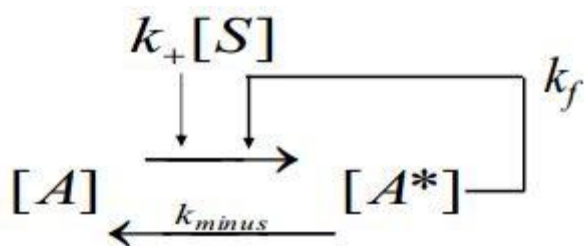


## МОДЕЛЬ ФЕРМЕНТАТИВНОЙ СИСТЕМЫ С ЛИНЕЙНОЙ ОБРАТНОЙ СВЯЗЬЮ.



[S]– воздействие стимула, например, протеинкиназы.

$A^*$  -фосфорилированная форма A.

$[A]_{total} = [A] + [A^*]$  – общее количество A – постоянно.

Можем выразить концентрацию [A] как  $[A^*]/[A]_{total}$

Для удобства  $k_+$  обозначим как  $k_1$ ,  $k_{minus}$  – как  $k_2$

Скорость прямой реакции (FR) выражается кинетическим уравнением:

$$fr = (k_1[S] + k_f[A^*]) * ([A]_{total} - [A^*]),$$

где  $k_f$  отражает силу обратной связи.

Скорость обратной реакции (BR) выражается кинетическим уравнением:

$$br = k_2[A^*]$$

1) Выхеλεύказываем параметры модели, например:

S=	0,001
$K_1$	2
$K_2$	5
$K_f$	30
$K_m$	0,1

Также задаем величину изменения  $dA^*$

$dA^*$	0,0015
--------	--------

2) Создаем 3 столбца, в которых будем получать значения для построения графика:

A*, доля	fr	br
-------------	----	----

В первом столбце каждое новое значение будет рассчитываться так:

$$A^*_i = A^*_{i-1} + dA^*$$

(доля  $A^*$  от общей концентрации A).

Во втором столбце рассчитываются значения скорости прямой реакции соответственно каждому значению доли  $A^*$ , исходя из кинетического уравнения (см. выше).

$$fr = (k_1[S] + k_f[A^*]) \cdot (1 - [A^*])$$

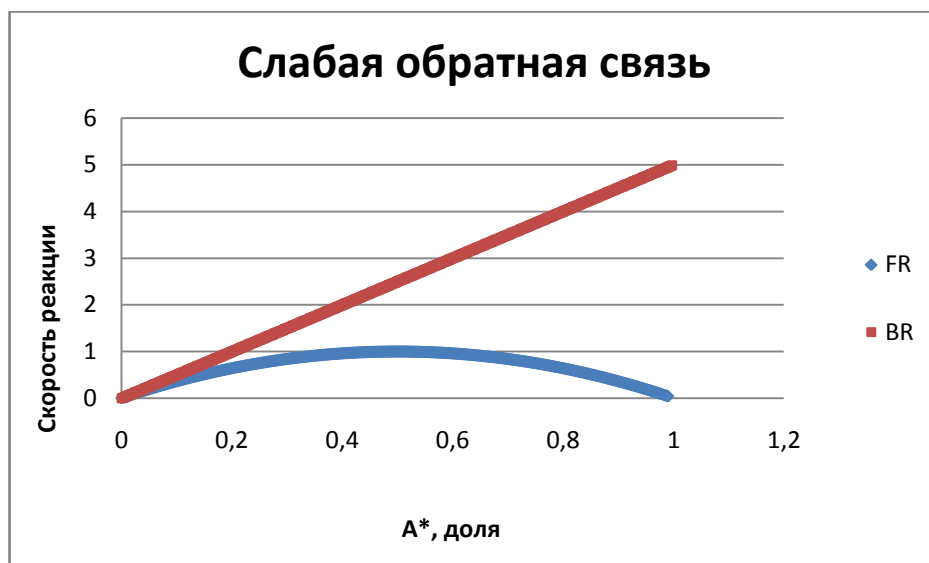
Третий столбец – аналогично, значения скорости обратной реакции:

$$br = k_2[A^*]$$

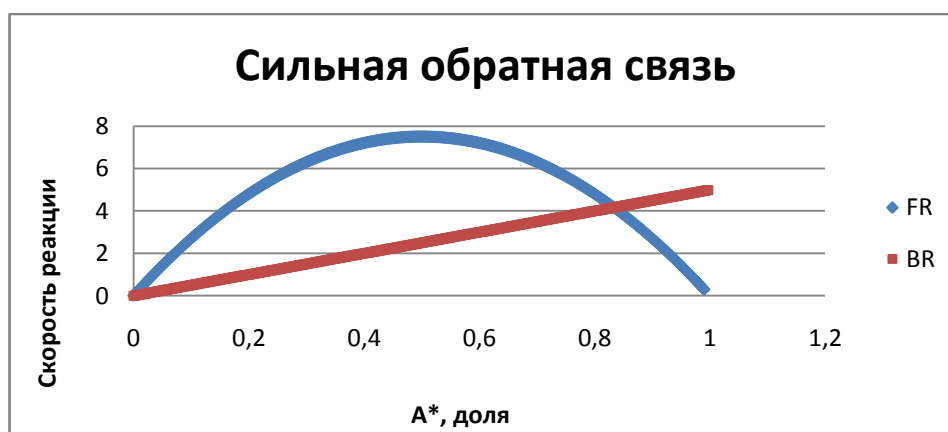
Получив массивы данных, строим график баланса скоростей в координатах доля  $[A^*]$  – значение скорости.

Меняя значения  $k_f$ , иными словами, степень влияния обратной связи, можем получить разные ситуации.

**kf=4**



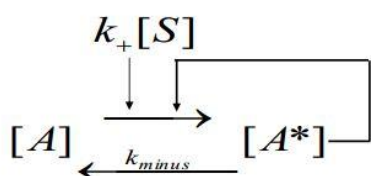
**kf=30**



Существует два способа модифицировать эту систему, чтобы появилось два стабильных состояния.

- 1) Частичное насыщение обратной реакции
- 2) Нелинейная (ультрачувствительная) обратная связь.

## МОДЕЛЬ ФЕРМЕНТАТИВНОЙ СИСТЕМЫ С ЛИНЕЙНОЙ ОБРАТНОЙ СВЯЗЬЮ И НАСЫЩАЕМОЙ ОБРАТНОЙ РЕАКЦИЕЙ.



$$FR = (k_+[S] + k_f[A^*])([A]_{TOTAL} - [A^*])$$

$$BR = k_{minus} \left( \frac{[A^*]}{[A^*] + K_{mb}} \right)$$

**Задание 1.** Создать эту модель в MSExcel, построить графики и проанализировать их.

Скорость прямой реакции (FR) выражается кинетическим уравнением:

$$fr = (k_1[S] + k_f[A^*])([A]_{total} - [A^*])$$

Скорость обратной реакции (BR) выражается кинетическим уравнением:

$$br = k_2 \frac{[A^*]}{[A^*] + K_m}, \quad K_m \text{ – константа Михаэлиса}$$

1) В Excel указываем параметры модели, например:

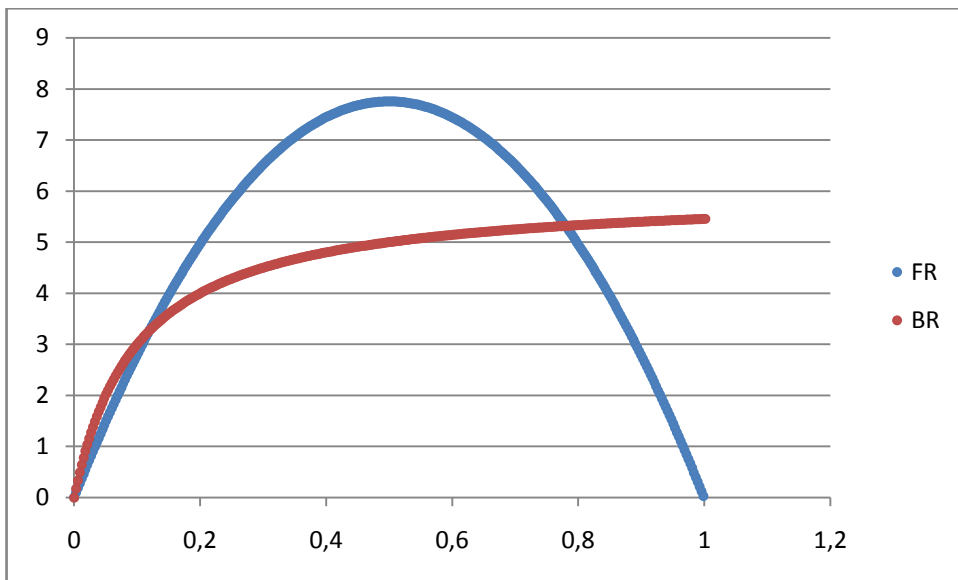
S=	0,001
K <sub>1</sub>	3
K <sub>2</sub>	6
K <sub>f</sub>	31
K <sub>m</sub>	0,1
dA*	0,003

