

МАТЕМАТИКА И МАТЕМАТИЧЕСКО ОБРАЗОВАНИЕ, 2000  
MATHEMATICS AND EDUCATION IN MATHEMATICS, 2000  
Proceedings of Twenty Ninth Spring Conference of  
the Union of Bulgarian Mathematicians  
Lovetch, April 3–6, 2000

## МАТЕМАТИЧЕСКО МОДЕЛИРАНЕ НА ДИЕТИЧНО ХРАНЕНЕ

С. Марков

Статията е посветена на математическото моделиране на процесите на хранене и обмяна на веществата, основано на ензимно-кинетичните процеси, описвани с уравнения на Михаелис-Ментен. Предложен е прост модел на обмяна на веществата, с който могат да бъдат обяснени ефекти, отнасящи се до хранене и диети.

**Увод.** Диетичното хранене се превръща в социално явление, към което е обърната важна част от световната хранителна индустрия. В развитите страни годишното потребление на диетични храни и хранителни добавки и изразходваните средства за реклама и научни изследвания надхвърлят милиарди долари. Въпреки тези внушителни средства, общият напредък в областта на диетичното хранене не изглежда голям. Предлаганите диетични храни и хранителни режими в най-добрия случай довеждат до временно подобряване на общото здравословно състояние, което обикновено се измерва в загуба на наднормено тегло. Трайно намаляване на наднорменото тегло се постига много трудно. Най-често срещаните диети се базират на баланс между поеманите с храната калории и изразходваните такива с помощта на физически упражнения. Интересен математически модел на базата на такъв калориен баланс е предложен в [9].

Съществуват и диети, базирани на суровоядство, разделно хранене, гладуване и други подобни. С подобни диети понякога се постигат добри резултати. В някои случаи обаче, вместо добри, резултатите могат да бъдат твърде лоши и дори фатални за здравето. Научното обяснение на реакцията на организма при подобни хранителни режими трябва да се търси в биохимичните процеси на обмяната на веществата в организма. Въпреки огромния напредък на биохимията през последните десетилетия все още не всички проблеми на храненето и обмяната на веществата (метаболизма) са добре изучени.

Основна роля при метаболизма играят специализирани белтъци, наречени *ензими* [2]. Ензимите са големи белтъчни молекули (с атомно тегло от порядъка на  $10^4$ – $10^6$ ), които “обработват” молекулите на хранителните вещества, наричани *субстрати*. Съществуват около 2000 ензима. В техния състав влизат от 100 до 1000 аминокиселини. Обработката на субстратите се състои в следното. С определена своя част (сайт) ензимът “захваща” молекулата на субстрата, чиито размери са по

правило много малки в сравнение с тези на ензима. При това определени видове ензими си взаимодействат с точно определени видове субстрати. Взаимодействието протича така: или ензимът пуска субстрата след известно време без да го е променил, или ензимът променя субстрата преди да го пусне. Промяната се изразява или в разцепване на молекулата на субстрата на две части (катаболитна реакция, био-разпад), или в добавяне към молекулата на субстрата на точно определена частица, намираща се наблизо (анаболитна реакция, биосинтез). След като ензимът “пусне” субстрата, неговият сайт е свободен и ензимът е готов да захване нова субстратна частица. Така при наличие на субстрати съответните ензими са непрекъснато заети, т. е. намиращи се във формата на комплекс “ензим-субстрат” дотогава, докато субстратът се свърши. Тъй като при свършването на субстрата ензимът остава непроменен, то неговата роля в процеса се определя като катализаторна.

Ензим-субстратните метаболитни взаимодействия са добре изучени и могат да се опишат математически с добре изпитания на практика модел на Михаелис-Ментен [4], [8]. Схематично ензим-субстратното взаимодействие се записва така:



където  $k_1$ ,  $k_{-1}$  и  $k_2$  са коефициенти на пропорционалност. Съгласно схема (1) субстратът  $S$  се преобразува в продукт  $P$  в присъствието на ензима  $E$ . При това  $S$  и  $E$  първо образуват ензим-субстратния комплекс  $SE$ , който се разпада на  $P$  и  $E$ . Първият процес е обратим, а вторият е необратим. Съгласно закона за действие на масите скоростта на всяка от реакциите е пропорционална на концентрациите на реагиращите вещества. Съответната система ОДУ е, (вж. напр. [12]):

$$(2) \quad \begin{aligned} ds/dt &= -k_1es + k_{-1}c \\ dc/dt &= k_1es - (k_{-1} + k_2)c \\ de/dt &= -k_1es + (k_{-1} + k_2)c \\ dp/dt &= k_2c, \end{aligned}$$

