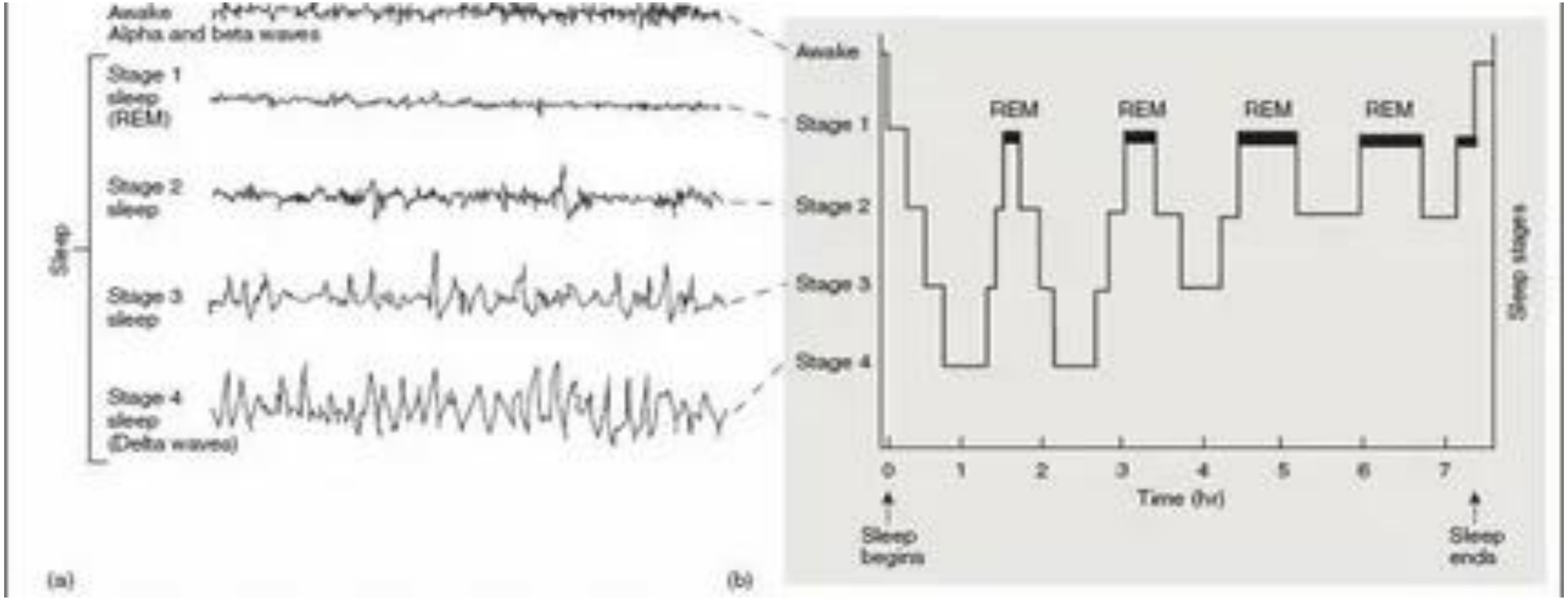
# ИЕРАРХИЯ ВРЕМЕН В БИОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМАХ

