

Биоинформатика  
Галина Юрьевна Ризниченко [www.biophys.nsu.ru](http://www.biophys.nsu.ru)  
<http://mathbio.professorjournal.ru/lectures>

Экзамен.  
Построение моделей: цель моделирования - **понимание** работы системы.

Модель - копия объекта, более удобная для нас для исследования.  
Для построения модели: объект, цели, методы.

Математические модели в биологии:

- 1) модели популяций
  - модели биохим. р-ий
  - физические модели (кровообращение и пр.)
- 2) Нелинейные модели
- 3) Модели сложных систем

Модели:

- 1) Регрессионные

описывается форма зависимости  
устойчива влится корреляция между явлениями.

- 2) Механистические  
механизм вз-я

- Качественные (возможно ли такое вз-е?)
- Имитационные (моделирование реальных систем).

Еще классификация:

- 1) Вероятностные

Какова вероятность события? Не претендуют на **понимание** механизма.

- 2) Детерминистические

включают в себя вероятностные и включают **понимание** механизма.

Изоморфизм - сходные ур-я описыв. разные процессы.

Линейность - закон пропорциональности.

Линейная ф-ция  $x = at$

линейное дифр ур-е  $\frac{dx}{dt} = r \cdot x$

должно быть некое число - коэф пропорциональности.

(скорость роста популяции по Мальтусу).

Его решение - экспонента

Для биологии линейный подход не подходит.

Линейность:

- скорость однозначно определяется причиной
- существует единственное решение
- эволюция систем во времени - постоянный рост.

Для биологии все по-другому (циклические процессы, выход на плато, убыль и т.д.)

Нелинейность:

- неоднозначность
- мультистабильность
- колебания
- степенные распр.
- самоорганизация
- формальность (самоподобие).

Линейность:

- однозначность
- 1 стабильное состояние
- гауссово распр.
- малая роль случайности
- диффузия - выравнивание концен
- мягкие границы, целая пространств. размерность.



Базовые модели биол. систем - нелинейные св-ва нелинейных систем:

- колебания
- хаос
- автоволны
- диссипативные структуры

Учебники: Земель и Метлевский  
Г.Ю. Ризниченко лекции по мат. моделям в биологии 2011  
Фурсова, Ризниченко - пособие по практике.

Вопросы к лекции 1: (на форуме ответить)

- Какие св-ва характеризуют типичную систему (в отличие от нелинейной)?
- Какими объектами тиб. природы хотели бы вы заниматься в науч. деятельности?
- Как вы представляете роль биоинформатики и мат. моделирования в науке? (в моей области).

Срок выполнения - неделя.

<http://math.bio.professorjournal.ru/lectures>  
зарегистрироваться на форуме.

Короче ответить на вопросы - доступ к доске.

В конце - конференция, доклад об мат. моделях в моей области.

Модель Мальтуса

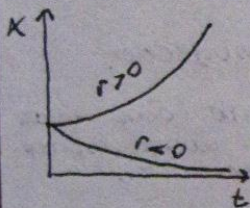
интервал  $\Delta t$

$x$  - численность популяции;  $t$  - время;

$$\Delta x = r \cdot x \cdot \Delta t \quad r - \text{коэфф. пропорц}$$

за  $\Delta t$  рождается  $\Delta x$ , пропорциональное  $x$ .

Тогда  $\frac{\Delta x}{\Delta t} = rx$ ;  $\lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{\Delta x}{\Delta t} = rx$ ;  $\frac{dx}{dt} = rx$  ур-е Мальтуса.



$$x = ce^{rt}$$

при  $t=0$   $x=x_0$ , тогда  $x=x_0 e^{rt}$ ,  $x_0=c$ .

$c$  - независимая переменная  
переменная - зависит от времени  
параметр - не зависит от времени.

$$\frac{dx}{dt} = rx + b \sin \omega t$$

Автономные системы - время в правой части в явном виде отсутствует. Нет внешней силы, действ. на систему, и зависящей от времени.

Обыкновенные дифф. ур-я - описывают динамику во времени  
А во времени и в пространстве описываются процессы ур-ями  
в частных произв.:

$$\frac{\partial x}{\partial t} = F(x) + \sum \frac{\partial^2 x}{\partial z_i^2} \quad (\text{ур-я диффузии}).$$

Если скорость в момент времени  $t$  определяется значением  $x$  в данный момент  $t$ , то

$$\frac{dx}{dt} = r(x - \sigma).$$



Стационарное сост-е - сохр. в теч. времени (скорость нуля равна нулю)

$$\frac{dx}{dt} = f(x), \quad \bar{x} - \text{стационарное сост-е}; \quad \left. \frac{dx}{dt} \right|_{\bar{x}} = 0.$$

Его устойчивость важна.

Неустойчивые стат. сост. - невозможно наблюдать.

Т.к. при малом отклонении от уст. сост-я система выходит из ~~устойчивого сост-я~~ стационарного сост-я.

Устойчивая система - малые отклонения остаются малыми. Устойчивость траектории - малые отклонения от траектории остаются малыми.

Метод Ляпунова: линеаризация в окрестн. стат. сост.

$\xi = x - \bar{x}$  отклонение от стат. сост.

$$x = \xi + \bar{x}; \quad \frac{d\xi}{dt} + \frac{d\bar{x}}{dt} = f(\bar{x}) + \left. \frac{df(x)}{dx} \right|_{\bar{x}} \xi + \frac{1}{2} \left. \frac{d^2f(x)}{dx^2} \right|_{\bar{x}} \xi^2 + \dots$$

Разлам.  $f(x)$  в ряд Тейлора

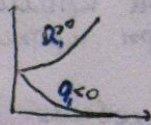
В этом ряду оставим только 1-ый член.

$$\left. \frac{dx}{dt} \right|_{\bar{x}} = 0; \quad f(\bar{x}) = 0; \quad \text{тогда} \quad \frac{d\xi}{dt} = a \cdot \xi.$$

$$\left. \frac{df(x)}{dx} \right|_{\bar{x}} = a,$$

$a > 0$  неустойчив.

$a < 0$  устойчив.



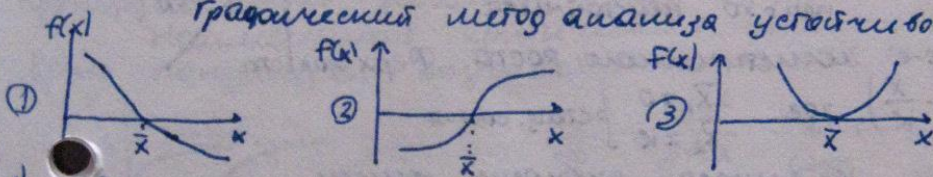
в стат. сост. не только  $\left. \frac{dx}{dt} \right|_{\bar{x}} = 0$ , но и  $f(\bar{x}) = 0$ ; правая часть ур-я равна 0, а значит для  $\frac{dx}{dt} = f(x) - f(\bar{x}) = 0$ .

Решение линеаризованного ур-я - экспонента

$$\xi(t) = C \cdot \exp(\lambda t); \quad \lambda = a = \left. \frac{df(x)}{dx} \right|_{\bar{x}}$$

при  $a = 0$  необходимо исследовать разложение ф-ии в ряд Тейлора на большее число членов.

Графический метод анализа устойчивости



1) Задано отклонение от стат. сост.  
 - в область меньших значений  $f(x) > 0$ . в область больших значений  $f(x) < 0$

если уменьшаем  $x \rightarrow f(x)$  увелич.

или увелич.  $x \rightarrow f(x)$  уменьш.

т.е. точка устойчива

2) в область меньших  $x$   $f(x) < 0$ . в область больших  $x$   $f(x) > 0$

т.е. точка неустойчива

3) при касании сверху:

в область меньших  $x$   $f(x) > 0$

в область больших  $x$   $f(x) > 0$

неустойчивая точка.

Аттрактор

множество, притягивающее к себе точки.

Точка  $\bar{x}$  - устойчивая сост-е - тоже аттрактор.

Предельный цикл

колебания с постоянной амплитудой и периодом.



• Странные аттракторы  
квазигомеоморфное поведение траекторий внутри аттрактора.

Модели попул. динамики

- Непрерывные модели: экспоненциальный рост, логистический рост, модели с наименьшей критической численностью
- Модели с неперекрывающимися поколениями. Дискретное логистическое ур-е
- Диаграмма и лестница Ламбера
- Типы решений
- Матричные модели.

1. Ряд Фибоначчи

1) 1 1 2 3 5 ...

1 пара кроликов

1 пара кроликов дает еще 1 пару на 2-ой месяц

2 пары кроликов родители дают еще пару и т.д.

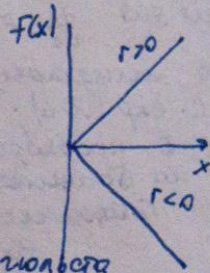
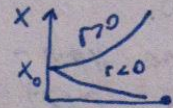
2. Модель Мальтуса

В условиях избытка субстрата скорость роста колонии микроорганизмов (бесполая размнож-е) пропорциональна числу особей.

$$N_{t+1} = qN_t$$

$$N_{t+1} = q^n N_0$$

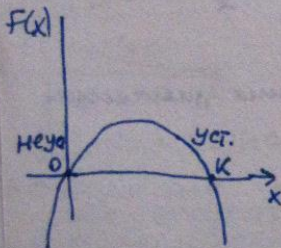
$$\frac{dx}{dt} = rx$$



Ур-е Стау. сост-я модели:  $\bar{x} = 0$ .  
при  $r < 0$  устойчива  
при  $r > 0$  неустойчива

ур-е логистического роста Ферхюльста

$$\frac{dx}{dt} = rx \left(1 - \frac{x}{K}\right), \text{ где } \bar{x}_1 = 0, \bar{x}_2 = K \text{ } \left. \vphantom{\frac{dx}{dt}} \right\} \text{стау. сост-я}$$



K - емкость экосист. ниши  
кол-во особей данного вида, которое может прокормить данная ниша.  
K - естественный фактор.  
r - константа скорости роста.  $r > 0$ .

$$\frac{dF}{dx} = r - \frac{2rx}{K}$$

$$a_n = \left. \frac{dF}{dx} \right|_{x_n} = a_1;$$

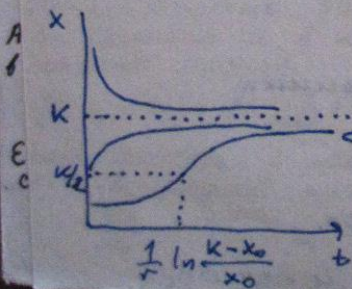
$$\bar{x}_1 = 0; \bar{x}_2 = K$$

$$a_1 = r \quad a_2 = r - 2r = -r$$

$r > 0$   
неуст.

$r < 0$   
уст.

$r > 0$  уст.  
 $r < 0$  неуст.



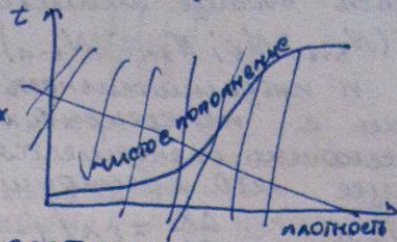
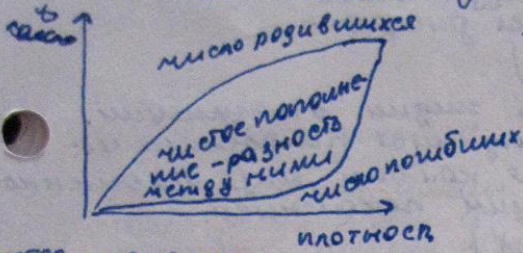
при малых X - экспоненциальный рост.

затем - точка перегиба в  $K/2$   
А затем - асимптот. приближ. к K.

