



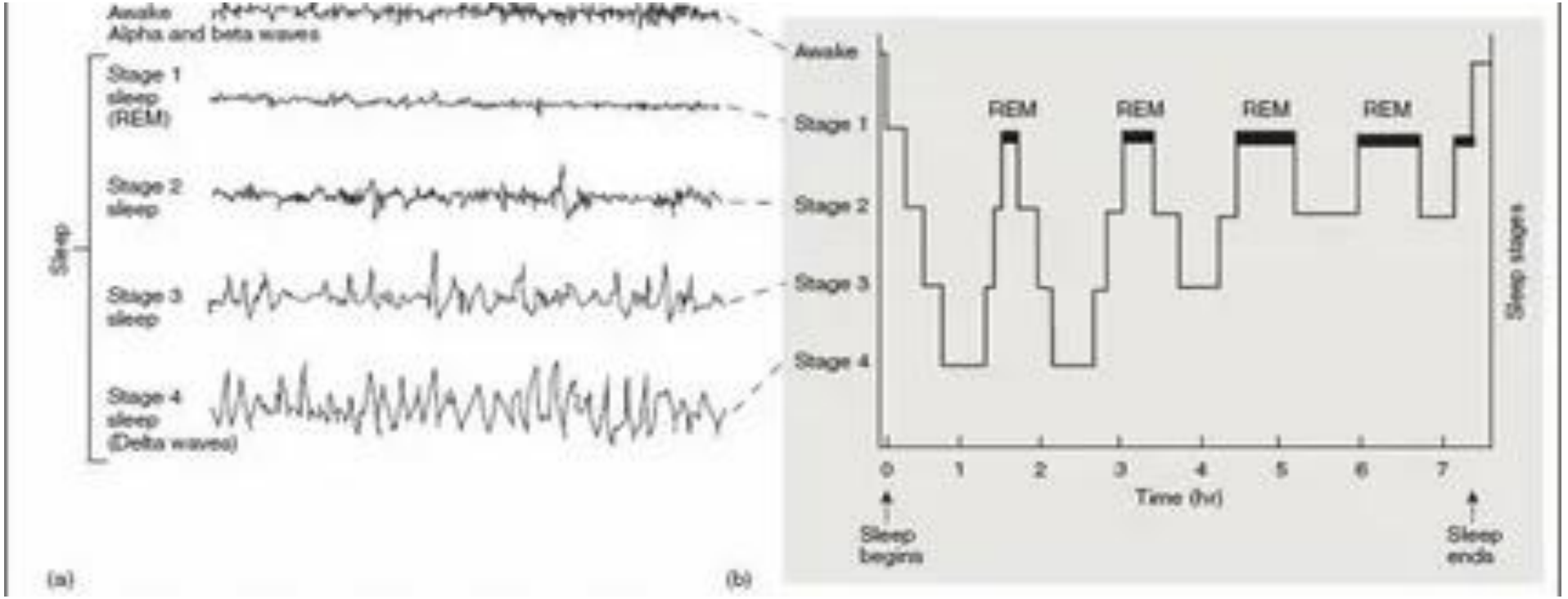
ИЕРАРХИЯ ВРЕМЕН В БИОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМАХ

Доц. Татьяна Юрьевна Плюснина

http://mathbio.ru

plusn@yandex.ru

Быстрый и медленный сон



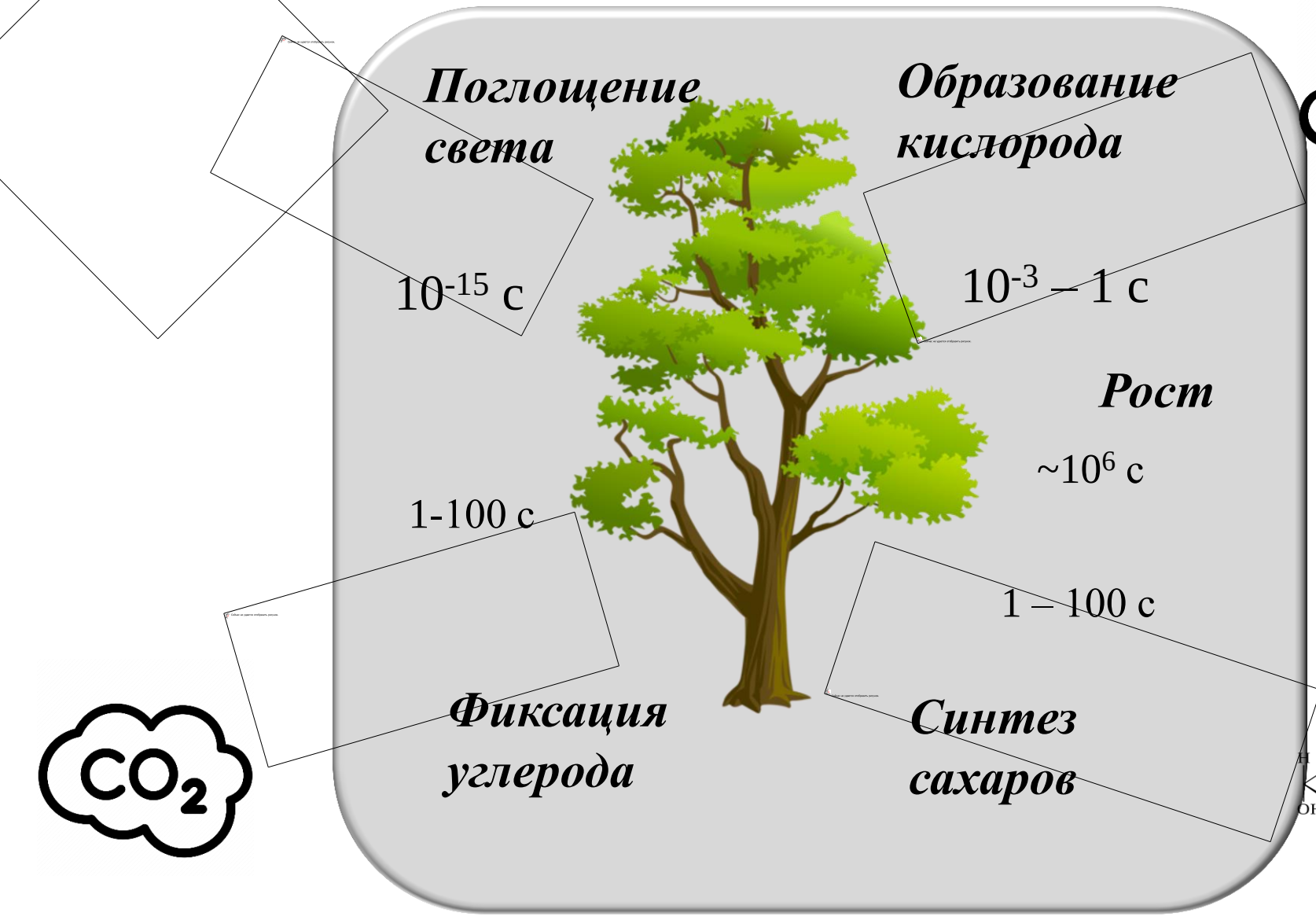
Быстрые и медленные процессы могут чередоваться