*Доц. Татьяна Юрьевна Плюснина*

http://mathbio.ru

plusn@yandex.ru

# Быстрый и медленный сон

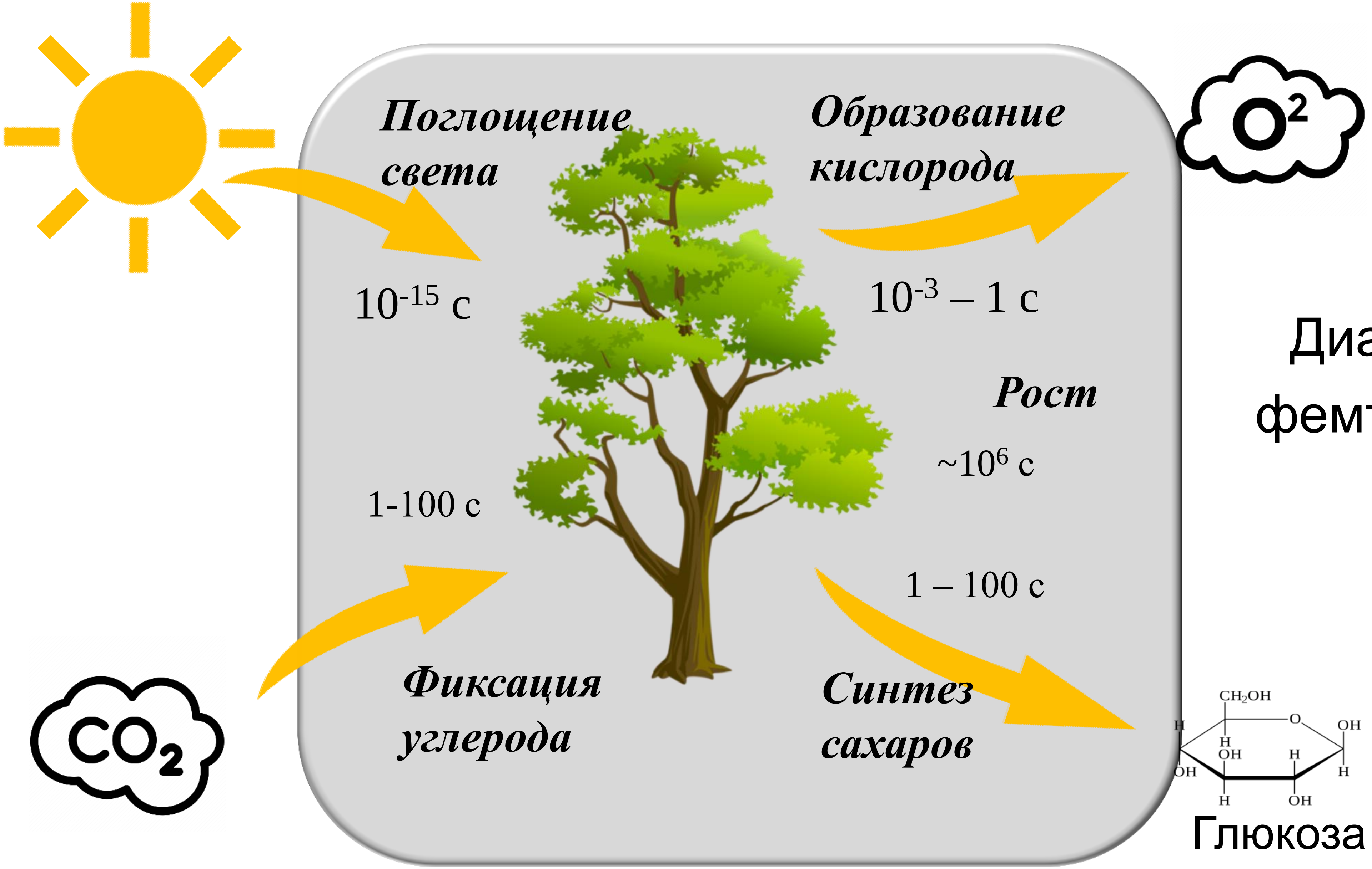



Быстрые и медленные процессы
могут чередоваться

# Быстрое и медленное усвоение углеводов


Быстрые и медленные процессы могут идти параллельно

# Иерархия времен в процессах фотосинтеза



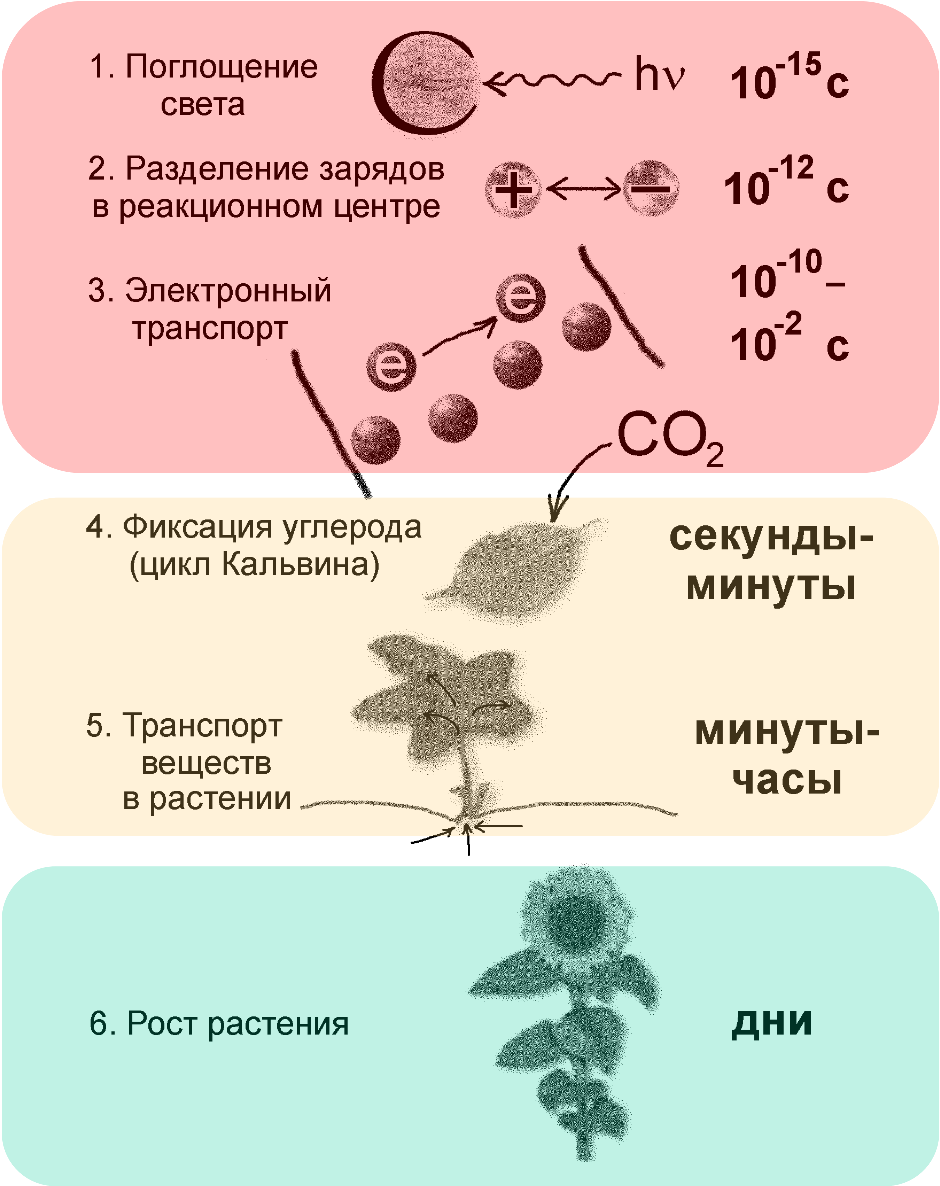

Диапазон времен:

фемтосекунды – дни

$10^{-15}$ - $10^6$ с

# Иерархия фотосинтетических процессов

Характерное время




$T_x$

$T_y$

$T_z$

$$T_x \ll T_y \ll T_z$$

# Иерархия времен в модели

$$T_x \ll T_y \ll T_z$$

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

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

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

- Как можно учесть иерархию времен в модели?
- Как можно упростить модель, учитывая иерархию времен?

# Иерархия времен в модели

$$T_x \ll T_y \ll T_z$$

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

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

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

- Выделим процессы интересующего нас диапазона времен

# Иерархия времен в модели

$$T_x \ll T_y \ll T_z$$

$T_x$ $$\frac{dx}{dt} = P(x, y, z)$$ $x$ – "быстрая" переменная

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

$T_z$ $$\frac{dz}{dt} = F(x, y, z)$$ $z$ – "медленная" переменная

- Как поступить с "медленной" переменной?

# Иерархия времен в модели

$$T_x \ll T_y \ll T_z$$

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

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

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

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

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

$z^* \sim$ постоянная величина, параметр

# Иерархия времен в модели

$$T_x \ll T_y$$

$T_x$ $\qquad \dfrac{dx}{dt} = P(x, y, z^*)$ $\quad x$ – "быстрая" переменная

$T_y$ $\qquad \dfrac{dy}{dt} = Q(x, y, z^*)$ $\quad y$ – "медленная" переменная

$z^*$ ~ постоянная величина, параметр

- Как поступить с «быстрой" переменной?