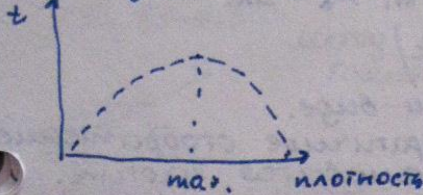
при нач. знач. меньше  $K/2$  - с точкой перегиба  
при нач. знач. больше  $K/2$  - монотонно возраст.



при S-обр. кривая нах. эквал. больше к наби, убывае популяции. кривая соответствует численности популяции



число популяции после достижения некоторого максимума плотности улетит назад.



Хотел двуполое размножение. При низких плотностях - скорость размножения пропорц. вероятности встреч:

$$\frac{dx}{dt} = rx^2$$

при высоких - числу самок в популяции:

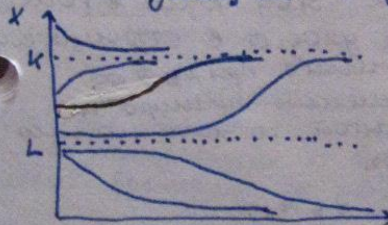
$$\frac{dx}{dt} = a \frac{\beta x^2}{\beta + \delta x}$$

если  $\beta$  малое - линейный вид ур-я  $rx$   
если  $\delta$  малое - переходим в  $rx^2$

Динамика численности человека пропорциональна вероятности встреч  $rx^2$ .

Наименьшая критическая численность

Если популяция опускается ниже нее, то она вымирает.



$$\frac{dx}{dt} = a \frac{\beta x^2}{\beta + \delta x} - dx - \delta x^2$$

двуполое размножение при малых X

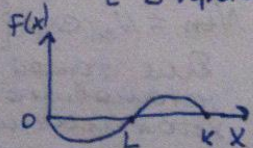
смертность

$\frac{x^2}{k}$  самокочисленность репродукция вида (аферогонистовский тип)

В правой части - кубический многочлен

$$F(x) = 0$$

$x=0$ ; и еще два значения: L и K



$x=0$  уст.

$x=K$  уст. (слишком экон. тип)

$x=L$  неуст.

Если нач. знач. близки к L, то трудно различить, перенос популяция за грань или нет.

Поэтому вблизи L ситуация очень чувствительна к внешним условиям.

Динамика численности популяции имеет колебания, циклы и пр.



причины: сб-ва популяции, параметр среды и вз-е видов

Дискретные модели с запаздыванием численность вообще меняется дискретно

$$N_{t+n} = F(N_{t+1}; N_t; N_{t-1}; \dots; N_{t-n})$$

$n$ -продолжительность жизни в популяции.

Популяции с неперекрывающимися поколениями: кол-во nascимых определяется кол-вом яиц, отложенных в предыдущее лето предыдущим поколением.

$$\frac{dx}{dt} = rx \left(1 - \frac{x}{K}\right) \quad \frac{\Delta x}{\Delta t} = rx \left(1 - \frac{x}{K}\right)$$

пусть  $\Delta t = 1$ , тогда  $N_{t+1} - N_t = \Delta x$ .

$$N_{t+1} - N_t = r N_t \left(1 - \frac{N_t}{K}\right)$$

уравнение Ферхюльста в дискретном виде.

$$x_{t+1} = r x_t \left(1 - \frac{x_t}{K}\right)$$
 квадратичное отображение

при больших  $r$  поведение  $x$  становится хаотич.

Дискретные модели популяций.

Три основные непрерывные модели:

Модель Мальтуса  $\frac{dx}{dt} = rx$

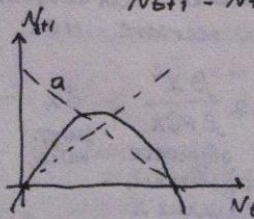
Модель логистическая  $\frac{dx}{dt} = rx \left(1 - \frac{x}{K}\right)$

и еще одна модель:  $\frac{dx}{dt} = x(a-x)(x-b)$   $b < x < a$   
(с крит. значениями)

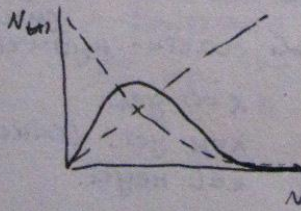
Дискретные модели, следующие из непрерывных:

$$\frac{\Delta x}{\Delta t} = rx \left(1 - \frac{x}{K}\right); \quad \Delta t = 1; \quad N_{t+1} - N_t = r N_t \left(1 - \frac{N_t}{K}\right), \quad \text{при } N_{t+1} - N_t = \Delta x$$

$$N_{t+1} = N_t \left(1 + r - \frac{r N_t}{K}\right)$$



недостаток этой ф-лы в том, что она уходит в отрицательное значение при  $N_t \rightarrow \infty$ . если заменить прецию  $a$  экспонентой, то этого можно избежать.



$$N_{t+1} \rightarrow 0 \text{ при } N_t \rightarrow \infty$$

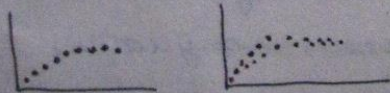
$$N_{t+1} = N_t \exp \left[ r \left(1 - \frac{N_t}{K}\right) \right]$$

Для такой системы тоже устанавливается равновесие. устойчивое или неустойчивое в

зависимости от  $r$ .

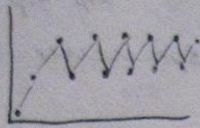
при  $0 < r < 2$  равновесие устойчиво;

при  $0 < r < 1$  монотонно; при  $1 < r < 2$  представляет собой затухающие колебания.

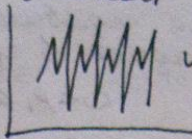




при  $2 < r = r_2 = 2,526$  двухточечные циклы



при  $r_2 < r < r_c$  появляются циклы  
длиной 2, 4, 8, 16 и т.д.  
циклов.

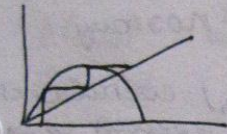


при  $r > r_c \approx 3,102$  решение  
зависит от нач. усл.

возникают трехточечные циклы и ибазисточастические реше-  
ния. Никакой регулярности и предсказуемости.  
Такое поведение - переход к хаосу через удвоение цикла.  
Квадратичное отображение

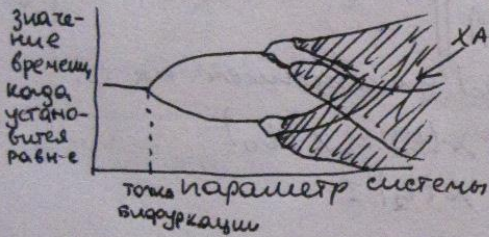
$$N_{t+1} = aN_t(1-N_t)$$

метод построения графиков  
таких дискретных ф-ий



Бифуркация - явление раздвоения (размножения) траек-  
торий. Из точки бифуркации точка может выйти в совер-  
шенно разные области.

Бифуркационная диаграмма



при малых  $a$  - система в  
равн.-ш.  
После некоторого значения  $a$   
может быть 2 значения  
равновесия (появится двух-  
точечный цикл).  
Потом появятся новые точки  
бифуркации, и уже 4-точечные  
циклы и т.д.

Среди хаоса могут быть области, где  
снова есть 2-х точечные циклы.  
Чем больше промежуток между вспышками, тем  
слабее вспышка. Но это правило тоже имеет статисти-  
ческий характер.

Матричные модели

Позволяют учитывать возрастную структуру популяции.  
Пусть в популяции  $n$  возрастных структур, тогда каждый  
момент времени  $t_0$  характеризуется вектор-столбцом:

$$x(t_0) = \begin{pmatrix} x_1(t_0) \\ x_2(t_0) \\ \dots \\ x_n(t_0) \end{pmatrix}$$

где  $x_n$  - численность  
 $n$ -той возрастной группы.

$x(t_1) = L x(t_0)$ , где  $L$  - матрица перехода между ними

$L$  (матрица Лесли)

Выделим возрасти. группы, которые приносят потомство.

их номера  $k; k+1; \dots; k+r$ .

$$\underbrace{x_1; x_2; \dots; x_k}_{\text{не дают потомков}}; \underbrace{x_{k+1}; x_{k+2}; \dots; x_n}_{\text{дают потомков}}$$

каждую из этих групп снабдим  
коэффициентами (число потомков  
в этой возр. группе)  $\lambda_k; \lambda_{k+1}; \dots$



$$x_i(t_1) = \sum_{k=1}^{kTP} a_{ik} x_k(t_0) = a_{i1} x_1(t_0) + a_{i2} x_2(t_0) + \dots + a_{iTP} x_{TP}(t_0)$$

Потомство, которое появилось за единицу времени от всех групп, попадает в группу 1.

$$x_2(t_1) = \beta_1 \cdot x_1(t_0) \quad 0 < \beta_1 < 1$$

Во вторую группу перейдут те, кто был в 1-ой,  $\beta$ -коэффициент их смертности.

Параметры:

$a$  - сколько может дать потомков каждая группа  
 $\beta$  - коэф. выживаемости.

Матрица из этих коэф. и есть матрица перехода.

последняя возрастная группа  
 Все особи в ней к моменту  $t_1$  гибнут. Поэтому

$$x_n(t_1) = \beta_{n-1} x_{n-1}(t_0); \quad 0 < \beta_n < 1$$

т.е. последняя компонента вектора  $x(t_1)$  составляется только из тех особей, которые пришли к ним из предыд. групп

$$x(t_1) = \begin{pmatrix} x_1(t_1) \\ x_2(t_1) \\ \dots \\ x_n(t_1) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \sum_{k=1}^{kTP} a_{1k} x_k(t_0) \\ \beta_1 x_1(t_0) \\ \dots \\ \beta_{n-1} x_{n-1}(t_0) \end{pmatrix}$$

Вектор  $x(t_1)$  получается из  $x(t_0)$  умножением на  $L$ :

$$L = \begin{pmatrix} 0 & 0 & \dots & a_k & a_{k+1} & \dots & 0 \\ \beta_1 & 0 & \dots & 0 & 0 & \dots & 0 \\ 0 & \beta_2 & \dots & 0 & 0 & \dots & 0 \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ 0 & 0 & \dots & 0 & 0 & \dots & \beta_{n-1} \end{pmatrix} \quad \begin{matrix} x(t_1) = Lx(t_0) \\ x(t_2) = \end{matrix}$$

пример популяции из 3 возр. групп

$$\begin{pmatrix} x_1(t_1) \\ x_2(t_1) \\ x_3(t_1) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 & 9 & 12 \\ 1/3 & 0 & 0 \\ 0 & 1/2 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix}$$

1-я строка - коэф. размнож-я  
 по диагонали - коэф. выживаемости  
 (1/3; 1/2).

в 1-ый год - 0 молодых, 0 средних, 1 старшая особь (последний вектор-столбец).

2-ой год:

$$\begin{pmatrix} 12 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} \quad \begin{matrix} 3-я группа (1 особь) \\ размнож-я в 1-ой группе \\ 12 особей. \\ старшие умерли. \end{matrix}$$

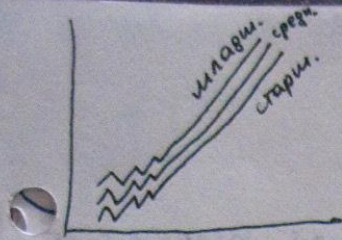
$$\begin{pmatrix} 0 \\ 4 \\ 0 \end{pmatrix} \quad \begin{matrix} 3-й год: \\ никто не родился \\ 1/3 молодых выжило \\ старших пока нет. \end{matrix}$$

4-й год

$$\begin{pmatrix} 36 \\ 0 \\ 2 \end{pmatrix} \quad \begin{matrix} Размножились средние \\ молодых стало 36 \\ средние перешли к \\ старшим с выживаемостью 1/2. \end{matrix}$$

Структура популяции в общем значительно колеблется.





Внезапными популяция перестает колебаться, численность выравнивается, т.к. мы задали малые коэффициенты. (пропорциональные коэф.)  
 Собств. матрица определяет скорость роста популяции.