където  $s = [S]$ ,  $e = [E]$ ,  $c = [SE]$ ,  $p = [P]$  са съответните концентрации; началните условия имат вида:

$$s(0) = s_0, \quad e(0) = e_0, \quad c(0) = 0, \quad p(0) = 0.$$

Важно е да се отбележат някои особености на системата (2). Да обезразмерим първите три уравнения, полагайки, срв. [12]:

$$\begin{aligned} \tau = k_1e_0t, \quad u(\tau) &= s(t)/s_0, \quad v(\tau) = c(t)/e_0, \quad w(\tau) = e(t)/e_0, \\ \lambda &= k_{-1}/(k_1s_0), \quad K = (k_{-1} + k_2)/(k_1s_0), \quad \varepsilon = e_0/s_0. \end{aligned}$$

Така получаваме системата:

$$(3) \quad \begin{aligned} u' &= -uw + \lambda v \\ \varepsilon v' &= uw - Kv \\ \varepsilon w' &= -vw + Kv \end{aligned}$$

с начални условия  $u(0) = 1$ ,  $v(0) = 0$ ,  $w(0) = 1$ .

Особеното е, че концентрацията на ензима като правило е много малка в сравнение с тази на субстрата. Типично имаме  $\varepsilon \in [10^{-7}, 10^{-2}]$ , което прави системата (3) твърда [3], [11]. Може да се покаже, че в близост до нулата концентрацията на суб-

страта  $u$  варира много бавно в сравнение с тази на ензима  $w$ . Можем да изключим една от променливите  $v$  или  $w$  от (3), редуцирайки по-този начин броя на променливите от 3 на 2. Но и така редуцираната система не може да се реши в затворен вид, вж. [12]. Забележително е, че всяка ензимна реакция води до проста наглед математическа задача, чието решение не е тривиално. Налага се да се използват числени методи за решаването на тази задача.

Настоящата работа е продължение на предишни изследвания [1], [5], [6], [7], целящи математическото моделиране на процесите на обмяна посредством уравнения от описания по-горе тип. Предложен е прост модел на обмяна на веществата, с който могат да бъдат обяснени редица ефекти на диетични режими. Математически простият механизъм, заложен в модела, дава полезна информация за възможностите на организма и може да се използва за основа на по-нататъшни изследвания в областта на метаболизма и храненето.

**2. Моделни предположения.** Известни са много математически модели на ензимно-кинетични реакции – както на процеси, протичащи в биореактори или хемостати, така и на процеси в живи организми. Теоретично всеки тип ензимна реакция може да се опише с уравненията на Михаелис-Ментен, в които участвуват специфичните за тази реакция параметри. Тъй като броят на реакциите е голям, то това води до големи системи от диференциални уравнения. Поради това е целесъобразно да се обединяват в групи сходни ензимно-кинетични процеси. Такава математическа абстракция е многократно изпитана на практика и е необходима, за да се открият общите закономерности в процесите на хранене и обмяна на веществата.

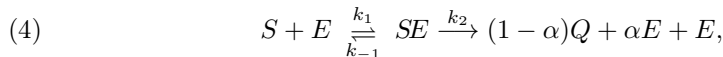
Ще предложим прост критерий за обединяване на ензимно-кинетичните процеси в малък брой групи, между които съществуват съществени различия. Именно ще ни интересува главно дали една **ензимно-кинетична реакция допринася или не допринася за синтеза на ензими**. В организмите ензимите се създават с помощта на ензимно-кинетични реакции от анаболитен тип (биосинтез). В този биосинтез участвуват сложни белтъци като ДНК и РНК, както и голям брой различни видове ензими. По правило ензимите се създават в специализирани органи, но това не е от значение за настоящия модел – ще гледаме на организма като на едно цяло. Тъй като ензимите се създават с помощта на ензими, то можем да говорим за възпроизводство на ензими. Наблюдението, че **в процеса на обмяна ензимите възпроизвеждат себе си**, е съществен момент в настоящия модел. Ензимите обработват хранителните вещества, за да произведат полезни за организма продукти – в това число и продукти, отговорни за възпроизводството на самите ензими. По такъв начин ензимите играят двойка роля – от една страна те са катализатори при метаболитните процеси, чиято задача е производството на определени полезни вещества от хранителните субстрати, а от друга страна самите ензими са краен продукт на метаболитните процеси. Приемаме също, че **биосинтезът на самите ензими може също да бъде моделиран** с уравнения на Михаелис-Ментен.