# Метод квазистационарных концентраций (Боденштейна – Семенова)

Макс Боденштейн
(1871-1947)


Николай Николаевич
Семёнов
(1896-1986)

# Метод квазистационарных концентраций (Боденштейна – Семенова)

В процессах с участием активных промежуточных частиц разность скоростей образования $v_0^i$ и расхода $v_p^i$ этих частиц мала по сравнению с этими скоростями.

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

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

Не правомерно для **начальных стадий процесса**, когда скорость образования больше скорости расходования **(периода индукции)**

Борис Михайлович Кустодиев

*Портрет профессоров*
*П. Л. Капицы и Н. Н. Семёнова.*
1921 г. Холст, масло. 71 × 71 см

Н. Н. Семёнов – нобелевский лауреат по химии (1956)

П. Л. Капица – нобелевский лауреат по физике (1978)

# Редукция модели

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

**Алгебраическое** уравнение для «быстрой» переменной

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

**Дифференциальное** уравнение для выбранной переменной

$z^*$ ~ постоянная величина, параметр

Самая «медленная» переменная превратилась в **параметр**

# ТЕОРЕМА ТИХОНОВА
## для строгой редукции системы уравнений

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

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

Пусть
$x$ – быстрая переменная
$y$ – медленная переменная

Тихонов Андрей Николаевич (1906-1993)

Тихонов А.Н. Системы дифференциальных уравнений, содержащие малые параметры при производных. *Мат. сб.* **32** (3), 1952