Вопросы:

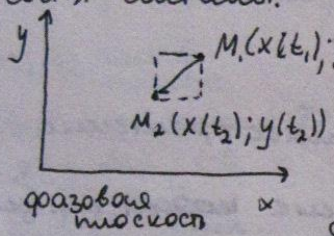
- Какое отношение имеют модели популяции к вашей области исследования?
- В каких популяциях, на ваш взгляд, важна возрастная структура?
- Можно ли говорить о "возрастной структуре" многолетних популяций? В каком смысле?

5 Система уравнений:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = P(x; y) \\ \frac{dy}{dt} = Q(x; y) \end{cases} \begin{matrix} \text{система} \\ \text{автономных} \\ \text{уравнений} \end{matrix} \quad \frac{dy}{dx} = \frac{Q(x; y)}{P(x; y)} \begin{matrix} \text{уравнение} \\ \text{фазовых} \\ \text{траекторий} \end{matrix}$$

Не зависит от времени.

Каждая точка на фазовой плоскости характеризует состояние системы. Перемещение этой точки - изменение себя системы.



$$\Delta x = P(x; y) \Delta t \quad \text{точка } M - \text{шестиугольная (представ. площадь) точка.}$$

$$\Delta y = Q(x; y) \Delta t.$$

Область определения  $x$  и  $y$ : положительные значения  $x$  и  $y$ .

Стационарные состояния:

$$\frac{dx}{dt} = 0; \quad \frac{dy}{dt} = 0; \quad P(\bar{x}; \bar{y}) = 0$$

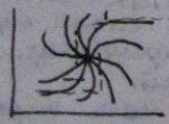
$$Q(\bar{x}; \bar{y}) = 0.$$

Устойчивые точки - аттракторы  
 Неустойчивые точки - "водораздел" между областями влияния устойчивых точек.

Метод изоклин:

$\frac{dy}{dx} = A$ ;  $Q(x; y) = AP(x; y)$ ; решение ур-я - некоторая кривая (вдоль нее касат. к фазовой траектории имеют величину  $A$ ). Т.е. ч/з эту кривую проходит ряд фазовых траекторий в соответствующем направлении.

$Q(x; y) = 0$  горизонтальная касательная  
 $P(x; y) = 0$  вертикальное пересечение фазовой траектории изоклиной.



Если  $Q(x; y) = 0$ , и  $P(x; y) = 0$ , то изоклины пересекаются в точке, соответств. стан. сост-ю.  
 Т.е. для нахожд. сост-я надо найти точку пересечения кривых  $Q(x; y) = 0$  и  $P(x; y) = 0$ .

Фазовый портрет системы - совокупность фазовых траекторий системы.  
 Состояние равновесия устойчиво, если малые отклонения от него остаются в заданной окрестности этого сост-я.



Малое отклонение отстоит малыми.  
 Типы устойчивости стат. сост.

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = P(x; y); \\ \frac{dy}{dt} = Q(x; y). \end{cases} \quad \begin{cases} \frac{dx}{dt} = ax + by \\ \frac{dy}{dt} = cx + dy \end{cases}$$

Система

Линейная система  
 получается линеаризацией исходн. сист.

стат. сост.:  $\bar{x}=0; \bar{y}=0$ .

Решение линейной системы можно представить в виде суммы экспонент. что позволит ее решать аналитически.

$x = A e^{\lambda t}; y = B e^{\lambda t}$  - в этом виде мы будем искать решения.

от  $\lambda$  будет зависеть решение, т.к. знак  $\lambda$  характ. поведению экстремума.  
 А и В не особо важны.

Подставим эти решения в систему:

$$\begin{cases} A \lambda e^{\lambda t} = a A e^{\lambda t} + b B e^{\lambda t}; \\ B \lambda e^{\lambda t} = c A e^{\lambda t} + d B e^{\lambda t}; \end{cases}$$

$$\begin{cases} (a - \lambda) A + b B = 0; \\ c A + (d - \lambda) B = 0. \end{cases}$$

получена однородная система.  
 Нет свободного решения.

Определитель системы (характеристический)

$$\det \begin{vmatrix} a - \lambda & b \\ c & d - \lambda \end{vmatrix} = 0, \text{ тогда система имеет решение, отличное от } 0.$$

Числа в определителе - характеристические коэф., определяют поведение системы.

$$\lambda^2 - (a+d)\lambda + ad - bc = 0. \quad \text{характеристическое ур-е.}$$

$\underbrace{a+d}_B$  - определитель исходной линеаризованной системы ур-ий.

$$\Delta = \begin{vmatrix} a & b \\ c & d \end{vmatrix} = ad - bc.$$

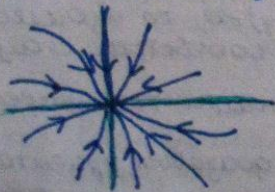
$B$  - сумма коэф. в матрице по главной диагонали.

$$\lambda_{1,2} = \frac{(a+d) \pm \sqrt{(a+d)^2 - 4(ad-bc)}}{2}$$

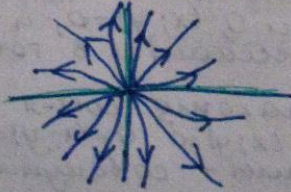
Решения могут быть вещ., отриц., или мнимые, действ.

Вид  $\lambda$  определяет поведение системы вокруг стат. сост.

- 1) Устойчивый узел      2) Неуст. узел



$\lambda_1; \lambda_2$  действ.;  $< 0$ .



$\lambda_1; \lambda_2$  действ.;  $> 0$ .

Знак действ. части мнимого числа определяет форму фаз. траекторий.

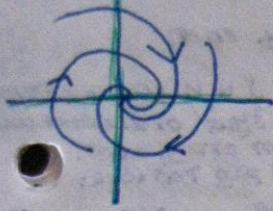
Мнимая часть определяет кривизну траекторий

$\varphi$ -ла Эйлера:

$$e^{i\varphi} = \cos \varphi + i \sin \varphi$$

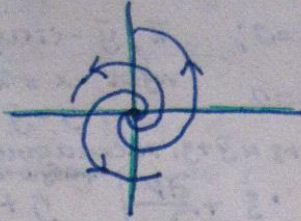


3) Уст. фокус



$\lambda_1, \lambda_2$  комплексны  
 $\text{Re } \lambda_1, \lambda_2 < 0$

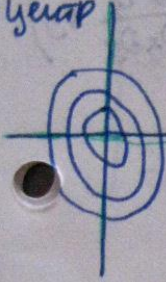
4) Неуст. фокус



$\lambda_1, \lambda_2$  комплексны  
 $\text{Re } \lambda_1, \lambda_2 > 0$

$\text{Re}$  - действ. часть  
мнимого числа.

5) Узел

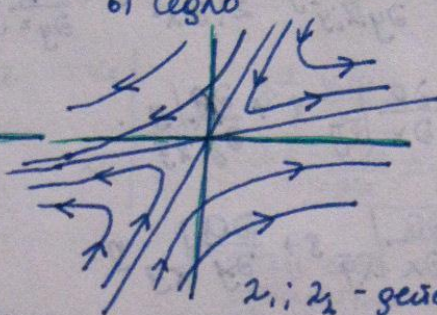


$\lambda_1, \lambda_2$  мнимо  
мнимые

Мнимое число:  $\lambda = \text{Re} + i$

$$X = A e^{\text{действ. часть} \cdot t} \cdot e^{i \cdot t} \cdot \text{мним. часть}$$

6) Седло



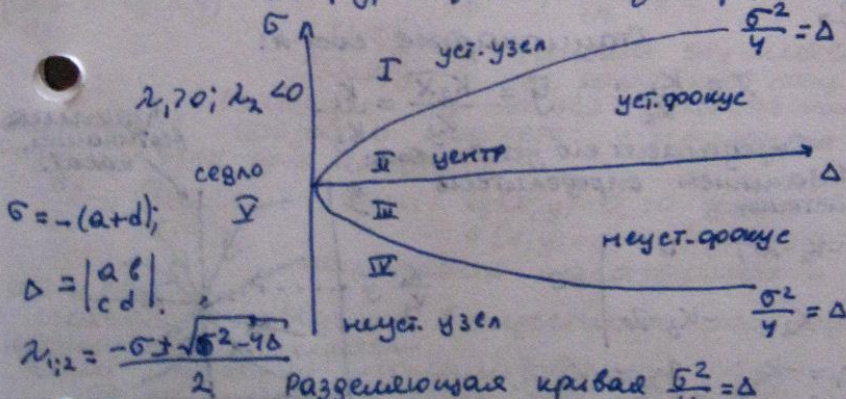
$\lambda_1, \lambda_2$  - действ.,  
но разных знаков.

Всегда неустойчивое  
стационар. сост.  
Есть лишь 2 прямые,  
пересекающиеся в 0,  
где фазовые траектории  
сходятся. Но там тоже  
неустойчивое положение

Место мнимые числа - реальная  
часть числа равна 0.

Фазовые траектории всегда замкнуты,  
точки устойчивы, но не являются ат-  
тракторами (фазовые траектории не уходят,  
но и не приближаются к ним).

Бифуркационная диаграмма



$\lambda_1 > 0; \lambda_2 < 0$

седло

$$\sigma = -(a+d)$$

$$\Delta = \begin{vmatrix} a & b \\ c & d \end{vmatrix}$$

$$\lambda_{1,2} = \frac{-\sigma \pm \sqrt{\sigma^2 - 4\Delta}}{2}$$

Разделяющая кривая  $\frac{\sigma^2}{4} = \Delta$

если  $(a+d)^2 > 4\Delta$  - узел

если  $(a+d)^2 < 4\Delta$  - фокус и центр.

если  $a+d < 0$  - устойчивое сост-я (мнимые числа)

если  $a+d > 0$  - неуст. сост-я (действ. числа)

если  $a+d = 0$  - центр



Линеаризация системы обычно бчдр.

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = P(x; y) \\ \frac{dy}{dt} = Q(x; y) \end{cases} \quad P(\bar{x}; \bar{y}) = 0; \quad \bar{x}; \bar{y} - \text{стау. соет.} \\ Q(\bar{x}; \bar{y}) = 0. \quad \text{пусть } x = \bar{x} + \xi; \quad \xi \text{ и } \eta \text{ характери-} \\ \text{зуют отклонение} \\ \text{от стау. соет.} \\ \text{правую часть в ряд Тейлора:}$$

$$\frac{d(\bar{x} + \xi)}{dt} = P(\bar{x}; \bar{y}) + \frac{\partial P}{\partial x} \Big|_{\bar{x}; \bar{y}} \cdot \xi + \frac{\partial P}{\partial y} \Big|_{\bar{x}; \bar{y}} \eta + \frac{1}{2} \left( \frac{\partial^2 P}{\partial x^2} \xi^2 + \frac{\partial^2 P}{\partial y^2} \eta^2 + 2 \frac{\partial^2 P}{\partial x \partial y} \xi \eta \right)$$

$$\frac{d(\bar{y} + \eta)}{dt} = Q(\bar{x}; \bar{y}) + \frac{\partial Q}{\partial x} \Big|_{\bar{x}; \bar{y}} \xi + \frac{\partial Q}{\partial y} \Big|_{\bar{x}; \bar{y}} \eta + \frac{1}{2} \left( \frac{\partial^2 Q}{\partial x^2} \xi^2 + \frac{\partial^2 Q}{\partial y^2} \eta^2 + 2 \frac{\partial^2 Q}{\partial x \partial y} \xi \eta \right)$$

но  $\frac{d(\bar{x} + \xi)}{dt} = \frac{d\bar{x}}{dt} + \frac{d\xi}{dt} = \frac{\partial P}{\partial x} \Big|_{\bar{x}; \bar{y}} \xi + \frac{\partial P}{\partial y} \Big|_{\bar{x}; \bar{y}} \eta$

и аналогично  $\frac{d(\bar{y} + \eta)}{dt} = \frac{\partial Q}{\partial x} \Big|_{\bar{x}; \bar{y}} \xi + \frac{\partial Q}{\partial y} \Big|_{\bar{x}; \bar{y}} \eta$

$a = \frac{\partial P}{\partial x} \Big|_{\bar{x}; \bar{y}} \quad b = \frac{\partial P}{\partial y} \Big|_{\bar{x}; \bar{y}} \quad c = \frac{\partial Q}{\partial x} \Big|_{\bar{x}; \bar{y}} \quad d = \frac{\partial Q}{\partial y} \Big|_{\bar{x}; \bar{y}}$

$\begin{cases} \frac{d\xi}{dt} = a\xi + b\eta \\ \frac{d\eta}{dt} = c\xi + d\eta \end{cases}$  В итоге получается такая система. если  $a, b, c, d = 0$ , то надо рассматривать члены ряда Тейлора более высокой степени.

