

جمهورية العراق
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة القادسية
كلية علوم الحاسوب وتكنولوجيا المعلومات
قسم الرياضيات الطبية

بعض النماذج الرياضية لتفاعلات الإنزيمات

بحث مقدم

إلى

كلية علوم الحاسوب وتكنولوجيا المعلومات/جامعة القادسية وهو جزء من متطلبات
نيل درجة البكالوريوس في علوم الرياضيات الطبية

من قبل الطالب

احمد كاظم شريف

بإشراف

الدكتور أحسان جبار كاظم

2017-2016

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَمَنْ يَتَّقِ اللَّهَ يَجْعَلْ لَهُ مَخْرَجًا ◊ وَيَرْزُقْهُ مِنْ حَيْثُ
لَا يَحْتَسِبُ وَمَنْ يَتَوَكَّلْ عَلَى اللَّهِ فَهُوَ حَسْبُهُ إِنَّ اللَّهَ
بَالِغُ أَمْرِهِ قَدْ جَعَلَ اللَّهُ لِكُلِّ شَيْءٍ قَدْرًا ◊

صدق الله العلي العظيم

سورة الطلاق: من نهاية الآية (2) الى الآية (3)

الاهداء

الى من كلله الله بالهيبة والوقار ...

الى من علمني العطاء دون انتظار ...

الى من أحمل اسمه بكل افتخار ...

أرجوا من الله ان يمد في عمرك لتري ثماراً قد حان قطافها بعد طول إنتظار
وستبقى كلماتك

نجوم أهتدي بها اليوم وفي الغد والى الابد (والدي العزيز)

إلى حكمتي ..وعلمي..إلى أدبي..وحلمي إلى طريق الهداية ..إلى ملاكي في الحياة

إلى معنى الحب والى معنى الحنان والتفاني إلى من كان دعائها سر نجاحي ..

وحنانها بلسم جراحي ..إلى اغلى الاحباب (أمي).

إلى سندي وقوتي وملاذي بعد الله إلى من آثروني على انفسهم

إلى من علموني علم الحياة (أخوتي).

شكر وتقدير

ربنا عليك توكلنا واليك انبنا واليك المصير اللهم ما كان
مني من خير فبعونك وتيسيرك والحمد لله حمدا كثيرا .

والى كل من علمني حرفا فاصبح سنا برفقه يضئ الطريق
امامي الى الذي لولا نصائحه ودعمه اللامتناهي لجل انجاز
هذا البحث ما كنت استطيع ان انجزه .

الى استاذي العزيز د . احسان جبار

اقدم الشكر والامتنان اليه

والى جميع اساتذتي في قسم الرياضيات لما قدموه لي من جهود
كبيرة طوال دراستي .

والى كل عائلتي و الى زملائي وزميلاتي و الى كل من
ساعدني لانجاز هذا البحث

اتقدم لهم بالشكر الجزيل .

المستخلص :

تناولنا في هذا البحث بعض النماذج الرياضية التي تصف تفاعلات الإنزيمات داخل الخلايا و هي من مواضيع الكيمائية المهمة المتعلقة بحياة الإنسان.

المقدمة

الكيمياء الحيوية هي دراسة كيمياء الحياة. ويمكن أن يعتبر فرع من البيولوجيا الجزيئية، وركزت ربما أكثر تركيزاً على جزيئات محددة، وردود أفعالهم، أو فرع من فروع الكيمياء على التفاعلات الكيميائية المعقدة تحدث في الكائنات الحية. يمكن للمرء أن يخمن أن الطلب الأول للكيمياء الحيوية حدث منذ قرابة 5000 سنة عندما تم الخبز باستخدام الخميرة.

الكيمياء الحيوية الحديثة، ومع ذلك، كان بداية بطيئة نسبياً بين العلوم، كما فعل البيولوجيا الحديثة. نشر إسحاق نيوتن لمبادئ الرياضيات في 1687 سبق داروين أصل الأنواع في عام 1859 بنحو

200 سنة. أجد هذا مدهش لأفكار داروين هي في نواح كثيرة أبسط وأسهل للفهم من النظرية

الرياضية لنيوتن. أكثر من ذلك يجب أن يعزى التأخير إلى الصراع الأساسي بين العلم والدين.

شهدت العلوم الفيزيائية هذه المبكر شاهد الصراع الشهيرة محاكمة جاليليو من قبل الكنيسة

الكاثوليكية في عام 1633، حيث غاليليو اضطر إلى التخلي عن رأيه الشمسي، ولكن صراع الدين

مع البيولوجيا التطورية لا تزال حتى يومنا هذا. كانت التطورات في الكيمياء الحيوية تأخر في

البداية لأنه كان يعتقد منذ فترة طويلة أن الحياة كانت لا تخضع لقوانين العلم، وأن فقط الأشياء

الحية يمكن أن تنتج جزيئات الحياة. بالتأكيد، كان هذا أكثر قناعة دينية من واحد العلمي. ثم نشرت

فريدريك وولر في عام 1828 ورقة له معلماً على تخليق اليوريا (أمنتج النفايات تحييد الأمونيا

السامة قبل إفرازها في البول)، مما يدل لأول مرة أن المركبات العضوية يمكن أن يكون

مصطنع. هنا، نقدم نماذج رياضية لبعض التفاعلات الكيميائية الحيوية الهامة. نبدأ من خلال تقديم

نموذجاً مفيداً للتفاعل كيميائي: لقانون التفاعل الكيميائي. بعد ذلك نقدم نموذجاً لما قد يكون

التفاعلات الكيميائية الحيوية الأكثر أهمية، وهي تلك التي حفزتها الإنزيمات. باستخدام النماذج

الرياضية لحركة الإنزيمات، ونحن نعتبر ثلاث خصائص الأنزيمية الأساسية:

تثبيط المنافسة، وتثبيط تفارغي، و متعاونة

المحتويات

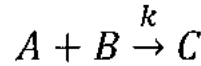
1	الفصل الاول(التفاعلات الكيميائية)
1	1-1 قانون فعل الكتلة
4	2-1 حركية الانزيم
6	3-1 تثبيط المنافسة
9	4-1 تثبيط تفارغي
14	الفصل الثاني (الانزيمات المتعاونة)
19	المصادر

