Семинар 7

Иерархия времен в биологических системах. Быстрые и медленные переменные. Теорема Тихонова. Квазистационарные концентрации. Редукция систем с учетом иерархии времен. Уравнение Михаэлиса–Ментен.

Математически строгое обоснование редукции системы ОДУ в соответствии с иерархией времен впервые дано в работе А.Н. Тихонова (1952).

Рассмотрим простейший случай системы двух дифференциальных уравнений, в которой скорость изменения x (функция $\phi(x, y)$) значительно превосходит скорость изменения y (функция $G(x, y)$):

$$\begin{cases} \dfrac{dx}{dt} = \phi(x, y), \\ \dfrac{dy}{dt} = G(x, y). \end{cases} \tag{7.1}$$

Назовем x — ***быстрой переменной***, а y — ***медленной переменной***.

Представив функцию $\phi(x, y)$ как $A \cdot F(x, y)$, где $A >> 1$, а функция $F(x, y)$ имеет тот же порядок величины, что и функция $G(x, y)$, получим:

$$\begin{cases} \dfrac{dx}{dt} = A \cdot F(x, y), \\ \dfrac{dy}{dt} = G(x, y). \end{cases}$$

Разделим левую и правую часть уравнения на A и обозначим $\varepsilon = 1/A$:

$$\begin{cases} \varepsilon \dfrac{dx}{dt} = F(x, y), \\ \dfrac{dy}{dt} = G(x, y), \end{cases} \tag{7.2}$$

где $\varepsilon << 1$ — малый параметр. Фазовый портрет такой системы представлен на рис. 7.1.

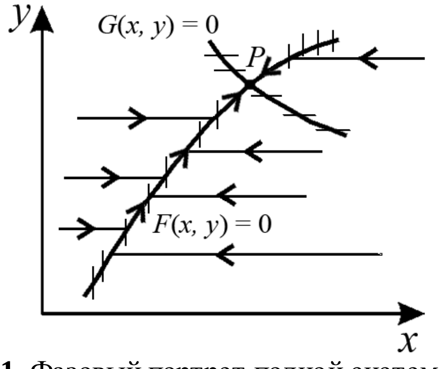

Рис. 7.1. Фазовый портрет полной системы (7.2).

Фазовые траектории (рис.7.1) в любой точке фазовой плоскости за исключением ε-окрестности кривой $F(x, y) = 0$ имеют наклон, определяемый уравнением:

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

то есть расположены почти горизонтально. Это области быстрых движений, при которых вдоль фазовой траектории переменная x быстро меняется, а переменная y остается постоянной.

Если выполняются условия теоремы Тихонова, тогда ε можно устремить к нулю и получить для «быстрой» переменной x вместо дифференциального уравнения — алгебраическое:

$$\begin{cases} F(x, y) = 0, \\ \dfrac{dy}{dt} = G(x, y). \end{cases} \tag{7.3}$$

В отличие от полной системы (7.2), система (7.3) называется ***вырожденной***.

ТЕОРЕМА ТИХОНОВА

Запишем систему N уравнений, часть из которых содержит малый параметр ε перед производной.

$$\varepsilon \frac{dx_p}{dt} = F_p(x_1, x_2, ..., x_r, x_{r+1}, ..., x_N), \quad p = 1, ..., r, \tag{7.4}$$

$$\frac{dx_q}{dt} = F_q(x_1, x_2, ..., x_r, x_{r+1}, ..., x_N), \ \ q = r+1, ..., N. \tag{7.5}$$

Назовем систему (7.4) ***присоединенной***, а систему (7.5) — ***вырожденной***.

Решение ***полной*** системы (7.4–7.5) стремится к решению ***вырожденной*** системы (7.5) при $\varepsilon \to 0$**,** если выполняются следующие условия:

а) решения полной и присоединенной систем единственны, а правые части непрерывны;

б) решение $\overline{x}_1 = \varphi_1(x_1, x_2, ..., x_N), ..., \overline{x}_r = \varphi_r(x_1, x_2, ..., x_N)$ представляет собой изолированный корень алгебраической системы $F_p(x_1, x_2, ..., x_r, x_{r+1}, ..., x_N) = 0$, $p = 1, ..., r$ (в ε-окрестности этого корня нет других корней);

в) решение $\overline{x}_1, \overline{x}_2, ..., \overline{x}_r$ — устойчивая изолированная особая точка присоединенной системы (7.4) при всех значениях $x_{r+1}, x_{r+2}, ..., x_N$;

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

ВЫВОД СИСТЕМЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫХ УРАВНЕНИЙ ПО КИНЕТИЧЕСКОЙ СХЕМЕ

Рассмотрим базовую модель ферментативной реакции, предложенной Михаэлисом и Ментен.