# Преобразование уравнения для быстрой переменной

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

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

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

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

$$A \gg 1$$

# Преобразование уравнения для быстрой переменной

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

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

$$A \gg 1$$

*Введем обозначение:*

$$\varepsilon = \frac{1}{A} \qquad \varepsilon \ll 1$$

# Полная система с малым параметром

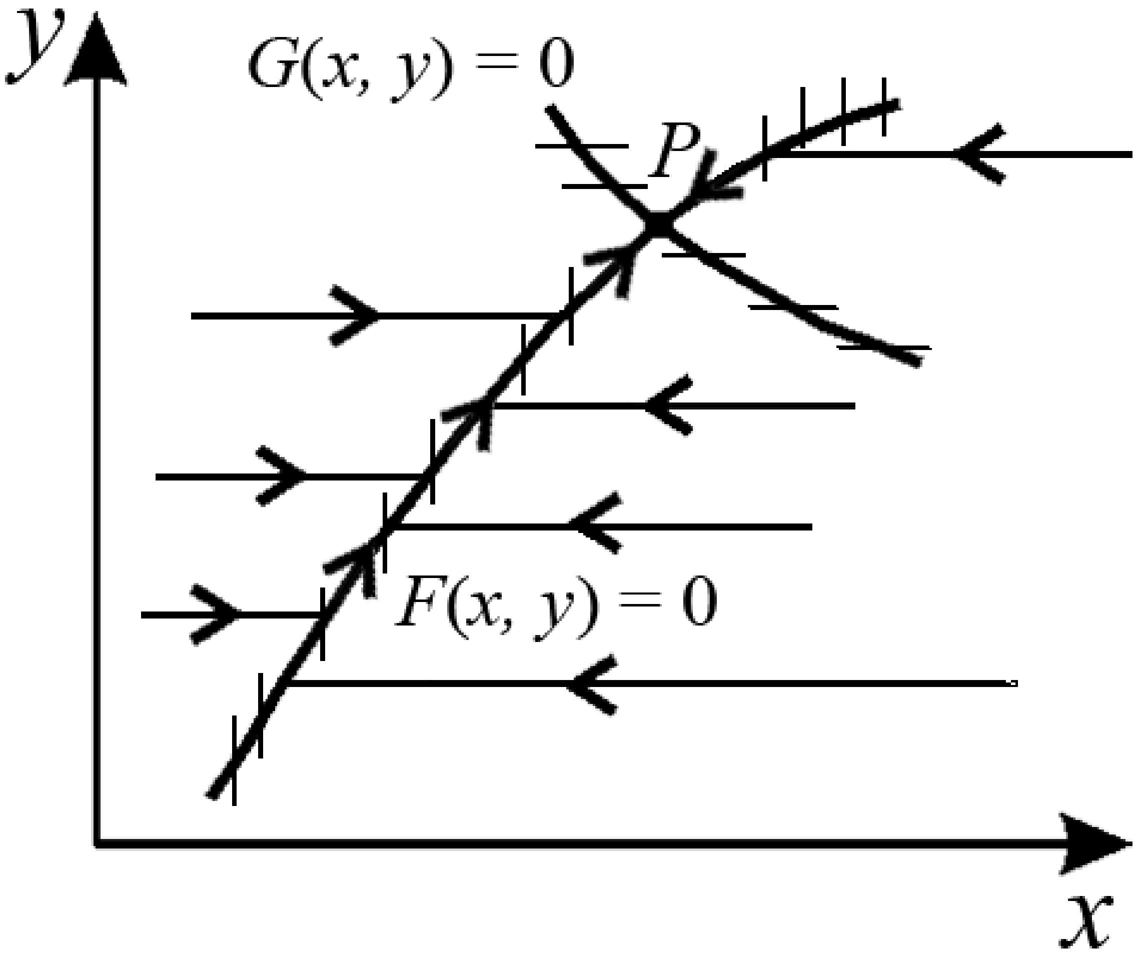
$$\varepsilon\frac{dx}{dt} = F(x,y)$$

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

$G(x,y) = 0$ – изоклина горизонтальных касательных

$F(x,y) = 0$ – изоклина вертикальных касательных

Фазовый портрет

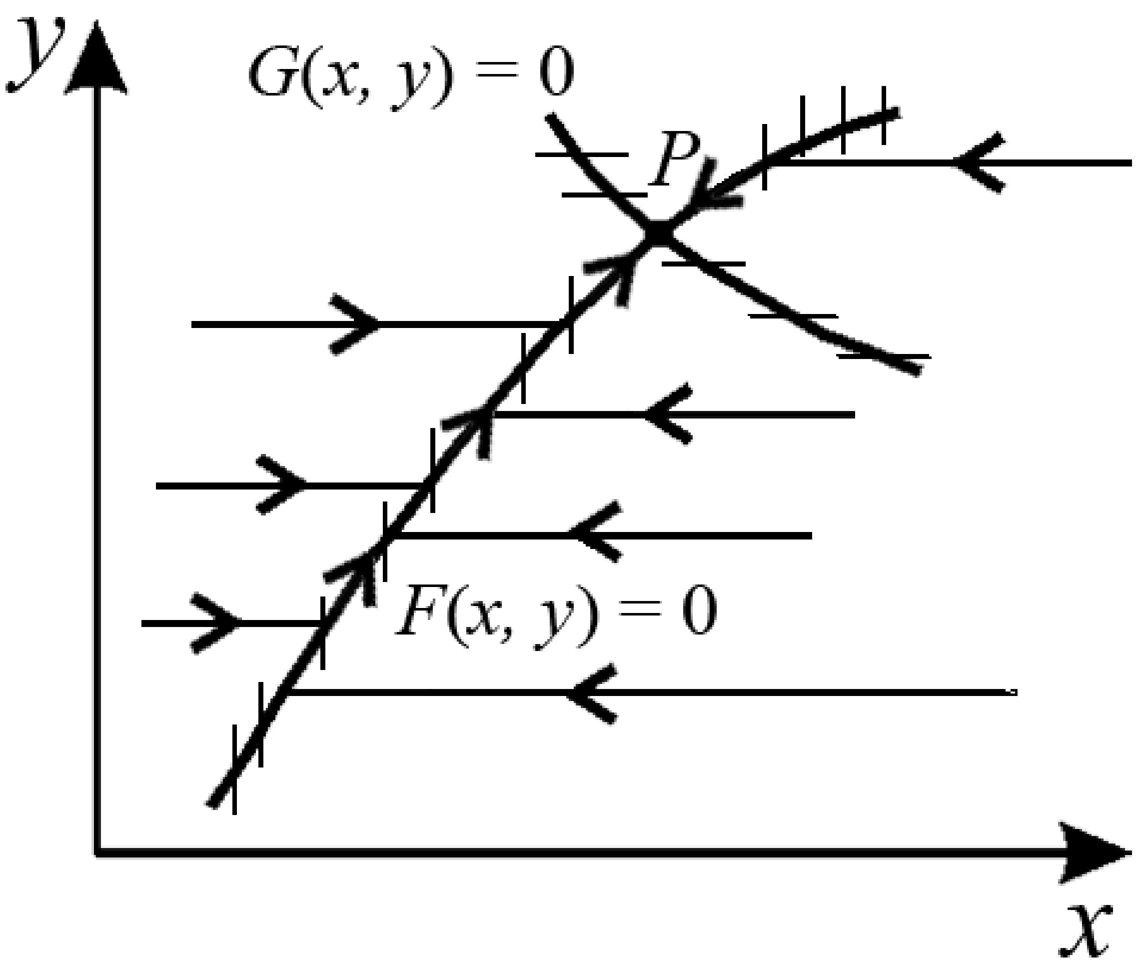


# Полная система с малым параметром

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

$$\frac{dy}{dx} = \varepsilon\frac{G(x,y)}{F(x,y)} \approx \varepsilon \to 0$$

Фазовый портрет



# Вырожденная система

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

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

Если соблюдаются условия теоремы Тихонова, то при $\varepsilon \to 0$ можно заменить дифференциальное уравнение для «быстрой» переменной $x$ на алгебраическое.

Полная система

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

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

Вырожденная система

$$F(x,y) = 0$$

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

Условие $F(x, y) = 0$ обозначает, что быстрая переменная $x$ находится в ***квазистационарном состоянии***.

«Квази» обозначает, что стационарное состояние не окончательное, а зависит от $y$.

Быстрая переменная $x$ является функцией медленной переменной $y$.

В каждый момент времени стационарное значение $x$ меняется в зависимости от мгновенного значения $y$.

Быстрая переменная «подчинена» медленной

# Теорема Тихонова

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

Присоединенная система

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

Вырожденная система

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

# Условия Теоремы Тихонова

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

б) решение $x_1 = \phi_1(x_1, x_2, \ldots, x_N), \ldots, x_r = \phi_r(x_1, x_2, \ldots, x_N)$ представляет собой изолированный корень алгебраической системы $F_p(x_1, x_2, \ldots, x_r, x_{r+1}, \ldots, x_N) = 0, p = 1, \ldots, r$
(в окрестности этого корня нет других корней)

# Условия Теоремы Тихонова

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

$\varepsilon \frac{dx_p}{dt} = F_p(x_1, x_2, \ldots, x_r, x_{r+1}, \ldots, x_N),\ p = 1, \ldots, r$ при всех значениях $x_{r+1}, x_{r+2}, \ldots, x_N$ («медленных переменных»)

г) начальные условия ${x_1}^0, {x_2}^0, \ldots, {x_r}^0$ попадают в область влияния устойчивой особой точки присоединенной системы

# Теорема Тихонова

Решение *полной* системы стремится к решению *вырожденной* системы при $\varepsilon \to 0$, если выполняются условия теоремы

