



Politechnika Wrocławska

Wydział Matematyki

Kierunek studiów: Matematyka stosowana

Specjalność: –

Praca dyplomowa – inżynierska

MODEL MATEMATYCZNY METABOLIZMU SKŁADNIKÓW ODŻYWCZYCH

Aleksandra Górska

słowa kluczowe:
układ nieliniowych równań różniczkowych
zwyczajanych, stabilność rozwiązań, bifur-
kacja

krótkie streszczenie:

W pracy przedstawiliśmy modele matematyczne opisujące działanie ludzkiego metabolizmu, pokazując różne podejścia do tego zagadnienia. Omówiliśmy funkcjonowanie metabolizmu z perspektywy biochemicznej i przeanalizowaliśmy model, który je opisuje. Model podzieliliśmy na pięć podmodeli, a następnie przeprowadziliśmy analizę stabilności każdego z nich w ujęciu analitycznym i numerycznym. Sporządziliśmy wizualizacje całego modelu, ukazującą, w jaki sposób zmiana parametrów wpływa na jego stabilność.

Opiekun pracy dyplomowej	dr Dominika Pilarczyk
	Tytuł/stopień naukowy/imię i nazwisko	ocena	podpis

*Do celów archiwalnych pracę dyplomową zakwalifikowano do:**

a) kategorii A (akta wieczyste)

b) kategorii BE 50 (po 50 latach podlegające ekspertyzie)

** niepotrzebne skreślić*

pieczętka wydziałowa

Wrocław, rok 2025



Wrocław University
of Science and Technology

Faculty of Pure and Applied Mathematics

Field of study: Applied Mathematics

Specialty: –

Engineering Thesis

MATHEMATICAL MODEL OF NUTRIENT METABOLISM

Aleksandra Górska

keywords:

nonlinear ordinary differential equations
systems, stability of solutions, bifurcation

short summary:

In the work, we present mathematical models describing the functioning of human metabolism, exploring various approaches to the problem. We describe metabolism from a biochemical perspective and analyze a mathematical model representing it. The model is divided into five submodels, and stability analysis is performed for each, both analytically and numerically. Additionally, we provide visualizations of the entire model, illustrating how parameters changes influence its stability.

Supervisor	dr Dominika Pilarczyk
	Title/degree/name and surname	grade	signature

*For the purposes of archival thesis qualified to:**

a) category A (perpetual files)

b) category BE 50 (subject to expertise after 50 years)

** delete as appropriate*

stamp of the faculty

Wrocław, 2025

Spis treści

Wstęp	3
1 Sposoby modelowania metabolizmu	5
1.1 Model Alperta	5
1.2 Model Halla	6
1.3 Zróżnicowanie modelowania metabolizmu	7
2 Biochemiczny model metabolizmu	9
2.1 Zmiana ilości substancji w czasie	9
2.2 Równania poszczególnych reakcji	11
2.3 Model ewolucji składników odżywczych	12
3 Modele magazynowania	15
3.1 Stabilność układów równań różniczkowych	16
3.2 Zrównoważone odżywianie i wykorzystanie energii	17
3.3 Magazynowanie cukrów prostych	26
3.4 Magazynowanie kwasów tłuszczowych	27
3.5 Magazynowanie aminokwasów	27
4 Stacjonarność całego modelu	33
4.1 Uproszczenie układu równań	34
4.2 Stabilność kwasu pirogronowego	34
4.3 Stabilność acetylokoenzymu	37
4.4 Parametry dla całego układu	39
5 Wizualizacja	41
Podsumowanie	43
Dodatek	45
Bibliografia	49

Wstęp

Każdego dnia do ludzkiego organizmu w spożywanym jedzeniu dostarczane są substancje, które zapewniają mu energię. W dzisiejszych czasach ciągle słyszy się o tym, jak ważne jest, co jemy i w jakich ilościach, aby organizm rozwijał się w zdrowy sposób. Pomimo coraz większej świadomości społeczeństwa oraz wykonywania licznych badań na ten temat, nadal istnieje wiele niejasności związanych z odżywianiem, stanem metabolizmu czy zmianą wagi. Otyłość, zaburzenia odżywiania i głód są stanami bardzo niebezpiecznymi dla człowieka. Wszystkie charakteryzują się zmianami masy ciała, co wynika z różnicy między energią, która jest dostarczana do organizmu przez pożywienie, a energią zużywaną na utrzymanie życia i wykonywanie pracy [11]. Jednak podstawowe mechanizmy, które są za to odpowiedzialne, nie są dobrze poznane. W szczególności, interesujące jest zrozumienie, jakie składniki odżywcze są potrzebne organizmowi do prawidłowego funkcjonowania, jak ich rozkład zmienia się wraz ze zmianą masy oraz jaki wpływ mają na to czynniki zewnętrzne. Dietetycy zachęcają do liczenia kalorii oraz zwracania uwagi na składniki odżywcze, aby kontrolować masę ciała. Matematyczne zamodelowanie metabolizmu może pomóc w zrozumieniu, jak działa nasz organizm, co z kolei ułatwia świadome dbanie o dietę. Ponadto może być to bardzo przydatne do optymalizacji metod leczenia osób zmagających się z zaburzeniami otyłości i niedożywienia, aby wspierać utratę tłuszczu i zwiększać przyrost masy beztłuszczowej.