Быстрое и медленное усвоение углеводов



Быстрые и медленные процессы могут идти параллельно

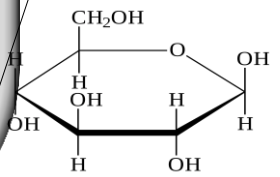
Иерархия времен в процессах фотосинтеза





Диапазон времен:
фемтосекунды – дни

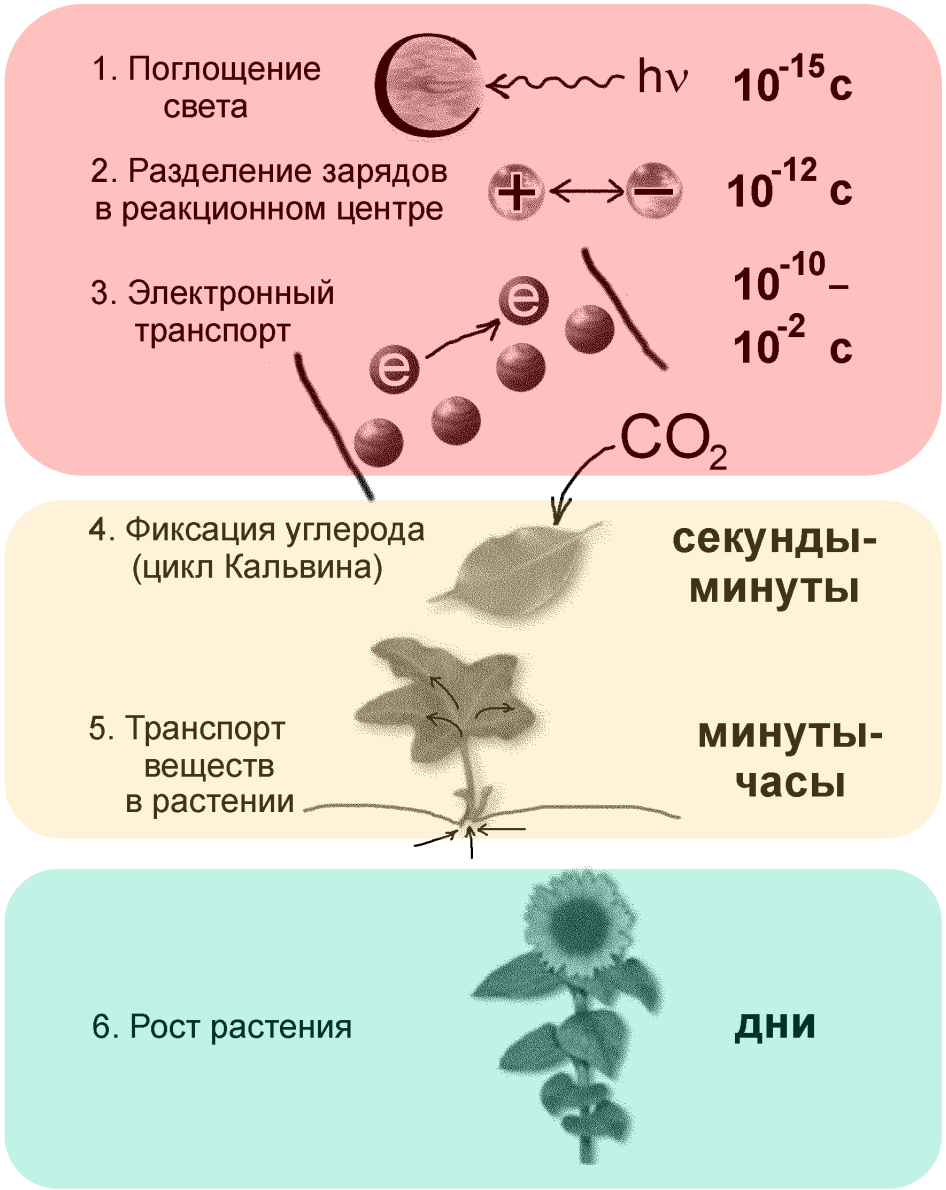
10^{-15} - 10^{6} с



Глюкоза

Иерархия фотосинтетических процессов

Характерное время



T_x

T_y

T_z

$$T_x \ll T_y \ll T_z$$

Иерархия времен

Быстрый процесс





x 1



Медленный процесс

Квазистационарное состояние







x 10000

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

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

- Как поступить с "медленной" переменной?

