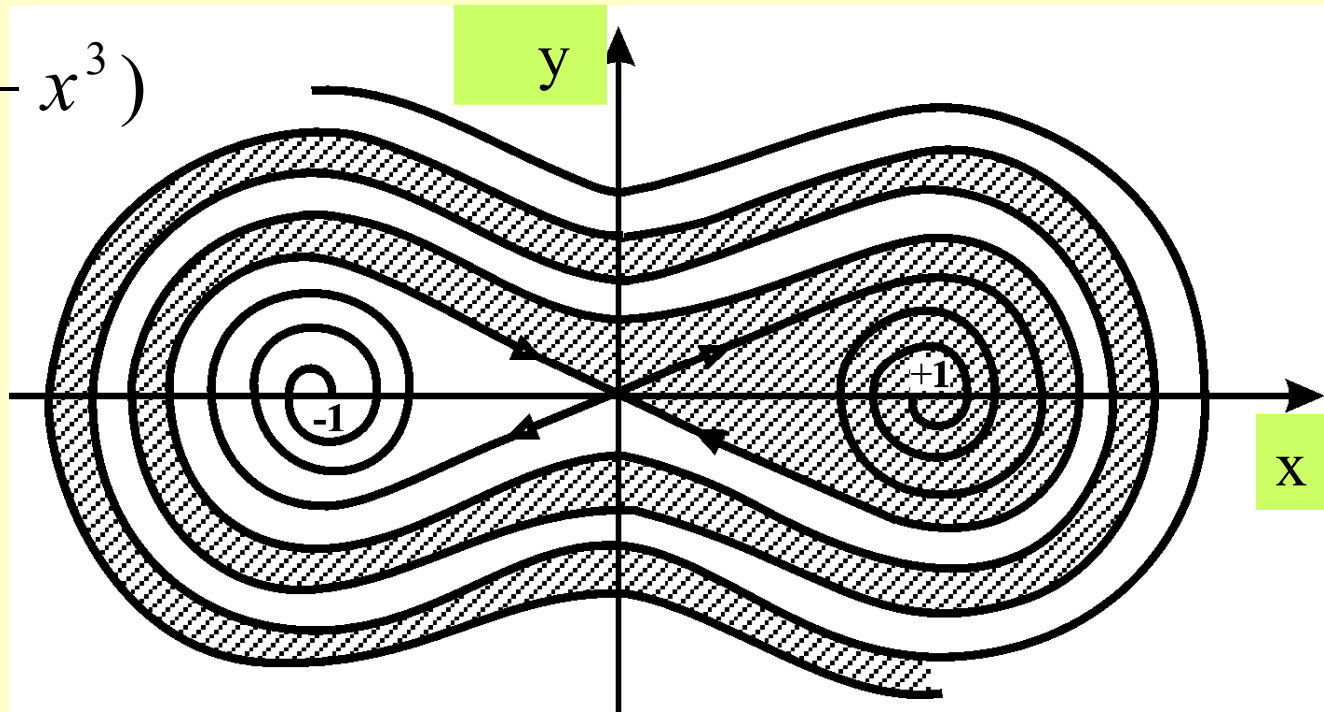
$$\frac{dx}{dt} = x - xy - ax^2,$$
$$\frac{dy}{dt} = y - xy - ay^2.$$



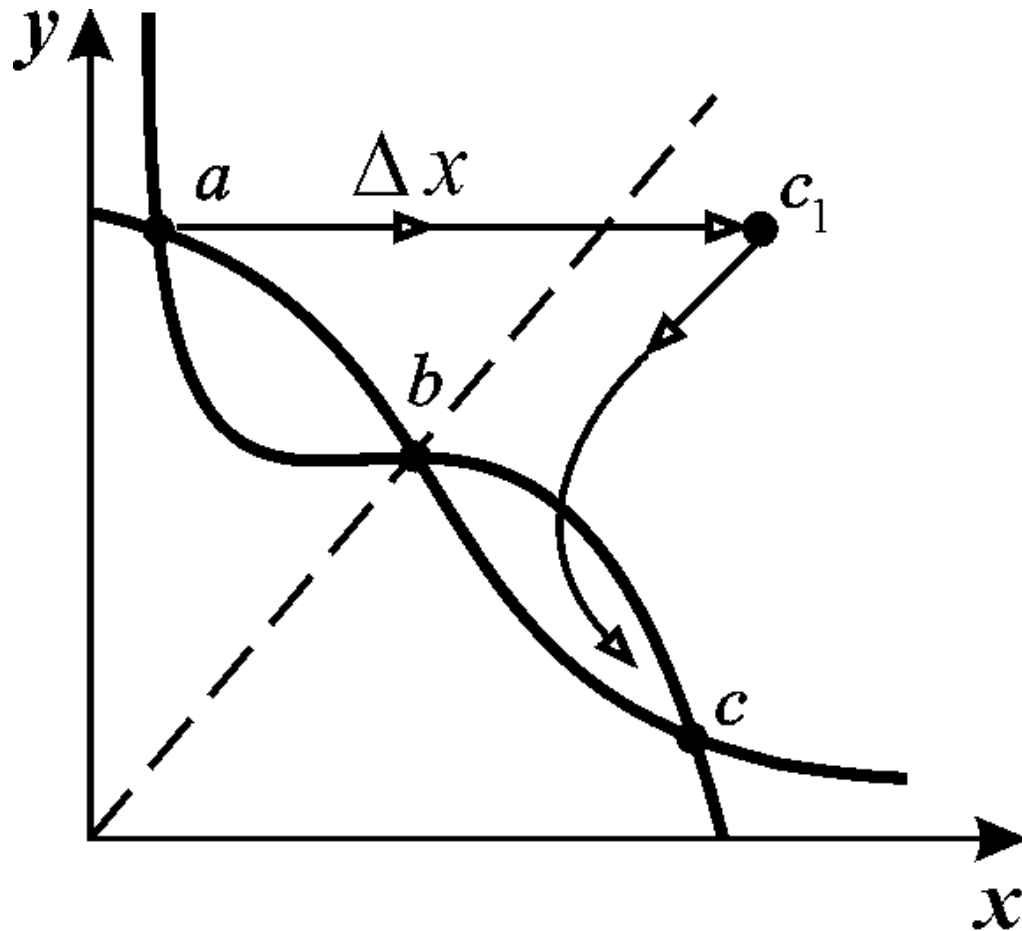
Фазовый портрет «слоистой» системы: “шарик в ложбине с двумя лунками”. Темным обозначена область притяжения стационарного состояния (+1) (Д.С.Чернавский)