Присоединенная система

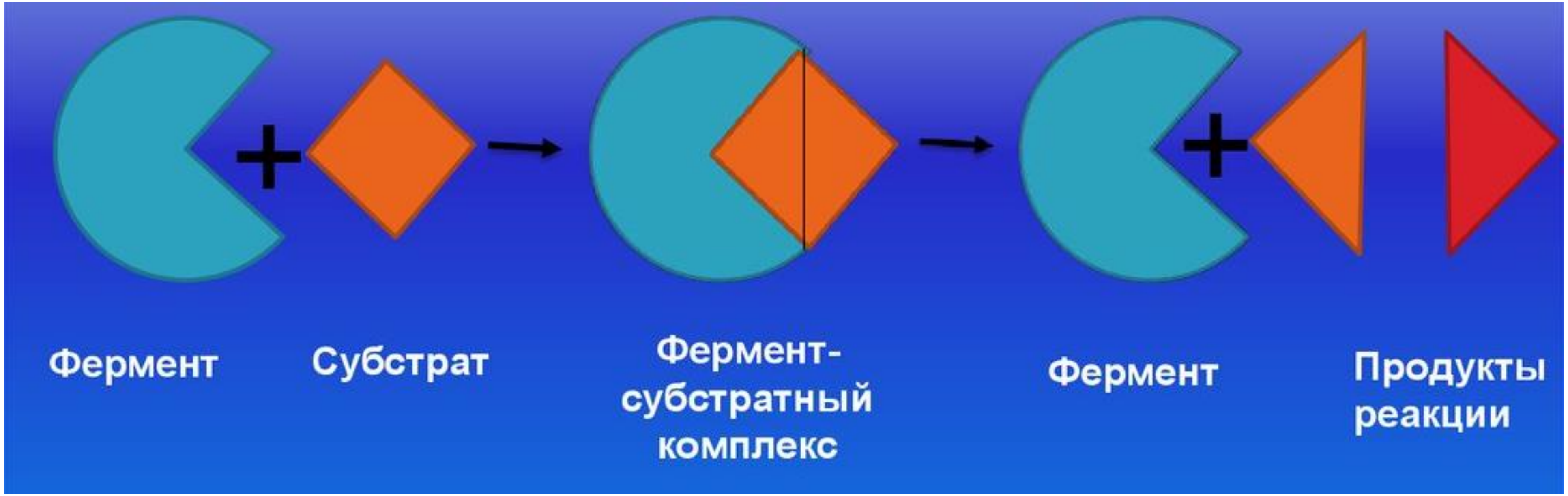
$$\varepsilon \frac{dx_p}{dt} = F_p(x_1, x_2, \dots, x_r, x_{r+1}, \dots, x_N), \quad p = 1, \dots, r$$

Вырожденная система

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

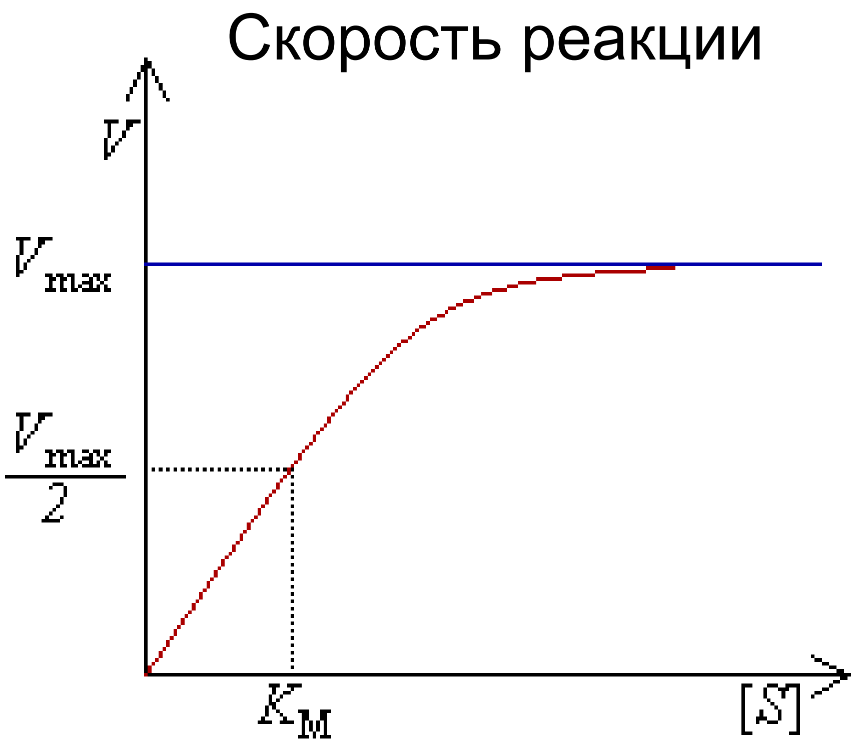
Пример 1

# Реакция с участием фермента



# Уравнение Михаэлиса-Ментен

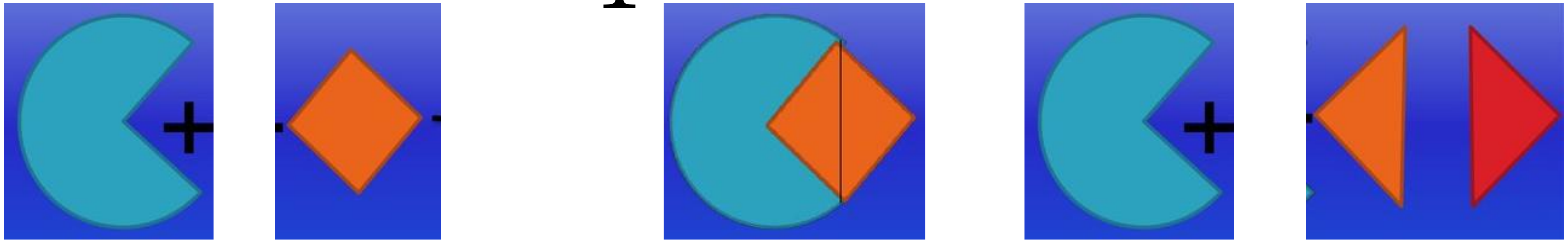
Maud Leonora Menten
(1879-1960)




Leonor Michaelis
(1846-1949)

# Фермент-субстратная реакция

$$E + S \underset{k_{-1}}{\overset{k_{+1}}{\rightleftarrows}} ES \xrightarrow{k_{+2}} E + P$$



Субстрат *S* образует с ферментом *E* фермент-субстратный комплекс *ES* (реакция обратимая); комплекс *ES* распадается на фермент *E* и продукт *P* (реакция необратимая).
$k_{+1},\ k_{-1},\ k_{+2}$ – константы скоростей реакций.

# Фермент-субстратная реакция

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

$$E + S \underset{k_{-1}}{\overset{k_{+1}}{\rightleftarrows}} ES \overset{k_{+2}}{\rightarrow} E + P$$

$s$ = [S] – концентрация субстрата,
$e$ = [E] – концентрация фермента,
$c$ = [ES] – концентрация фермент-субстратного комплекса,
$p$ = [P] – концентрация продукта.