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

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^* ~ постоянная величина, параметр

Иерархия времен в модели

$$T_x \ll T_y$$

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

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

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

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

$z^* \sim$ 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

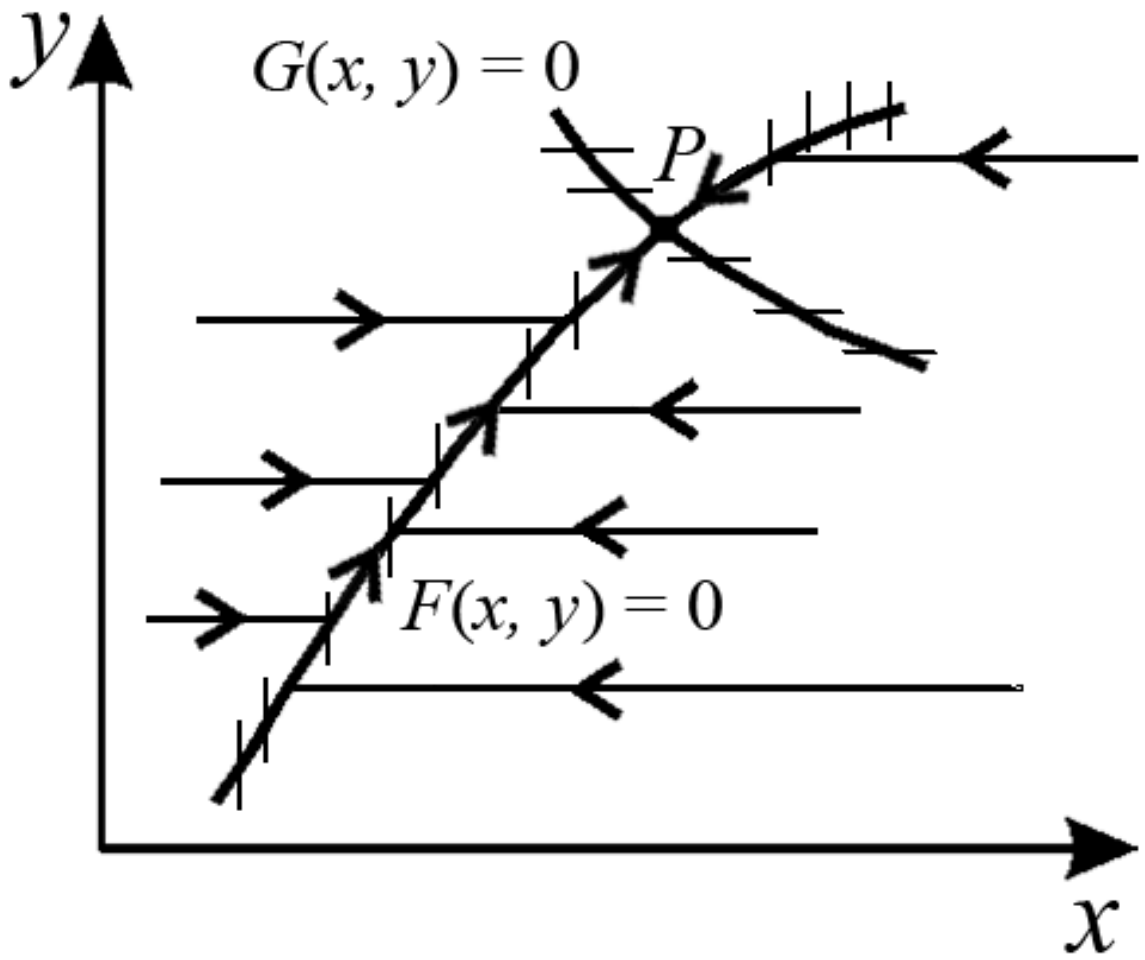
$$\varepsilon \frac{dx}{dt} = F(x, y)$$

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