الفصل الأول

التفاعلات الكيميائية

1.1 قانون فعل الكتلة

ويصف قانون الفعل الكتلي المعدل الذي تتفاعل المواد الكيميائية في ردود الفعل. ومن المفترض أن الجزيئات الكيميائية المختلفة تتلامس بواسطة تصادم قبل التفاعل، وأن معدل تصادم يتناسب طردياً إلى عدد الجزيئات من كل نوع رد الفعل. لنفترض أن اثنين من المواد الكيميائية A و B تتفاعل لتكون المنتج C ، كما هو مكتوب



حيث k ثابت معدل التفاعل. للتبسيط، وسوف نستخدم نفس الرمز C ، مثلاً، للإشارة إلى كل من C الكيميائية وتركيزها. قانون ينص على أن العمل الجماعي الذي dC / dt يتناسب مع المنتج لتركيزات A و B ، مع التناسب k ثابت. هذا هو،

$$\frac{dC}{dt} = kAB \quad (1.1)$$

وبالمثل، فإن قانون العمل الجماهيري تمكننا من إرسال المعادلات لمشتقات الزمن من A تركيزات المواد المتفاعلة و B :

$$\frac{dA}{dt} = -kAB \quad , \quad \frac{dB}{dt} = -kAB \quad (1.2)$$

لاحظ أنه عند استخدام قانون العمل الجماهيري للعثور على معدل من بين تغيير التركيز، والمواد الكيميائية التي يشير السهم المقرب إلى الازدياد في التركيز (إشارة موجبة)، والمواد الكيميائية التي يشير السهم المبتعد إلى الانخفاض في التركيز (إشارة سالبة) المنتج من تركيزات عليها وجنبا إلى جنب الصحيح هو دائما أن المواد المتفاعلة والتي من نقاط السهم بعيدا، مضروبا في معدل ثابت الذي هو على رأس السهم. المعادلة (1.1) يمكن حلها من الناحية التحليلية باستخدام قوانين الحفاظ على البيئة، وحفظها عند جزيء واحد منه، يحصل تحويل كل المتفاعلة في جزيء واحد من المنتجات. وبالتالي،

$$\frac{d}{dt}(A + C) = 0 \Rightarrow A + C = A_0,$$

$$\frac{d}{dt}(B + C) = 0 \Rightarrow B + C = B_0,$$

حيث A_0 و B_0 هي تركيزات الأولية من المواد المتفاعلة، وأي منتج هي موجودة في البداية. باستخدام قوانين الحفظ، (2.1) يصبح

$$\frac{dC}{dt} = k(A_0 - C)(B_0 - C) \quad \text{مع} \quad C(0) = 0$$

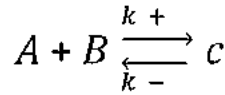
والتي قد تكون متكاملة من خلال فصل المتغيرات. بعد بعض الجبر، يتم تحديد الحل أن يكون

$$C(t) = A_0 B_0 \frac{e^{(B_0 - A_0)kt} - 1}{B_0 e^{(B_0 - A_0)kt} - A_0},$$

وهو تعبير معقد مع حدود بسيطة

$$\lim_{t \rightarrow \infty} C(t) = \begin{cases} A_0 & \text{if } A_0 < B_0. \\ B_0 & \text{if } B_0 < A_0. \end{cases} \quad (1.3)$$

يتوقف رد الفعل بعد واحد من المواد المتفاعلة والمنضب. وتركيز النهائي للمنتج يساوي تركيز الأولي للمنضب المتفاعلة. إذا كان لنا أن تشمل أيضا رد فعل العكس،



ثم يتم إعطاء الوقت مشتق من المنتج من قبل

$$\frac{dC}{dt} = k_+ AB - k_- C$$

لاحظ أن k_+ و k_- وحدات مختلفة. في حالة توازن، $C' = 0$ ، واستخدام

قوانين الحفظ على $A + C = A_0$ ، $B + C = B_0$ ، نحصل على

$$(A_0 - C)(B_0 - C) - \frac{k_-}{k_+} C = 0$$

من خلالها تعريف توازن ثابت K_{eq} بواسطة

$$K_{eq} = k_- / k_+$$

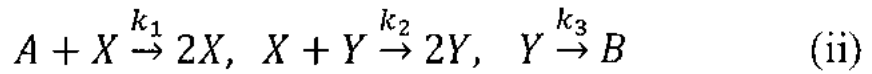
التي لديها وحدات التركيز. لذلك، في حالة توازن، وتركيز

التي لديها وحدات التركيز. لذلك، في حالة توازن وتركيز يعطى المنتج عن طريق حل معادلة من

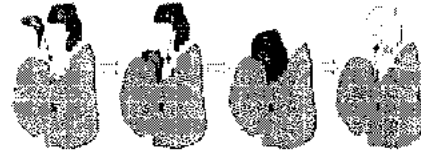
$$C^2 - (A_0 + B_0 + K_{eq})C + A_0B_0 = 0 \quad \text{الدرجة الثانية}$$

مع حالة إضافية من $A_0 = R_0 \equiv B_0$ إذا $0 < C < \min(A_0)$ على سبيل المثال، إذا $A_0 = R_0 \equiv B_0$ ، ثم في التوازن،

إذا $R_0 \ll K_{eq}$ $C = R_0 - \frac{1}{2}K_{eq}(\sqrt{1 + 4R_0/K_{eq}} - 1)$ ، ثم A و B لديها قابلية عالية، وعائدات رد فعل في المقام الأول إلى C ، مع $R_0 \rightarrow C$. وفيما يلي اثنين من ردود فعل مثيرة للاهتمام. في رد فعل (ب)، ويفترض A الذي سيعقد في تركيز



عند التطبيق بشكل صحيح، والمعادلات من رد فعل (ب) تقليل لمعادلات المفترس والفريسة Lotka فولتير أدخلت في S1.4. المادة الكيميائية تركيزات X و Y ، وبالتالي، تتذبذب في وقت مثل الحيوانات المفترسة وخاصة الفريسة.