Temat ten zaczął być badany około sto lat temu. Wiele prac bazuje na danych z bardzo interesującego, chociaż kontrowersyjnego eksperymentu [8] przeprowadzonego podczas II wojny światowej w Minnesocie. Badanie to miało na celu zrozumienie wpływu ilości spożywanego pożywienia na zmianę masy ciała. Zespół naukowców pod kierunkiem dr. Ancel Keysa, w latach 1944–1945 miał zbadać efekty długotrwałego głodzenia oraz opracować skuteczne metody rehabilitacji osób dotkniętych skrajnym niedożywieniem. Eksperyment miał kontekst humanitarny, dostarczał wiedzy przydatnej w procesie rehabilitacji osób cierpiących na niedożywienie i głód w wyniku wojny. Do udziału wybrano 36 młodych, zdrowych mężczyzn. Początkowo, przez trzy miesiące, uczestnikom podawano pełnowartościową dietę o kaloryczności około 3200 kalorii dziennie. Celem tego etapu było ustabilizowanie ich masy ciała i określenie punktu wyjściowego do badań. Następnie, w fazie głodzenia trwającej sześć miesięcy, kaloryczność ich diety została drastycznie zredukowana do około 1560 kalorii dziennie, co miało symulować warunki niedożywienia w czasie wojny. Dieta składała się głównie z warzyw, ziemniaków, chleba i makaronu, aby była niskokaloryczna, niskobiałkowa i niskotłuszczowa. Ostatnia faza eksperymentu, czyli rehabilitacja, trwała trzy miesiące. Badacze testowali różne podejścia do żywienia, aby sprawdzić, które są najbardziej skuteczne w regeneracji po długotrwałym niedożywieniu. Eksperyment w Minnesocie był przełomowy dla nauki. Jego wyniki miały znaczący wpływ na rozwój metod rehabilitacji ofiar głodu i przyczyniły się do pogłębienia wiedzy dotyczącej niedożywienia, otyłości oraz zaburzeń odżywiania. Ze względu na kontrowersyjną naturę, najprawdopodobniej nigdy nie zostanie powtórzony, dlatego dane z niego zebrane są bardzo

istotne dla naukowców.

W pierwszym rozdziale pracy krótko przyjrzymy się dwóm modelom, opartym na opisanym eksperymencie. Opisują one związek między energią dostarczaną przez pożywienie a zmianą masy organizmu. Zastanowimy się również nad innymi sposobami modelowania metabolizmu. W kolejnych rozdziałach skupimy się na modelu biochemicznym, uwzględniającym równania równowagi chemicznej dla produktów węglowodanów, tłuszczów i białek zawartych w diecie i obejmujących reakcje chemiczne, które przekształcają te substancje w energię. Model nie dotyczy ilości pożywienia, dostarczającego określonej ilości energii, ani jej wpływu na zmianę masy ciała. Pozwala jednak zrozumieć, jak działa nasz metabolizm. Opisuje, jak pożywienie przepływa przez organizm lub jest w nim magazynowane, zachowując ogólny zarys kolejnych reakcji, pomimo licznych uproszczeń. Opiera się na układzie ośmiu równań różniczkowych, który podzielimy na podmodele w celu analizy ich stabilności. W rozdziale trzecim skoncentrujemy się na układach związanych z magazynowaniem węglowodanów, tłuszczów oraz białek. W rozdziale czwartym uwzględnimy pozostałe podmodele, a następnie dobierzemy odpowiednie parametry, aby otrzymać rozwiązanie tego układu oraz zbadać jego stabilność. Przyjrzymy się także wizualizacji układu równań tego modelu, aby lepiej zrozumieć jego strukturę.

Rozdział 1

Sposoby modelowania metabolizmu

Pierwsze modele metabolizmu były oparte głównie na podstawowej zasadzie zachowania energii. Opisowały, jak zmienia się ilość energii w organizmie na podstawie substancji, które do niego trafiają, i wykorzystywania jej w życiu codziennym. W tej części pracy krótko przedstawimy dwa interesujące modele, aby zrozumieć wpływ zmiany ilości substancji, które spożywamy, na zmianę masy ciała.

1.1 Model Alperta

Podstawowy model metabolizmu skomponował dr Seymour Alpert pod koniec lat 70. XX wieku [1]. Wielu naukowców zajmujących się później tym problemem bazowało na jego pracy. Jego dwuzbiornikowy model energetyczny ludzkiego ciała opiera się głównie na zasadzie zachowania energii. Dwa zbiorniki, które rozważa w kontekście magazynowania tej energii, to zapas tłuszczu oraz reszta ludzkiego ciała. Alpert w dużej mierze polega na eksperymencie z Minnesoty i na jego podstawie liczy wartość słabo znanych parametrów, zaznaczając przy tym, że z tego powodu jego model zawiera niedokładności rzędu 10-20%. Podstawowymi założeniami modelu są zależności między zmianą masy ciała, tempem wykorzystania energii, zapasem tłuszczu w organizmie, jego przemianą materii czy podstawowym spożyciem żywności. Zapisuje równanie różniczkowe

$$\alpha \frac{df}{dt} + \beta \frac{dl}{dt} = \varepsilon P - BMR(l) - W - \delta(f + l), \quad (1.1)$$

gdzie

- α - współczynnik przekształcania energii związany z zapasem tłuszczu,
- f - zapas tłuszczu,
- β - współczynnik przekształcania energii związany z beztłuszczową masą ciała,
- l - beztłuszczowa masa ciała,
- ε - wydajność wykorzystania pożywienia,
- P - dzienna wartość energetyczna spożywanego jedzenia,
- BMR - zależność podstawowej przemiany materii,
- W - energia odpadowa,

- δ - współczynnik aktywności.