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

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



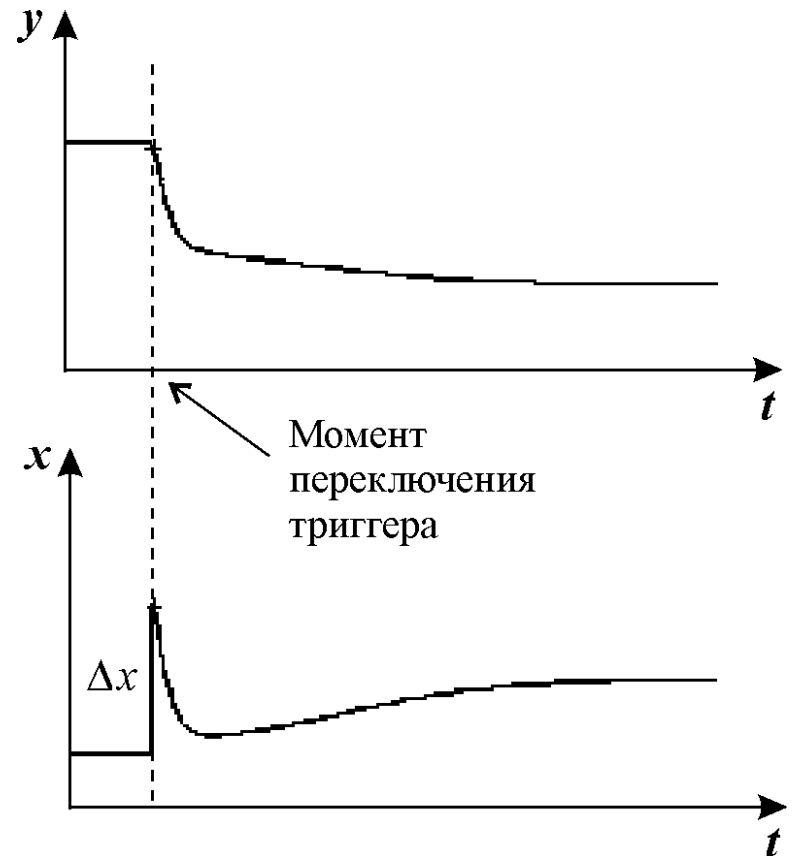
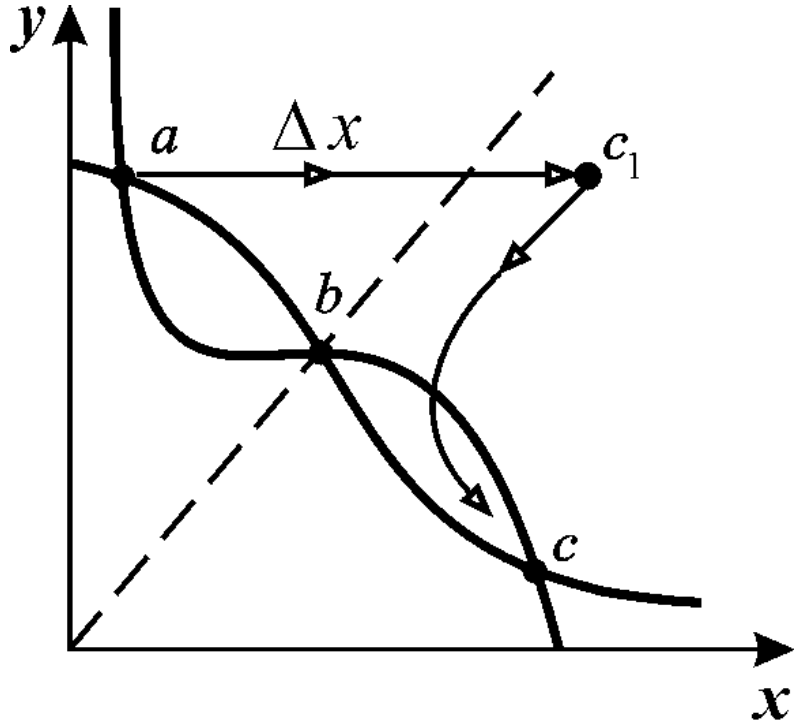
# Фазовый портрет «стандартной» триггерной системы