Схема реакции:

$$E + S \underset{k_{-1}}{\overset{k_{+1}}{\rightleftarrows}} ES \xrightarrow{k_{+2}} E + P. \tag{7.6}$$

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

По *закону действующих масс* скорость реакции пропорциональна произведению концентраций.

Обозначим концентрации реагентов малыми буквами:

s = [S] — концентрация субстрата,

e = [E] — концентрация фермента,

c = [ES] — концентрация фермент-субстратного комплекса,

p = [P] — концентрация продукта.

Изменение во времени концентрации каждого из реагентов описывается следующими уравнениями:

$$\begin{cases} \dfrac{ds}{dt} = -k_{+1} e \cdot s + k_{-1} c, \\ \dfrac{de}{dt} = -k_{+1} e \cdot s + k_{-1} c + k_{+2} c, \\ \dfrac{dc}{dt} = k_{+1} e \cdot s - k_{-1} c - k_{+2} c, \\ \dfrac{dp}{dt} = k_{+2} c. \end{cases} \quad \text{Начальные условия:} \begin{cases} s(0) = s_0, \\ e(0) = e_0, \\ c(0) = 0, \\ p(0) = 0. \end{cases} \tag{7.7}$$

Отметим, что s_0 — максимальная концентрация субстрата, e_0 — общая концентрация всех форм фермента. В начальный момент времени концентрации субстрата и фермента равны своим максимальным концентрациям.

Заметим, что первые три уравнения не зависят от концентрации продукта p, и если система трех первых уравнений решена, то концентрацию продукта можно рассчитать по формуле:

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

Сумма правых частей 2-го и 3-го уравнений дает ноль, откуда следует $\dfrac{de}{dt} + \dfrac{dc}{dt} = 0$ или $e(t) + c(t) = e_0$, тогда система уравнений (7.7) приводится к следующему виду:

$$\begin{cases} \dfrac{ds}{dt} = -k_{+1}(e_0 - c)s + k_{-1} c, \\ \dfrac{dc}{dt} = k_{+1}(e_0 - c)s - (k_{-1} + k_{+2})c, \\ s(0) = s_0, \\ c(0) = 0. \end{cases} \tag{7.8}$$

Исследуем систему (7.8), рассматривая случаи, когда общая концентрация субстрата s_0 больше общей концентрации всех форм фермента e_0 а) в 10 раз, б) в 100 раз, а константы скоростей элементарных стадий k_i равны между собой.

Задание 7.1.

Постройте кинетические кривые для концентрации субстрата $s(t)$ и фермент-субстратного комплекса $c(t)$ при заданных значениях параметров, сверьте свои результаты с приведенными ниже графиками на рис. 7.2.

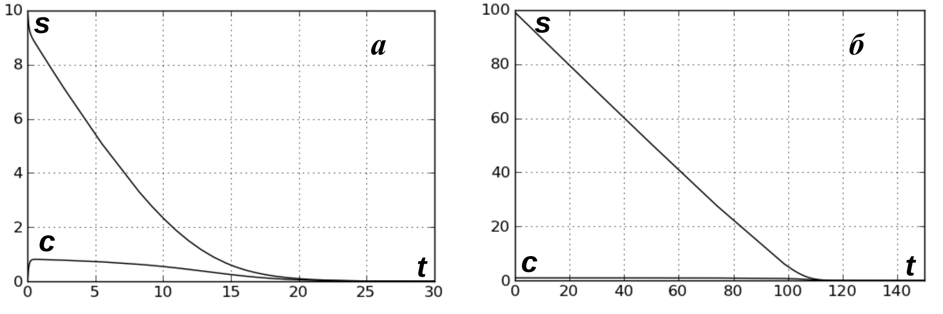

Рис. 7.2. Кинетические кривые для системы (7.8).
Значения констант: $k_{+1} = 1, k_{-1} = 1, k_{+2} = 1, e_0 = 1$.