Хим. р-ции:  
 $\xrightarrow{k_1} X \xrightarrow{k_2} Y \xrightarrow{k_3}$

Стационарные соет-я:

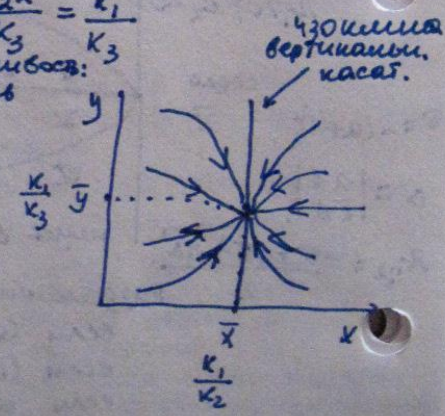
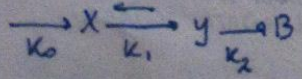
$$\begin{cases} \frac{dX}{dt} = k_1 - k_2 X \\ \frac{dY}{dt} = k_2 X - k_3 Y \end{cases} \quad \bar{X} = \frac{k_1}{k_2}; \quad \bar{Y} = \frac{k_2 \bar{X}}{k_3} = \frac{k_1}{k_3}$$

Определим его устойчивость:  
 1) Запишем определитель системы

$$\begin{vmatrix} -k_2 - \lambda & 0 \\ k_2 & -k_3 - \lambda \end{vmatrix} = 0$$

$\lambda_1 = -k_2; \quad \lambda_2 = -k_3$   
 устойчивый узел.

гориз. касат.  $y = \frac{k_2 X}{k_3}$  вертикал. касат.  $x = \frac{k_1}{k_2}$





$$\frac{dx}{dt} = k_0 - k_1 xy$$

$$\frac{dy}{dt} = k_1 xy - k_2 y$$

$$\frac{dB}{dt} = k_2 y$$

это уравне не учитывается

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = k_0 - k_1 xy \\ \frac{dy}{dt} = k_1 xy - k_2 y \end{cases}$$

$$\begin{cases} k_0 - k_1 xy = 0 \\ k_1 xy - k_2 y = 0 \end{cases} \quad \bar{x} = \frac{k_2}{k_1}; \quad \bar{y} = \frac{k_0}{k_2}$$

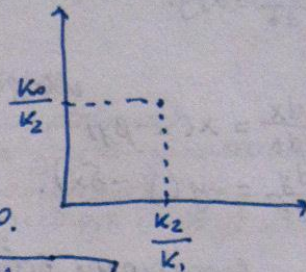
$$a = -\frac{k_1 k_0}{k_2}; \quad b = -k_2;$$

$$c = k_1 \frac{k_0}{k_2}; \quad d = 0$$

$$\begin{vmatrix} -\frac{k_1 k_0}{k_2} - \lambda & -k_2 \\ \frac{k_1 k_0}{k_2} & -\lambda \end{vmatrix} = 0$$

$$\lambda^2 + \frac{k_1 k_0}{k_2} \lambda + k_1 k_0 = 0$$

$$\lambda = \frac{-\frac{k_1 k_0}{k_2} \pm \sqrt{\left(\frac{k_1 k_0}{k_2}\right)^2 - 4k_1 k_0}}{2}$$



2  
стационар. устойч. т.к.  $-\frac{k_1 k_0}{k_2}$  всегда отрицательна.

Найденное выраж. может быть и отриц., тогда будет флукс. касательные.

$$y = \frac{k_0}{k_1 x}; \quad y = 0; \quad x = \frac{k_2}{k_1}$$

Анализ устойчивости стационар. состояний системы двух автономных дифференциальных ур-й.

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = P(x; y) \\ \frac{dy}{dt} = Q(x; y) \end{cases}$$

1) сначала находим стационар. состоя-я:

$$\frac{dx}{dt} = 0; \quad \frac{dy}{dt} = 0$$

$\begin{cases} P(x; y) = 0 \\ Q(x; y) = 0 \end{cases}$  решаем эту систему. все решение - стационар. состоя-я.

Решение - точка на фазовой плоскости.

Очертаем фазовый портрет: с помощью изоклин.

Разделим одно ур-е на второе:

$$\frac{dy}{dx} = \frac{Q(x; y)}{P(x; y)}$$

Если  $Q(x; y) = 0$ , то  $\frac{dy}{dx} = 0$  - горизонт. касат. решения дано

$P(x; y) = 0$  - вертикальные касат.

перемещаем касательных и фазовых кривых -

стационар. состоя-я.

исследуем поведение в окрестности стационар. состоя-я.

линеаризация системы.

Если оба корня линеаризованной системы имеют отриц. действ. часть, то стационар. состоя-я устойчиво.

Если хотя бы 1 корень имеет полож. действ. часть, то стационар. состоя-я неустойчиво.

Если хотя бы 1 корень равен 0, то необходимо рассмотреть линеаризация:

$$\frac{d\xi}{dt} = a\xi + b\eta;$$

$$x = \bar{x} + \xi;$$

$$y = \bar{y} + \eta.$$

$$a = \frac{\partial P}{\partial x} \Big|_{\bar{x}, \bar{y}}; \quad b = \frac{\partial P}{\partial y} \Big|_{\bar{x}, \bar{y}}; \quad c = \frac{\partial Q}{\partial x} \Big|_{\bar{x}, \bar{y}};$$

$$d = \frac{\partial Q}{\partial y} \Big|_{\bar{x}, \bar{y}}.$$



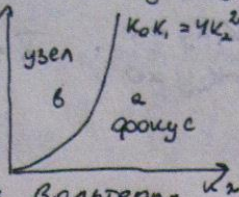
Система Логки  
 $A \xrightarrow{k_0} X \xrightarrow{k_1} Y \xrightarrow{k_2} B$

$$\frac{dx}{dt} = k_0 - k_1 xy;$$

$$\frac{dy}{dt} = k_1 xy - k_2 y;$$

$$\frac{dB}{dt} = k_2 y.$$

Система всегда устойчива.  
 Либо уей. узел, либо фокус.  
 (подпорешное вырат. отрицат.)



Модель Вольтерра

$$\frac{dx}{dt} = x(\alpha - \beta y)$$

$$\frac{dy}{dt} = -y(\gamma - \delta x)$$

x - численность жертв  
 y - численность хищников.

1) скорость роста вида пропорциональна числу вида  
 2) Убывание числ. жертв пропорционально числу хищников.  
 по вероятности встреч жертв и хищников  
 (аналогично с химией: скорость р-ции пропорциональна вероятности встреч).

$$\frac{dx}{dt} = \alpha x - \beta xy$$

( $\alpha$  - скорость роста жертв - вероятность встречи их с хищниками)

$$\frac{dy}{dt} = \gamma y - \delta xy$$

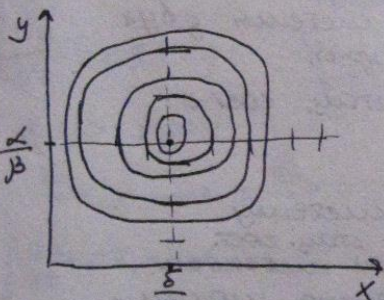
( $\gamma$  - вероятность встречи с жертвой - скорость размножения хищников)

Исследование этой системы.

$$\bar{x}_1 = 0; \bar{y}_1 = 0;$$

$$\bar{x}_2 = \frac{\delta}{\gamma}; \bar{y}_2 = \frac{\alpha}{\beta}.$$

Горизонтальные касат.:  $y=0; x=\frac{\delta}{\gamma}$   
 Вертикальные касат.:  $x=0; y=\frac{\alpha}{\beta}$



Откуда эти матрицы!!!

$\bar{x}; \bar{y}$	$a = \frac{\partial p}{\partial x}$	$b = \frac{\partial p}{\partial y}$	$c = \frac{\partial q}{\partial x}$	$d = \frac{\partial q}{\partial y}$
	$\alpha - \beta \bar{y}$	$-\beta \bar{x}$	$\gamma \bar{y}$	$\gamma \bar{x} - \delta$
$\bar{x}=0$ $\bar{y}=0$	$\alpha$	0	0	$-\delta$
$\bar{x}=\frac{\delta}{\gamma}$ $\bar{y}=\frac{\alpha}{\beta}$	$\alpha - \beta \frac{\alpha}{\beta} = 0$	$-\beta \frac{\delta}{\gamma}$	$\gamma \frac{\alpha}{\beta}$	$\gamma \frac{\delta}{\gamma} - \delta = 0$

$$\begin{vmatrix} \alpha - \lambda & 0 \\ 0 & -\delta - \lambda \end{vmatrix} = 0;$$

$$\lambda_1 = \alpha;$$

$$\lambda_2 = -\delta.$$

$$\begin{vmatrix} -\lambda & -\beta \frac{\delta}{\gamma} \\ \gamma \frac{\alpha}{\beta} & -\lambda \end{vmatrix} = 0;$$

$$\lambda^2 + \alpha \delta = 0;$$

$$\lambda_{1,2} = \pm i \sqrt{\alpha \delta}.$$

Фазовые траектории типа уеюр

Устойчива, но не асимптотически устойчивое стаз. сост.  
 при изменении точки перехода на другую траекторию и больше не возвращается обратно.



при возникновении некоторого самоограничения числ. (если хищников убрав, то жертвы должны размножаться не по Ламурье, а по Ферхюльсту):

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = \alpha x - \beta xy - \delta x^2 \\ \frac{dy}{dt} = \gamma xy - \delta y^2 \end{cases} \quad \text{Тогда устойчивое сост.-е преобразуется в узел или фокус.}$$

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = x(\epsilon_x - \delta_{xy} y - \delta_x x); \\ \frac{dy}{dt} = y(\epsilon_y + \delta_{xy} x - \delta_y y). \end{cases} \quad \begin{array}{l} \gamma - \text{вз-е популяций хищников и жертв.} \\ \epsilon - \text{прирост} \\ -\delta - \text{самоогранич.} \end{array}$$

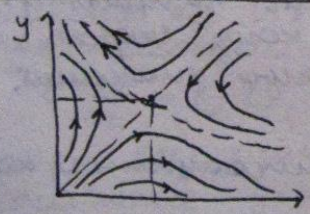
Конкуренция (отбор одного из равных). Два одинаковых вида, при встрече друг друга уничтожают. Два вида растут по экспоненте ( $\alpha x$  и  $\alpha y$ ), при конкуренции они гибнут ( $-\delta xy$ ) при встрече. Сосуществование оказывается невозможным.

- 2 стая. реш.:
- 1)  $\bar{x}_1 = 0; \bar{y}_1 = 0$  горизонт. кас.:  $x=0; y=\alpha/\delta$ .
  - 2)  $\bar{x}_2 = \alpha/\delta; \bar{y}_2 = \alpha/\delta$  вертикальн. кас.:  $y=0; x=\alpha/\delta$ .