От гледна точка на възпроизводството на ензими може да се направи много обща класификация на метаболитните процеси като разпределим последните в две групи: а) метаболитни процеси, които произвеждат полезни за организма продукти и доизпадат ненужните такива, и б) метаболитни процеси, водещи до възпроизводство

на необходимите за метаболизма ензими. В първата група се причисляват типично добре изучените долни метаболитни вериги и цикли; към тази група можем да причислим и производството на сложни полезни за организма продукти (например белтъци, които не са ензими), т. е. всички процеси, които не водят пряко до производство на ензими. Във втората група причисляваме реакциите, водещи (пряко или косвено) до образуване на ензими. Тук можем да причислим и биосинтеза на аминокиселини и реакциите, при които последните образуват нови ензими. Тъй като реакциите от втория тип водят до образуване на ензими, то те се различават от първия тип реакции от гледна точка на цялостната обмяна на веществата в организма, а именно това е **частта от метаболизма, която обслужва самия метаболизъм**.

Следвайки тази класификация, процесите на обработка на храната в храносмилателния тракт могат да се причислят към първата група ензимно-кинетични процеси. От друга страна реакциите, водещи до производството на аминокиселини, които са “строителните тухлички” на белтъците и в частност на ензимите, е целесъобразно да се причислят към втората група реакции. Горната класификация е твърде абстрактна и неточна в определени случаи, където е трудно да се прокара точна граница между двата типа реакции. Важно е обаче, че едно подобно, макар и грубо разделяне на типовете реакции, води до **основни обратни връзки** в моделирането на храненето, които връзки могат да бъдат използвани за обяснение на разнообразни ефекти, свързани с храненето на организма.

Възпроизводството на ензими може да бъде отчетено, като схемата (1) се модифицира по следния начин:



където  $0 \leq \alpha \leq 1$  и  $k_1$ ,  $k_{-1}$  and  $k_2$  са скоростни константи. При  $\alpha = 0$  получаваме схемата (1). Съгласно схемата (4) част от продукта  $Q$  пред константата  $\alpha$  се превръща в ензим,  $Q = E$ . Така (4) води до следната система ОДУ:

$$(5) \quad \begin{aligned} ds/dt &= -k_1 es + k_{-1} c \\ dc/dt &= k_1 es - (k_{-1} + k_2) c \\ de/dt &= -k_1 es + (k_{-1} + (1 + \alpha)k_2) c - \gamma e, \end{aligned}$$

където  $\gamma e$  е функция, отчитаща освобождаването на организма от излишните ензими (т. нар. отмиваща функция). Началните условия са

$$(6) \quad s(0) = s_0, \quad e(0) = e_0, \quad c(0) = 0.$$

Към системата (6) можем да добавим несвързаното уравнение

$$dq/dt = (1 - \alpha)k_2 c$$

с начално условие  $q(0) = 0$ .

**3. Моделиране на процесите на хранене.** Модифицираме модела (5) като добавяме функцията  $U = U(t)$  по следния начин:

$$\begin{aligned} ds/dt &= -k_1 es + k_{-1} c + U, \\ dc/dt &= k_1 es - (k_{-1} + k_2) c, \end{aligned}$$

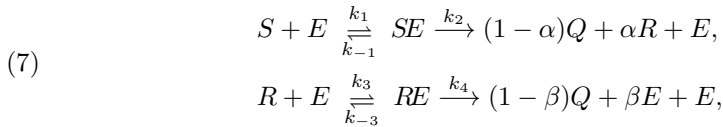
$$de/dt = -k_1es + (k_{-1} + (1 + \alpha)k_2)c - \gamma e.$$

Началните условия са отново (5). Функцията  $U$  описва скоростта на въвеждане на хранителните субстрати в организма — с подходящ избор на тази функция можем да симулираме различни режими на (диетично) хранене [7].