а) Начальные значения концентраций: $\mathbf{s(0) = 10}$, $c(0) = 0$.

б) Начальные значения концентраций: $\mathbf{s(0) = 100}$, $c(0) = 0$.

Динамика изменения фермент-субстратного комплекса c по отношению к динамике изменения субстрата s выглядит почти стационарной — квазистационарной.

ОБЕЗРАЗМЕРИВАНИЕ СИСТЕМЫ И ВЫДЕЛЕНИЕ МАЛОГО ПАРАМЕТРА

Введем новые переменные

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

и проведем замену переменных в исходной системе (7.8), выражая старые переменные через новые:

$$\begin{cases} k_{+1}e_0 s_0 \dfrac{dx}{d\tau} = -k_{+1}e_0 s_0 x + k_{+1}e_0 y s_0 x + k_{-1}e_0 y, \\ k_{+1}e_0 e_0 \dfrac{dy}{d\tau} = k_{+1}e_0 s_0 x - k_{+1}e_0 y s_0 x - (k_{-1} + k_{+2})e_0 y, \\ \qquad x(0) = 1, \\ \qquad y(0) = 0. \end{cases}$$

Поделим правые и левые части обоих уравнений на $k_{+1}e_0 s_0$:

$$\begin{cases} \dfrac{dx}{d\tau} = -x + xy + \dfrac{k_{-1}}{k_{+1}s_0} y, \\ \dfrac{e_0}{s_0}\dfrac{dy}{d\tau} = x - xy + \dfrac{(k_{-1} + k_{+2})}{k_{+1}s_0} y, \\ x(0) = 1, \\ y(0) = 0. \end{cases}$$

Преобразуем первое уравнение, добавляя и вычитая $\dfrac{k_{+2}}{k_{+1}s_0} y$:

$$\begin{cases} \dfrac{dx}{d\tau} = -x + xy + \dfrac{(k_{-1} + k_{+2})}{k_{+1}s_0} y - \dfrac{k_{+2}}{k_{+1}s_0} y, \\ \dfrac{e_0}{s_0} \dfrac{dy}{d\tau} = x - xy + \dfrac{(k_{-1} + k_{+2})}{k_{+1}s_0} y, \\ x(0) = 1, \\ y(0) = 0. \end{cases}$$

Обозначая $\dfrac{k_{-1} + k_{+2}}{k_{+1}s_0} = K$, $\dfrac{k_{+2}}{k_{+1}s_0} = V$, $\dfrac{e_0}{s_0} = \varepsilon$, получим:

$$\begin{cases} \dfrac{dx}{d\tau} = -x + (x + K - V)y = F(x, y), \\ \varepsilon \dfrac{dy}{d\tau} = x - (x + K)y = G(x, y), \\ x(0) = 1, \\ y(0) = 0. \end{cases} \tag{7.9}$$

$x(\tau)$ — безразмерная концентрация субстрата (***медленная переменная***).

$y(\tau)$ — безразмерная концентрация фермент-субстратного комплекса (***быстрая переменная***).

Параметр ε отражает, во сколько раз общая концентрация субстрата s_0 превышает общую концентрацию фермента e_0.

Для рассматриваемых случаев, когда общая концентрация субстрата s_0 больше общей концентрации фермента e_0 а) в 10 раз, б) в 100 раз, величина малого параметра ε равна, соответственно: а) $\varepsilon = 0.1$, б) $\varepsilon = 0.01$.

Задание 7.2.

7.2.1. Постройте кинетические кривые для безразмерных концентраций субстрата $x(t)$ и фермент-субстратного комплекса

$y(t)$ системы (7.9) при заданных значениях параметров, сверьте свои результаты с приведенными на рис. 7.3 графиками.