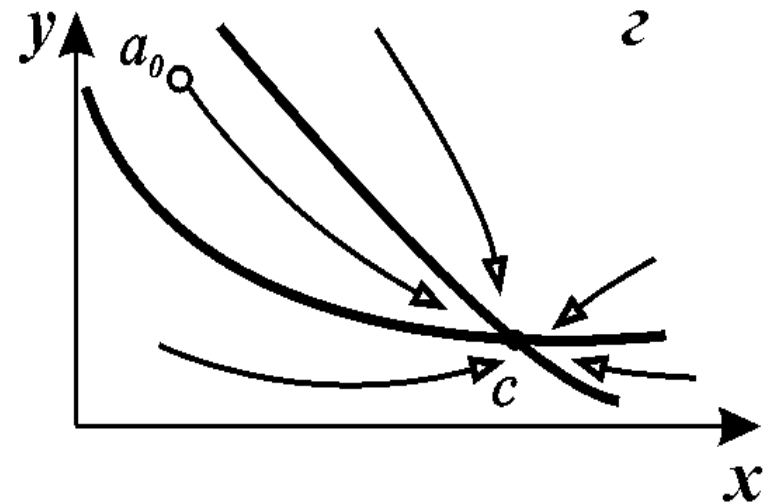
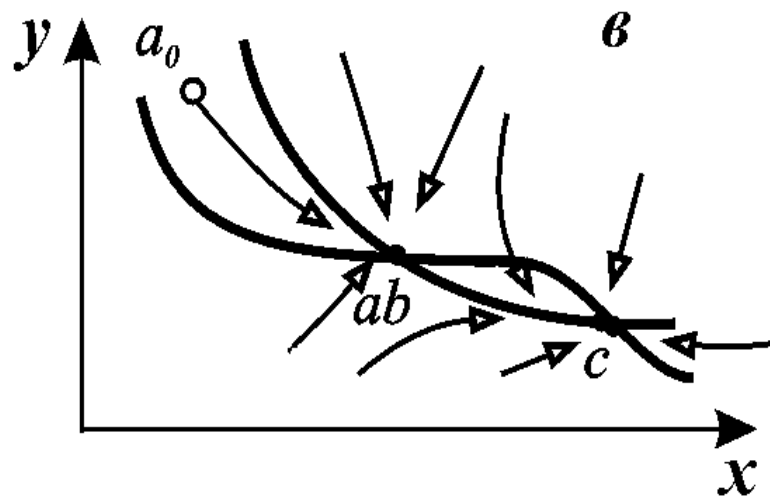
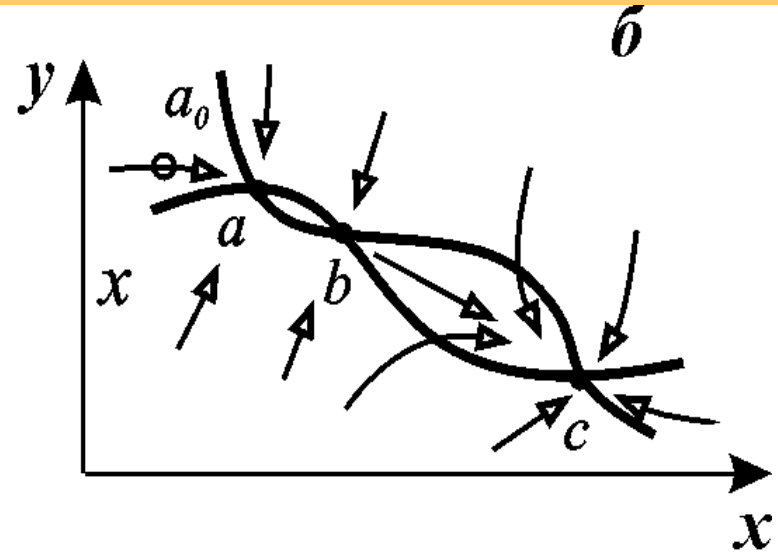
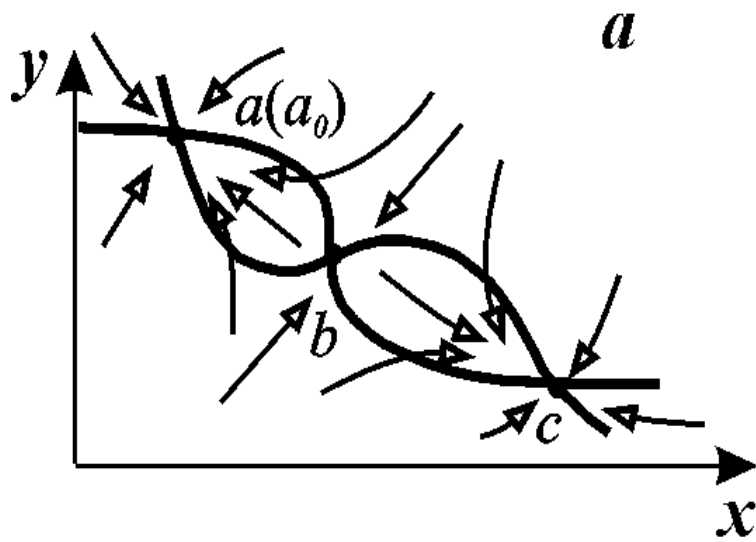
Жирными линиями показаны главные изоклины. Пунктирной линией обозначена сепаратриса, отделяющая области влияния двух устойчивых стационарных состояний  $a$  и  $c$ .

Стрелка показывает процесс силового переключения триггера.