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

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

Фазовый портрет

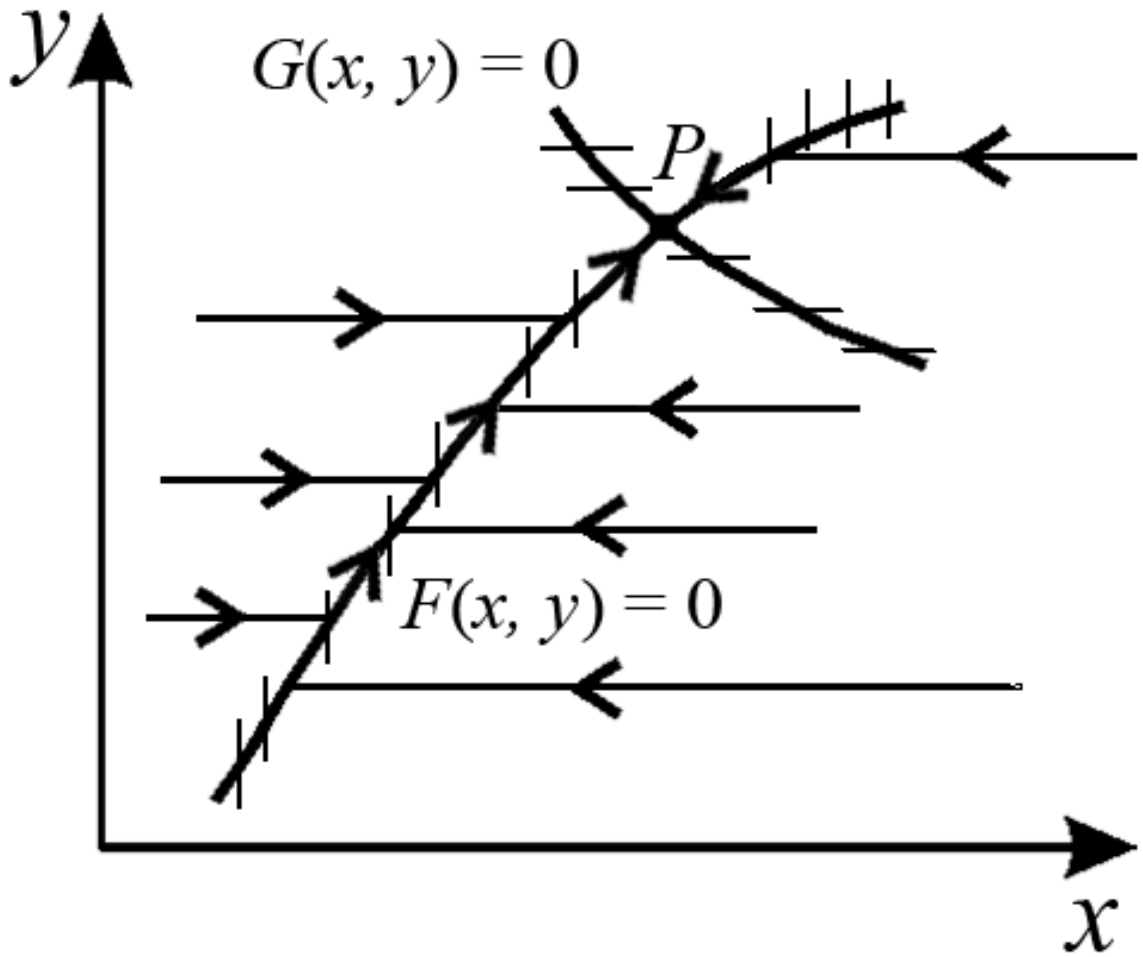


Полная система с малым параметром

Фазовые траектории в любой точке фазовой плоскости за исключением ε – 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

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

Вырожденная система

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

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

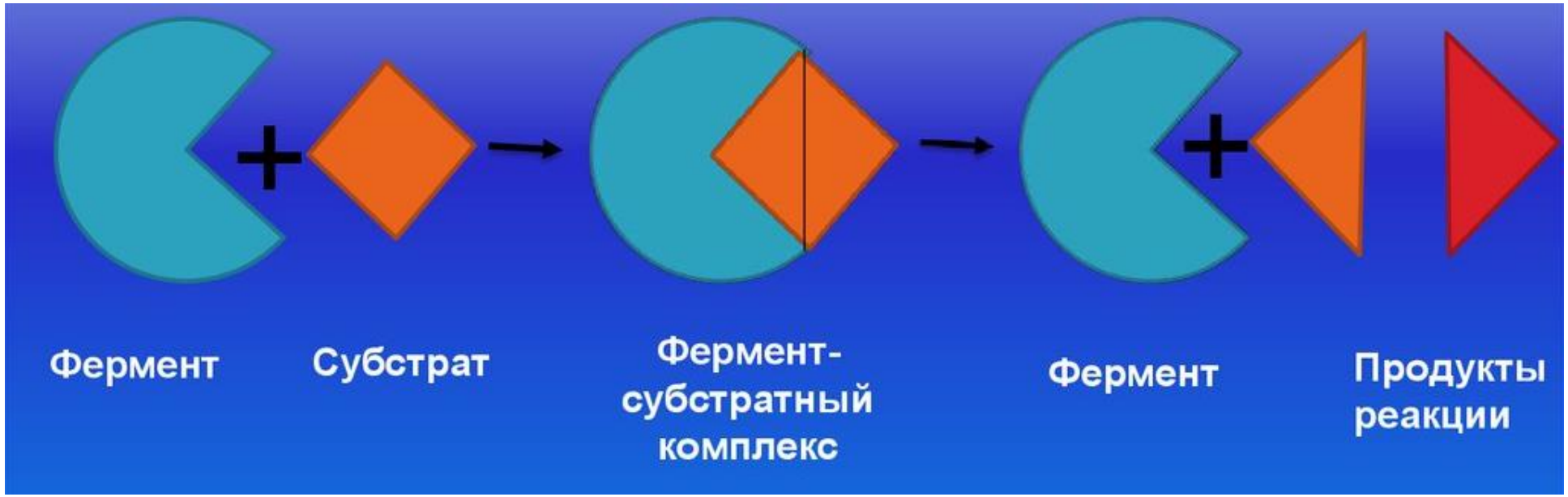
$$\varepsilon \frac{dx_p}{dt} = F_p(x_1, x_2, \ldots, x_r, x_{r+1}, \ldots, x_N), \quad p = 1, \ldots, r$$