Suma energii w całym układzie musi być stała, niezależna od czasu. Suma zmiany energii w organizmie jest równa różnicy przyjmowania oraz wydatku tej energii. Organizm posiada energię zachowaną w tłuszczu i w masie beztłuszczowej. Przyjmuje ją wraz z jedzeniem, które spożywa, a wydala przez podstawową przemianę energii, która jest niezbędna do funkcjonowania naszego organizmu, energię odpadową, czyli tę, która nie jest potrzebna organizmowi, między innymi pot, ślina, łzy i inne substancje oddawane przez nasz organizm oraz przez aktywność fizyczną. Równanie (1.1) wiąże dwie zmienne zależne, f i l , z jedną zmienną niezależną, t . Alpert formułuje kolejne warunki, dzięki którym uzyskuje nowe równania, a następnie otrzymany model dzieli na różne przypadki deficytu i nadwyżki energii. Ponadto szacuje wartości parametrów na podstawie danych eksperymentalnych. Ostatecznie, porównując otrzymane wyniki z tymi z eksperymentu w Minnesocie, zauważa, że są one do siebie zbliżone. Spekuluje jednak nad ważnością swojego modelu, wskazując, że przyjęte w nim założenia niekoniecznie są zgodne z rzeczywistością. Pokazuje, że niektóre stałe w nim przyjęte mogą się zmieniać i pisze o dalszej weryfikacji eksperymentalnej modelowania metabolizmu.

1.2 Model Halla

Model Halla [7], opublikowany w 2006 roku, można uznać za rozszerzenie modelu Alperta. Koncentrując się na eksperymencie przeprowadzanym w Minnesocie, Hall bada długoterminowe efekty głodu oraz powrót ciała do pierwotnej wagi. W jego modelu zmiany składu ciała zachodzą w długich skalach czasowych, bez próby uwzględnienia krótkoterminowych wahań metabolizmu, które mogą zachodzić w ciągu jednego dnia. Aby przeprowadzić symulacje, autor wykorzystuje jako dane wejściowe zmierzone spożycie makroskładników odżywczych w diecie podczas półgłodu i ponownego karmienia. Na tej podstawie oblicza całkowity wydatek energetyczny organizmu oraz przemiany węglowodanów, tłuszczów i białek. Wyjściowy układ równań jest postaci

$$\begin{aligned}\rho_C \frac{dC}{dt} &= CI + GNG_P + GNG_F - DNL_{G3P} - CarbOx, \\ \rho_F \frac{dF}{dt} &= FI + DNL + G3P - FatOx, \\ \rho_P \frac{dP}{dt} &= PI - GNG_P - ProtOx,\end{aligned}\tag{1.2}$$

gdzie

- C - masa węglowodanów,
- F - masa tkanki tłuszczowej,
- P - masa białka,
- ρ_C - współczynnik energetyczny glikogenu,
- ρ_F - współczynnik energetyczny tłuszczu,
- ρ_P - współczynnik energetyczny białka,
- CI - energia pochodząca z węglowodanów,

- *FI* - energia pochodząca z tłuszczu,
- *PI* - energia pochodząca z białka,
- *CarbOx* - dzienna prędkość utleniania węglowodanów,
- *FatOx* - dzienna prędkość utleniania tłuszczu,
- *ProtOx* - dzienna prędkość utleniania białka,
- *DNL* – prędkość lipogenezy de novo,
- *G3P* – prędkość syntezy glicerolu 3-fosforanu,
- *GNGF* – prędkość glukoneogenezy z glicerolu,
- *GNGP* – prędkość glukoneogenezy z białka.

Opisuje on funkcje równowagi dla zawartości trzech składników w organizmie, które dostarczają mu energii. Zmiany mas węglowodanów, białek i tłuszczów wynikają z różnicy ilości tych składników dostarczanych do organizmu, a ilości z niego usuwanych. Oprócz prędkości dostarczania i wydalania substancji, bierze pod uwagę codzienne przepływy metaboliczne. Następnie autor, opierając się na różnych biologicznych założeniach i algorytmach, formułuje kolejne równania układu (1.2) uwzględniając parametry zaczerpnięte z literatury. Modeluje w ten sposób zarówno skład ciała, jak i tempo wymiany poszczególnych makroskładników, a także wiele innych czynników wpływających na cały model. Ostatecznie przeprowadza symulacje komputerowe, które potwierdzają zgodność modelu z wynikami eksperymentalnymi. Warto jednak zauważyć, że pełne zrozumienie tego modelu wymaga specjalistycznej wiedzy biologicznej, na której autor w dużej mierze opiera swoje analizy.

1.3 Zróżnicowanie modelowania metabolizmu

Modele metabolizmu mogą być tworzone w oparciu o różne aspekty oraz metody. Oprócz energetyki, skupiają się na biochemii, genetyce, dietetyce, korzystając z danych środowiskowych oraz populacyjnych. Opisują zarówno działanie całego organizmu, jak i pojedynczych systemów zaangażowanych w metabolizm. Obejmują analizę zdrowych organizmów, ale i dotkniętych cukrzycą czy insulinoopornością.

Na insulinooporności w swojej pracy skupia się na przykład T. Pearson [10], który szczególnie przygląda się działaniu insuliny w organizmie. Jako dane wejściowe przyjmuje ilość glukozy, która po spożyciu posiłku jest wchłaniana do osocza krwi, co stymuluje trzustkę do produkcji insuliny. Po opracowaniu i rozwiązaniu układu dwunastu równań różniczkowych, uzyskuje wyniki zgodne z danymi eksperymentalnymi. Podkreśla znaczenie dalszej pracy nad modelem, w celu badania chorób i pomocy w ich leczeniu. Inne ciekawe podejście w swojej pracy przyjmuje H. Frederik Nijhout [9], który modeluje metabolizm za pomocą danych genetycznych. Symuluje scenariusze, w których genotyp danej osoby łączy się z określoną dietą, pomagając w ten sposób osobom z genetyczną predyspozycją do zaburzeń metabolicznych.