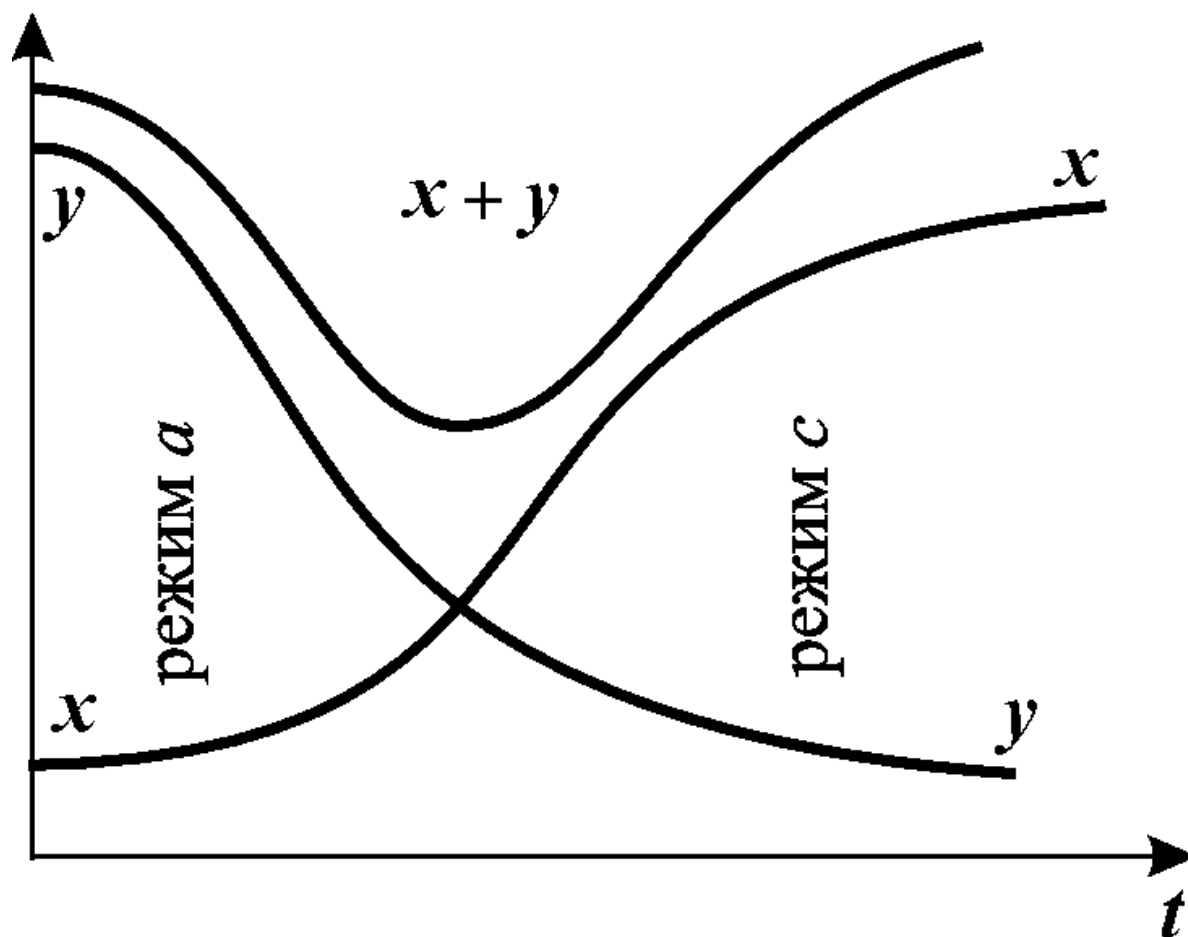
# Силовое переключение триггера



# Параметрическое переключение триггера



Кинетика изменения переменных в процессе параметрического переключения триггера.