# Фермент-субстратная реакция

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

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

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

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

$$e + s \underset{k_{-1}}{\overset{k_{+1}}{\rightleftarrows}} c \xrightarrow{k_{+2}} e + p$$

Общее количество фермента в свободном и связанном состоянии постоянно: $\frac{de}{dt} + \frac{dc}{dt} = 0$

$$e(t) + c(t) = e_0$$

Уравнение отделяется, т.к. $p$ не входит в другие уравнения

# Ферментсубстратная реакция

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

$$e + s \underset{k_{-1}}{\overset{k_{+1}}{\rightleftarrows}} c \xrightarrow{k_{+2}} e + p$$

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

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

$$e(t) + c(\mathrm{t}) = e_0$$

$$e(t) = e_0 - c(\mathrm{t})$$

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

$$p(t) = k_{+2} \int_0^t c(\tau) d\tau$$

# Фермент-субстратная реакция

$$\frac{ds}{dt} = -k_{+1}(e_0 - c)s + k_{-1}c$$
$$\frac{dc}{dt} = k_{+1}(e_0 - c)s - (k_{-1} + k_{+2})c$$

$s(0) = s_0$ начальные
$c(0) = 0$ условия

*s* – медленная переменная, *c* – быстрая переменная

Как показать?

# Замена переменных

$$x = \frac{s}{s_0},\ y = \frac{c}{e_0},\ \tau = k_{+1} e_0 t$$

$$K = \frac{k_{-1} + k_{+2}}{k_{+1} s_0},\ V = \frac{k_{+2}}{k_{+1} s_0}$$

безразмерные переменные и параметры

$$\varepsilon = \frac{e_0}{s_0}$$

малый параметр – соотношение концентраций фермента и субстрата

# Фермент-субстратная реакция в безразмерных переменных

изменение концентрации субстрата

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

$x$ – медленная переменная

изменение концентрации фермент-субстратного комплекса

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

$y$ – быстрая переменная

$$x(0) = 1, y(0) = 0$$

Полная система

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

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

Вырожденная система

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

$$G(x, y) = 0$$

# Вырожденная система

изменение концентрации субстрата

$$\frac{dx}{d\tau} = -x + (x + K - V)y \quad \} \sim 10^2 - 10^3 \text{ с}$$

изменение концентрации фермент-субстратного комплекса

$$x - (x + K)y = 0$$

$$y = \frac{x}{x + K}$$

$y$ – квазистационарная концентрация фермент-субстратного комплекса } $\sim 10^{-3} - 10^{-1}$ с

*$y$ зависит от медленной переменной $x$* } $\sim 10^2 - 10^3$ с

# Вырожденная система

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

$$y = \frac{x}{x + K}$$

$$\frac{dx_{\text{в}}}{d\tau} = -\frac{V \cdot x_{\text{в}}}{x_{\text{в}} + K}$$

$$y_{\text{в}} = \frac{x_{\text{в}}}{x_{\text{в}} + K}$$

# Вырожденная система

## В безразмерных переменных

$$\frac{dx_{\text{в}}}{d\tau} = -\frac{V \cdot x_{\text{в}}}{x_{\text{в}} + K}$$

$$y_{\text{в}} = \frac{x_{\text{в}}}{x_{\text{в}} + K}$$

## В исходных переменных

$$\frac{ds}{dt} = -\frac{V \cdot s}{s + K}$$

Скорость реакции
(скорость образования продукта)

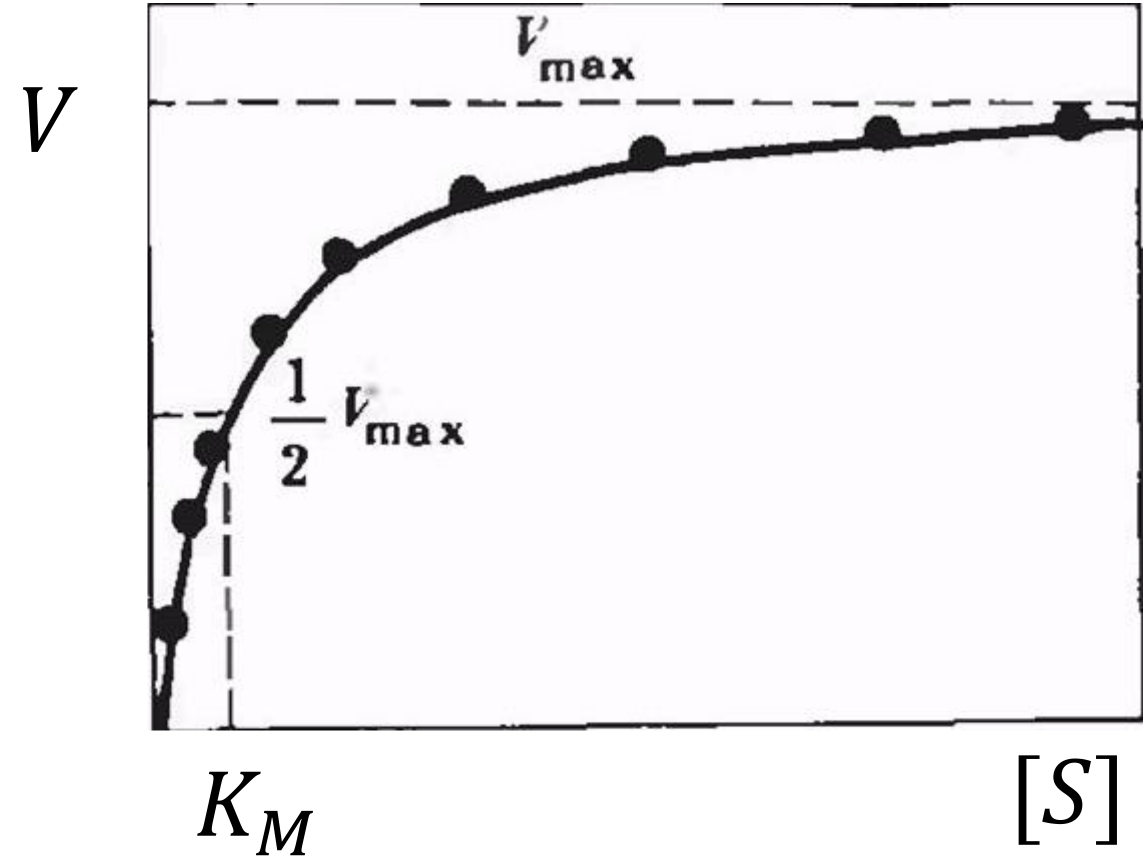
$$v = \frac{dp}{dt} = -\frac{ds}{dt} = \frac{V \cdot s}{s + K}$$