$\bar{x}; \bar{y}$	a	b	c	d
	$\alpha - \delta y$	$-\delta x$	$-\delta y$	$\alpha - \delta x$
$\bar{x}_1 = 0; \bar{y}_1 = 0$	$\alpha$	0	0	$\alpha$
$\bar{x}_2 = \alpha/\delta; \bar{y}_2 = \alpha/\delta$	$\alpha - \delta \alpha/\delta = 0$	$-\alpha$	$-\alpha$	$\alpha - \delta \alpha/\delta = 0$

1)  $\begin{vmatrix} \alpha - \lambda & 0 \\ 0 & \alpha - \lambda \end{vmatrix} \quad \lambda_{1,2} = \alpha.$   
 2 полог. корня неуст. узел

2)  $\begin{vmatrix} -\lambda & -\alpha \\ -\alpha & -\lambda \end{vmatrix} \quad \lambda^2 - \alpha^2 = 0.$   
 $\lambda_{1,2} = \pm \alpha$  седло.



Сосуществование становится неустойчивым и невозможным. либо  $x \rightarrow \infty$ ; либо  $y \rightarrow \infty$ . Если под биссектрисой нач. уст.-я, то выживает x. Если над - то y. (модели грифельных грибов).

при введении ферхюльставаских членов появляются стационарные точки, в которых возможно сосуществование.  $\alpha$  и  $\beta$  могут быть разными. соотношения между ними определяют возможность сосуществования и вымирания одного из видов.

Иерархия времени в биологических системах. И-р, в фотосинтезе: от времени поглощения света ( $10^{-15}$  сек) до времени роста растения (годы).

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = P(x; y; z) \text{ (T}_1\text{)} \\ \frac{dy}{dt} = Q(x; y; z) \text{ (T}_2\text{)} \\ \frac{dz}{dt} = F(x; y; z) \text{ (T}_3\text{)} \end{cases} \quad T_1, T_2, T_3 - \text{характерное время}$$

$T_1 \ll T_2 \ll T_3$



Тогда величина  $\varepsilon$  за интересующее нас время уменьшится мало (мы рассматриваем величину  $y$ ), и тогда  $\varepsilon$  превращается в параметр.

$$T_1: \frac{dx}{dt} = P(x; y; z^*)$$

$$T_2: \frac{dy}{dt} = Q(x; y; z^*)$$

$\frac{dx}{dt}$  угасает и становится стационарно, т.к. оно уменьшается за самое малое время  $T_1$ .

Тогда

$$P(\bar{x}; y; z^*) = 0; \quad \bar{x} = \bar{x}(y; z^*)$$

т.е. для быстрого  $P(\bar{x}; y; z^*) = 0$ .

В рез-те остается одно ур-е:

$$\frac{dy}{dt} = Q(\bar{x}; y; z^*). \quad (\text{метод квазистационарных состояний}).$$

Мы можем для быстрого ур-я  $\frac{dx}{dt}$  замещать на алгебраическое. перем.

А для медленных перем. принять их за параметры. Эти упрощают систему ур-я.

Вопросы к лекции.

- 1) Приведите пример иерархии характерных времен в биологической системе.
- 2) Постройте таблицу, иллюстрирующую иерархию времен процессов в системе, которую вы изучаете или хотели бы изучать.

Дифр. ур-я для проинт. сог. можно замещать алгебраическими. Такое рассмотрение не работает, но для начальных стадий процесса, когда скорость и конц-я меняются от 0 до своих квазистационарных значений. Этот период - период индукции.

Теорема Тихонова

Пусть есть 2 дифрор. ур-я с сильно отличающимися характеристическими временами

$$\frac{dx}{dt} = \varphi(x; y); \quad \frac{dy}{dt} = G(x; y).$$

Пусть  $y$  - медленная, а  $x$  - быстрая переменная.

$$\frac{\Delta y}{\Delta x} \ll 1; \quad \varphi = A F(x; y); \quad F \text{ такого же порядка, что и } G$$

Введем ф-ию  $F$  такого же порядка, что и  $G(x; y)$ . Тогда

$$A \gg 1 \text{ и } \frac{dx}{dt} = A F(x; y).$$

Пусть  $\varepsilon = 1/A$ . Тогда  $\varepsilon \frac{dx}{dt} = F(x; y)$ . (выражение для быстрой переменной).  
Ур-е с малым параметром  $\varepsilon \ll 1$ .

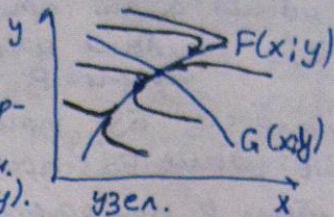
Пусть  $\varepsilon \rightarrow 0$ , тогда  $F(x; y) = 0$ . Отсюда выражаем  $x$  и подставляем  $\frac{dy}{dt} = G(x; y)$ . (редукция)



из 2-х ур-й получается одно.  
 Фазовые траектории в любой точке фазовой плоскости за исключением  $\epsilon$ -окрестности  $F(x; y) = 0$  имеют наклон, определяемый ур-ем:

$$\frac{dy}{dx} = \epsilon \frac{G(x; y)}{F(x; y)} \quad \text{где } \epsilon \ll 1.$$

Достаточно различия характеристик времени на порядок. Квазиавто. значения быстр. перем. не явл. стая. знач. Они явл.  $F(y)$ . Быстрая переменная "подчиняется" медленной.



но изолинии горизонт. касат. приближается к  $F(x; y)$ .

Формулировка теоремы

Пусть есть система дифр. ур-й, в ней есть 2 типа перем.: быстрые и медленные. Для быстрых можно ввести параметр  $\epsilon$ .

Присоединенная система - система быстрых перем.

$$\epsilon \frac{dx_p}{dt} = F_p(x_1; x_2; \dots; x_r; x_{r+1}) \dots$$

Вырожденная система - система медл. ур-й.

Решение полной системы стремится к решению вырожденной, если:

1) Решение полной и присоед. сист. единственно, а правые части непрерывны

2) Решение  $x_1 = \varphi_1(x_1; x_2; \dots; x_n) \dots; x_r = \varphi_r(x_1; x_2; \dots; x_n)$  представляет собой изолированную корень алгебраической системы

$$F_p(x_1; x_2; \dots; x_r; x_{r+1}; \dots; x_n) = 0; \quad p = 1; \dots; r$$

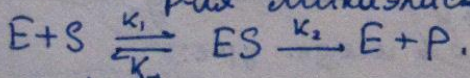
3) Решение  $x_1; \dots; x_r$  - устойчивая изолированная особая точка присоед. системы

$$\epsilon \frac{dx_p}{dt} = F_p(x_1; \dots; x_r; x_{r+1}; \dots; x_n)$$

при всех значениях  $(x_{r+1}; x_{r+2}; \dots; x_n)$ .

4) Начальные условия  $x_1^0; x_2^0; \dots; x_r^0$  попадают в область влияния устойчивой особой точки присоединенной системы.

Для Михаэлиса-Ментен



$$\frac{ds}{dt} = -k_1 e \cdot s + k_{-1} c$$

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

$$\frac{dc}{dt} = k_1 e \cdot s - (k_{-1} + k_2) c;$$

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

$$[E] \ll [S]$$

иерархию времени в таком случае можно заметить иерархией конции.

Вводится безразмерные перем. для более удобной работы с системой.



$-k_1 e s$  убыль субстр. при вз-и ферм.  
 $+k_2 c$  прибыль субстр. при распаде ES. } для субстрата

$-k_1 e s$  убыль ферм. при вз-и с субстр.  
 $+(k_{-1} + k_2) c$  прибыль ферм. при распаде ES и при } для фер-  
 образ-и p мента

$+k_1 e s$  прибыль ES при вз. субстр. и ферм.  
 $-(k_{-1} + k_2) c$  убыль ES при его распаде и превр. в p } для ES.

$k_2 c$  - прибыль p при распаде ES - для продукта.

нач. усл-я:  $s_0(0) = s_0$ ;  $e(0) = e_0$ ;  $c(0) = 0$ ;

кол-во продукта за время t:  $p(t) = k_2 \int_0^t c(t') dt'$

Общее кол-во фермента постоянно:  $e(t) + c(t) = e_0$ .

Тогда:

$$\begin{cases} \frac{ds}{dt} = -k_1 e_0 s + (k_1 s + k_{-1}) c & s_0(0) = s_0; \\ \frac{dc}{dt} = k_1 e_0 s - (k_1 s + k_{-1} + k_2) c & c(0) = 0. \end{cases}$$

Безразм. перем.:

$$v = k_1 e_0 t; \quad x(v) = \frac{s(t)}{s_0}; \quad y(v) = \frac{c(t)}{e_0}.$$

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

Безразм ур-я:

$$\frac{dx}{dv} = -x + (x + K - \lambda)y; \quad \varepsilon \frac{dy}{dv} = x - (x + K)y.$$

$x(0) = 1; \quad y(0) = 0.$

x показывает, какую долю общего субстрата представляет s.

y - какая доля фермента находится в комплексе.

$\varepsilon$  - соотношение фермента и субстрата.

Если  $\varepsilon$  мало, то можно использовать т. Тихонова.

x - безразмерный субстрат;

y - безразмерный комплекс.

$$y = \frac{x}{x + K}; \quad x(0) = 1; \quad \bar{y}^* = \frac{x^*}{x^* + K} \quad \begin{array}{l} \text{квазистационарное} \\ \text{значение } y. \end{array}$$

подставим его в медл. ур-е:

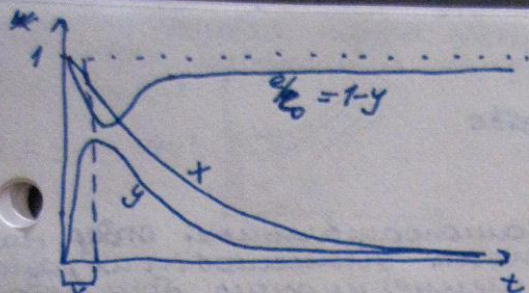
$$\frac{dx}{dv} = -x + (x + K - \lambda) \frac{x}{x + K};$$

$$\text{ур-е для медленной переим.-конц-и субстрата.} \quad \frac{dx}{dv} = -\frac{\lambda x}{x + K}; \quad x(0) = 1.$$

$$\mu = \frac{\lambda e_0 s}{K + s} \quad \text{закон Михаэлиса-Ментен}$$

при решении системы:





$$\varepsilon \frac{dy}{dt} = x - (x+k)y$$

с учетом области переходных процессов (полная система)

$$\frac{dx}{dt} = -x + (k+x-2)y$$

редуц. сист. переходные процессы не расщепляются

переходное сост-е теряется при переходе от полной к упрощенной системе.

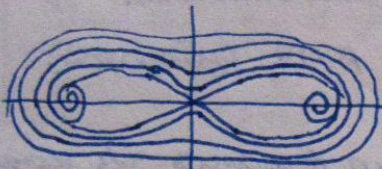
Биологические триггеры. Мультистационарные системы. Триггерные системы имеют 2 устойчивых состояния, между которыми существует некоторый переход. Конкуренция двух равноправных

$$\frac{dx}{dt} = ax - yxy$$

$$\frac{dy}{dt} = ay - yxy$$

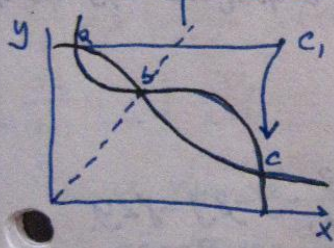
Выживает либо один вид, либо другой. Вместе они существовать не могут.

Более сложные системы:



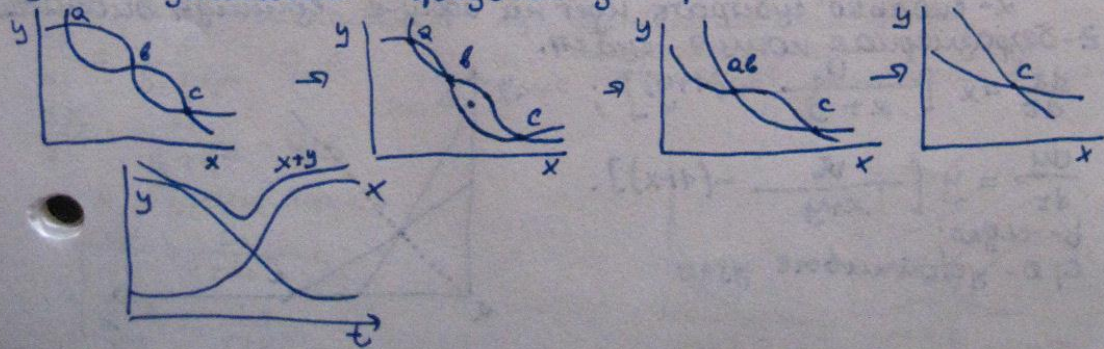
$$\frac{dx}{dt} = y \quad \frac{dy}{dt} = -ay + b(x-x^3)$$

сердце два устойчивых фокуса - три устойчивых состояния.