Rozdział 2

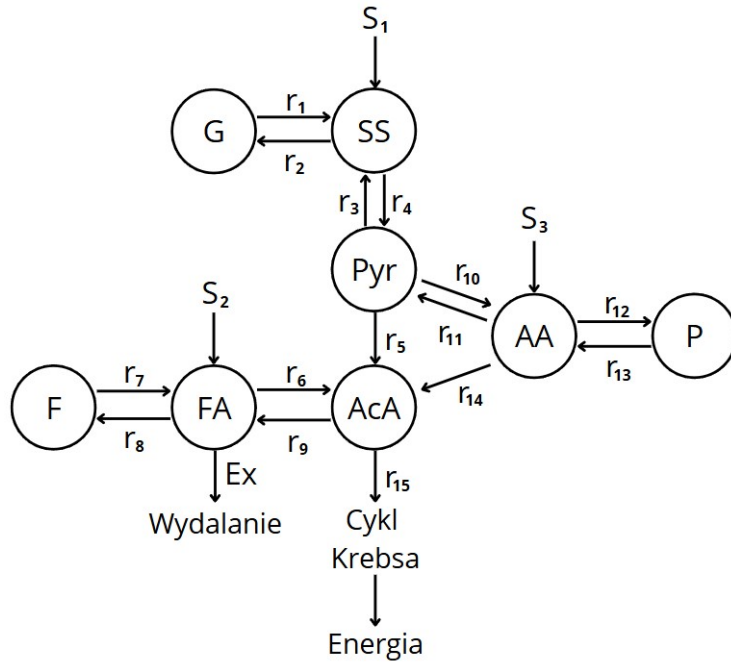
Biochemiczny model metabolizmu

W tym rozdziale opiszemy model zaproponowany w artykule [6] przez Donalda A. Drewa. Skupia się on na kinetyce chemicznej dla szybkości wykorzystania pożywienia, czyli inaczej na przebiegu odpowiedzialnych za to reakcji chemicznych w czasie. Zakłada, że do organizmu dostarczane są odpowiednie składniki odżywcze i pokazuje zarówno magazynowanie, jak i przekształcenie ich w energię. Rozpatrujemy go zarówno pod kątem dynamiki krótkoterminowej, jak i długoterminowej, analizując zmiany w organizmie w obu przypadkach.

Substancje, które są dostarczane do organizmu, przez żołądek i krew dostają się do komórek i narządów, gdzie mogą uczestniczyć w odpowiednich szlakach metabolicznych. Szlak metaboliczny to szereg reakcji biochemicznych, które następują po sobie, zamieniając substraty jednej reakcji w produkty kolejnej. Reakcje szlaków są zwykle katalizowane, inaczej wspomagane i przyspieszane przez odpowiednie enzymy, czyli specjalne białka, które stworzone są do kontrolowania tych procesów. Opisany model podstawowej biochemii organizmu uwzględnia równania równowagi chemicznej dla węglowodanów, tłuszczów i białek. Obejmuje szlaki metaboliczne, które przekształcają cukry proste, kwasy tłuszczowe i aminokwasy w glikogen, tłuszcz, białko, pirogronian oraz acetylokoenzym. Ostatnia z tych substancji przechodzi przez cykl Krebsa, czyli szereg reakcji wytwarzających energię dla organizmu. W rzeczywistości wszystkie jednoetapowe reakcje są znacznie bardziej złożone niż te przedstawione w modelu, składają się z dużej liczby etapów, a zebranie i opisanie ich wszystkich byłoby naprawdę skomplikowane. Ogólny przepływ energii w organizmie człowieka jest jednak w tym modelu zachowany.

2.1 Zmiana ilości substancji w czasie

Podstawowy model pokazuje ewolucję tłuszczów, węglowodanów i białek w organizmie. Każda z tych substancji trafia do organizmu z zewnątrz, z odpowiednią prędkością. Poprzez enzymy jej cząsteczki mogą być tam magazynowane, przekształcane w kolejne substancje dające energię albo wydalone, biorąc w ten sposób udział w kolejnych szlakach metabolicznych. Cukry proste mogą być przekształcane w kwas pirogronowy, czyli cząsteczkę wejściową do wykorzystania energii, kwasy tłuszczowe w acetylokoenzym, którego cząsteczki bezpośrednio zasilają cykl Krebsa, a aminokwasy w obie z tych substancji. Ponadto, w naszym modelu rozważamy tylko wydalenie kwasów tłuszczowych, wydalenie innych substancji występuje w ilościach pomijalnie małych. Schemat modelu przedstawiono na Rysunku 2.1, a zmiana ilości każdej substancji w czasie jest opisana układem równań (2.1)



Rysunek 2.1: Schemat modelu biochemicznego.