# Классическое уравнение Михаэлиса - Ментен для скорости изменения концентрации субстрата в ферментативной реакции:

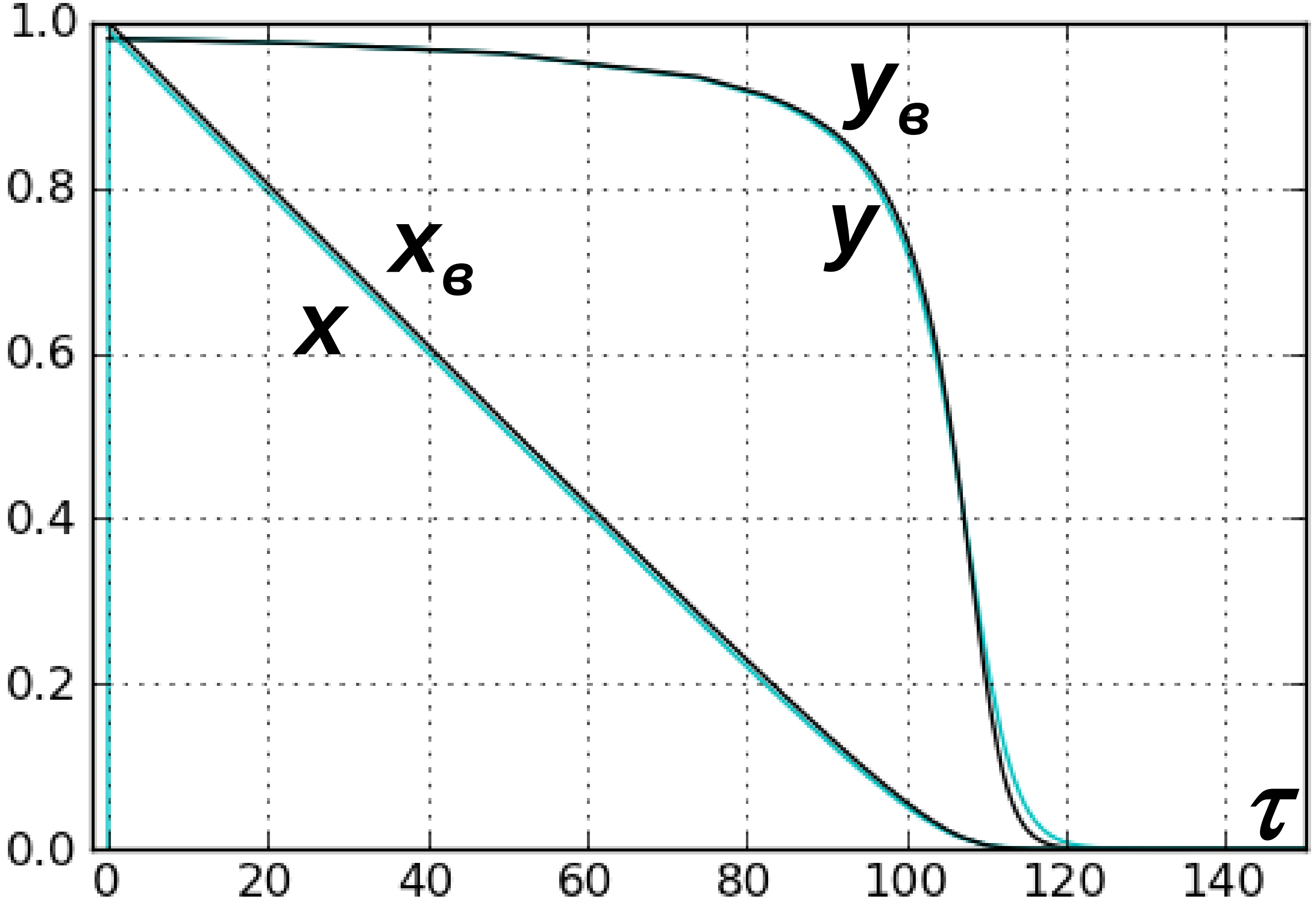
$$V = \frac{V_{max} \cdot [S]}{K_M + [S]}$$

$V_{\text{max}}$ – максимальная скорость реакции

$K_M$ – константа Михаэлиса



# Сравнение кинетических кривых полной и вырожденной систем




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

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

$$\frac{dx_{\text{в}}}{d\tau} = -\frac{V \cdot x_{\text{в}}}{x_{\text{в}} + K}$$

$$y_{\text{в}} = \frac{x_{\text{в}}}{x_{\text{в}} + K}$$

Различия между решениями – на временном интервале $\sim \varepsilon = 0.01$

Пример 2

# Конкуренция двух одинаковых видов, питающихся одним субстратом

Monod Jacques
(1910-1976)