Стандартная триггерная система. Пуантир-сепаратриса, разделяющая области внешнего устойчивого сост. а и с. Широкие линии - изолинии. Если задать значение ширине по x так, чтобы оно перешло через сепаратрису, то произойдет переключение триггера, и точка попадет во внешнее с.

Параметрическое переключение триггера. путем изменения фазовой диаграммы.





- Эволюция:
- возникновение вида
  - нарастающее численности
  - перераспределение в пространстве
  - отбор

Эволюция: → саморазвольный отбор наименьших элементов (и их размножение) из очень большого числа по уже существующим.

Новые не появляются; старые не исчезают. происходит перераспределение в пространстве и времени.

- Причина отбора.
- Генетический код:
- Начальный код возник случайно?
  - Было несколько разных кодов, отобразились наименьшие?
  - Произошел отбор одного из равноправных?
- Модель отбора из N равноправных: всегда отбирается 1 из N равноправных.

$$\frac{dx}{dt} = x - xy - ax^2$$

$$\frac{dy}{dt} = y - xy - ay^2$$

конкуренция между двумя одинаковыми видами с ограниченной численностью.

Ограничение скорости роста субстратом.

Моно:  $\frac{dx}{dt} = -\frac{\mu_{max} S}{K_s + S} x$

Скорость прироста биомассы можно выразить ч/з концент. субстрата.

$\mu = \frac{\mu_{max} S}{K_s + S}$  зависимость скорости роста от конц-и субстрата.

$$\frac{dx}{dt} = \mu_0 \frac{S}{K_s + S} x - \beta x - \gamma xy$$

$$\frac{dy}{dt} = \mu_0 \frac{S}{K_s + S} y - \beta y - \gamma xy$$

Ограничение роста численности кон-вом субстрата.

$$\frac{dS}{dt} = -\alpha \mu_0 \frac{S}{K_s + S} (x+y) + \nu$$

$\nu$  - для второй переменной.

$\alpha$  - сколько субстрата идет на образ-е единицы биомассы

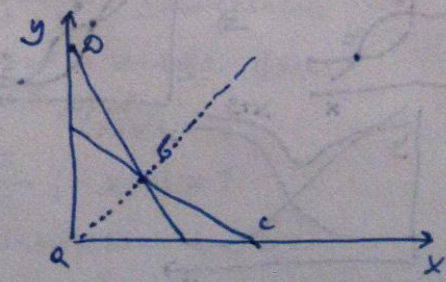
$z$  - безразмерная конц-я субстр.

$$\frac{dx}{dt} = x \left[ \frac{\mu_0}{x+y} - (1+\gamma) \right];$$

$$\frac{dy}{dt} = y \left[ \frac{\mu_0}{x+y} - (1+\gamma) \right].$$

$b$  - седло;

$c, d$  - устойчивые узлы





Фазовый портрет триггерной системы, описывающей конкуренцию между аналогичными видами.

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = x - xy - ax^2 \\ \frac{dy}{dt} = y - xy - ay^2 \end{cases}$$



Ограничение численности через ограничение кол-ва субстрата.

Формула Моно:

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

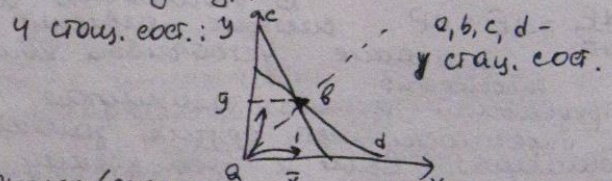
при малых S ( $K_s \gg S$ )  $\frac{dx}{dt} = \frac{\mu_m S}{K_s} x$  (скорость прироста пропорциональна конц-ии субстрата).  
 Если  $K_s \ll S$ , то  $\frac{dx}{dt} = \mu_m x$  (скорость не зависит от конц-ии субстрата, а только от собств. возмозможностей популяции  $\mu_m$  (S-конц-ия субстрата)).

Голда

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = a_0 \frac{S}{K_s + S} x - \beta x + \gamma xy \\ \frac{dy}{dt} = a_0 \frac{S}{K_s + S} y - \beta y - \gamma xy \\ \frac{dS}{dt} = -\alpha a_0 \frac{S}{K_s + S} (x+y) + V \end{cases}$$

Приток субстрата ограничен  $V$  - скорость притока субстрата в среду.  
 $\beta$  - смертность ( $-\beta x$ ) и ( $-\beta y$ ).  
 процессы питания - быстрая переменная. (быстрее, чем размножение и рост популяции).  
 поэтому 2 ур-я:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = x \left[ \frac{V_0}{x+y} - (1+y) \right] \\ \frac{dy}{dt} = y \left[ \frac{V_0}{x+y} - (1+x) \right] \end{cases}$$



Генетический пример (схема синтеза двух ферментов).  
 Схема такоба и моно.

структурный ген + оперон

фермент регулирует синтез  $P_1$  - продукта из субстрата.

Работа фермента регулируется продуктом работы другого фермента.

много продукта  $P_1$  - активация  $P_2$  - ингибирование  $P_1$ .

мало  $P_1$  - ингибирование  $P_2$  - активация синтеза  $P_1$ .

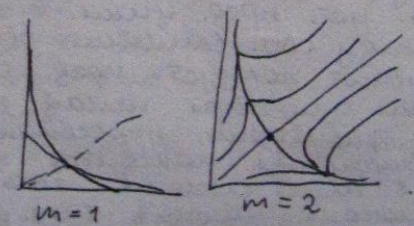
$$\frac{dP_1}{dt} = \frac{A_1}{B_1 + P_1^m} - q_1 P_1$$

$A_1$  и  $B_1$  - коэффициенты ингибирования ферментов замощено в значе- натах.

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

В безразм. перем.:

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



В моделях эволюции - мутации уничтожаются при выборе.  
 В моделях синтеза - замедление процессов.

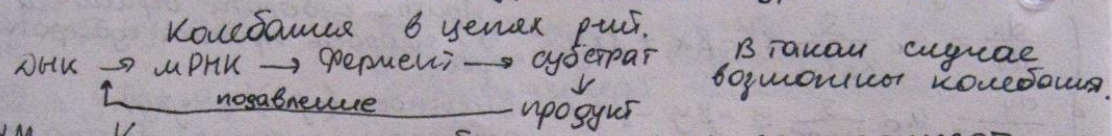


Поэтому в эволюции выживает либо 1, либо 2. А при синтезе сохраняются оба элемента в равновесии (не умиротворение, а умиротшение).

Колебательные процессы в биологии.  
Для них существует некая величина  $T$  (период), такая, что  $x(t+T) = x(t)$ .

Модель Вольтерра  
 $\frac{dx}{dt} = ax - bxy$ ; Особая точка типа центр не является асимптотически устойчивой. при малых возмущениях может сильно отреагировать.  
 $\frac{dy}{dt} = cxy - dy$   
 При  $x = \max$   $\frac{dy}{dt} = \max$ . (полож. связь)  
 При  $y = \max$   $\frac{dx}{dt} = \max$  (скорость убыви минимальна!) (отриц. связь).

В рез-те вз-я двух процессов с положит. и с отрицат. обратными связями вл-я появляются колебания. Чем больше  $x$ , тем больше  $y$ , тем больше  $y$ , тем меньше  $x$ .



$\frac{dM}{dt} = \frac{V}{2 + rM} - aM$ ; колебание при  $m > 8$ .  
 $\frac{dE}{dt} = bM - cE$ ; как  $\frac{dP}{dt} = dE - \frac{eP}{k+r}$ , то колебания при  $m = 2$ .  
 $\frac{dP}{dt} = dE - eP$   
 В полностью линейной системе появление колебаний невозможно. Описание устойчивых колебаний на фазовой плоскости:

Пределной циклической замкнутой траекторией, такая, что в ее окрестности нет других замкнутых траекторий (циклирование). Если к пред. циклу сходится траектория - устойчивый цикл.

Для системы:  
 $\frac{dx}{dt} = y + x[1 - (x^2 + y^2)]$ ; окружность  $x^2 + y^2 = 1$   
 $\frac{dy}{dt} = -x + y[1 - (x^2 + y^2)]$ . является предельной циклом.  
 при  $c > 0$  фазовые траектории накручиваются изнутри на пред. цикл, а при  $-1 < c < 0$  - снаружи.

параметрические ур-я:  
 $x = \cos(t - t_1)$ ;  $y = \sin(t - t_1)$ .  
 Неустойчивый предельный цикл - от него, наоборот, все фазовые траектории расходятся.

Внутри него может быть уст. фокус или узел, а снаружи - уст. пред. цикл. Т.е. это - сепаратриса (водораздел) между обл. влияния двух уст. точек.

Бывают полууст. пред. циклы.  
 Если существует некая замкнутая область, такая, что все траектории, пересекающие ее границу, входят в нее, а внутри обл. находится неуст. точка, отличная от седла, то в такой системе есть хотя бы 1 предельный цикл.  
 Сначала находим стат. реш. и исследуем их устойчивость. Находим неуст. точку и изучаем поле направл. на колливатере.



Пусть на фаз. плоскости есть область, из которой траектории не выходят, и в которой нет полюсов равн-я. Тогда в этой области есть пред. цикл.

Критерии отсуствия

- нет особых точек
  - 1 особая точка - седло
  - только проекция особые точки (некратные), и  $\frac{1}{3}$  все узлы и фокусы проходят кривые, уходящие в бесконечность.
- Предельные циклы возможны лишь в системе, правые части которой нелинейны.

Ротация предельного цикла

$$\frac{dr}{dt} = r(c-r^2); \quad r \text{ и } \varphi - \text{ при возрастании } c$$

полярные координаты

фокус теряет устойчивость, и ротац. эта предельный цикл.

$$\frac{d\varphi}{dt} = 2\pi$$

отмечает вращение  $\frac{dr}{dt} = r(c-r^2)$  собственно системы с параметром  $c$ .

Ищем стат. реш.

$$r_1 = 0; \quad r_2 = \sqrt{c}. \quad (r = -\sqrt{c} \text{ для радиуса не годится}).$$

Решение представляет собой окружность радиуса  $c$ .

при  $c < 0$   $r^2 < 0$  не может быть. Только  $r = 0$ .

при  $c > 0$   $r = \sqrt{c}$ , и при  $c \uparrow$   $r \uparrow$ .

$c < 0$  уст. фокус;  $c = 0$  центр;  $c > 0$  неуст. фокус + уст. предельный цикл.  
(мягкое возбуждение - после критич. знак.  $c = 0$  возникает предельный цикл).

Мягкое возбуждение

$$\frac{dr}{dt} = r \left( \frac{c}{4} + r^2 - r^4 \right) \quad r = 0;$$

$$\frac{d\varphi}{dt} = 2\pi \quad r^2 = \frac{1}{2} [1 \pm (1+c)^{1/2}]$$

при  $c = -1$  отражается неустойчивый предельный цикл малой амплитуды и устойчивый колебательный цикл.  
от  $-1$  до  $0$  - три стат. реш.:  $0$ ;  $+\sqrt{1+c}$ ;  $-\sqrt{1+c}$ .  
устойчивы:  $0$  и положительное.  
неустойчиво: отриц. реш.