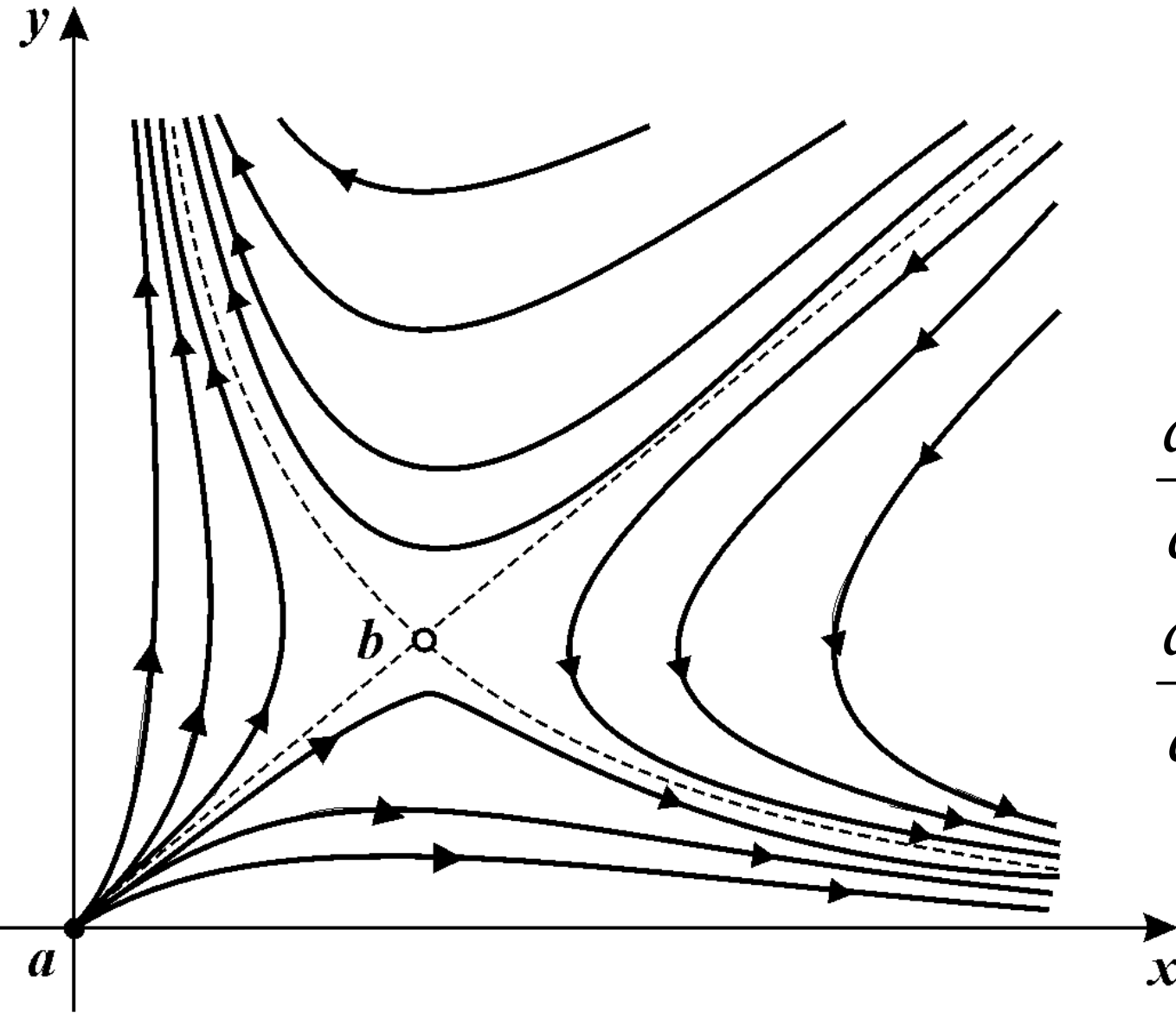


# Модели отбора из $N$ равноправных

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

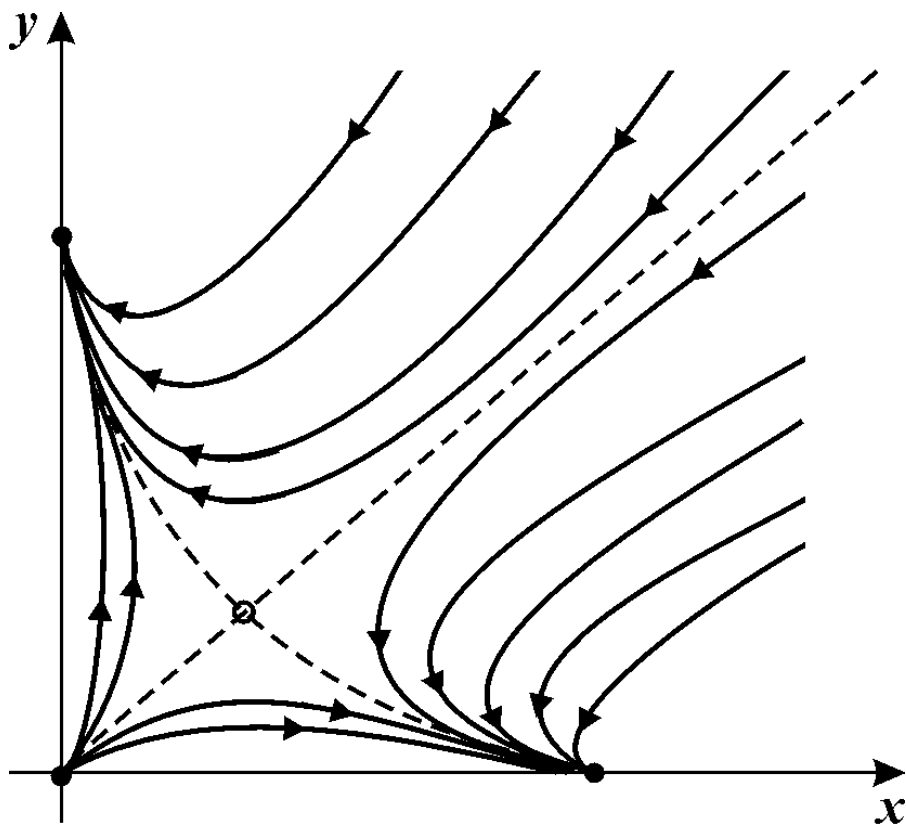
$$\frac{dx}{dt} = ax - \gamma xy; \quad \frac{dy}{dt} = ay - \gamma xy.$$

# Отбор одного из двух равноправных без ограничений роста



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

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



$$\frac{dx}{dt} = x - xy - ax^2,$$
$$\frac{dy}{dt} = y - xy - ay^2.$$



# Ограничение численности



Monod Jacques Lucien,  
1910-1976 —  
французский  
микробиолог и  
биохимик. Нобелевская  
премия по физиологии  
и медицине 1965

- 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)

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

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

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

Зависимость скорости роста от концентрации субстрата

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

Быстрая переменная

# Система в безразмерных переменных

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

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

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

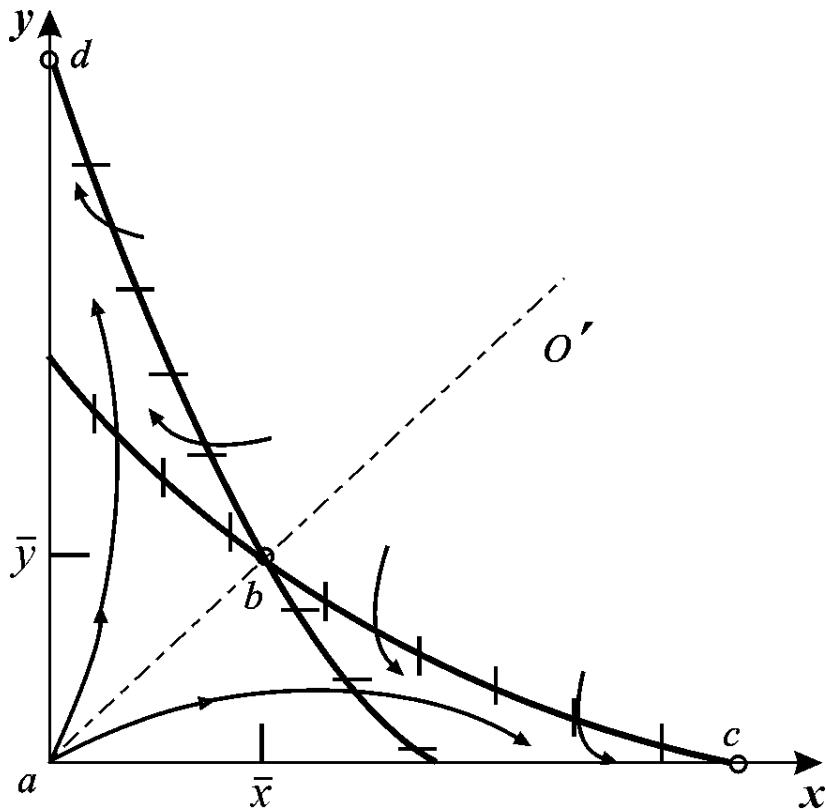
$$f(z) = \frac{v}{\alpha(x+y)} = \frac{v_0}{x+y}.$$