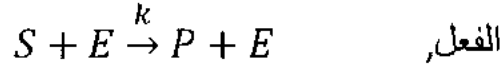


الشكل 1.1: رد فعل ميخائيل-مينتن اثنين من ركائز تحويل إلى واحد لمنتج. (مسحوب من قبل المستخدمين: IMeowbot، الذي صدر تحت رخصة جنو للوثائق الحرة.)

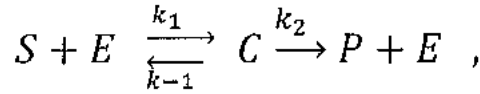
1.2 حركية الأنزيم

الأنزيمات هي المواد المحفزة، عادة البروتينات التي تساعد على تحويل جزيئات أخرى تسمى ركائز في المنتجات، ولكن هي في حد ذاتها دون تغيير من رد الفعل كلا الأنزيم وخصوصية عالية لرد فعل واحد على الأقل، ويمكن تسريع هذا الرد الفعل من قبل الملايين من المرات. بدون الأنزيمات، ومعظم التفاعلات الكيميائية الحيوية هي بطيئة جدا للحياة ليكون ممكنا. الأنزيمات هي في غاية الأهمية في حياتنا إن الطفرة الواحدة من الأحماض الأمينية في إنزيم واحد من الإنزيمات أكثر من 2000 يمكن في أجسامنا يؤدي في الأمراض الوراثية وخيمة أو مميتة.

الإنزيمات لا تتبع قانون العمل الجماهيري مباشرة: مع الركيزة S ، المنتج P ، الإنزيم، و E وردود



هو نموذج سيء لأن سرعة التفاعل dP / dt هو معروف لبلوغ محدود تحد مع زيادة تركيز الركيزة. بدلا من ذلك، ميخاليس ومينتن (1913) اقترح مخطط التفاعل التالي مع جزيء المتوسط:



حيث C عبارة عن مجمع شكلتها الإنزيم والركيزة. الرسم البياني للرد فعل ميخائيل-مينتن مع إنزيم يحفز رد فعل بين اثنين من الركائز في الشكل 1.1. عادة، يتم توفير الركيزة بشكل مستمر إلى رد فعل. والمنتج هو يتم ازالته باستمرار بحيث يتم إهمالها عكس رد فعل $P + E \rightarrow C$ مستمر. إن توفير الركيزة يسمح لنا أن نفترض أن S يكون في أحد التراكيز ثابت تقريبا. ويمكن الحصول على المعادلات التفاضلية لل C و P من قانون العمل الجماعي:

$$dC / dt = k_1SE - (k_{-1} + k_2) C ,$$

$$dP/dt = k_2 C .$$

تريد الكيمياء الحيوية عادة لتحديد رد فعل سرعة dP / dt من حيث S وتركيز الركيزة ومجموع E_0 تركيز الإنزيم.

يزال E لصالح E_0 من قانون الحفظ على هذا الإنزيم يتم حفظها. هذا هو

$$\frac{d(E+C)}{dt} = 0 \Rightarrow E + C = E_0 \Rightarrow E = E_0 - C ;$$

ويمكننا إعادة كتابة المعادلة لـ dC / dt القضاء E :

$$\frac{dC}{dt} = k_1 S(E_0 - C) - (k_{-1} + k_2)C$$

$$S - (k_{-1} + k_2 + k_1 S)CE_0 = k_1 \quad (1.4)$$

لأنه يفترض S الذي سيعقد ثابت، ومن المتوقع أن يكون C في حالة التوازن، مع معدل تكوين يساوي معدل التفكك. مع هذا ما يسمى التقريب شبه ثابتة للدالة، ونحن قد نفترض أن $C \dot{=} 0$ في (1.4)، ولدينا

$$C = \frac{k_1 E_0 S}{k_{-1} + k_2 + k_1 S}$$

ثم يتم إعطاء سرعة رد فعل من قبل

$$\begin{aligned} \frac{dP}{dC} &= k_2 C \\ &= \frac{k_1 k_2 E_0 S}{k_{-1} + k_2 + k_1 S} \\ &= \frac{V_m S}{K_m + S} \end{aligned} \quad (1.5)$$

حيث يتم تعريف اثنين من الثوابت الأساسية:

$$K_m = (k_{-1} + k_2) / k_1 , \quad V_m = k_2 E_0 \quad (1.6)$$

ثابت ميخائيل-مينتن أو K_m ثابت ميخائيل لديها وحدات التركيز، والحد الأقصى لسرعة رد الفعل V_m لديها وحدات التركيز مقسوما على الوقت. يتم الحصول على تفسير هذه الثوابت من خلال النظر الحدود التالية:

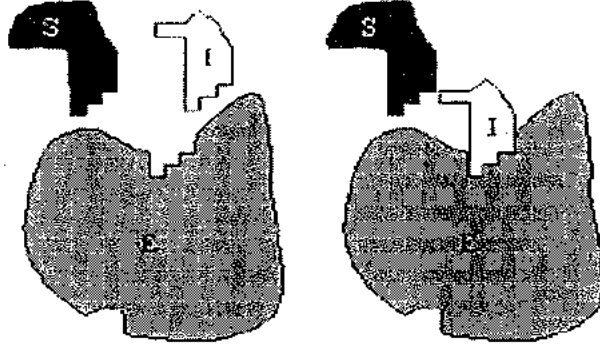
$$\text{كما } S \rightarrow \infty , \quad C \rightarrow E_0 \text{ and } dP/dt \rightarrow V_m ,$$

$$\text{إذا } C = \frac{1}{2} E_0 \text{ and } dP/dt = \frac{1}{2} V_m, S = K_m$$

لذلك، V_m حصلت سرعة رد الفعل المحدد عليها بالركيزة لكل إنزيم مقيد. و K_m هو تركيز S الذي نصف من الإنزيمات مرتبطة ورد فعلها في نصف السرعة القصوى.