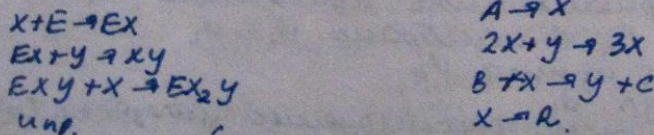
Результат зависит от нач. усл-ий: при малых отклонениях система возвращается, при больших колеблется. Примем мало.

$c < -1$   $-1 < c < 0$   $c > 0$   
уст. фокус уст. фокус, неуст. пред. цикл; неуст. фокус.  
уст. пред. цикл уст. пред. цикл.

не было колебаний, не было, а потом вдруг появились, примем большие.

Брюсселятор

хим. р-ня:  $2X + Y \rightarrow 3X$  (тримолекулярная р-ня)



Если конечные продукты  $C$  и  $R$  удаляются из реакц. протн., а  $A$  - в изб., то

$$\frac{dx}{dt} = A + x^2 y - (b+1)x; \quad \frac{dy}{dt} = Bx - x^2 y \quad (k_{-1} = k_{-3} = k_{-4} = 0; k_{-2} = 0).$$



В моделях с кубич. решениями могут возникать колебания.

1 стац. реш.:  $\bar{x} = A; \bar{y} = \frac{B}{A}$ .

В зависимости от параметров: уст. узел, уст. фокус, неуст. узел, неуст. фокус.

При  $B > 1 + A^2$  неуст. возмущен предельной цикл.  
 $B < 1 + A^2$  уст.

Модель темновых процессов фотосинтеза.

$C_3$  - "листья сахара"

$C_6$  - "тщелок сахара".

$$\frac{dC_3}{dt} = \alpha_1 C_3^2 - \alpha_2 C_3 C_6$$

$$C_3 \frac{dx}{dt} = x^2 - (1-\delta)xy + \gamma$$

$$C_6 \frac{dy}{dt} = \frac{1}{\gamma} \epsilon (7x^2 - y^2 - 6xy)$$

$$\frac{dC_3}{dt} = \alpha_1 C_3^2 - \alpha_2 C_3 C_6$$

убыток  $C_3$  и  $C_6$  происходит при их вз-и.

$$\frac{dC_6}{dt} = \beta_1 C_3^2 - \beta_2 C_3 C_6 - \beta_3 C_6^2$$

имеется приток  $C_3$  в сторону р-ии.

прибыль  $C_6$  - за счет соед. двух  $C_3$ .

$$\Sigma < \frac{7}{8} (1-\delta)$$

Колебания в темномизе.

$$[Гл] \rightarrow \text{Ф6Ф} \xrightarrow{\text{активация}} \text{ФДФ} \xrightarrow{\text{отток}} \text{Ф6Ф}$$

$$\frac{dx}{dt} = k - \chi \frac{x}{(K_{mx} + x)} \frac{y}{(K_{my} + y)}$$

активация - отток  
 иния - в обратную р-ию

$$\frac{dy}{dt} = \chi \frac{x}{(K_{mx} + x)} \frac{y}{(K_{my} + y)} - \frac{q}{K'_{my} + y}$$

Ф6Ф - фруктозо-6-фосфат

ФДФ - фруктозо-ди-фосфат

Чем больше ФДФ, тем быстрее р-ия (активация Ф6Ф).

Ур-я записаны в форме Момо:  $\mu = \frac{\mu_{max} S}{K_S + S}$

при замене переменных

$$\frac{dx}{dt} = 1 - xy; \quad \text{Ф6Ф}$$

$$k = \frac{(q-k)^2 K_{mz} K_{my}}{(K'_{my})^2 k \chi}; \quad r = \frac{k}{q+k}$$

$$\frac{dy}{dt} = \alpha y \left( x - \frac{1+r}{1+\gamma y} \right) \quad \text{ФДФ}$$

Уст. и неуст. узлы и фокусы

возможны колебания ст.ч. и релаксационные - за резким уменьшением величин идет медленное и восстановление.

Внутриклеточные колебания Са<sup>2+</sup>

- Приток и отток Са в мембрану  $v_1$  и  $v_2$
- Освобождение Са из пула  $v_3$
- Транспорт Са в пул  $v_4$
- Освобождение Са из пула, активируемое цитозольн. Са  $v_5$
- Свободный выход Са из пула  $v_6$
- $S_1$  - кону-л Са в цитозоле;  $S_2$  - в горм. субстр. нукле.

$$\frac{dS_1}{dt} = v_1 - v_2 + v_3 - v_4 + v_5 + v_6; \quad \frac{dS_2}{dt} = v_4 - v_5 - v_6;$$



$$v_2 = k_2 S_1; v_4 = k_4 S_1; v_5 = \frac{k_5 S_2 S_1^{a_1}}{k_{0,5} + S_1^{a_1}}; v_6 = k_6 S_2.$$

**Колебания:**

Большие - в цикле, маленькие - в нуле.  
 Предельный цикл формирует далеко не эллипсоидно.  
 Резкие пики увеличивают  $S_2^{a_1}$   
 При большой скорости притока колебания приближ. к гармонич.

- Вопросы**
- 1) Приведите примеры колебательных процессов в живых сист.
  - 2) Какие колебательные процессы присутствуют в сист., которую вы изучаете? Какие у них характерные периоды и амплитуды?

**Динамический хаос**

$$\frac{dx}{dt} = \sigma y - \beta x$$

модель конвекции в подогреваемом слое  
 жидкости.

$$\frac{dy}{dt} = \gamma x - y - xz$$

при некоторых значениях параметров поведение системы становится сильно зависимым от начальных условий.

$$\frac{dz}{dt} = \kappa y - \delta z$$

хаотич. поведение возникает не из-за:

- больших возмущений (шум)
- бесконечных степеней свободы
- неопределенности, связанной с квантовой механикой.
- слишком малых систем (элементарнообразовать близкие в фаз. пространстве траектории; именно это вызывает появление хаоса).

Разделение траекторий приводит к хаосу.

**Хаотич. поведение:**

- неустойчивость фазовых траекторий
- Рост малых начальных возмущ. во времени
- Перемешивание элм. фазового объема
- Непредсказуемость поведения системы на больших временах

Только в нелинейных системах возможен хаос.

**Детерминированные системы**

однозначно задан закон изм-я сист. в теч. вр.  
 моделирование лимбических популяций.  
 непрерывный культиватор.

$$\frac{dx}{dt} = x(\mu - \nu)$$

$\mu$  - рост культуры  
 $\nu$  - отток культуры в резервуар.

Скорость роста так же поднимается до не  $\mu_{max}$ .  
 $\mu_{max}$  - максимальная скорость роста организмов, возможная в данных условиях.

$$\frac{dx}{dt} = \frac{\mu_m S}{K_s + S}$$

$S_0$  - конц-я субстр. поступившего в культиватор  
 $x$  - конц-я биомассы  
 $S$  - конц-я субстрата  
 $\mu(S)x$  - рост культуры  
 $D(x)$  - отток микроорганизмов  
 $D$  - скорость притока (разбавление культуры)  
 $D S_0$  - приток субстрата  
 $\mu(S)x$  - переработка его бактериями  
 $d$  - "экономика" коэф.

$$\frac{dx}{dt} = \mu(S)x - D(x)$$

$$\frac{dS}{dt} = D S_0 - \mu(S)x - D S$$

$$\mu(S) = \frac{\mu_m S}{K_m + S}$$



показывает, какая часть популяции субстрата идет на прирост биомассы.

Безразмерное ур-е:

$$\frac{dx}{dt} = \mu(y)x - Dx$$

$$\frac{dy}{dt} = -\mu(y)x + D(y_0 - y)$$

$$\mu(y) = \frac{y}{1+y}$$

$$x' = \frac{dx}{dt}; \quad y' = \frac{dy}{dt}$$

$$y_0 = \frac{S_0}{K_S}; \quad D' = \frac{D}{\mu_m}$$

Стационарные решения.

1) Решим выливание

$$\bar{x}_1 = 0; \quad \bar{y}_1 = y_0$$

у-субстрат как популяция  $y_0$  бьется, так и остается, поскольку нет биомассы, ее поедающей.

Скорость выливания

Безразмерная скорость потока  $D$  должна быть все-гда меньше скорости выливания.

$$D \leq \frac{y_0}{1+y_0} = D_0;$$

$$D_0 = \frac{\mu_m S_0}{K_S + S_0}$$

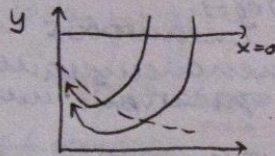
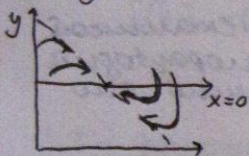
Граничное значение скорости выливания.

2) Рабочий режим  $\frac{y}{1+y} - D = 0$

$$\bar{x}_2 = y_0 - \frac{D}{1-D}; \quad \bar{y}_2 = \frac{D}{1-D}$$

Есть биомасса, поэтому от  $y_0$  отнимается.

Фазовые портреты



стационарный  $x$  режим рабочий режим.

Но: при больших конц-ях субстрата он может быть ингибитором:

$$\mu(s) = \frac{\mu_m s}{K_m + s + A s^2}$$

т.е. Моно-Черусалим-скою:

$$\mu(s) = \frac{\mu_m s}{(K_m + s) + (K_p + p) s}$$

уменьше продуктом.

В таких системах возмозны мультистационарные решения.

Производительность:  $\omega = xD$ .

$$\omega = \bar{x}D = D \left( y_0 - \frac{D}{1-D} \right)$$

В случае продуктивного улетения производительность ограничена.



Последствия действия разницы соотношения между немывыми и мывыми к.

$$\frac{dx_m}{dt} = \mu(s)x_m - Dx_m$$

$$\frac{ds}{dt} = D(S_0 - s) - \mu(s)x_m$$

$$\frac{dx_n}{dt} = -Dx_n$$

$$x_m + x_n = x$$



Эти 4 ур-я характеризуют систему.  
 живые передают субстрат.  
 мертвые не выживают.

Пусть  $M = M_{max} = const.$

$$\frac{x_m}{x} = \frac{a_0 e^{m_{max} t}}{1 + a_0 e^{m_{max} t}}$$

конца субстрата масса,

$a_0$  — соотношение живых и мертвых клеток в начальный момент времени.

живые кл. растут по экспоненте,  
 мертвые клетки убывают по экспоненте.

Для изменения соотношения жив. и мертв. кл. в 10 раз нужно около 13 поколений. Доказать. ( $m=const, D=const$ ).  
 Какие мутации лучше выживают и почему?

- Экономичные мутации, способные более полно использовать субстрат
- Более регенеративные мутации, менее чувств. к воздействию внешнего фактора.
- Мутации с повышенными скоростями отмирания.
- Меньше мутабельные мутации
- Быстро растущие и быстро отмирающие мутации.
- Мутации с увелич. макс. скоростью роста
- Способные противостоять выживанию из ферментера (приспосабливаться к стенкам или сплываться в комки и выплывать на дно).

Двухвозрастная культура

$N_1$  — молодые клетки, не способные к делению  
 $N_2$  — старые клетки, способные к делению.

Скорость деления

$$T_2^{-1} = \omega = \omega_0 (a + bI^n)^{-1}$$

$$I = F(N_2)$$

Если этот ингибитор есть в системе, то в системе могут возникнуть колебания. Если ингибирование производится взросл. кл. ( $N_2$ ) — они выделяют ингибитор, уменьшающий размножение, то в системе появл. автоколеб.

$$\frac{dN_1}{dt} = \frac{2}{T_1} N_2 - \frac{1}{T_1} N_1 - DN_1;$$

$$\frac{dN_2}{dt} = \frac{1}{T_1} N_1 - \frac{1}{T_2} N_2 - DN_2$$

В безразм. перем.