$$\begin{aligned}
 \frac{dSS}{dt} &= r_1 - r_2 + r_3 - r_4 + S_1, \\
 \frac{dG}{dt} &= -r_1 + r_2, \\
 \frac{dFA}{dt} &= -r_6 + r_7 - r_8 + r_9 + S_2 - Ex, \\
 \frac{dF}{dt} &= -r_7 + r_8, \\
 \frac{dAA}{dt} &= r_{10} - r_{11} - r_{12} + r_{13} - r_{14} + S_3, \\
 \frac{dP}{dt} &= r_{12} - r_{13}, \\
 \frac{dPyr}{dt} &= -r_3 + r_4 - r_5 - r_{10} + r_{11}, \\
 \frac{dAcA}{dt} &= r_6 - r_9 + r_5 + r_{14} - r_{15},
 \end{aligned} \tag{2.1}$$

gdzie

- SS - ilość cukrów prostych,
- FA - ilość kwasów tłuszczowych,
- AA - ilość aminokwasów,
- G - ilość glikogenu, zmagazynowanych cukrów prostych,
- F - ilość tłuszczu, zmagazynowanych kwasów tłuszczowych,
- P - ilość białek, zmagazynowanych aminokwasów,

- Pyr - ilość kwasu pirogronowego,
- CoA - ilość acetylokoenzymu,
- S_1 - prędkość dostarczania cukrów prostych do SS,
- S_2 - prędkość dostarczania kwasów tłuszczowych do FA,
- S_3 - prędkość dostarczania aminokwasów do AA,
- r_1 - prędkość uwalniania cukrów prostych z glikogenu,
- r_2 - prędkość magazynowania cukrów prostych,
- r_3 - prędkość przekształcania cukrów prostych w kwas pirogronowy,
- r_4 - prędkość przekształcania kwasu pirogronowego w cukry proste,
- r_5 - prędkość przekształcania kwasu pirogronowego w acetylokoenzym,
- r_6 - prędkość przekształcania kwasów tłuszczowych w acetylokoenzym,
- r_7 - prędkość uwalniania kwasów tłuszczowych z tłuszczów,
- r_8 - prędkość magazynowania kwasów tłuszczowych,
- r_9 - prędkość przekształcania acetylokoenzymu w kwas tłuszczowy,
- r_{10} - prędkość przekształcania kwasu pirogronowego w aminokwasy,
- r_{11} - prędkość przekształcania aminokwasów w kwas pirogronowy,
- r_{12} - prędkość magazynowania aminokwasów,
- r_{13} - prędkość uwalniania aminokwasów z białek,
- r_{14} - prędkość przekształcania aminokwasów w acetylokoenzym,
- r_{15} - prędkość przekształcania acetylokoenzymu w energię poprzez cykl Krebsa,
- Ex - prędkość wydalania kwasów tłuszczowych z organizmu.

2.2 Równania poszczególnych reakcji

Aby rozszerzyć układ (2.1), wprowadzamy uproszczone modele działania poszczególnych reakcji. Każda katalizowana reakcja może być opisana równaniem Hilla. Równanie to uwzględnia, jak enzymy reagują na stężenie substratów oraz zjawisko kooperatywności, czyli wzajemnego oddziaływania miejsc aktywnych enzymu. Prędkość reakcji jest równa

$$r_j = k'_j \frac{E_j \chi_i}{K_j + \chi_i},$$

gdzie χ_i jest ilością substancji i , która jest przekształcana przez reakcje j , E_j jest stężeniem enzymu, który bierze udział w reakcji, K_j jest stałą dysocjacji tego enzymu, a k'_j

jego prędkością konwersji. Dla uproszczenia obliczeń wprowadzamy efektywną prędkość konwersji $k_j = k'_j \frac{E_j}{K_j}$, ostatecznie nadając prędkości reakcji postać

$$r_j = k_j \frac{\chi_i}{1 + \chi_i/K_j}. \quad (2.2)$$

Każda reakcja opisana równaniem (2.2), w zależności od właściwości każdego enzymu, jest inna, niektóre są bardzo zbliżone do modelu (2.2), ale spotykamy też takie, które znacznie się od niego różnią. Różnice, które są widoczne dla ogólnych wyników, uwzględniamy w działaniu modelu. Pierwsze z nich dotyczą prędkości magazynowania tłuszczów i glikogenu. Szlaki metaboliczne za nią odpowiedzialne obejmują reakcję, w której prosta cząsteczka zostaje przyłączona do już istniejącej puli magazynowanych związków. Z tego powodu reakcja przekształcająca węglowodany w glikogen ma postać

$$r_2 = k_2 \frac{SSG}{1 + SS/K_2}, \quad (2.3)$$

a równanie zamieniające kwasy tłuszczowe na tłuszcze jest postaci

$$r_8 = k_8 \frac{FAF}{1 + FA/K_8}. \quad (2.4)$$

W reakcji syntezy białek nie używa się równania Hilla. Jest ona złożona z wielu etapów, które są znacznie bardziej skomplikowane niż pozostałe. Sprawia to, że jej opis wymaga bardziej skomplikowanych modeli matematycznych, więc dla uproszczenia zakładamy, że

$$r_{13} = k_{13}P, \quad (2.5)$$

gdzie k_{13} jest stałą prędkości degradowania białek. Wydalanie kwasów tłuszczowych opisuje równanie

$$Ex = k_F F A, \quad (2.6)$$

gdzie k_F jest stałą wydalania. Ostatecznie zakładamy, że zmiany acetylokoenzymu na energię następują ze stałą prędkością, czyli

$$r_{15} = U. \quad (2.7)$$

2.3 Model ewolucji składników odżywczych

Rozszerzając zmienne opisujące prędkości poszczególnych reakcji w układzie (2.1), za pomocą równań (2.2)-(2.7), otrzymujemy model ewolucji węglowodanów, tłuszczów i białek