1.3. تثبيط المنافسة

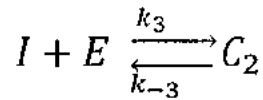
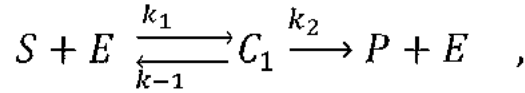
يحدث تثبيط المنافسة عندما تتنافس الجزيئات المانع مع ركيزة الجزيئات للربط في موقع نفس الإنزيم النشط. عندما يكون المانع يتجه إلى الإنزيم لا يتم إنتاج أي منتج تثبيط تنافسي جدا.



الشكل 1.2: تثبيط تنافسي. (رسمها G. Andruk، الذي صدر تحت رخصة الوثائق الحرة).

الحد من سرعة رد الفعل. ويرد الرسم البياني من هذه العملية في الشكل 1.2.

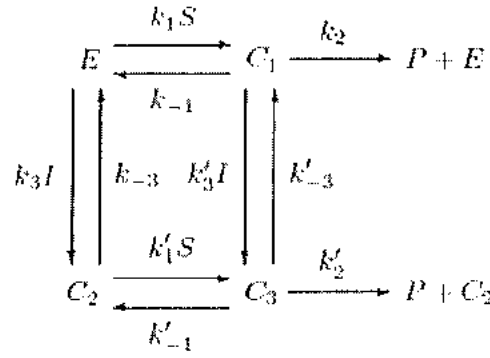
لنموذج تثبيط تنافسية، ونحن نقدم على رد فعل إضافي ارتبط به في إنزيم المانع:



مع التفاعلات الأنزيمية أكثر تعقيدا، ويصبح رد فعل التخطيطي

من الصعب تفسيره. ولعل أسهل طريقة لتصور رد فعل هو من

بعد إعادة رسم التخطيطي:



هنا، S الركيزة والمانع I وجنبا إلى جنب مع ثوابت معدل ذات الصلة، بدلا من تناولها على حدة. ومن الواضح فورا من إعادة رسم التخطيطي أن تثبيط يتم إنجاز من خلال تنحية الإنزيم في شكل C_2 ومنع مشاركتها في الحفز من S إلى P . هدفنا هو تحديد رد فعل سرعة P من حيث الركيزة ومنع تركيزات، والتركيز الكلي للإنزيم. قانون العمل الجماهيري يتم تطبيقه على عقدتان والنتائج المنتج في

$$\frac{dC_1}{dt} = k_1 S E - (k_{-1} + k_2) C_1 ,$$

$$\frac{dC_2}{dt} = k_3 I E - k_{-3} C_2 ,$$

$$\frac{dP}{dt} = k_2 C_1$$

الأنزيم يحزر ويتم حفظها بحيث

$$\frac{d}{dt}(E + C_1 + C_2) = 0 \Rightarrow E + C_1 + C_2 = E_0 \Rightarrow E = E_0 - C_1 - C_2$$

تحت تقريب شبه التوازن، $C_1 = C_2 = 0$ ، بحيث

$$k_1 S (E_0 - C_1 - C_2) - (k_{-1} + k_2) C_1 = 0 ,$$

$$k_3 I (E_0 - C_1 - C_2) - k_{-3} C_2 = 0 ,$$

الذي ينتج النظام التالية اثنين من المعادلات الخطية ومجهولين (C_1 و C_2):

$$(k_{-1} + k_2 + k_1 S) C_1 + k_1 S C_2 = k_1 E_0 S \quad (1.7) ,$$

$$k_3IC_1 + (k_{-3} + k_3I)C_2 = k_3E_0I \quad (1.8)$$

نحدد K_m ثابت ميخائيل-مينتنكما كان من قبل، و K_i ثابت إضافي المرتبطة رد فعل المانع:

$$K_m = \frac{k_{-1} + k_2}{k_1} \quad , \quad K_i = \frac{k_{-3}}{k_3}$$

تقسيم (1.7) من خلال k_1 و (1.8) من خلال k_3 عوائد

$$(1.9(k_m + S)C_1 + SC_2 = E_0S \quad ,)$$

$$IC_1 + (k_i + I)C_2 = E_0I \quad (1.10)$$

منذ هدفنا هو الحصول على سرعة رد الفعل، الأمر الذي يتطلب تحديد C_1 ، ضربنا (1.9) من

$(K_i + I)$ و (1.10) من خلال S ، وطرح:

$$(K_m + S)(K_i + I)C_1 + S(K_i + I)C_2 = E_0(K_i + I)S$$

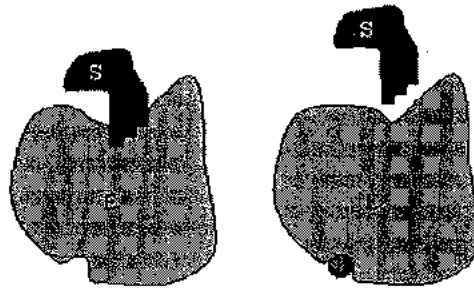
$$- \quad SIC_1 + S(K_i + I)C_2 = E_0SI$$

$$(K_m + S)(K_i + I) - SI)C_1 = K_iE_0S \quad ;$$

أو بعد إلغاء وإعادة ترتيب

$$C_1 = \frac{K_iE_0S}{K_mK_i + K_iS + K_mI}$$

$$= \frac{E_0S}{K_m(1 + I/K_i) + S}$$



الشكل 1.3: تثبيط تفارغي.