Вырожденная система

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

Пример 1

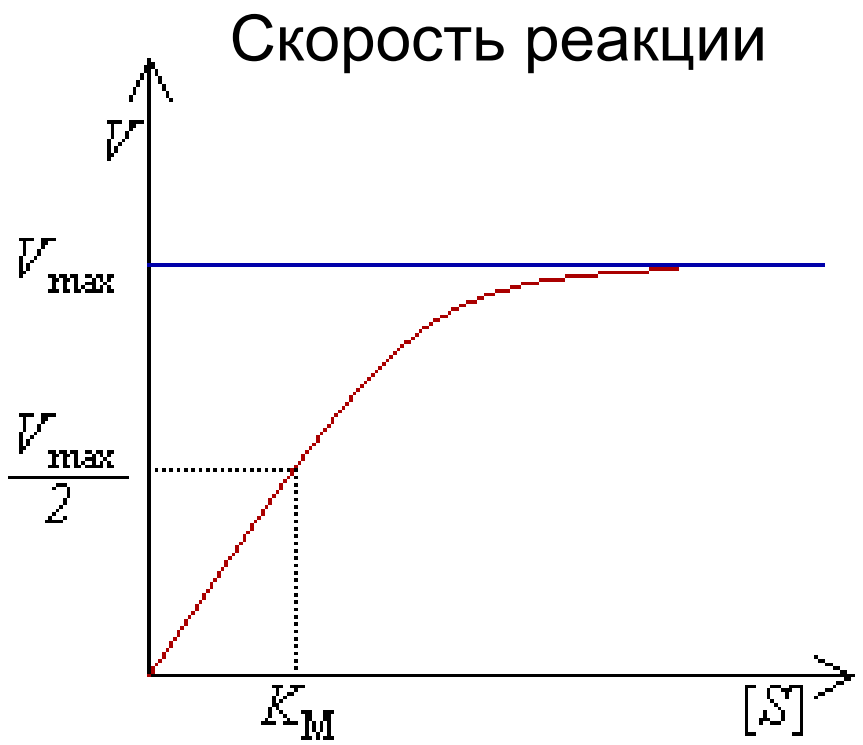
Реакция с участием фермента



Уравнение Михаэлиса-Ментен



Maud Leonora Menten
(1879-1960)

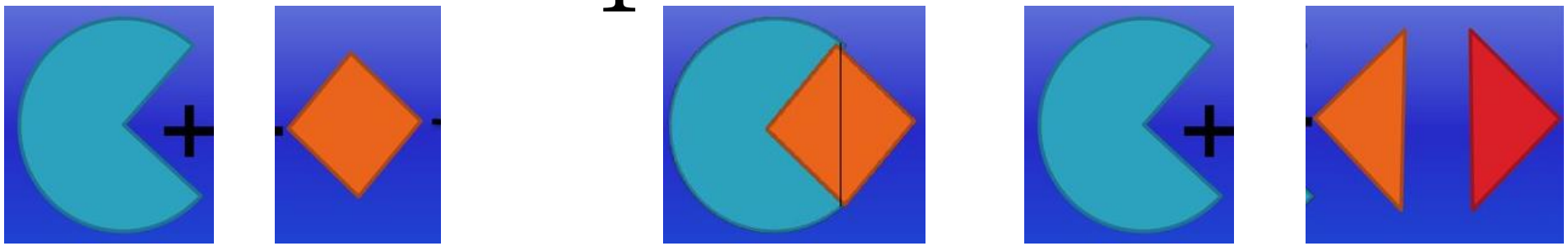




Leonor Michaelis
(1846-1949)

Фермент-субстратная реакция

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

Фермент-субстратная реакция

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

изменение концентрации фермент-субстратного комплекса

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

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

y – квазистационарная концентрация фермент-субстратного комплекса } ~10^{-3} - 10^{-1} с

y зависит от медленной переменной x } ~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)

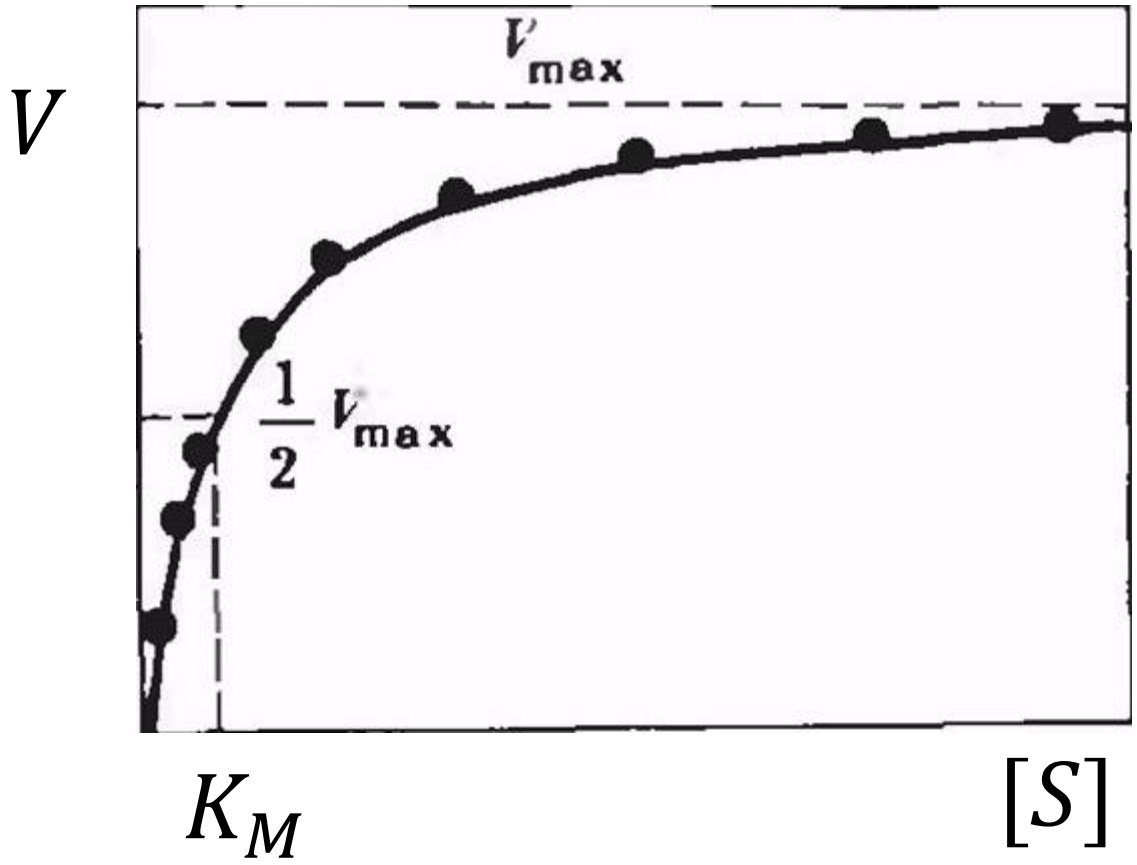
$$v = \frac{dp}{dt} = -\frac{ds}{dt} = \frac{V \cdot s}{s + K}$$