Также создаем три массива данных:

A*, доля	fr	br
-------------	----	----

Все, как и в вышерассмотренной модели, только изменение скорости обратной реакции соответственно каждому значению A\* рассчитывается из уравнения:  $br = k_2 \frac{[A^*]}{[A^*] + K_m}$

Получив массивы данных, строим график баланса скоростей в координатах доля [A\*] – значение скорости.



Проанализировать поведение системы при отклонении от точек пересечения и сделать выводы о том, какие из трех точек – стабильные и какие нет, соответственно, является ли система бистабильной или нет.

**Задание 2.** Оценить, как будет меняться состояние системы (моностабильность или бистабильность) от величины стимула, действующего на прямую реакцию.

1) Вводим в исходный данных значение приращения величины стимула:

$$ds = 0,05$$

Создаем несколько значений величины стимула:  $S_i = S_{i-1} + dS$

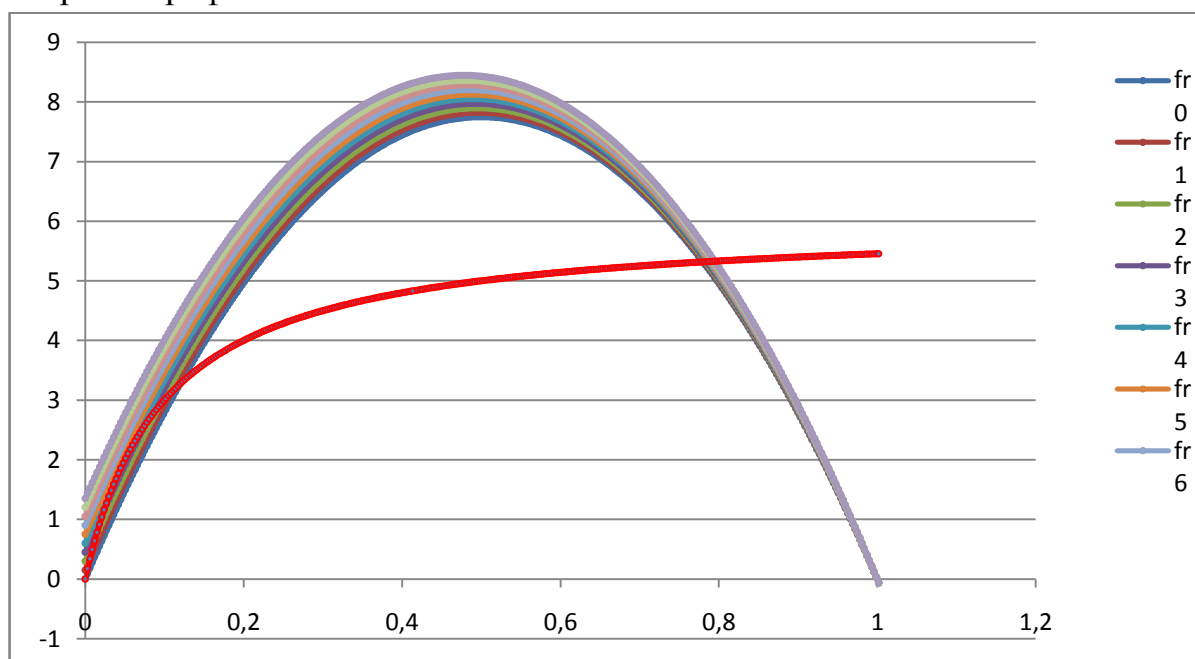
Изменение величины стимула S на dS:									
0,001	0,051	0,101	0,151	0,201	0,251	0,301	0,351	0,401	0,451

Соответственно этим значениям генерируем значения скоростей прямой реакции, по тому же уравнению, меняется только значение стимула.

