СЕМИНАР 7

Иерархия времен в биологических системах. Быстрые и медленные переменные. Теорема Тихонова. Квазистационарные состояния. 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 $A \gg 1$, 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 части уравнения на A и обозначим как $\varepsilon = 1/A$:

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

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

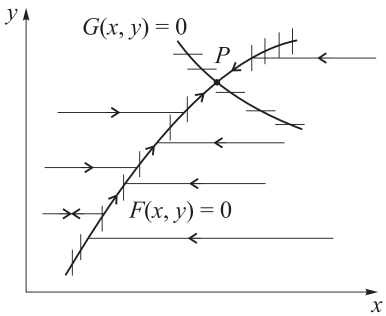


Рис. 7.1. Фазовый портрет полной системы (7.2)

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

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

т. е. 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, то 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:

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

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

Уравнения (7.4), содержащие малый параметр ε, называются ***присоединенной системой***.

Соответствующая вырожденная система имеет вид

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

$$\frac{dx_q}{dt} = F_q(x_1, x_2, ..., x_r, x_{r+1}, ..., x_N), \quad q = r+1, ..., N. \tag{7.6}$$

Решение ***полной*** системы (7.4)–(7.5) стремится к решению ***вырожденной*** системы (7.6) 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.

ПРИМЕР МОДЕЛИ С БЫСТРЫМИ И МЕДЛЕННЫМИ ПЕРЕМЕННЫМИ. УРАВНЕНИЕ МИХАЭЛИСА–МЕНТЕН

Вывод системы дифференциальных уравнений по кинетической схеме

Рассмотрим базовую модель ферментативной реакции, предложенной Л. Михаэлисом и М. Ментен.

Схема реакции имеет вид

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

Субстрат S образует с ферментом E фермент-субстратный комплекс ES (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:

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

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

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

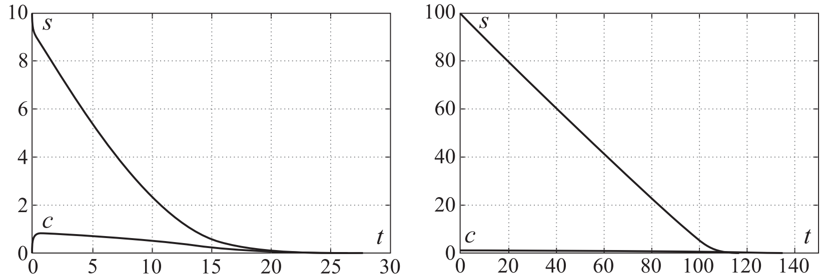
Сумма правых частей 2-го и 3-го уравнений дает ноль, откуда следует $\frac{de}{dt} + \frac{dc}{dt} = 0$, или $e(t) + c(t) = e_0$. Это означает, что в любой момент времени суммарная концентрация всех форм фермента постоянна. Тогда система уравнений (7.7) приводится к следующему виду:

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

Исследуем систему (7.8), рассматривая случаи, когда начальная 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.



(а) Начальные значения концентраций: $s(0) = 10$, $c(0) = 0$

(б) Начальные значения концентраций: $s(0) = 100$, $c(0) = 0$

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

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

Приведение системы (7.8) *к безразмерному виду и выделение малого параметра*

Введем новые переменные:

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

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

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

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***);

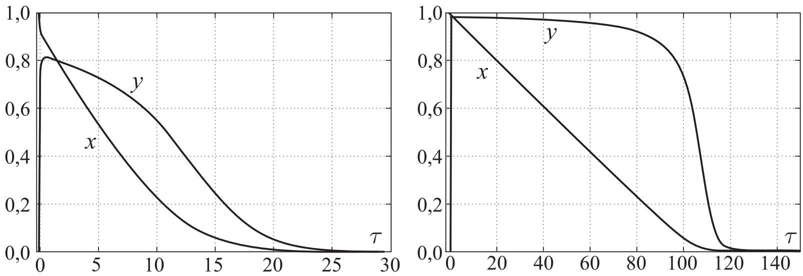
$y(\tau)$ — безразмерная концентрация фермент-субстратного комплекса (***быстрая переменная***).

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

Для рассматриваемых случаев, когда начальная концентрация субстрата s_0 больше общей концентрации фермента e_0 в 10 раз (а), в 100 раз (б), величина малого параметра ε равна соответственно: а) $\varepsilon = 0{,}1$, б) $\varepsilon = 0{,}01$.

Задание 7.2

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.



(а) Значения констант: $K = 0{,}2$, $V = 0{,}1$, $\varepsilon = 0{,}1$

(б) Значения констант: $K = 0{,}02$, $V = 0{,}01$, $\varepsilon = 0{,}01$

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

В отличие от размерных переменных s и c безразмерные переменные x и y изменяются в одном масштабе — от 0 до 1.

На рис. 7.3 видно, что чем меньше ε (т. е. 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.