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

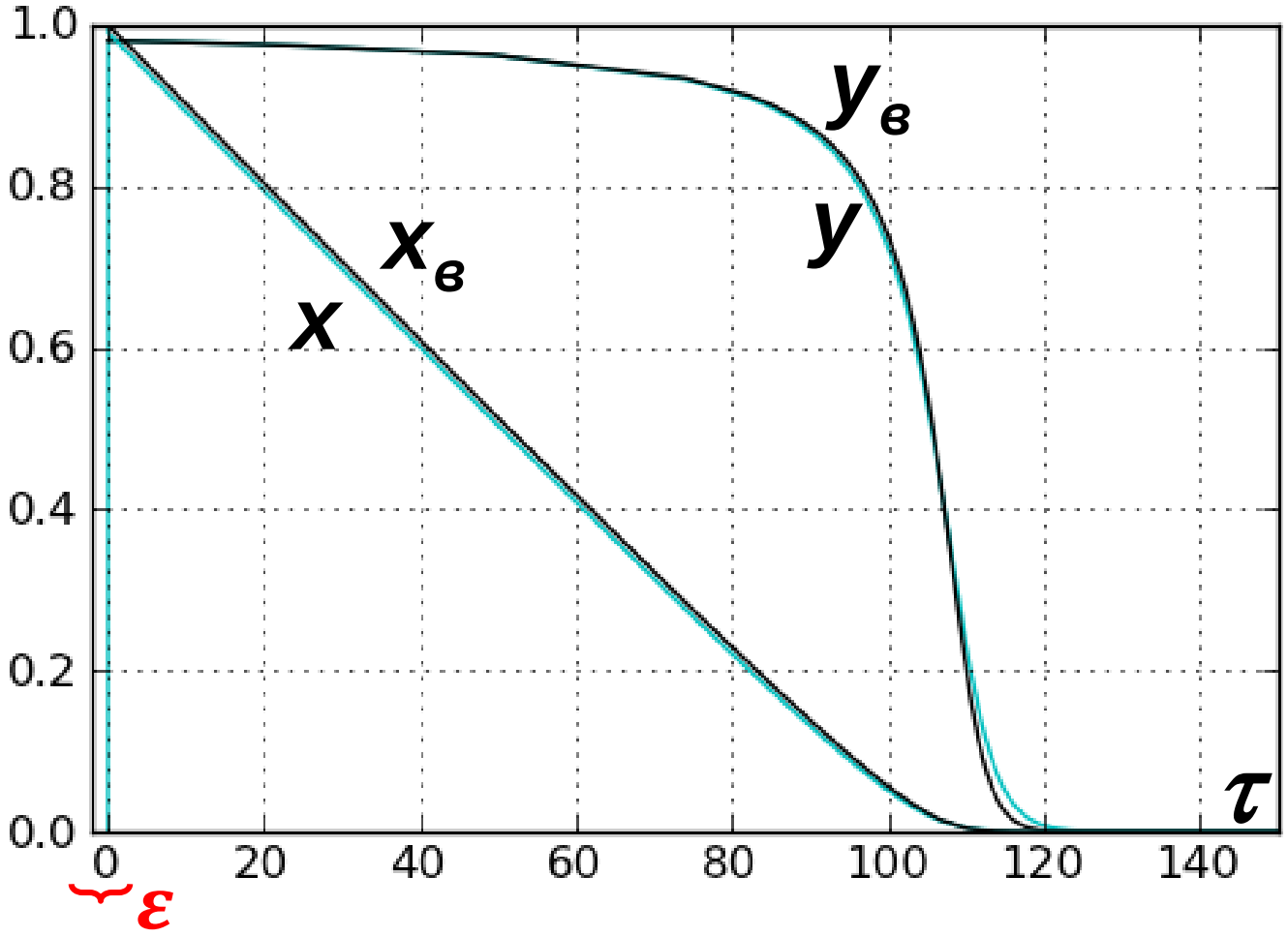
$$V = \frac{V_{max} \cdot [S]}{K_M + [S]}$$

V_{max} – максимальная скорость реакции

K_M – константа Михаэлиса



Сравнение кинетических кривых полной и вырожденной систем



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

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

$$\frac{dx_в}{d\tau} = -\frac{V \cdot x_в}{x_в + K}$$

$$y_в = \frac{x_в}{x_в + K}$$

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

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)

$$\frac{dX}{dt} = \frac{\mu_m S}{K_S + S} X - \beta X - \quad XY$$

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

$$\frac{dS}{dt} = -\frac{\mu_m S}{K_S + S} (X + Y) + V$$

Зависимость скорости роста от концентрации субстрата

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

?