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= f(z)x - x - xy, \\ \frac{dy}{dt} &= f(z)y - y - xy, \\ \frac{dz}{dt} &= -\alpha f(z)(x+y) + v. \end{aligned}$$

Z-быстрая переменная

Фазовый портрет системы, описывающей отбор одного из двух равноправных видов когда субстрат поступает в систему с постоянной скоростью.

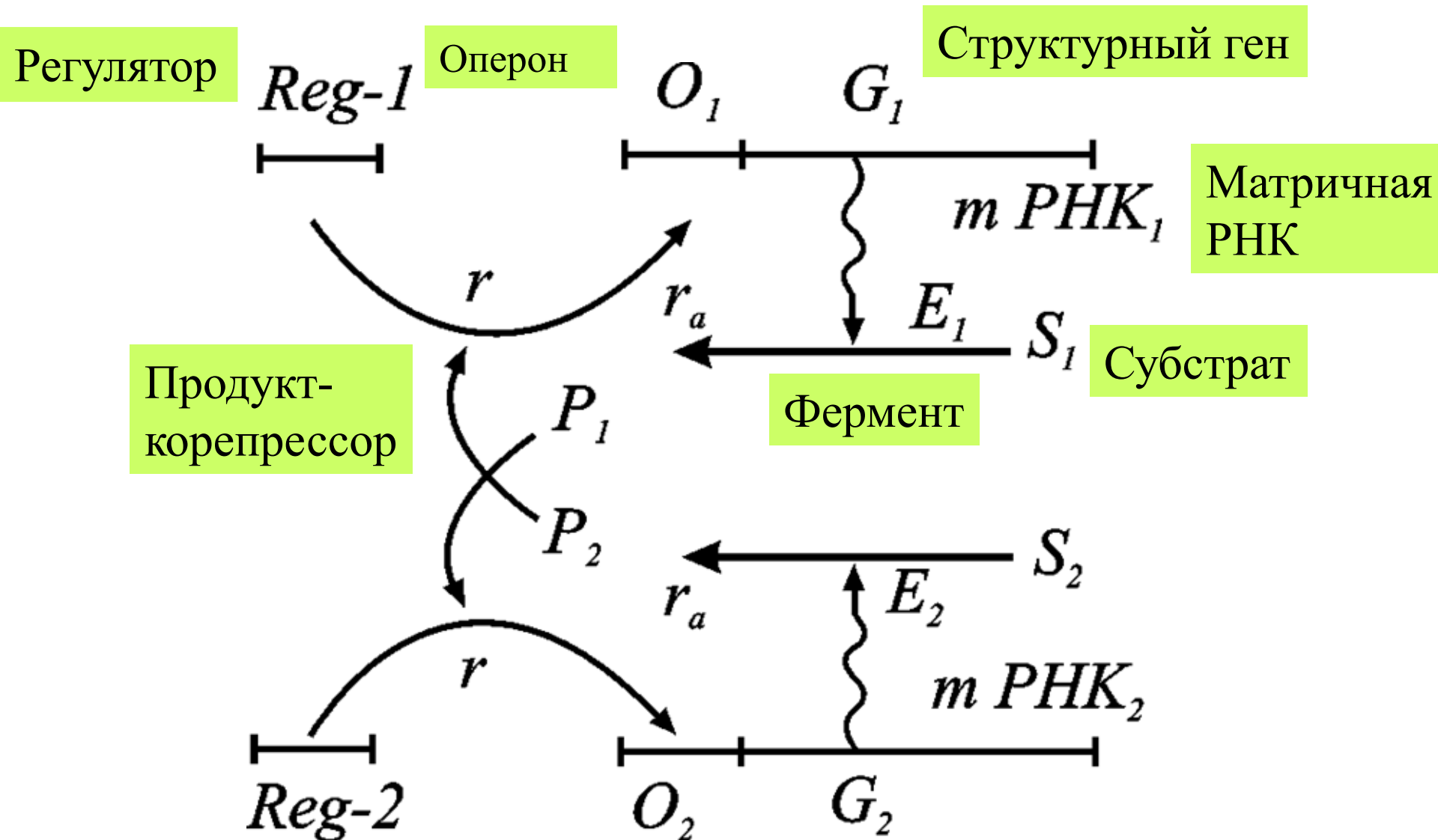
$a$  (начало координат) – неустойчивый узел,  $b$  – седло,  $c, d$  – устойчивые узлы.