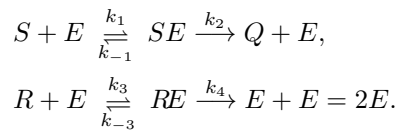
**Моделиране на типа на субстрата.** Да се спрем сега по-подробно на схемата (4). Необходимо е да отчетем обстоятелството, че възпроизводството на ензими е по-ефективно, когато субстратът съдържа необходимите за строежа на ензимите аминокиселини, и факта, че при липсата на аминокиселини, последните е необходимо да бъдат създадени от ензимите. Естествено е да разглеждаме (поне) два вида субстрати — такива, които не съдържат (или съдържат незначително количество) аминокиселини, и такива, които съдържат аминокиселини. Първият тип субстрат (съответстваващ на храна, бедна на аминокиселини) ще означаваме както преди със  $S$ , а втория — с  $R$  (хранителни субстрати, богати на аминокиселини).

**Забележка.** Можем да считаме, че  $R$  е концентрацията на аминокиселини в организма. Когато става дума за хранителни субстрати от тип  $R$ , постъпващи в организма, трябва да се има предвид храна, която при усвояването си се превръща ефективно (без сложна обработка) в аминокиселини (такава е например суровата храна).

Сега да опишем едновременната обработка на двата типа хранителни субстрати  $S$  и  $R$ . Предполагаме, че  $E$  представлява съвкупността от всички ензими (необходими за обработката на  $S$  и  $R$ ) и че  $E$  е продукт от обработката на  $R$ , а  $R$  е продукт от обработката на  $S$ . Съответната схема се дава със следните два типа процеси:



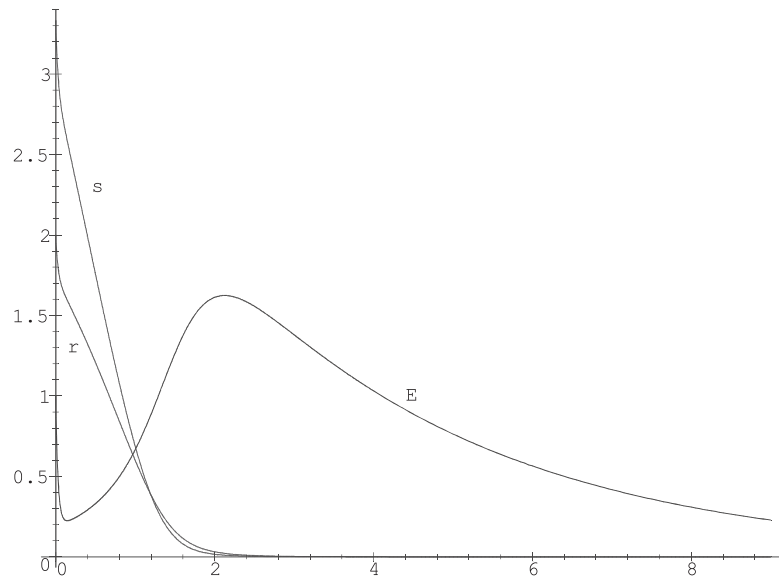
където  $0 \leq \alpha < \beta$ . Можем да считаме, че първото уравнение описва реакциите, водещи до образуване на аминокиселини  $R$ , а второто съответства на реакции, произвеждащи (от аминокиселините) белтъци  $Q$  (които не са ензими) и в частност ензими  $E$ . По-специално, в граничния случай  $\alpha = 0$ ,  $\beta = 1$ , (7) има вида:



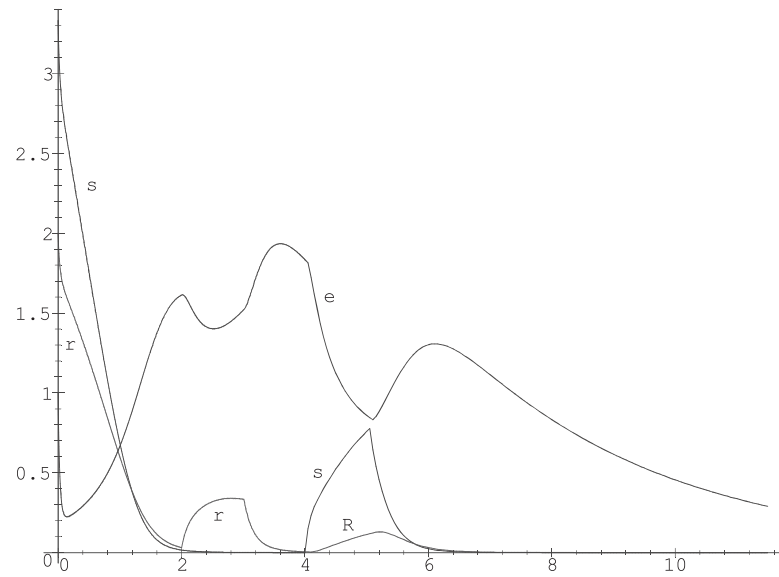
(Този случай е практически нереален, но е полезен за обяснение на общата схема.) Схемата (7) води до следната система ОДУ:

$$(8) \quad \begin{aligned} ds/dt &= -k_1se + k_{-1}c_s + U_s, \\ dr/dt &= -k_3re + k_{-3}c_r + \alpha k_2c_s + U_r, \\ dc_s/dt &= k_1se - (k_{-1} + k_2)c_s, \\ dc_r/dt &= k_3re - (k_{-3} + k_4)c_r, \\ de/dt &= -k_1se + (k_{-1} + k_2)c_s - k_3re + (k_{-3} + (1 + \beta)k_4)c_r - \gamma e, \end{aligned}$$

където  $s = [S]$ ,  $r = [R]$ ,  $e = [E]$ ,  $c_s = [SE]$ ,  $c_r = [RE]$  са концентрациите на съответните вещества в (7), а  $U_s$  и  $U_r$  задават скоростите на въвеждане на двата



Фиг. 1. Решение на (8) с начални данни (9) и  $U_s(t) = U_r(t) = 0$



Фиг. 2. Решение на (8) с начални данни (9) и  $U_s(t), U_r(t)$  от (10)

типа хранителни субстрати в организма при хранене. За да отчетем наблюдаваното в действителност ограничаване на насищането на ензима  $E$  в организма, в дясната страна на уравнението за  $de/dt$  в (8) добавяме функция от вида  $\varphi(e) = -\gamma e$ , където  $\gamma > 0$  е коефициент на “отмиване” на ензима  $E$ .

**4. Числени експерименти.** За численото решение използваме метод на Ойлер и равномерна мрежа, която е по-ситна в граничния слой. Известно е [3], [13], че с помощта на такава проста мрежа може да се получи равномерна апроксимация, каквато може да се получи от произволна друга мрежа.

Ще пресметнем числено решенията на (8), като използваме следните стойности за параметрите и началните условия

$$(9) \quad \begin{aligned} k_1 = 5, \quad k_{-1} = 1, \quad k_2 = 4, \quad k_3 = 5, \quad k_{-3} = 1, \quad k_4 = 4, \\ \alpha = 0.2, \quad \beta = 0.5, \quad \gamma = 0.3, \quad s_0 = 10/3, \quad r_0 = 2, \quad e_0 = 1, \quad c_s = c_r = 0. \end{aligned}$$

Фиг. 1 представлява графична визуализация на решенията на (8) с  $U_s(t) = U_r(t) = 0$ . На фигурата е представена ситуация, при която хранителни субстрати са въведени рязко (с началните условия) и по-нататък субстрати не се въвеждат (входните функции са нулеви). Вижда се ясно граничният слой за функцията  $e$ , която при наличие на субстрат рязко намалява, а след известно време започва плавно да се увеличава. Наистина при внезапната поява на голямо количество субстрат ензимите се “хващат на работа” и свободните ензими рязко намаляват. Това продължава докато субстрата се поизчерпи, а междуременно и производството на ензими се увеличава (като продукт на крайната обмяна).

Фиг. 2 представя решенията при същите начални данни и следните входни функции

$$(10) \quad U_s(t) = \begin{cases} 3, & t \in [4, 5], \\ 0, & t \notin [4, 5]; \end{cases} \quad U_r(t) = \begin{cases} 2, & t \in [2, 3], \\ 0, & t \notin [2, 3]. \end{cases}$$

Тук е симулирана ситуация, при която след един определен период от време  $0 \leq t \leq 2$  се въвежда  $R$ -субстрат за период от време  $2 \leq t \leq 3$ , след което следва почивка и отново въвеждане на субстрат — този път  $S$ -субстрат. Въпреки че се въвеждат еднакво количество от двата вида субстрати, то ясно се вижда, че ензимите се справят по-ефективно с  $R$ -субстратите и освен това се възпроизвеждат по-бързо, отколкото това става при наличието на  $S$ -субстрати, които се обработват по-трудно.