لذلك، ونظرا لسرعة رد فعل من قبل

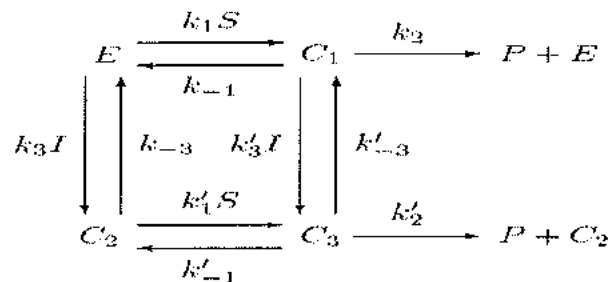
$$\begin{aligned}\frac{dP}{dt} &= \frac{(k_2 E_0) S}{K_m (1 + 1 + I/K_i) + S} \\ &= \frac{V_m S}{K'_m + S}\end{aligned}\quad (1.11)$$

$$V_m = K_2 E_0, \quad K'_m = K_m (1 + I/K_i) \quad (1.12)$$

من خلال مقارنة سرعة تحول دون رد فعل (1.11) و (1.12) مع سرعة غير مأهولة رد فعل (1.5) و (1.6)، نلاحظ أن الزيادات تثبيط ثابت ميخائيل-مينتن من رد فعل، لكنه يترك دون تغيير الحد الأقصى للسرعة رد الفعل. منذ يتم تعريف ثابت ميخائيل-مينتن باسم تركيز الركيزة المطلوبة لبلوغ نصف من رد فعل أقصى سرعة، بالإضافة إلى وجود المانع مع تركيز الركيزة الثابتة تعمل لتقليل سرعة رد الفعل. ومع ذلك، رد فعل مع الركيزة مشبعة لا يزال يبلغ الحد الأقصى للسرعة رد فعل غير مأهولة.

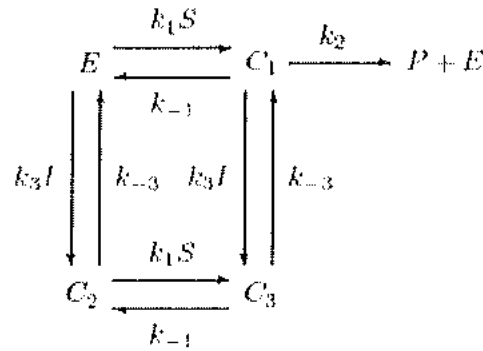
1.4 تثبيط تفارغي

allostery مصطلح يأتي من الكلمة اليونانية allos، معنى مختلف، والمسجلات، وهذا يعني الصلابة، ويشير إلى إنزيم مع موقع ملزم التنظيم يفصل من موقعها ملزم النشاط. في نموذجنا تثبيط تفارغي، لومن المفترض جزيء المانع لربط الموقع التنظيمي الخاص بها على إنزيم، مما أدى في أي تقارب ملزمة خفضت من الركيزة للإنزيم، أو معدل التحويل خفضت من الركيزة إلى المنتج. رسم بياني من تثبيط تفارغي وأظهرت يرجع ذلك إلى تقارب ملزم خفضت في الشكل 1.3. بشكل عام، نحن بحاجة إلى تحديد ثلاثة مجمعات: C_1 هو مجمع يتكون من الركيزة والإنزيم. C_2 من مثبطات الإنزيم و C_3 من الركيزة المانع، والإنزيم. نكتب التفاعلات الكيميائية على النحو التالي:



ويبدو أن النموذج العام لتثبيط تفارغي مع عشرة الثوابت معدل مستقلة معقدة للغاية لتحليل. وسوف تبسيط هذا النموذج العام واحد مع عدد أقل من ثوابت المعدل الذي لا يزال يسلك ميزات فريدة من تثبيط تفارغي. يفترض واحد ممكن ولكن رتبيا تبسيط أن إذا/يربط E ، ثم S لا. ومع ذلك، وهذا يقلل تثبيط تفارغي لتثبيط المنافسة ويفقد جوهر. $allostery$ بدلا من ذلك، يمكن تبسيطه من خلال السماح كلا S و I ليربط في الوقت نفسه إلى E ، لكننا نفترض أن ربط I يمنع تحويل الركيزة إلى المنتج. مع هذا التبسيط،

$k_2 = 0$ لمزيد من خفض عدد ثوابت معدل مستقلة، ونحن نفترض أن ربط S إلى E لا يتأثر وجود المنظم من I ، وربط I إلى E لا يتأثر وجود المنظم من S . هذه تقريبيية يعني أن كل الثوابت معدل معبي تساوي غير معبي المقابلة ثوابت المعدل، على سبيل المثال، $k_1' = k_1$ ، وما إلى ذلك مع هذه التبسيطات، التخطيطي للالتفاعل الكيميائي تبسيط



والآن لا يوجد سوى خمسة ثوابت معدل مستقلة. نكتب معادلات للمجمعات باستخدام قانون العمل الجماهيري

$$\frac{dC_1}{dt} = k_1 S E + k_{-3} C_3 - (k_{-1} + k_2 + k_3 I) C_1 \quad (1.13)$$

$$\frac{dC_2}{dt} = k_3 I E + k_{-1} C_3 - (k_{-3} + k_1 S) C_2, \quad (1.14)$$

$$\frac{dC_3}{dt} = k_3 I C_1 + k_1 S C_2 - (k_{-1} + k_{-3}) C_3, \quad (1.15)$$

$$\frac{dP}{dt} = k_2 C_1 \quad (1.16)$$

في حين يتم إعطاء سرعة رد فعل من قبل

مرة أخرى، يتم حفظها الإنزيم على حد سواء حرة وملزمة، بحيث $E = E_0 - C_1 - C_2 - C_3$.

مع تقريب شبه توازن $C_1 = C_2 = C_3 = 0$ ، نحصل على نظام ثلاث معادلات وثلاثة

المجهولة C_1 و C_2 و C_3 . على الرغم من جهودنا في التبسيط، فإن الحل التحليلي لسرعة رد الفعل

يبقى فوضوي (انظر كينر و Sneyd، المشار إليها في نهاية الفصل) وليس إلقاء الضوء بشكل

خاص. نقوم بحذف نتيجة تحليلية كاملة هنا فقط تحديد أقصى سرعة رد الفعل الحد الأقصى

للسرعة رد فعل V'_m للتفاعل تثبيط تفارغي يعرف بأنه الوقت مشتق من تركيز المنتج عندما يكون

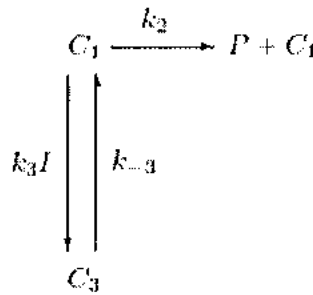
رد الفعل مشبع الركيزة. هذا يعني،

$$\begin{aligned} V'_m &= \lim_{S \rightarrow \infty} dP/dt \\ &= k_2 \lim_{S \rightarrow \infty} C_1 \end{aligned}$$