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

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

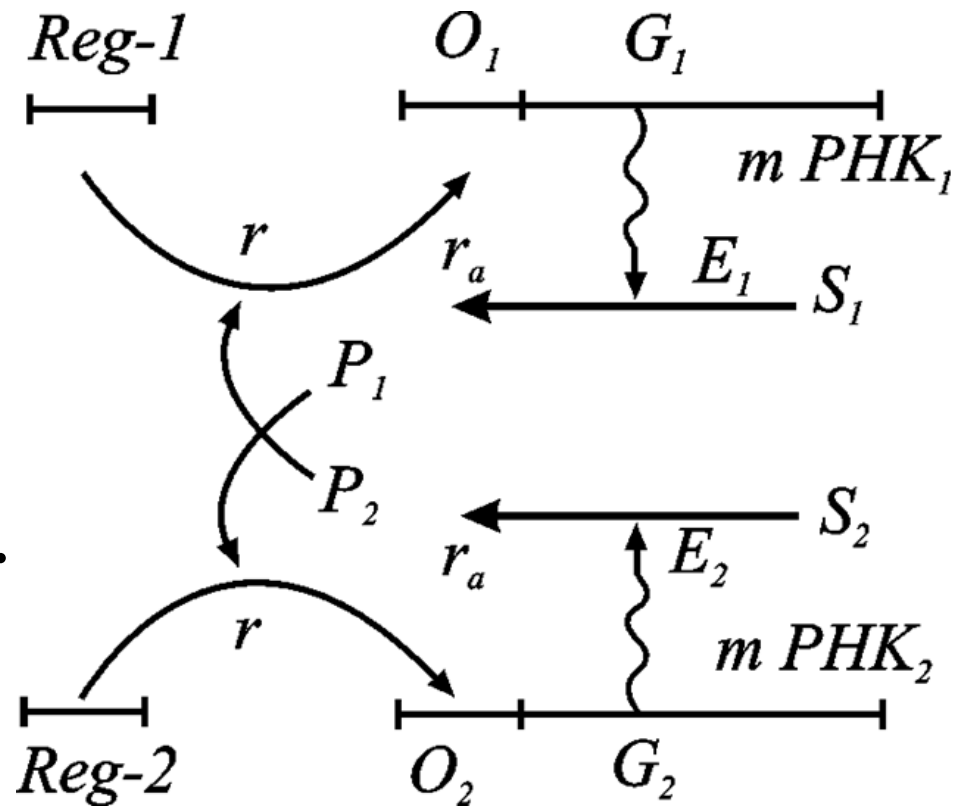
# Схема синтеза двух ферментов Жакоба и Моно. Генетический триггер



# Модель синтеза двух ферментов Жакоба и Моно. Генетический триггер

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

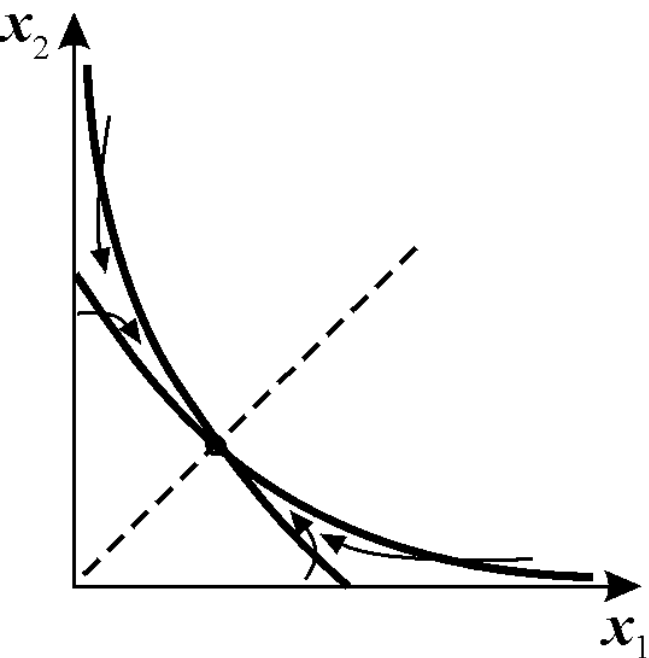
$$\frac{dP_2}{dt} = \frac{A_2}{B_2 + P_1^m} - q_2 P_2.$$



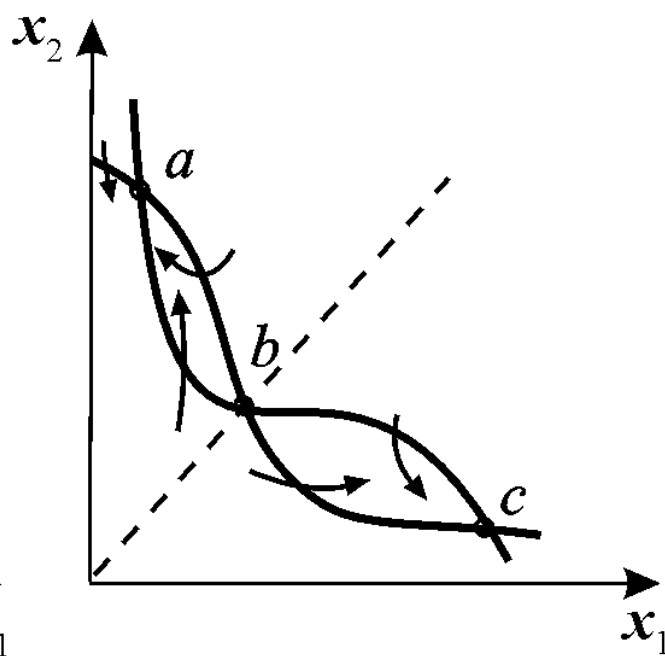
Ю.М.Романовский, Н.В.Степанова, Д.С.Чернавский.

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.