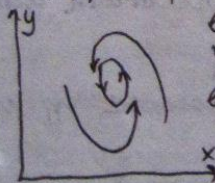
$$\frac{dx}{dt} = \frac{2y}{1+y^n} - (\delta+1)x;$$

$n$  — порядок ингибирования.

$$x = \frac{M_1}{N_0}; \quad y = \frac{N_2}{N_0}; \quad t' = \frac{t}{T_1};$$

$$\frac{dy}{dt} = x - \delta y - \frac{\sigma y}{1+y^n}$$

$$\bar{x} = 2\sigma y \left( \frac{1}{1-\delta} \right); \quad \bar{y} = \frac{(1-\delta)\sigma}{(1+\delta)\sigma} - 1 \text{ стан. сост.}$$



возникает предельный цикл в области неустойчивости ненулевого стан. сост.

Самоорганизация в пространстве.

- Нарушение симметрии при развитии эмбриона из яйцеклетки
- Дифференцировка клеток
- Возникновение органов. Раскрытие шкур животных.
- Распространение волн возбуждения.
- Возникновение волна-возникновение областей рефрактерности.







3) Организовать единицы как иерархию взаиме мо-  
длей (описать их ур-ями).

4) Описать составные каждой единицы и каждого  
вз-я количественно (наполнить модель парамет-  
рами).

Данные:

- 1) Конц-и метаболитов; конц-и и активности фер-  
ментов могут быть измерены.
- 2) Определение потоков с помощью учета СВ
- 3) Кинетик. константы в базах данных.

Количество данных ограничено

- 1) Существует большая разница м/у экспериментами и  
непрерывными физич. процессами
- 2) Технические ограничения
- 3) Данные о некоторых кинет. процессах отсутствуют
- 4) Данные собираются для разных штаммов, разных  
организмов, в разных эксперим. условиях.

Разные уровни сложности организации клеток

Обмечают или затрудняют исследование.  
Прокариоты: 1 компартмент  
Эукариоты: много компартментов, учет вз-я м/у ними.

- 1) Выявляется последов. р-ий, из них выбираются глав-  
ные;
- 2) Механизм р-ий упрощ. или усложн.
- 3) Кинет. параметры оцениваются с помощью априорных  
данных (подбор параметров для подгона под эксперимент)

Типы метабол. моделей

- |   |   |
|---|---|
| 1) Кинетические   | 2) Стехиометрические                                |
| - системы обыкновенных диф. ур-й                          | системы линейных алгебраических уравн.              |
| - решение - динамическое поведение метаболитов во времени | - решение - стационарное распределение метаболитов. |
| - Описание отдельных метаболич. путей                     | - Описание метаболизма клетки в целом.              |

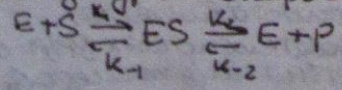
Кинетические модели

- 1) Схема метабол. пути
- 2) Ур-е скорости по типу Михаэлиса-Ментен для каж-  
дой р-ии и объединение их в систему
- 3) Подбор параметров по эксперим. данным.

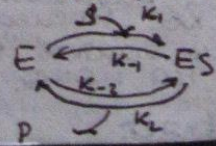
Центральные пути:

- цикл Кребса
  - гликолиз
  - пентозофосфатный путь
- От них берут начало различные другие пути.

Выбор ур-я скорости:



Каталитический цикл фермента:



1 субстрат;  
1 продукт.



$$\frac{dS}{dt} = -k_1 SE + k_{-1} ES \quad \frac{dE}{dt} = -k_1 ES + k_{-1} ES + k_2 ES - k_{-2} EP$$

$$\frac{dP}{dt} = -k_{-2} EP + k_2 ES \quad \frac{dES}{dt} = k_1 ES - k_{-1} ES - k_2 ES + k_{-2} EP$$

$$\frac{d(E+ES)}{dt} = 0; \quad E+ES = E_0$$

Уравнение скорости:

$$\frac{dP}{dt} = -\frac{dS}{dt} = v = E_0 \frac{k_2 \frac{S}{K_m^S} - k_{-2} \frac{P}{K_m^P}}{1 + \frac{S}{K_m^S} + \frac{P}{K_m^P}}$$

При  $k_{-2} = 0$  классическое уравнение Михаэлиса-Ментен:

по теореме Гика  
нова заменим  
быстрые уравнения  
(E и ES) на алгебраические и выразим E и ES  
и подставим их в первое уравнение.

катализитич.  
цикл фер-  
мента

система

диф. ур-я

уравнение скорости

→ оценка параметров из эксперим. данных

Выбор системы уравнений для системы метаболитов

$$\frac{dc_j}{dt} = \sum v_{ij} - \mu c_j$$

уравнение, описывающее изменение во времени количества метаболита.

- $c_j$  - конц-я j-того метаболита
- $v_{ij}$  - скорость образования или расхода j-того метаболита в i-образе
- $\mu c_j$  - уменьшение конц-ии за счет клеточного роста.
- Использование баз данных
- Аминокислотные последовательности
- Белки и пр.

пример аминокислот. последовательности.

База данных для сравнения последовательностей выдает ферменты, где совпадения есть.  
База данных по метаболит. путям: определение места фермента в метаболизме, все информация об этом ферменте (класс, название, р-ия, список метаболит. путей и пр.)  
Метаболическая р-ия; структура;

Анализ последовательностей.

Быстрое секвенирование:

в пробирке имеются реплицируемые нуклеотиды, на которых синтез ДНК прекращается. Поэтому остаются лишь короткие участки, оканчивающиеся на реплицируемой последовательности. После электрофореза можно расшифровать последовательности.

G | | | | |  
A | | | | |  
T | | | | |  
C | | | | |

что делать с этими последовательностями?

1. сравнить с уже известными.  
Выравнивание последовательностей две последоват. сопоставляются.

попарное сопоставление остатков в последовательностях друг с другом, направленное на поиск соответствия и/или последовательностям.

выравнивание позволяет:

2/ характеризовать все...



- Сопоставить и сравнить посед.
  - Определить меру схожести посед.
  - Выбить вариационные и консервативные области
  - > 45% идентичных остатков - очень похотные
  - > 25% сходная пространств. укладка
  - 18-25% - переходная зона
  - менее 18% - сходства, как правило, нет.
- Но: многоблин кашалота и леглемолодин шопина го-  
мологи, но сходны лишь на 15%

- Способы выравнивания.
1. Гочекная матрица.
    - строки - одна последовательность
    - столбцы - другая.
    - на пересечении совпадающих элементов - единицы,
    - в остальных - нули.
    - позволяет установить участки локального совпадения
    - позволяет установить наличие повторов и инверсий
    - поиск последовательностей.
    - позволяет сопоставить по крайней мере фрагменты последовательностей

2. Оценка расхождений м/у последоват.
  - р-дистанция - доля не совпадающих в выравнивании остатков
  - поправка на возмозможные множественных замен.

Вероятность замены подчиняется распределению Пуассона:

$$P(r; t; k) = \frac{(rt)^k}{k!} e^{-rt}$$

г - вероятность замены.  
 вероятность не обнаружить мутацию:  $q = e^{-2rt}$ ;  
 среднее число мутаций на сайт:  $d = 2rt$ .  
 для Пуассон-корректированной дистанции  $d_{rc} = -\ln(1-p)$ .  
 (дистанция Кимуры:  $d_k = -\ln(1-p - 1/3p^2)$ )

В реальности наблюдается неоднородность в скорости замены от сайта к сайту. Дисперсия кол-ва замен приближается к таковой распределения Паскаля:

$$P(r; k) = C_{k+r-1}^k (1-p)^r p^k, \quad C_{k+r-1}^k = \frac{(k+r-1)!}{k!(r-1)!}$$

$\chi^2$ -распределение: описывает скорость накопления мутаций от сайта к сайту  
 Таблица-дистанция:  $d_g = \alpha \left( (1-p)^{-1/\alpha} - 1 \right)$   
 $\alpha \in 0, 2 \dots 3, 5$ .  $\alpha = 0,65$   $d_g$  переходит в  $d_{gr1}$

$d_{gr1}$  - дистанция Гринина:  $d_{gr1} = 0,65 \left( (1-p)^{-1/0,65} - 1 \right)$ .  
 Крайне замены бывают пропуски и вставки.  
 матрицы аминокислотных замен:  
 вероятность замены одной аминокислоты на другую зависит от того, какие это аминокислоты.  
 для построения б/ми используют наборы белков с разным кол-вом совпадающих аминокт.



Матрицы BLOSSUM  
 BLOSSUM-62  
 собирают белки в группы так, чтобы в каждой группе они были ближе, чем на 62% используются для гальпергофф. Белков. Цена деления и вставки пока еще не выяснено, как они влияют на вероятность.

Матрицы RAM  
 RAM-1  
 собирают белки такие, чтобы раскоринились друг от друга не более, чем на 1% и т.д.

Алгоритм Смита - Ватермана.  
 Совпадение +2  
 Замена -1  
 Открытие деления -2  
 продолжение деления -1.

Затем мы ходим по матрице и представляем баланс мы можем при этом звать послед. груп отнес. групп.

при этом мы должны шагать так, чтобы числа в матрице были максимальными. Этот процесс - интуитивизация матрицы. Затем внизу справа находится самое большое число, и мы идем к следующему самому большому числу, и т.д. Каждый шаг - сопоставление деления нулевых.

по этому алгоритму получится наилучшее выравнивание. Но этот алгоритм долгий, т.к. существует множество путей обхода матрицы. Но если в ней задано направление нулю точку, чтобы путь прошел 2/3 и т.д. то путей обхода станет гораздо меньше.

(идет динамическое программирование).

Откуда взять эту точку?  
 BLAST - алгоритм поиска локальной гомологии.

- 1) разобьем послед. на короткие фрагменты, ищем их в базе.
- 2) Каждый участок локальной гомологии расширим до тех пор, пока все участки локального выравнивания будут расти.
- 3) Для объединения участков локальной гомологии используем алгоритм Смита - Ватермана.

Но: BLAST может привести не к оптимальному выравниванию.  
 и еще но: BLOSSUM и RAM работают для некоего умеренного белка и стабилизируют индивидуальные особенности частей белков.

Значимость выравнивания  
 Все оптимальных выравниваний для набора случайных последовательностей поднимается распр. Гумбеля:

$$f(x) = e^{-\lambda(x-\mu)} \cdot e^{-ke^{-\lambda(x-\mu)}}$$

Относит. значимость:  $Z_{score} = \frac{x - \bar{x}}{\sigma(x)}$

Вероятность случайно получить послед. с аналогичными или большим весом:



$$p = 1 - e^{-ke^{-\lambda(x-\mu)}}$$

• Ожидаемое кол-во повреждений с такими же или  
лучшим сходством:  $E = 1 - (1-p)^N \sim p \cdot N$ .

Профиль - набор частот встречаемости остатков  
в определенных позициях среди более или менее  
однородн. выборок родственно близких гомологов.  
• Наборы АК высококонсерв. участков позволяют опоз-  
знать дальних родств. по первичн. структуре.

Для каждой позиции указано, какие АК в этом месте  
чаще всего встречаются. Раз эта АК особенно здесь встре-  
чается, значит она здесь важна. Поэтому и высококон-  
серв. посл. мне брат в составе гомологов.

### PSI-BLAST

продукт совмещения идей динамического програм-  
мирования и профилей

Алгоритм:

- 1) проводим BLAST
- 2) для каждого посл. строим профиль
- 3) снова проводим BLAST - уточнение
- 4) продолжаем, пока рез-т не перестает меняться.

PSI-BLAST - мощное средство поиска дальних гомологов.  
• Множество выравнивание (Cистема)

Выравнивание нескольких послед. групп относ. группа.

- 1) Выполняют попарное выравнивание
- 2) Пара наиболее близких - "заправка"
- 3) Остаточные "заправки" с исполз. профилей выравн.

Скрытые Марковские модели.  
Считается, что послед. событий ведет себя как цепь  
Маркова - цепь случ. событий, каждое из которых за-  
висит от предыдущих. Задача - определить эти пара-  
метры, иде очередь. событие - пары. остатка в определ. поим.

• Каждый остаток порождает медиацию, делению  
или ветвлению.  
• Вероятности всех трех событ. зависят от положения