مع تشبع الركيزة، فإن كل إنزيم يكون الموقع ركيزة لها ملزم مشغول. إما ملزمة الإنزيمات مع

الركيزة الوحيدة في C_1 مجمع، أو مقيد مع الركيزة والمانع في C_3 تعقيدا. وفقا لذلك،

التخطيطي للتفاعل كيميائي مع تشبع الركيزة يبسط ل



وبالتالي نظرا للمعادلات C_1 و C_3 مع تشبع الركيزة التي

$$\frac{dC_1}{dt} = k_{-3}C_3 - k_3IC_1, \quad (1.17)$$

$$\frac{dC_3}{dt} = k_3IC_1 - k_{-3}C_3, \quad (6.18)$$

وتقريب شبه التوازن ينتج معادلة واحدة مستقلة

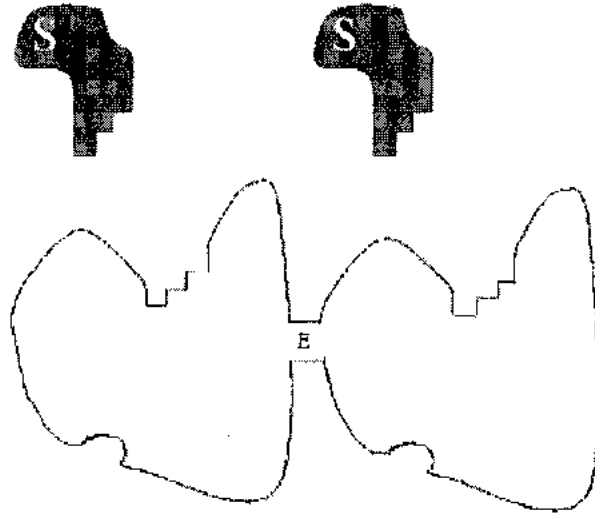
$$\begin{aligned} C_3 &= (k_3/k_{-3})IC_1 \\ &= (I/k_i)C_1, \end{aligned} \quad (1.19)$$

مع $K_i = k_{-3}/k_3$ كما كان من قبل. وبالنظر إلى المعادلة معربا عن الحفاظ على انزيم $E_0 =$

$C_1 + C_3$ هذا القانون الحفظ، وجنبا إلى جنب مع (1.19)

يسمح لنا حل ل: C_1

$$C_1 = \frac{E_0}{1 + I/K_i}$$



الشكل (1.4) تعاونية

وبالتالي، الحدا لأقصى للسرعة رد الفعل للتفاعل تشييط تفارغي

اعطي

من

قبل

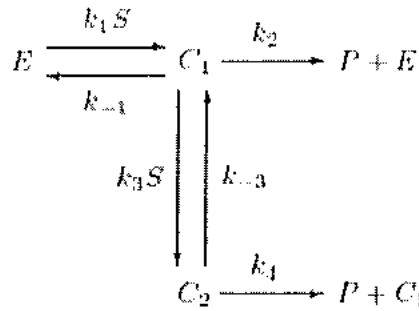
$$V'_m = \frac{k_2 E_0}{1 + I/K_i}$$
$$= \frac{V_m}{1 + I/k_i}$$

حيث V_m هو الحد الأقصى للسرعة رد فعل كل من غير مأهولة ورد فعل تحول دون قدرة على المنافسة. وهكذا شهدت المانع تفارغي للحد من سرعة القصوى من رد فعل غير مطروقة من قبل عامل $(1 + I/K_i)$ والتي قد تكون كبيرة إذا كان تركيز مثبت تفارغي كبير.

الفصل الثاني الإنزيمات المتعاونة

الإنزيمات والمجمعات البروتين أخرى قد يكون لها مواقع الربط متعددة، وعندما تلزم ركيزة واحدة من هذه المواقع، قد تصبح مواقع أخرى أكثر نشاط. والمثال المدروس هو ملزم للجزيء الأكسجين البروتين الهيموجلوبين. الهيموجلوبين يمكن ربط أربعة جزيئات O_2 ، وعندما ثلاثة لا بد الجزيئات، فإن جزيء الرابع لديه زيادة تقارب مفيدة. نسمي هذا تعاون سنقوم نموذج تعاون بافتراض أن أنزيم وقد فصل اثنين لكن مواقع الربط تميزه لـ S الركيزة. على سبيل المثال، الأنزيم قد يكون مسبب للبروتين، وتتألف من اثنين من البروتينات الثانوية المتطابقة مع متطابق مواقع رسم هذا الإنزيم مبين في الشكل 1.4. بسبب الموقعين المقيدين المتمايزين، نحن بحاجة إلى النظر في اثنين فقط من المجمعات:

C_1 و C_2 ، مع أنزيم متجهة إلى واحد أو اثنين من جزيئات الركيزة، على التوالي. عندما يسلك أنزيم تعاون، الربط الركيزة الثانية



حيث التعامل السريري يفترض أن $k_3 \ll k_4$ تطبيق القانون من كتلة نتائج العمل في

$$\frac{dC_1}{dt} = k_1 SE + (k_{-3} + k_4)C_2 - (k_{-1} + k_2 + k_3 S)C_1,$$

$$\frac{dC_2}{dt} = k_3SC_1 - (k_{-3} + k_4)C_2 .$$

النتائج في $E_0 = E + C_1 + C_2$ وقانون الحفظ على $C_1 = C_2 = 0$ تطبيق تقريب شبه توازن منظومة التالية من معادلتين و

مجهولين:

$$(k_{-1} + k_2 + (k_1 + k_3)S)C_1 - (k_3 + k_4 - k_1S)C_2 = k_1E_0S , \quad (1.20)$$

$$k_3SC_1 - (k_{-3} + k_4)C_2 = 0 \quad (1.21)$$

نقسم (1.20) من خلال k_1 و (1.21) من خلال k_3 وتحديد

$$K_1 = \frac{k_{-1} + k_2}{k_1}, K_2 = \frac{k_{-3} + k_4}{k_3}, \quad \varepsilon = k_1/k_3$$