$m=1$

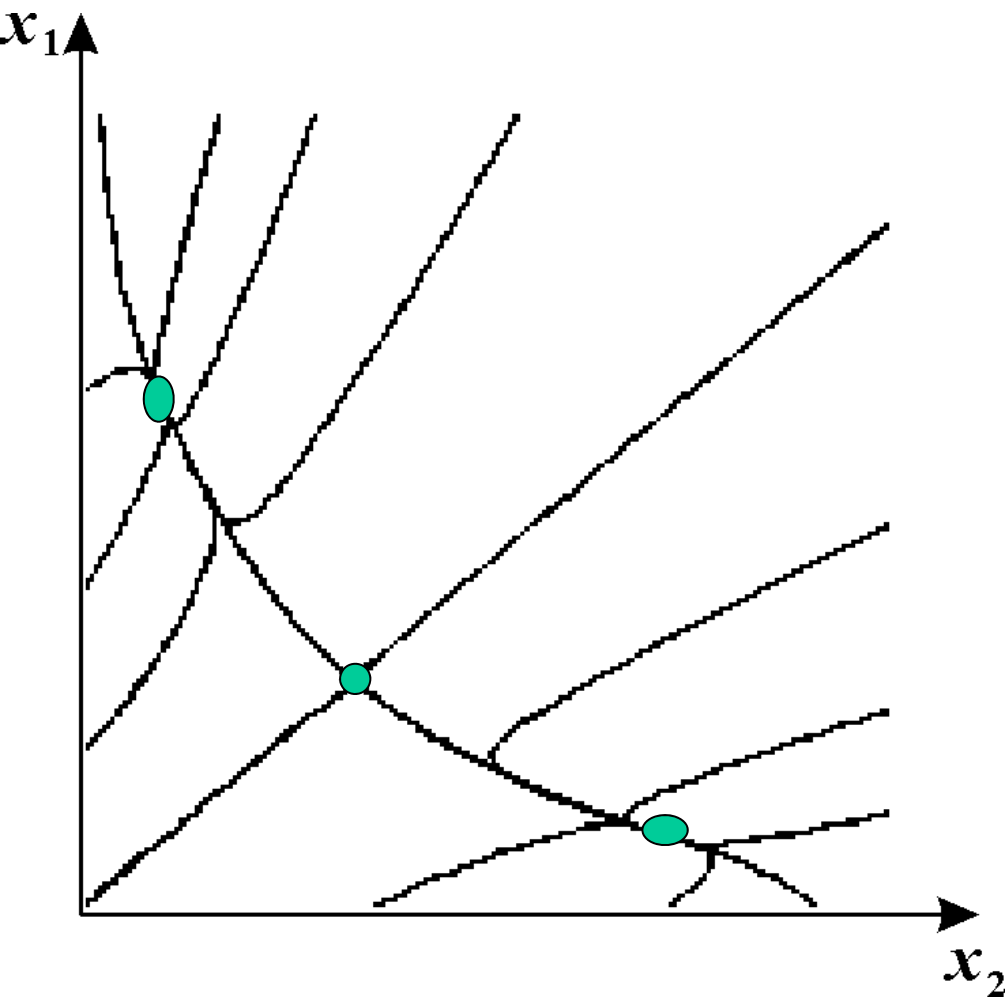


$m=2$

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

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

# Фазовый портрет триггерной системы Жакоба и Моно

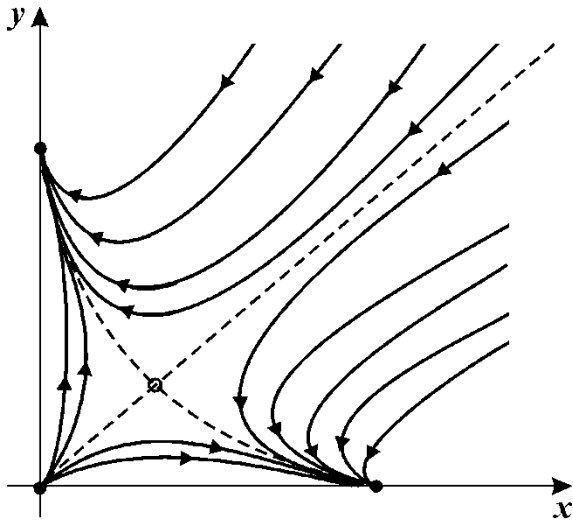


$$\frac{dx_1}{dt} = \frac{L_1}{1+x_2^m} - x_1,$$
$$\frac{dx_2}{dt} = \frac{L_2}{1+x_1^m} - x_2$$

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



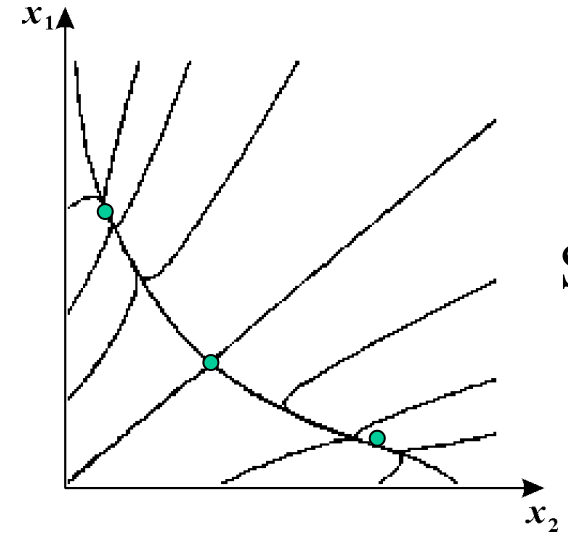
# Отличие процессов эволюции и синтеза



EVO

$$\frac{dx}{dt} = x - xy - ax^2,$$
$$\frac{dy}{dt} = y - xy - ay^2.$$

Уничтожение лишних



SYN

$$\frac{dx_1}{dt} = \frac{L_1}{1 + x_2^m} - x_1,$$
$$\frac{dx_2}{dt} = \frac{L_2}{1 + x_1^m} - x_2$$

Замедление процессов

# Жак Люсьён 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).