# Ограничение скорости роста субстратом

## Формула Моно:

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

# 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

# Система в безразмерных переменных

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

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

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

*z* – в квази-стационарном состоянии, быстрая переменная

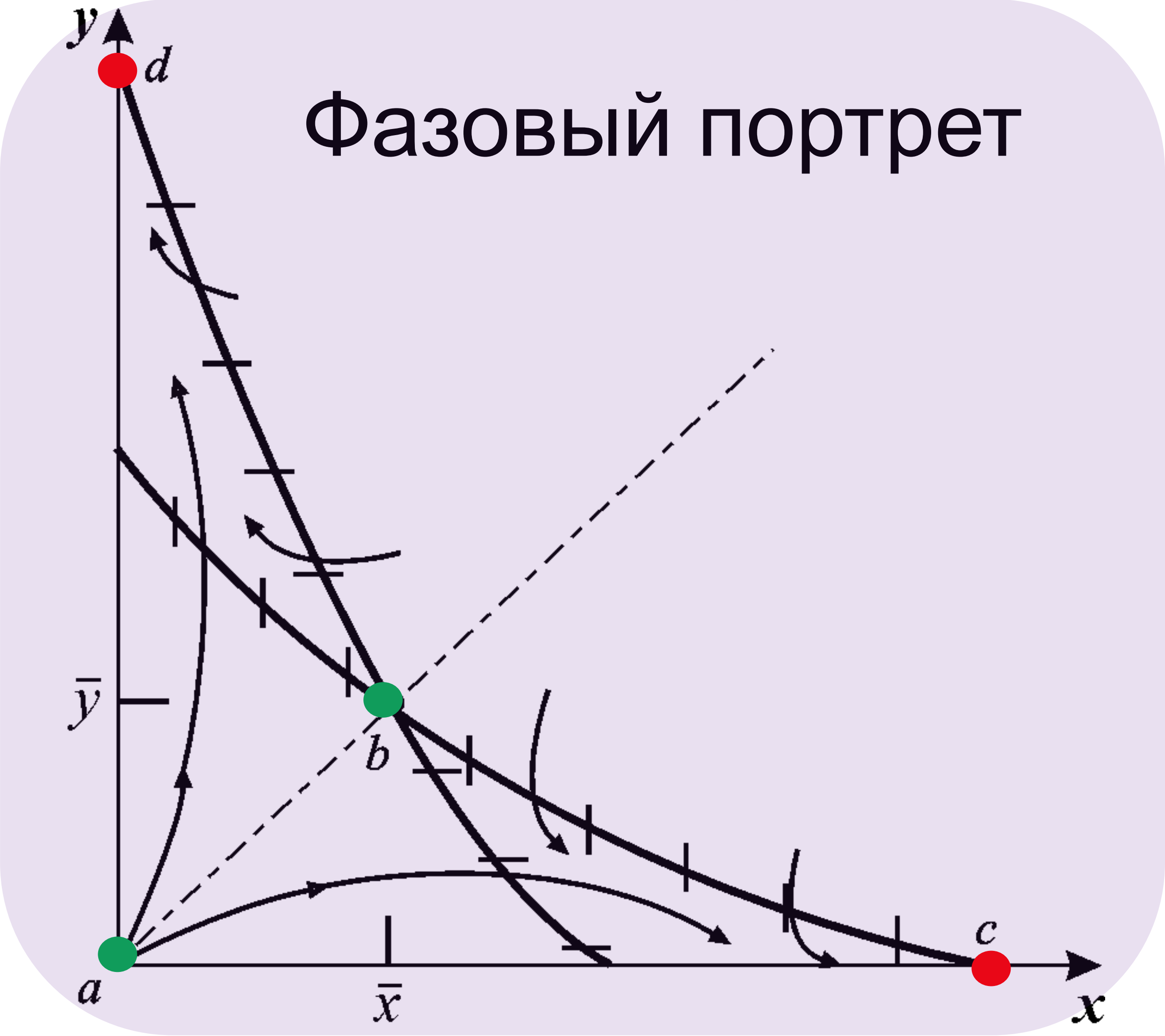
$$t' = \beta t; \quad x = \frac{\gamma X}{\beta}; \quad y = \frac{\gamma Y}{\beta};$$

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

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

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

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




$$\frac{dx}{dt} = \frac{x \cdot v_0}{x+y} - x - xy$$

$$\frac{dy}{dt} = \frac{y \cdot v_0}{x+y} - y - xy$$

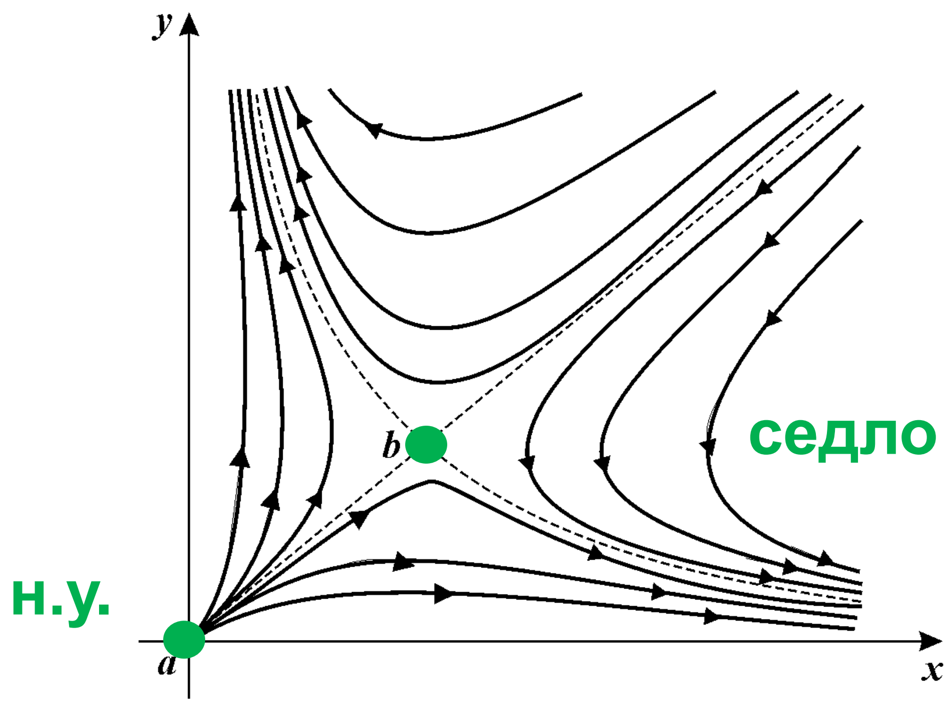
*a* – неустойчивый узел,

*b* – седло,

*c*, *d* –устойчивые узлы.

## Отбор одного из равноправных видов

$$\frac{dx}{dt} = \varepsilon\cdot x - \gamma\cdot xy$$
$$\frac{dy}{dt} = \varepsilon\cdot y - \gamma\cdot xy$$




## Конкуренция двух одинаковых видов, питающихся одним субстратом

$$\frac{dx}{dt} = \frac{x\cdot v_0}{x+y} - x - xy$$
$$\frac{dy}{dt} = \frac{y\cdot v_0}{x+y} - y - xy$$