На базата на тези и други подобни числени симулации могат да се правят разнообразни изводи, отнасящи се до различни диетични режими [1], [7]. Така например може да се демонстрира, че след продължително гладуване възпроизводството на ензимите става много трудно и е почти невъзможно въвеждане на хранителни субстрати от тип  $S$  и при липса на  $R$ -субстрати. Това съвпада с наблюдения при възстановяване след гладуване, когато един неправилен режим на хранене може да бъде фатален за организма. Възможностите на организма за продължително гладуване се обясняват с обстоятелството, че при гладуване възпроизводството на ензими се изключва почти напълно, а именно процесите на възпроизводство поглъщат най-много енергия. Разнообразни други ефекти, например при суровоядство и разделно хранене, също могат да бъдат симулирани с предложения модел. Може да се отчете и усиленото въвеждане на кислород в организма при движение и физически упражнения чрез добавяне на съответна входна функция в първото уравнение на

системата (8), след което биха станали възможни сравнения на настоящия модел с модела, предложен в [9].

**5. Заключение.** Предложеният математически модел се основава на законите на ензимната кинетика. Налице е ясно изразена обратна връзка, изразяваща се в стимулиращия ефект на ензимите в случая, когато субстратът има възстановителни свойства ( $R$ -субстрат), и в инхибиращ ефект, когато субстратът не притежава такива свойства.

Поради тази базова обратна връзка настоящият модел може да послужи за основа на по-детайлни и по-реалистични модели на обмяната на веществата чрез нови разграничения на ензимите и видовете субстрати до обхващане на известни вериги и цикли на обмяната. Тогава може да стане възможно и количественото определяне на участващите скоростни константи в зависимост от количествени наблюдения от храненето на определени организми (и в частност на хора) при определени хранителни режими. Засега качествените резултати са твърде обнадеждаващи и потвърждават редица наблюдавани ефекти.

Познаването на предложения механизъм може да бъде полезно при практическото прилагане на различни режими на диетично хранене, каквито понастоящем се рекламират масово.

**Благодарности.** Авторът е признателен на д-р Н. Димитрова за прецизните числени експерименти и изготвянето на фигурите.

#### REFERENCES

- [1] M. S. CANDEV, S. MARKOV, P. ZLATEVA. On a Model of Metabolic Processes. *Automatica & Informatics*, **28**, 5-6 (1994), 124-128 (in Bulgarian).
- [2] M. DIXON, E. C. WEBB. *Enzymes*. Academic Press, New York, 1979.
- [3] E. P. DOOLAN, J. J. H. MILLER, W. H. A. SCHILDERS. *Uniform Numerical Methods for Problems with Initial and Boundary Layers*. Boole Press, 1980.
- [4] J. KEENER, J. SNEYD. *Mathematical Physiology*. Springer, Berlin, 1998.
- [5] S. MARKOV. A Mathematical Model of Fasting. Lecture at IIASA Int. Conf. on Modeling of Environmental Dynamics, Shopron, Hungary, 1993.
- [6] S. MARKOV, P. ZLATEVA, M. CANDEV. Mathematical Model of Bioconversion Processes in Living Organisms. Proc. IFIP Congress, Praga, 1995.
- [7] S. MARKOV, N. DIMITROVA. On the Mathematical Modelling of Metabolic Processes, manuscript.
- [8] L. MICHAELIS, M. MENTEN. Die Kinetik der Invertinwirkung. *Biochem.*, **49** (1913), 333-369.
- [9] R. E. MICKENS, D. N. BREWLEY, M. L. RUSSELL. A Model of Dieting. *SIAM Rev.*, **40**, 3 (1998), 667-672.
- [10] J. MONOD, F. JACOB. General Conclusions: Teleonomic Mechanisms in Cellular Metabolism, Growth and Differentiation. *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*, **26** (1961), 389-401.
- [11] J. MURRAY. *Nonlinear Differential Equation Models in Biology*. Oxford, Clarendon Press, 1977.
- [12] J. MURRAY. *Mathematical Biology*. Springer-Verlag, 1993.
- [13] J. J. H. MILLER, E. O'RIORDAN, G. I. SHISHKIN. *Fitted Numerical Methods for Singular Perturbation Problems*. World Scientific, 1996.



Bulgarian Academy of Sciences  
Institute of Mathematics and Informatics  
Section "Biomathematics"  
Acad. G. Bonchev str., Block 8,  
1113 Sofia, Bulgaria  
e-mail: smarkov@iph.bio.bas.bg

## **MATHEMATICAL MODELLING OF DIETING**

**Svetoslav Markov**

The paper is devoted to the mathematical modelling of metabolism and nutrition based on enzyme-kinetics reactions described by Michaelis-Menten equations. Proposed is a simple model of metabolic processes which explains some effects related to diets.