$$\frac{dX}{dt} = \frac{\mu_m S}{K_S + S} X - \beta X - \quad XY$$

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

$$\frac{dS}{dt} = -\frac{\mu_m S}{K_S + S}(X + Y) + V$$

Безразмерные переменные

$$x = \frac{\gamma X}{\beta}, y = \frac{\gamma Y}{\beta}, \mathrm{z} = \frac{\gamma S}{\beta},$$

$$\tau = \beta t, v = \frac{\gamma V}{\beta^2}$$

Система в безразмерных переменных

$$\frac{dx}{d\tau} = \frac{\mu_m z}{K_S\gamma + \beta z}x - x - xy$$

$$\frac{dy}{d\tau} = \frac{\mu_m z}{K_S\gamma + \beta z}y - y - xy$$

$$\frac{dz}{d\tau} = -\frac{\mu_m z}{K_S\gamma + \beta z}(x + y) + v$$

$$-\frac{\mu_m z}{K_S\gamma + \beta z}(x + y) + v = 0$$

$$\frac{dx}{d\tau} = \frac{\mu_m z}{K_S\gamma + \beta z}x - x - xy$$

$$\frac{dy}{d\tau} = \frac{\mu_m z}{K_S\gamma + \beta z}y - y - xy$$

$$\frac{\mu_m z}{K_S\gamma + \beta z} = \frac{v}{x + y}$$

z – в квази-стационарном состоянии, быстрая переменная

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

$$\frac{dx}{dt} = \frac{vx}{x+y} - x - xy$$
$$\frac{dy}{dt} = \frac{vy}{x+y} - y - xy$$

Стационарные состояния:

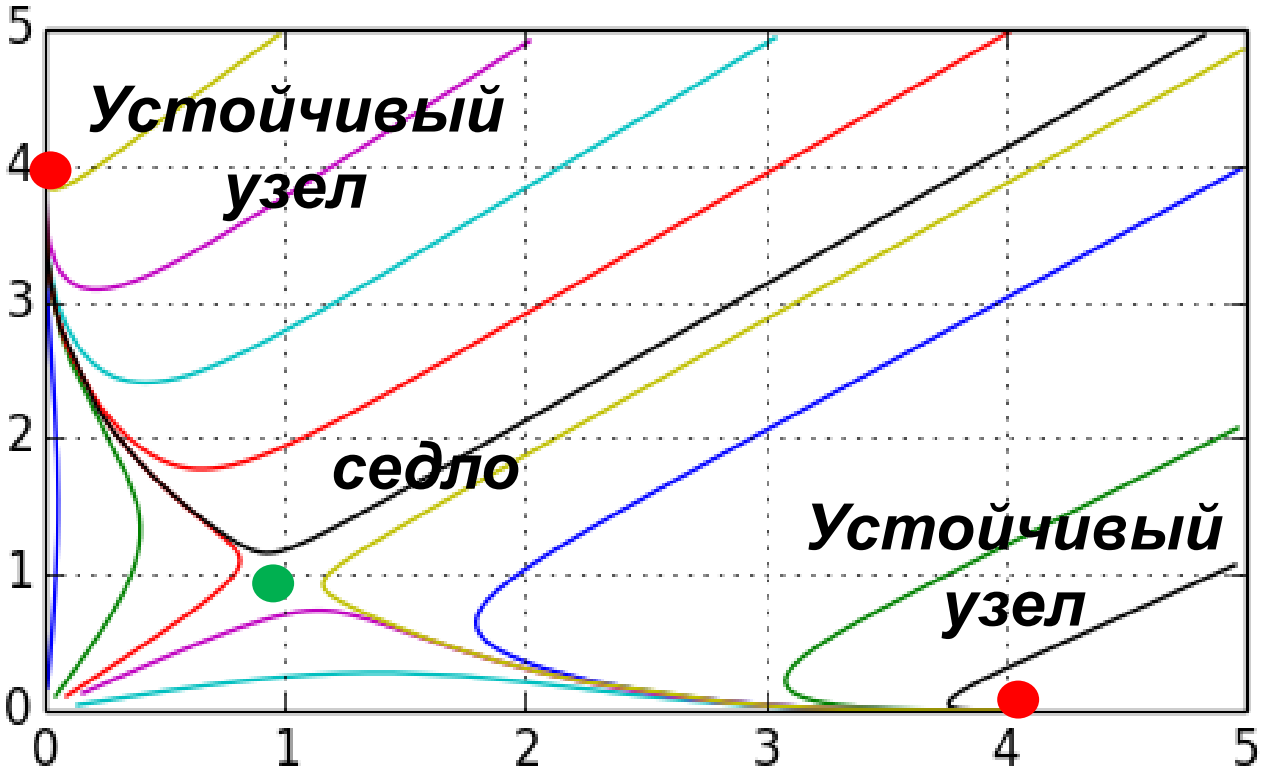
$\bar{x}_1 = 0,\ \bar{y}_1 = v$ - устойчивый узел