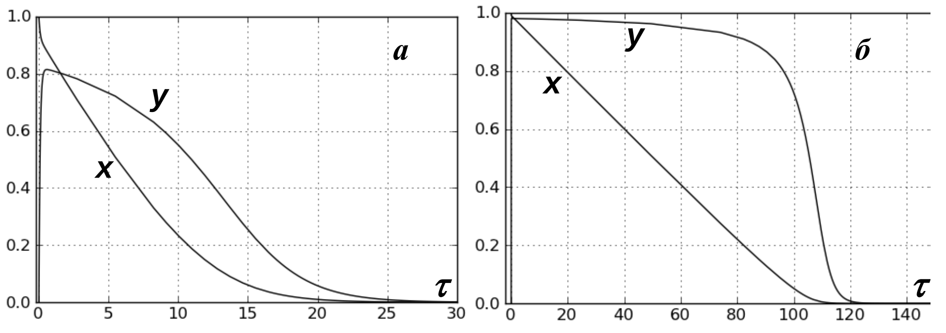

Рис. 7.3. Кинетические кривые безразмерной системы (7.9). Начальные значения концентраций: $x(0) = 1$, $y(0) = 0$.

а) Значения констант:
$K = 0.2$, $V = 0.1$, $\boldsymbol{\varepsilon = 0.1}$.

б) Значения констант:
$K = 0.02$, $V = 0.01$, $\boldsymbol{\varepsilon = 0.01}$.

В отличие от размерных переменных s и c безразмерные переменные x и y изменяются в одном масштабе — от 0 до1.

На рисунке 7.3 видно, что чем меньше ε (то есть чем больше разница между концентрациями субстрата и фермента), тем больше разница в скоростях изменения субстрата и фермент-субстратного комплекса.

В начальные моменты времени концентрация фермент-субстратного комплекса очень быстро достигает своего максимального значения, то есть весь фермент оказывается связанным с субстратом.

Далее концентрация субстрата равномерно уменьшается, субстрат постепенно переходит в продукт.

Концентрация фермент-субстратного комплекса при этом в течение некоторого времени меняется очень мало, поскольку освободившийся фермент из-за большой концентрации субстрата очень быстро становится вновь связанным.

Можно сказать, что фермент-субстратный комплекс находится в квазистационарном состоянии.

Обратим внимание, что иерархия времен в такой системе определяется не кинетическими константами, а разницей в концентрациях субстрата и фермента.

7.2.2. Постройте фазовые портреты для безразмерных концентраций субстрата $x(t)$ и фермент-субстратного комплекса $y(t)$ системы (7.9) при заданных значениях параметров, сверьте свои результаты с приведенными на рис. 7.4 графиками.

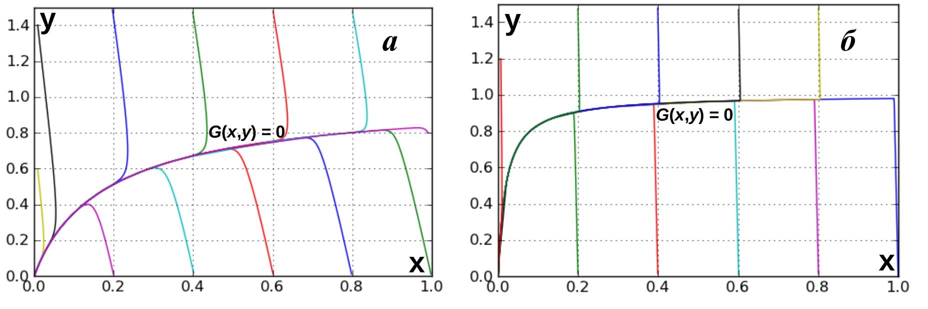

Рис. 7.4. Фазовые портреты безразмерной системы (7.9).

а) Значения констант:
$K = 0.2$, $V = 0.1$, $\boldsymbol{\varepsilon = 0.1}$.

б) Значения констант:
$K = 0.02$, $V = 0.01$, $\boldsymbol{\varepsilon = 0.01}$.

Фазовые траектории в каждой точке фазовой плоскости, за исключением ε-окрестности кривой $G(x, y) = 0$, расположены почти вертикально. При движении изображающей точки вдоль таких вертикалей переменная y меняется быстро (***быстрая переменная***), а переменная x остается почти постоянной (***медленная переменная***). Быстро достигнув ε-окрестности кривой $G(x, y) = 0$, изображающая точка начинает медленно двигаться по этой кривой к стационарной точке (0,0).

Общее время достижения стационарного состояния определяется лишь характером движения вдоль кривой $G(x, y) = 0$, то есть зависит лишь от начальных значений медленной переменной x и не зависит от начальных значений быстрой переменной y.