Изменение величины стимула S на dS:									
0,001	0,051	0,101	0,151	0,201	0,251	0,301	0,351	0,401	0,451
Соответствующие скорости прямой реакции:									
fr0	fr1	fr2	fr3	fr4	fr5	fr6	fr7	fr8	fr9
0,003	0,153	0,303	0,453	0,603	0,753	0,903	1,053	1,203	1,353
0,095712	0,245262	0,394812	0,544362	0,693912	0,843462	0,993012	1,142562	1,292112	1,441662
0,187866	0,336966	0,486066	0,635166	0,784266	0,933366	1,082466	1,231566	1,380666	1,529766
0,279462	0,428112	0,576762	0,725412	0,874062	1,022712	1,171362	1,320012	1,468662	1,617312
0,3705	0,5187	0,6669	0,8151	0,9633	1,1115	1,2597	1,4079	1,5561	1,7043

и т.д.

Строим график:



2) Определить место бифуркации – при какой величине стимула система переключается между состояниями моно- и бистабильности.

Для этого надо построить график в координатах [S] – доля [A\*], где значение каждой точки по оси ординат это значение доли A\*, соответствующей точке пересечения на графике баланса скоростей.

1 этап. Генерируем значения разности скоростей FR-BR для каждого значения A\* при каждом значении S.

A*, доля	fr0-br	fr1-br	fr2-br	fr3-br	fr4-br	fr5-br	fr6-br	fr7-br	fr8-br	fr9-br
0	-18,558	0,153	0,303	0,453	0,603	0,753	0,903	1,053	1,203	1,353
0,003	-0,07905	0,070505	0,220055	0,369605	0,519155	0,668705	0,818255	0,967805	1,117355	1,266905
0,006	-0,15176	-0,00266	0,146443	0,295543	0,444643	0,593743	0,742843	0,891943	1,041043	1,190143
0,009	-0,21595	-0,0673	0,081349	0,229999	0,378649	0,527299	0,675949	0,824599	0,973249	1,121899
0,012	-0,27236	-0,12416	0,024043	0,172243	0,320443	0,468643	0,616843	0,765043	0,913243	1,061443
0,015	-0,32163	-0,17388	-0,02613	0,121621	0,269371	0,417121	0,564871	0,712621	0,860371	1,008121
0,018	-0,36435	-0,21705	-0,06975	0,077548	0,224848	0,372148	0,519448	0,666748	0,814048	0,961348
0,021	-0,40106	-0,25421	-0,10736	0,039494	0,186344	0,333194	0,480044	0,626894	0,773744	0,920594

2 этап. Находим те значения A\*, которых скорости прямой и обратной реакций равны, т.е. FR-BR=0.

Для этого создаем опять 10 столбцов, в каждом из них генерируем значения с помощью функции:

=ЕСЛИ(ИЛИ(И(W5<0;W6>0);И(W5>0;W6<0);ABS(W6)<0,001);СРЗНАЧ(\$V5:\$V6);"")

Т.е. находим те соседние значения разности скоростей, которые находятся около «0» (при этом модуль того, что «ниже» в столбце, должен быть менее 0,001), и среднее между соответствующими значениями A\*.