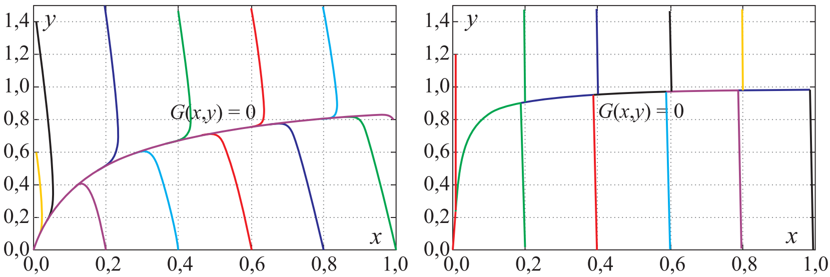
Концентрация фермент-субстратного комплекса при этом в течение некоторого времени меняется очень мало, поскольку освободившийся фермент из-за большой концентрации субстрата очень быстро становится вновь связанным.

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.

Задание 7.3

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.



(а) Значения констант: $K = 0{,}2$, $V = 0{,}1$, $\varepsilon = 0{,}1$

(б) Значения констант: $K = 0{,}02$, $V = 0{,}01$, $\varepsilon = 0{,}01$

Рис. 7.4. Фазовые портреты безразмерной системы (7.9)

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 $G(x, y) = 0$, т. е. 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 $\varepsilon \dfrac{dy}{dt} = x - (x + K)y$ 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.

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

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 указать 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

$$\begin{cases} \dfrac{dx_{\text{в}}}{d\tau} = -x_{\text{в}} + (x_{\text{в}} + K - V)y_{\text{в}}, \\ y_{\text{в}} = \dfrac{x_{\text{в}}}{x_{\text{в}} + K}, \\ x_{\text{в}}(0) = 1. \end{cases}$$

Подставляем выражение для $y_{\text{в}}$ в дифференциальное уравнение и получаем

$$\begin{cases} \dfrac{dx_{\text{в}}}{d\tau} = -\dfrac{V \cdot x_{\text{в}}}{K + x_{\text{в}}}, \\ y_{\text{в}} = \dfrac{x_{\text{в}}}{x_{\text{в}} + K}, \\ x_{\text{в}}(0) = 1. \end{cases} \tag{7.10}$$

Первое уравнение системы (7.10) не зависит от $y_{\text{в}}$ 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.

Полная система (7.9):

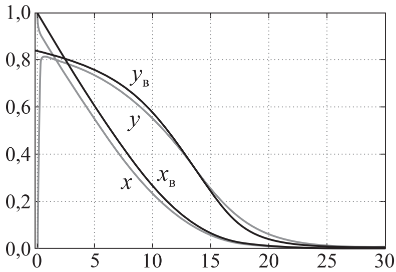
$$\begin{cases} \dfrac{dx}{d\tau} = -x + (x + K - V)y, \\ \varepsilon \dfrac{dy}{d\tau} = x - (x+K)y, \\ x(0) = 1, \\ y(0) = 0. \end{cases}$$

Вырожденная система (7.10):

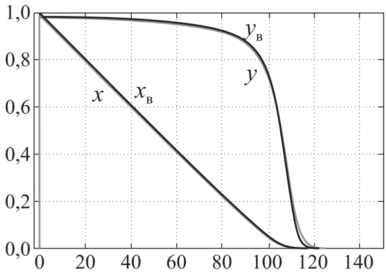
$$\begin{cases} \dfrac{dx_{\text{в}}}{d\tau} = -\dfrac{V \cdot x_{\text{в}}}{x_{\text{в}} + K}, \\ y_{\text{в}} = \dfrac{x_{\text{в}}}{x_{\text{в}} + K}, \\ x_{\text{в}}(0) = 1. \end{cases}$$

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.



(а) Значения констант: $K = 0{,}2$, $V = 0{,}1$, $\varepsilon = 0{,}1$



(б) Значения констант: $K = 0{,}02$, $V = 0{,}01$, $\varepsilon = 0{,}01$

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

Сравнивая поведение переменных y и $y_{\text{в}}$, можно видеть, что начиная с начального момента за небольшой промежуток времени, равный ε (ε-интервал), происходит быстрое и значительное увеличение переменной y (выход на кривую квазистационарных состояний). Для $y_{\text{в}}$ такой подъем отсутствует. Начальное состояние для $y_{\text{в}}$ полностью определяется начальным состоянием $x_{\text{в}}$. 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. Какие свойства биологических систем могут отражаться в соответствующих моделях наличием малого параметра при производной в системе ОДУ?

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 — безразмерные концентрации субстратов A и B соответственно, 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.

ЗАДАЧИ ДЛЯ ПОДГОТОВКИ К СЕМИНАРУ 8

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

$$\begin{cases} \dfrac{dr}{dt} = r(c - r^2), \\ \dfrac{d\varphi}{dt} = 2\pi. \end{cases}$$

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