Проверим выполнимость условий теоремы Тихонова.

а) Легко видеть, что правые части системы (7.9) являются непрерывными функциями, удовлетворяющими условиям задачи Коши, следовательно, решение при заданных начальных условиях единственно.

б) Для присоединенной системы $\varepsilon\frac{dy}{dt} = x-(x+K)y$ рассмотрим алгебраическое уравнение: $\bar{x}-(\bar{x}+K)\bar{y}=0$. Его решением является функция $\bar{y}=\dfrac{\bar{x}}{\bar{x}+K}$.

Решение изолировано (других решений в ε-окрестности нет).

в) Определим устойчивость решения присоединенной системы. Вычисляем производную правой части, смотрим знак производной.

$$\frac{d(x-(x+K)y)}{dt} = -(x+K).$$

Величина стационарного состояния всегда отрицательна,

$$-(\bar{x}+K)<0 \text{ для } \bar{x}\geq 0 \text{ и } K>0,$$

по критерию Ляпунова состояние будет устойчивым.

г) Всегда можно выбрать начальные условия, которые попадут в область влияния устойчивой особой точки.

Таким образом, условия теоремы Тихонова выполнены, и мы можем заменить в системе (7.9) дифференциальное уравнение для быстрой переменной y алгебраическим выражением, получив ***вырожденную*** систему.

Вырожденная система примет вид:

$$\begin{cases} \dfrac{dx_в}{d\tau} = -x_в + (x_в + K - V)y_в, \\ y_в = \dfrac{x_в}{x_в + K}, \\ x_в(0) = 1. \end{cases}$$

Подставляем выражение для $y_в$ в дифференциальное уравнение и получаем:

$$\begin{cases} \dfrac{dx_в}{d\tau} = -\dfrac{V \cdot x_в}{K + x_в}, \\ y_в = \dfrac{x_в}{x_в + K}, \\ x_в(0) = 1. \end{cases} \tag{7.10}$$

Первое уравнение системы (7.10) не зависит от $y_в$ и в размерном виде представляет собой классическую формулу Михаэлиса–Ментен для скорости изменения концентрации субстрата в ферментативной реакции:

$$v = \frac{ds}{dt} = -\frac{V_m \cdot s}{K_m + s}. \tag{7.11}$$

Таким образом, мы провели редукцию системы двух дифференциальных уравнений (7.9) и получили систему из одного независимого дифференциального уравнения и одного алгебраического уравнения (7.10).

Сравним кинетику переменных в полной и вырожденной системах, которые имеют следующий вид:

Полная система (7.9):

$$\begin{cases} \dfrac{dx}{d\tau} = -x + (x + K - V)y, \\ \varepsilon \dfrac{dy}{d\tau} = x - (x + K)y, \\ x(0) = 1, \\ y(0) = 0. \end{cases}$$

Вырожденная система (7.10):

$$\begin{cases} \dfrac{dx_в}{d\tau} = -\dfrac{V \cdot x_в}{x_в + K}, \\ y_в = \dfrac{x_в}{x_в + K}, \\ x_в(0) = 1. \end{cases}$$

ЗАДАНИЕ 7.3.

Постройте в одних координатах кинетические кривые для полной и вырожденной систем для случаев $\varepsilon = 0.1$ и $\varepsilon = 0.01$, сверьте свои результаты с приведенными на рис. 7.5 графиками.

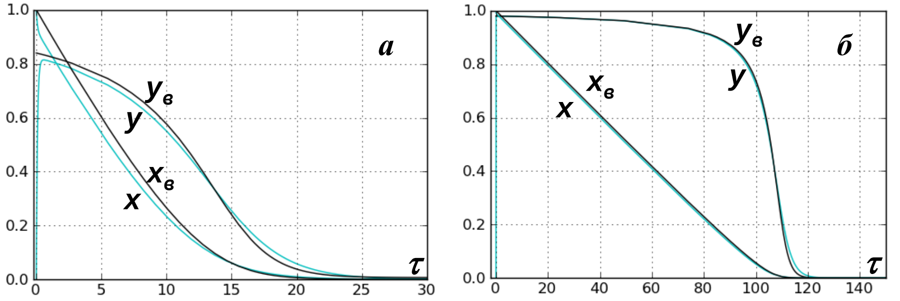

Рис. 7.5. Сравнение кинетических кривых полной системы (7.9) (светлые кривые) и вырожденной системы (7.10) (темные кривые).
Начальные значения концентраций:
$x(0) = 1$, $y(0) = 0$, $x_в(0) = 1$.