للحصول على

$$(\varepsilon K_1 + (1 + \varepsilon)S)C_1 - (K_2 - \varepsilon S)C_2 = \varepsilon E_0S , \quad (1.22)$$

$$SC_1 - k_2C_2 = 0 \quad (1.23)$$

يمكننا طرح (1.23) من (1.22) وإلغاء ε للحصول على

$$(k_1 + S)C_1 + SC_2 = E_0S \quad (1.24)$$

المعادلات (1.23) و (1.24) يمكن حلها عن C_1 و C_2 :

$$C_1 = \frac{K_2 E_0 S}{K_1 K_2 + K_2 S + S^2}, \quad (1.25)$$

$$C_2 = \frac{E_0 S^2}{K_1 K_2 + K_2 S + S^2} , \quad (1.26)$$

بحيث يتم إعطاء سرعة رد فعل من قبل

$$\frac{dP}{dt} = k_2 C_1 + k_4 C_2$$

$$= \frac{(k_2 K_2 + k_4 S) E_0 S}{K_1 K_2 + K_2 S + S^2} \quad (1.27)$$

لتسليط الضوء على هذه النتيجة، ونحن نعتبر حالتين الحد: (ط) لاسريية، حيث تعمل على المواقع المنفصلة بشكل مستقل بحيث يكون لكل البروتين، ويقول، يمكن اعتبار اثنين أحادية البروتين مستقلة؛ سريرية قوية، حيث الربط الركيزة الثانية لديها نسبة أكبر بكثير المستمر من الربط لأول. المواقع المنفصلة مستقلة الإنزيم E حرة موقعين ملزمة مستقلة في حين أن C_1 واحدة فقط موقع ملزم. استشارة التخطيطي رد فعل k_1 : هو ثابت معدل لالربط من S إلى موقعين ملزمة مستقلة؛ k_{-1} و k_2 هي معدل الثوابت للتفكك وتحويل من S واحد من الإنزيم k_3 . هو ثابت سرعة الربط من S إلى موقع ملزم واحد مجاناً، و k_{-3} و k_4 هي ثوابت معدل التفكك وتحويل واحدة مندولتين مستقلتين في S من الإنزيم. تمثل هذه العوامل اثنين وعلى افتراض استقلال المواقع المنفصلة، لدينا

$$k_1 = 2k_3, \quad k_{-3} = 2k_{-1}, \quad k_4 = 2k_2$$

نحدد K_m ثابت ميخائيل-مينتالذي هو ممثل مونومر البروتين مع موقع واحد ملزم، هذا هو،

$$K_m = \frac{k_{-1} + k_2}{k_1/2}$$

$$= 2K_1$$

$$= \frac{1}{2} K_2$$

لذلك، على المواقع المفعلة مستقلة، تصبح سرعة رد الفعل

$$\frac{dP}{dt} = \frac{(2k_2 K_m + 2k_2 S) E_0 S}{K_m^2 + 2K_m S + S^2}$$

$$= \frac{2k_2 E_0 S}{K_m + S}$$

سرعة رد الفعل لانزيم البروتين ديمر تتألف من المستقلين

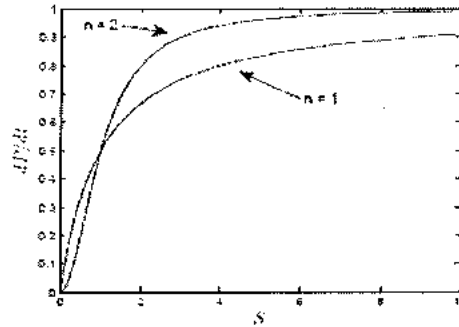
أحادية متطابقة هو مجرد ضعف ما كان عليه انزيم البروتين، لنتيجة واضحة بشكل حدسي.

عمليل سريري قوية و نفترض الآن أن بعد تلزم الركيزة الأولى لهذا الإنزيم، والثاني الركيزة يربط بسهولة أكثر من ذلك بكثير، بحيث $k_1 \ll k_3$ عدد من الإنزيمات منضم إلى جزيء الركيزة واحد يجب بالتالي أن تكون أقل بكثير من عدد المتوجهة إلى جزيئين الركيزة، مما أدى إلى $C_1 \ll C_2$ الفاصل (1.25) من (1.26)، تصبح هذه اللامساواة

$$\frac{C_1}{C_2} = \frac{K_2}{S} \ll 1 .$$

تقسيم البسط والمقام من (1.27) من خلال S^2 ، لدينا

$$\frac{dP}{dt} = \frac{(k_2 K_2 / S + k_4) E_0}{(K_1 / S)(K_2 / S) + (K_2 / S) + 1}$$



الشكل 6.5: رد فعل سرعة dP / dt بوصفها وظيفة من S الركيزة. أظهرت

هي الحلول للمعادلة هيل مع $V_m = 1$ ، $K_m = 1$ ، و $n = 1, 2$.

لاتخاذ الحد من هذا التعبير كما $K_2 / S \rightarrow 0$ ، وضعنا $K_2 / S = 0$ في كل مكان

إلا في الفصل الدراسي الأول في القاسم، منذ K_1 / S يتناسب عكسيا

ل k_1 وقد تذهب إلى ما لا نهاية في هذا الحد. أخذ الحد وضرب

البسط والمقام من قبل S^2 ،

$$\frac{dP}{dt} = \frac{k_4 E_0 S^2}{K_1 K_2 + S^2}$$

هنا، وأقصى سرعة رد الفعل هو $V_m = k_4 E_0$ و MichaelisMenten ثابت تعديل هو

$$K_m = \sqrt{K_1 K_2} \text{، بحيث}$$

$$\frac{dP}{dt} = \frac{V_m S^2}{K_m^2 + S^2}$$

في الكيمياء الحيوية، وتعميم هذه السرعة رد فعل ل

$$\frac{dP}{dt} = \frac{V_m S^n}{K_m^n + S^n}$$

المعروفة باسم المعادلة هيل، ومتفاوتة n يستخدم لاحتواء البيانات التجريبية.