$$\begin{aligned}
\frac{dSS}{dt} &= k_1 \frac{G}{1 + G/K_1} - k_2 \frac{SSG}{1 + SS/K_2} + k_3 \frac{Pyr}{1 + Pyr/K_3} \\
&\quad - k_4 \frac{SS}{1 + SS/K_4} + S_1, \\
\frac{dG}{dt} &= -k_1 \frac{G}{1 + G/K_1} + k_2 \frac{SSG}{1 + SS/K_2}, \\
\frac{dFA}{dt} &= -k_6 \frac{FA}{1 + FA/K_6} + k_7 \frac{F}{1 + F/K_7} - k_8 \frac{FAF}{1 + FA/K_8} \\
&\quad + k_9 \frac{AcA}{1 + AcA/K_9} + S_2 - k_E FA, \\
\frac{dF}{dt} &= -k_7 \frac{F}{1 + F/K_7} + k_8 \frac{FAF}{1 + FA/K_8}, \\
\frac{dAA}{dt} &= k_{10} \frac{Pyr}{1 + Pyr/K_{10}} - k_{11} \frac{AA}{1 + AA/K_{11}} - k_{12} \frac{AA}{1 + AA/K_{12}} \\
&\quad - k_{14} \frac{AA}{1 + AA/K_{14}} + k_{13} P + S_3, \\
\frac{dP}{dt} &= k_{12} \frac{AA}{1 + AA/K_{12}} - k_{13} P, \\
\frac{dPyr}{dt} &= -k_3 \frac{Pyr}{1 + Pyr/K_3} + k_4 \frac{SS}{1 + SS/K_4} - k_5 \frac{Pyr}{1 + Pyr/K_5} \\
&\quad - k_{10} \frac{Pyr}{1 + Pyr/K_{10}} + k_{11} \frac{AA}{1 + AA/K_{11}}, \\
\frac{dAcA}{dt} &= k_6 \frac{FA}{1 + FA/K_6} - k_9 \frac{AcA}{1 + AcA/K_9} + k_5 \frac{Pyr}{1 + Pyr/K_5} \\
&\quad + k_{14} \frac{AA}{1 + AA/K_{14}} - U.
\end{aligned} \tag{2.8}$$

Rozdział 3

Modele magazynowania

W tej części pracy skupimy się na zależności między magazynowaniem a wykorzystaniem energii. Ograniczymy się do podmodeli dotyczących węglowodanów, białek i tłuszczów, które mają podobną formę. Zakładamy, że prędkość, z jaką cząsteczki energii, które w danej chwili są wykorzystywane przez organizm, jest nam znana, zależna od zapotrzebowania na energię w danym czasie. Pokazujemy to, wyznaczając funkcję przepływu energii $f = f(t)$, zależną od czasu, która opisuje relację między prędkościami dostarczania energii do organizmu a zużywaniem. Nie uwzględniamy także wydalania pożywienia, przyjmując, że $Ex = 0$. Przy tych założeniach opis prędkości magazynowania każdej z substancji przyjmuje postać

$$\begin{aligned}\frac{d\varepsilon}{dt} &= \frac{k_r\sigma}{1 + \sigma/K_r} - \frac{k_s\varepsilon\sigma}{1 + \varepsilon/K_s} + f(t), \\ \frac{d\sigma}{dt} &= \frac{k_s\varepsilon\sigma}{1 + \varepsilon/K_s} - \frac{k_r\sigma}{1 + \sigma/K_r},\end{aligned}$$

gdzie

- ε - ilość cząsteczek energetycznych w organizmie (cukrów prostych lub kwasów tłuszczowych),
- σ - ilość cząsteczek zmagazynowanych (glikogenu lub tłuszczu),
- f - funkcja przepływu energii,
- k_r - prędkość uwalniania cząsteczek z magazynu,
- k_s - prędkość magazynowania cząsteczek,
- K_r - stała dysocjacji dla reakcji uwalniania cząsteczek z magazynu,
- K_s - stała dysocjacji dla reakcji magazynowania cząsteczek.

Łączną ilość energii w podmodelu w danym czasie opisujemy równaniem

$$\varepsilon(t) + \sigma(t) = m_0 + \int_0^t f(u') du',$$

gdzie $m_0 = \varepsilon(0) + \sigma(0)$ jest ilością energii w podmodelu w chwili $t = 0$, a całka $\int_0^t f(t') dt'$ opisuje całkowitą zmianę energii w układzie, od chwili początkowej do momentu t .

3.1 Stabilność układów równań różniczkowych

Rozważamy zagadnienie stabilności dla rozwiązań autonomicznych równań różniczkowych

$$x' = f(x), \quad (3.1)$$

gdzie $x \in \mathbb{R}^n$, $f : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ i $f = (f_1, f_2, \dots, f_n)$.

Definicja 3.1. [3, str. 3] Punktem stacjonarnym układu (3.1) jest punkt $x^0 = (x_1^0, \dots, x_n^0)$, dla którego $f_i(x^0) = 0$ dla $i = 1, 2, \dots, n$.

Definicja 3.2. [4, str. 376] Rozwiązanie stacjonarne x_0 układu równań różniczkowych jest stabilne, jeśli dla każdego $\varepsilon > 0$ istnieje $\delta = \delta(\varepsilon) > 0$ taka, że

$$|\psi(t) - x^0| < \varepsilon, \quad \text{jeśli} \quad |\psi(0) - x^0| < \delta, \quad j = 1, \dots, n$$

dla każdego rozwiązania $\psi(t)$ układu (3.1).