а) Значения констант:
$K = 0.2$, $V = 0.1$, $\boldsymbol{\varepsilon} = \mathbf{0.1}$.

б) Значения констант:
$K = 0.02$, $V = 0.01$, $\boldsymbol{\varepsilon} = \mathbf{0.01}$.

Сравнивая поведение переменных y и $y_в$, можно видеть, что в начальный момент времени (ε-интервал) происходит быстрое и значительное увеличение переменной y (выход на кривую квазистационарных состояний). Для $y_в$ такой подъем отсутствует. Начальное состояние для $y_в$ полностью определяется начальным состоянием $x_в$. Далее (после ε-интервала) поведение переменных y и $y_в$ почти совпадет, аналогично для x и $x_в$. Чем меньше ε, тем в большей степени кривые полной и вырожденной систем близки друг к другу. Число начальных условий вырожденной системы (7.10) меньше, чем полной (7.9): начальные значения быстрой переменной y не используются в вырожденной системе.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Для каких систем применяется теорема Тихонова?
2. Какая система уравнений называется присоединенной?
3. Какая система называется вырожденной?
4. Как по фазовому портрету определить, что в модели есть малый параметр?
5. В чем отличие кинетических кривых полной и вырожденных систем, для быстрой и медленной переменных? Как эти отличия зависят от степени малости параметра при производной? Ответ дайте на основе анализа рис. 7.5.
6. В результате каких свойств биологических систем может возникать малый параметр при производной в системе ОДУ в соответствующих моделях систем?

ЗАДАЧИ К СЕМИНАРУ 7

7.1. Ферментативная реакция, в которой два субстрата, A и B, конкурируют за связывание с одним ферментом E, выглядит следующим образом:

$$A + E \underset{k_{-1}}{\overset{k_{+1}}{\rightleftarrows}} EA \xrightarrow{k_{+2}} P_A + E,$$

$$B + E \underset{k3}{\overset{k_{+3}}{\rightleftarrows}} EB \xrightarrow{k_{+4}} P_B + E.$$

Соответствующая безразмерная система уравнений с учетом закона сохранения имеет вид:

$$\begin{cases} \dfrac{dx}{d\tau} = -x + xy + (K_A - V_A)y + xw, \\ \varepsilon\dfrac{dy}{d\tau} = x - xy - K_A y - xw, \\ \dfrac{dz}{d\tau} = \gamma(-z + zy + zw + (K_B - V_B)w), \\ \varepsilon\dfrac{dw}{d\tau} = \beta\gamma(z - zy - zw - K_B w), \\ x(0) = 1, \quad y(0) = 0, \quad z(0) = 1, \quad w(0) = 0, \end{cases}$$

здесь x и z — соответственно безразмерные концентрации субстратов A и B, а y и w — безразмерные концентрации фермент-субстратных комплексов EA и EB. Параметры безразмерной модели представляют собой сочетания кинетических констант элементарных реакций на схеме. ε — малый параметр, отражающий порядок отношения концентрации фермента к концентрации субстрата A.

Определите, какие переменные являются медленными, а какие быстрыми.

Какие уравнения относятся к присоединенной системе?

Какие уравнения относятся к вырожденной системе?

Когда решение полной системы будет стремиться к решению вырожденной?

Проверьте выполнимость условий теоремы Тихонова для данной системы.

Если условия теоремы Тихонова выполняются, проведите редукцию системы: замените соответствующие уравнения на алгебраические, выражая быстрые переменные и подставляя их в уравнения для медленных переменных.

Запишите окончательный вид вырожденной системы.

7.2. Пусть задана модельная система в полярных координатах r, φ (r – радиус, φ – угол):

$$\frac{dr}{dt} = r(c - r^2),$$
$$\frac{d\varphi}{dt} = 2\pi.$$

Используя замену переменных: $x = r\cos(\varphi)$, $y = r\sin(\varphi)$ и основные тригонометрические формулы, запишите модельную систему в декартовых координатах.