لقد تأمر على سرعة رد الفعل dP / dt مقابل S كما تم الحصول عليها

من المعادلة هيل مع $n = 1$ أو 2 في رسم الشكل، اتخذنا

كلا V_m و K_m يساوي وحدة. ومن الواضح أنه مع تزايد n رد الفعل

سرعة يشبع بسرعة أكبر إلى قيمته القصوى.

المصادر

1. Bodnar, M., Forys, U.: Three types of simple DDEs describing tumor growth. *J. Biol. Syst.* **15**, 453–471 (2007)
2. Friedman, A., Kim, Y.: Tumor cells proliferation and migration under the influence of their microenvironment. *Math. Biosci. Eng.* **8**(2), 371–83 (2011)
3. Gatenby, R.A., Maini, P.K.: Mathematical oncology: Cancer summed up. *Nature* **421**(6921), 321 (2003)
4. Matzavinos, A., Chaplain, M.: Travelling-wave analysis of a model of the immune response to cancer. *C.R. Biol.* **327**, 995–1008 (2004)
5. Joshi, B., Wang, X., Banerjee, S., Tian, H., Matzavinos, A., Chaplain, M.A.: On immunotherapies and cancer vaccination protocols: A mathematical modelling approach. *J. Theor. Biol.* **259**(4), 820–827 (2009)
6. Ambrosi, D., Bellomo, N., Preziosi, L.: Modelling tumor progression, heterogeneity, and immune competition. *J. Theor. Med.* **4**, 51–65 (2002)
7. Arlotti, L., Gamba, A., Lachowicz, M.: A kinetic model of tumor/immune system cellular interactions. *J. Theor. Med.* **4**, 39–50 (2002)
8. Chaplain, M., Matzavinos, A.: Mathematical modelling of spatio-temporal phenomena in tumour immunology. In: Friedman, A. (ed.) *Tutorials in Mathematical Biosciences III: Cell Cycle, Proliferation, and Cancer*. Lecture Notes in Mathematics, vol. 1872, pp. 131–183. Springer, Berlin (2006)
9. Adam, J.A., Bellomo, N.: *A Survey of Models for tumor-immune system dynamics*, Birkhauser Series on Modeling and Simulation in Science, Engineering and Technology. Birkhauser, Boston (1997)
10. Kuznetsov, V., Makalkyn, I., Taylor, M., Perelson, A.: Nonlinear dynamics of immunogenic tumors: Parameter estimation and global bifurcation analysis, *Bull. Math. Biol.* **56**(2), 295–321 (1994)

11. Rabinowich, H., Banks, M., Reichert, T.E., Logan, T.F., Kirkwood, J.M., Whiteside, T.L.: Expression and activity of signaling molecules in T lymphocytes obtained from patients with metastatic melanoma before and after interleukin 2 therapy. *Clin. Canc. Res.* **2**, 1263–1274 (1996)
12. Rosenberg, S.A., Lotze, M.T.: Cancer immunotherapy using interleukin-2 and interleukin-2-activated lymphocytes. *Ann. Rev. Immunol.* **4**, 681–709 (1986)
13. Rosenstein, M., Ettinghausen, S.E., Rosenberg, S.A.: Extravasation of intravascular fluid mediated by the systemic administration of recombinant interleukin 2. *J. Immunol.* **137**, 1735–1742 (1986)
14. Arciero, J., Jackson, T., Kirschner, D.: A mathematical model of tumor-immune evasion and siRNA treatment. *Discrete Continuous Dyn. Syst. Ser. B* **4**, 39–58 (2004)
15. Nana-Sinkam, S.P., Croce, C.M.: MicroRNAs as therapeutic targets in cancer. *Transl. Res.* **157**(4), 216–225 (2011)
16. Aguda, B.D., Kim, Y., Piper-Hunter, M.G., Friedman, A., Marsh, C.: MicroRNA regulation of a cancer network: Consequences of the feedback loops involving miR-17-92, E2F and Myc. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **105**, 19678–19683 (2008)
17. Burden, T., Ernstberger, J., Fister, K.R.: Optimal control applied to immunotherapy. *Discrete Continuous Dyn. Syst.* **4**, 135–146 (2004)
18. Banerjee, S., Immunotherapy with Interleukin-2: A Study Based on Mathematical Modeling, *Int. J. Appl. Math. Comput. Sci.* **18**(3), 389–398 (2008)
19. Kirschner, D., Tsygvintsev, A.: On the global dynamics of a model for tumor immunotherapy. *J. Math. Biosci. Eng. Vol.* **6**(3), 573–583 (2009)
20. d’Onofrio, A., Gatti, F., Cerrai, P., Freschi, L.: Delay-induced oscillatory dynamics of tumour-immune system interaction. *Math. Comput. Model.* **51**, 572–591 (2010)
21. Caravagna, G., D’Onofrio, A., Milazzo, P., Barbuti, R.: Tumour suppression by immune system through stochastic oscillations. *J. theor. biol.* **265**(3), 336–345 (2010)

22. Webb, S., Sherratt, J., Fish, R.: Cells behaving badly: A theoretical model for the Fas/FasL system in tumour immunology. *Math. Biosci.* **179**, 113–129 (2002)

23. Robbins, P.F., Morgan, R.A., Feldman, S.A., Yang, J.C., Sherry, R.M., Dudley, M.E., Wunderlich, J.R., Nahvi, A.V., Helman, L.J., Mackall, C.L., Kammula, U.S., Hughes, M.S., Restifo, N.P., Raffeld, M., Lee, C.-C.R., Levy, C.L., Li, Y.F., El-Gamil, M., Schwarz, S.L., Laurencot, C., Rosenberg, S.A.: Tumor regression in patients with metastatic synovial cell sarcoma and melanoma using genetically engineered lymphocytes reactive with NY-ESO-1. *J. Clin. Oncol.* **29**, 917–924 (2011)

24. Onofrio, A.: The role of the proliferation rate of effectors in the tumor-immune system competition. *Math. Model. Meth. Appl. Sci.* **16**(8), 1375–1401 (2006)