$\bar{x}_2 = v,\ \bar{y}_2 = 0$ - устойчивый узел

$\bar{x}_3 = \bar{y}_3 = \frac{v}{1+\sqrt{1+2v}}$ - седло

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

Фазовый портрет



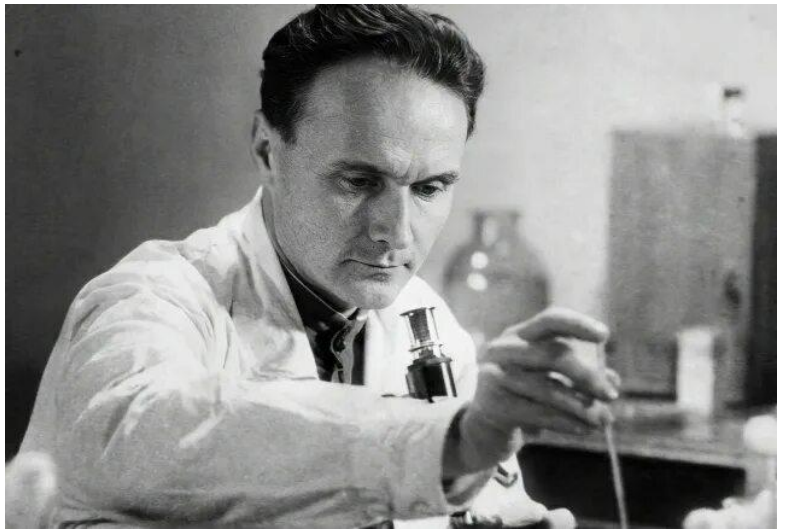
$$\frac{dx}{dt} = \frac{vx}{x+y} - x - xy$$

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

Закон Гаузе

(конкурентного исключения)

Два вида со сходными экологическими требованиями не могут длительное время занимать одну и ту же экологическую нишу



Георгий Францевич Гаузе (1910-1986)



Paramecium aurelia



Paramecium bursaria



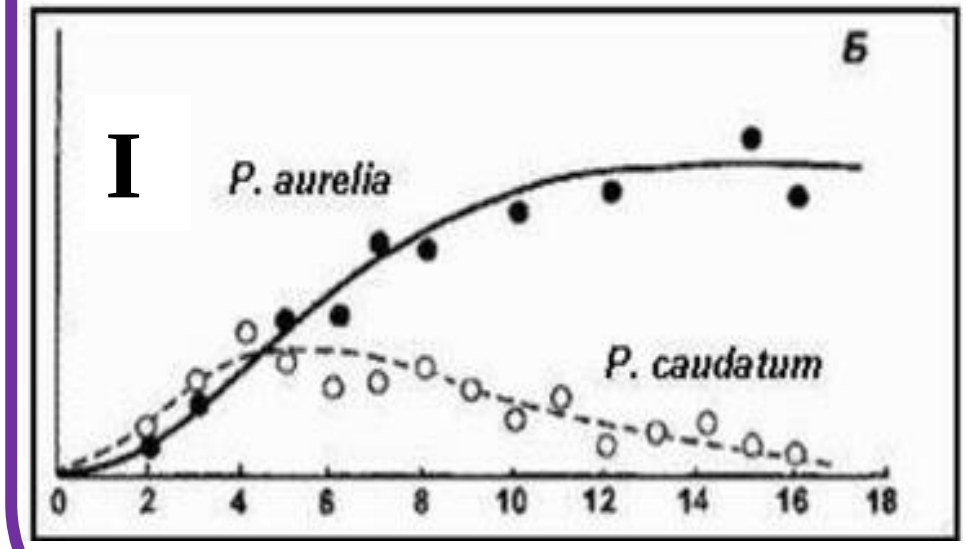
Paramecium caudatum

В борьбе за выживание возможен один из сценариев:

I. Вытеснение и гибель

Один вид (более приспособленный или быстрее размножающийся) полностью вытеснит другой, обрекая соперника на локальное вымирание.

Paramecium aurelia





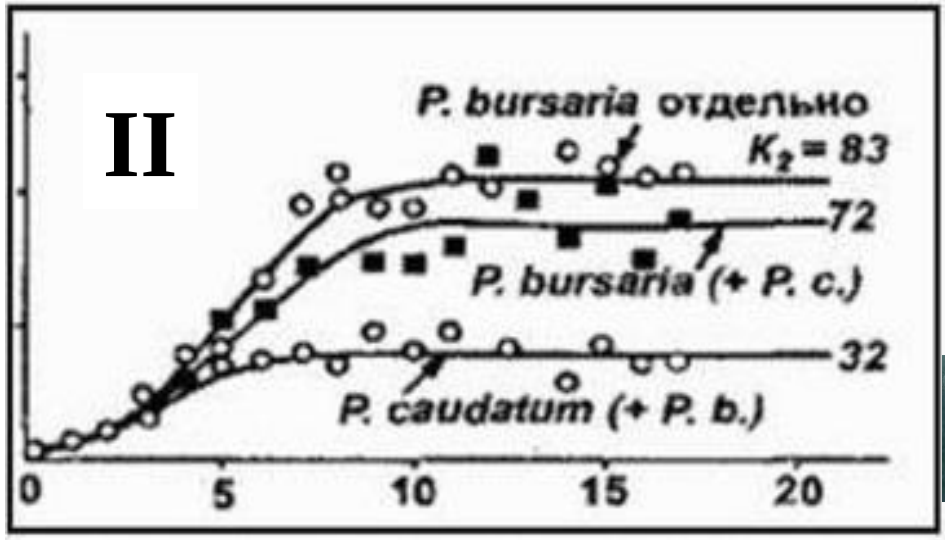


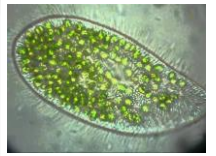
Paramecium caudatum

II. Экологическое разобщение (дифференциация ниш)

Чтобы выжить, один из видов вынужден изменить свое поведение, рацион или пространственное размещение, то есть «уйти» в другую экологическую нишу

Paramecium bursaria







Paramecium caudatum