Twierdzenie 3.3. [4, str. 384] Rozważamy układ

$$x' = Ax + g(x) \quad (3.2)$$

gdzie funkcja wektorowa

$$\frac{g(x)}{|x|} \equiv \frac{g(x)}{\max\{|x_1|, \dots, |x_n|\}} \quad (3.3)$$

jest funkcją ciągłą zmiennych x_1, \dots, x_n , która zanika dla $x = 0$. Wtedy

- (a) rozwiązanie $x(t) \equiv 0$ dla układu (3.2) jest asymptotycznie stabilne, jeśli wszystkie wartości własne macierzy A mają ujemne części rzeczywiste;
- (b) rozwiązanie równania $x(t) \equiv 0$ dla układu (3.2) jest niestabilne, jeśli co najmniej jedna wartość własna macierzy A ma dodatnią część rzeczywistą;
- (c) stabilność rozwiązania $x(t) \equiv 0$ dla układu (3.2) nie może być określona dla równania $x' = Ax$, jeśli wszystkie wartości własne macierzy A mają części rzeczywiste mniejsze lub równe 0, ale co najmniej jedna wartość własna ma część rzeczywistą równą 0.

Twierdzenie 3.3 można również wykorzystać do określenia stabilności rozwiązań stacjonarnych innych niż rozwiązanie zerowe. Niech x^0 będzie rozwiązaniem stacjonarnym układu (3.1) oraz

$$z(t) = x(t) - x^0,$$

wówczas

$$z' = x' = f(x^0 + z). \quad (3.4)$$

Oczywiście $z(t) \equiv 0$ jest rozwiązaniem stacjonarnym układu (3.4), a stabilność x^0 jest równoważna stabilności $z(t) \equiv 0$.

Twierdzenie 3.4. [4, str. 388] Niech f posiada dwie ciągłe pochodne cząstkowe względem każdej ze swoich zmiennych x_1, \dots, x_n . Wtedy $f(x^0 + z)$ można zapisać w postaci

$$f(x^0 + z) = f(x^0) + Az + g(z),$$

gdzie $\frac{g(z)}{\max(|z_1|, \dots, |z_n|)}$ jest ciągłą funkcją z , która zanika dla $z = 0$ oraz

$$A = \begin{pmatrix} \frac{\partial f_1(x^0)}{\partial x_1} & \cdots & \frac{\partial f_1(x^0)}{\partial x_n} \\ \vdots & & \vdots \\ \frac{\partial f_n(x^0)}{\partial x_1} & \cdots & \frac{\partial f_n(x^0)}{\partial x_n} \end{pmatrix}.$$

Twierdzenia 3.3 i 3.4 pozwalają badać stabilność dowolnych punktów stacjonarnych układu (3.3), określając znak części rzeczywistych wartości własnych macierzy Jacobiego, o ile funkcja f posiada dwie ciągłe pochodne cząstkowe względem każdej ze swoich zmiennych x_1, x_2, \dots, x_n .

3.2 Zrównoważone odżywianie i wykorzystanie energii

Zakładamy, że $f(t) = 0$, wówczas

$$\begin{aligned} \frac{d\varepsilon}{dt} &= \frac{k_r \sigma}{1 + \sigma/K_r} - \frac{k_s \varepsilon \sigma}{1 + \varepsilon/K_s}, \\ \frac{d\sigma}{dt} &= \frac{k_s \varepsilon \sigma}{1 + \varepsilon/K_s} - \frac{k_r \sigma}{1 + \sigma/K_r} \end{aligned} \quad (3.5)$$

oraz

$$\varepsilon(t) + \sigma(t) = m_0. \quad (3.6)$$

Warunek (3.6) oznacza, że każda zmiana energii magazynowanej równoważy się ze zmianą energii aktywnej.

Twierdzenie 3.5. *Układ równań (3.5) opisujący zmianę substancji magazynowanych w czasie dla $\varepsilon(t) + \sigma(t) = m_0$ ma dwa stany stacjonarne*

$$\sigma_0 = 0 \quad i \quad \varepsilon_0 = m_0 \quad (3.7)$$

oraz

$$\sigma_{eq} = K_r \left(\frac{k_r}{k_s \varepsilon_{eq}} + \frac{k_r}{k_s K_s} - 1 \right) \quad i \quad \varepsilon_{eq} \in (0, m_0). \quad (3.8)$$

Stan stacjonarny (3.7) jest niestabilny, jeśli spełnione są warunki $\varepsilon_0 > \frac{K_s k_r}{K_s k_s - k_r}$ oraz $K_s k_s - k_r > 0$. Stan stacjonarny (3.8) jest niestabilny, jeśli spełnione są warunki

- $\varepsilon_{eq} > \sqrt{\frac{K_r k_r}{k_s}}$ oraz $\varepsilon_{eq} < \frac{K_s k_r}{K_s k_s - k_r}$ i $K_s k_s - k_r > 0$,
- $\varepsilon_{eq} > \sqrt{\frac{K_r k_r}{k_s}}$ oraz $K_s k_s - k_r < 0$.