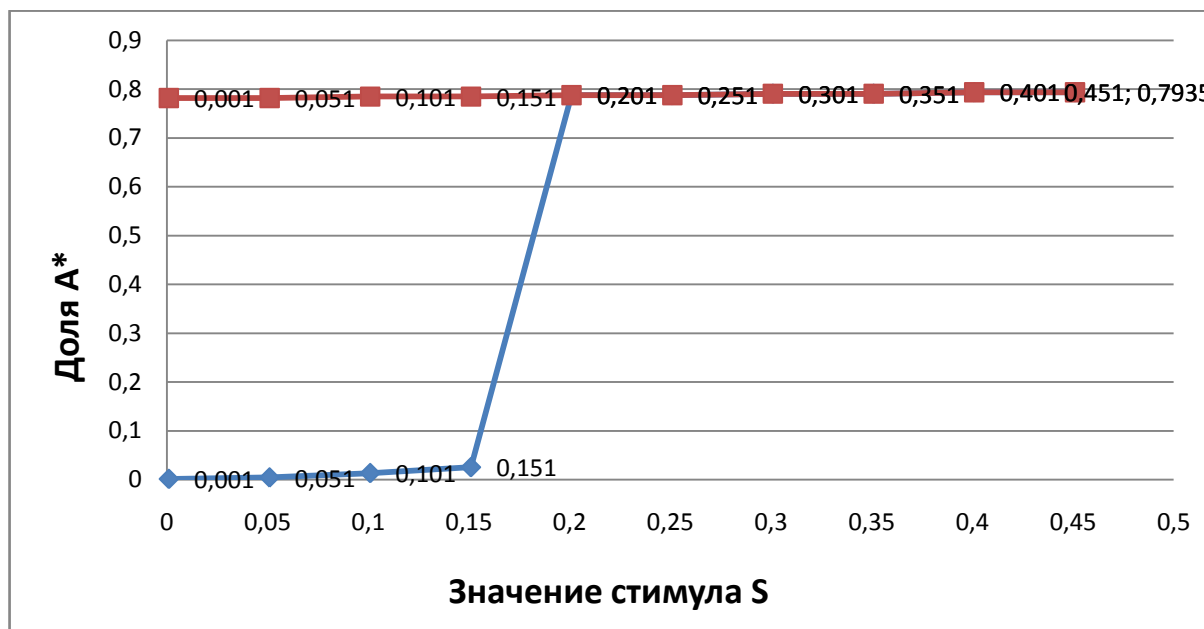
V	W	X	Y	Z	AA	AB	AC	AD	AE	AF	AG	AH	AI	AJ	AK	AL	AM	AN	AO
Построение бифуркационной диаграммы										Построение бифуркационной диаграммы									
1 этап генерируем значения разности скоростей FR-BR для каждого значения A* при каждом значении S.										2 этап Находим те значения A*, которых скорости прямой и обратной									
A*, доля	fr0-br	fr1-br	fr2-br	fr3-br	fr4-br	fr5-br	fr6-br	fr7-br	fr8-br	fr9-br	fr0-br	fr1-br	fr2-br	fr3-br	fr4-br	fr5-br	fr6-br	fr7-br	
0	0,003	0,153	0,303	0,453	0,603	0,753	0,903	1,053	1,203	1,353									
0,003	-0,07905	0,070505	0,220055	0,369605	0,519155	0,668705	0,818255	0,967805	1,117355	1,266905	=ЕСЛИ(ИЛИ(И(W5<0;W6>0);И(W5>0;W6<0);ABS(W6)<0,001);СРЗНАЧ(\$V5:\$V6);"")								
0,006	-0,15176	-0,00266	0,146443	0,295543	0,444643	0,593743	0,742843	0,891943	1,041043	1,190143	ЕСЛИ(лог_выражение; [значение_если_истина]; [значение_если_ложь])								
0,009	-0,21595	-0,0673	0,081349	0,229999	0,378649	0,527299	0,675949	0,824599	0,973249	1,121899									
0,012	-0,27236	-0,12416	0,024043	0,172243	0,320443	0,468643	0,616843	0,765043	0,913243	1,061443									
0,015	-0,32163	-0,17388	-0,02613	0,121621	0,269371	0,417121	0,564871	0,712621	0,860371	1,008121			0,0135						
0,018	-0,36435	-0,21705	-0,06975	0,077548	0,224848	0,372148	0,519448	0,666748	0,814048	0,961348									
0,021	-0,40106	-0,25421	-0,10736	0,039494	0,186344	0,333194	0,480044	0,626894	0,773744	0,920594									

3 этап. Из полученных на втором этапе значений выбираем те, которые соответствуют стабильным точкам (если точек их несколько).

Для этого используем функции МИН и МАКС, в которых указываем диапазон значений, полученных на 2 этапе.

S	0,001	0,051	0,101	0,151	0,201	0,251	0,301	0,351	0,401	0,451	
A* в	0,0015 =МИН(A15:A1339)			0,0255	0,7875	0,7875	0,7905	0,7905	0,7935	0,7935	мин
точке	0,7815	0,7815	0,7845	0,7845	0,7875	0,7875	0,7905	0,7905	0,7935	0,7935	макс
равновес											
ия											

Строим диаграмму



Здесь наглядно показано, что при значениях стимула S менее 0,201 система имеет два стабильных состояния. При увеличении стимула система переключается в моностабильный режим.