Dowód. Badamy stabilność układu równań, wyznaczając stany stacjonarne, czyli zbiór punktów, w którym zmienne σ i ε nie zmieniają się w czasie, zatem

$$\frac{d\sigma}{dt} = 0 \quad \text{oraz} \quad \frac{d\varepsilon}{dt} = 0.$$

Po przekształceniu obu równań otrzymujemy

$$\frac{k_r \sigma}{1 + \sigma/K_r} = \frac{k_s \varepsilon \sigma}{1 + \varepsilon/K_s},$$

z którego uzyskujemy dwa rozwiązania

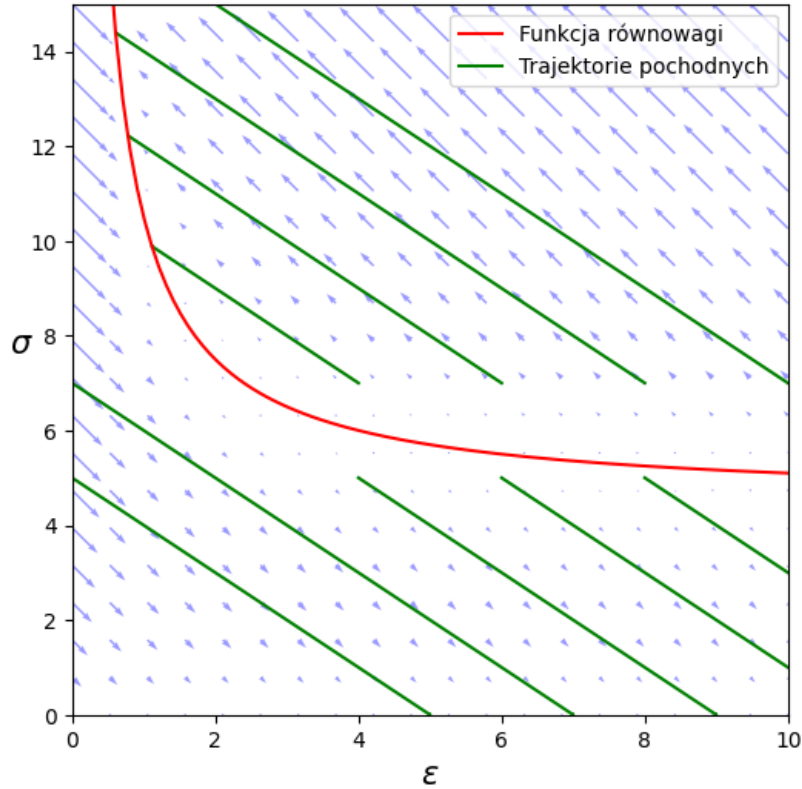
$$\sigma_0 = 0 \quad (3.9)$$

oraz

$$\sigma_{eq} = K_r \left(\frac{k_r}{k_s \varepsilon_{eq}} + \frac{k_r}{k_s K_s} - 1 \right). \quad (3.10)$$

Korzystając z warunku (3.6) dla $\sigma_0 = 0$, dostajemy

$$\varepsilon_0 = m_0 - \sigma_0 = m_0.$$



Rysunek 3.1: Zależność σ_{eq} od ε_{eq} . Czerwona funkcja jest funkcją stanu stacjonarnego układu. Zielone trajektorie przedstawiają jego numeryczne rozwiązania. Niebieskimi strzałkami opisujemy jego pole kierunkowe.

Rysunek 3.1 przedstawia wykres zależności σ_{eq} od ε_{eq} . Zauważamy, że niektóre trajektorie zbiegają w kierunku funkcji równowagi, a inne się od niej oddalają. Aby zbadać stabilność punktów stacjonarnych wyznaczamy macierz Jacobiego układu (3.5). Niech

$$g(\sigma, \varepsilon) = \frac{k_r \sigma}{1 + \sigma/K_r} - \frac{k_s \varepsilon \sigma}{1 + \varepsilon/K_s},$$

$$h(\sigma, \varepsilon) = \frac{k_s \varepsilon \sigma}{1 + \varepsilon/K_s} - \frac{k_r \sigma}{1 + \sigma/K_r}.$$

Wtedy

$$\begin{aligned}\frac{\partial g}{\partial \varepsilon} &= \frac{k_s \varepsilon \sigma}{K_s \left(1 + \frac{\varepsilon}{K_s}\right)^2} - \frac{k_s \sigma}{1 + \frac{\varepsilon}{K_s}}, \\ \frac{\partial g}{\partial \sigma} &= \frac{k_r}{1 + \frac{\sigma}{K_r}} - \frac{k_r \sigma}{K_r \left(1 + \frac{s}{K_r}\right)^2} - \frac{k_s \varepsilon}{1 + \frac{\varepsilon}{K_s}}, \\ \frac{\partial h}{\partial \varepsilon} &= \frac{k_s \sigma}{1 + \frac{\varepsilon}{K_s}} - \frac{k_s \varepsilon \sigma}{K_s \left(1 + \frac{\varepsilon}{K_s}\right)^2}, \\ \frac{\partial h}{\partial \sigma} &= \frac{k_s \varepsilon}{1 + \frac{\varepsilon}{K_s}} - \frac{k_r}{1 + \frac{\sigma}{K_r}} + \frac{k_r \sigma}{K_r \left(1 + \frac{s}{K_r}\right)^2}.\end{aligned}$$

Wielomian charakterystyczny macierzy Jacobiego dla punktów stacjonarnych (3.7) i (3.8) ma postać

$$\begin{aligned}\det(J - I\lambda) &= \begin{vmatrix} \frac{\partial g}{\partial \varepsilon} - \lambda & \frac{\partial g}{\partial \sigma} \\ \frac{\partial h}{\partial \varepsilon} & \frac{\partial h}{\partial \sigma} - \lambda \end{vmatrix} \\ &= \frac{K_r^2 K_s k_r \lambda}{K_s (K_r + \sigma)^2 + \varepsilon (K_r + \sigma)^2} + \frac{K_r^2 \varepsilon k_r \lambda}{K_s (K_r + \sigma)^2 + \varepsilon (K_r + \sigma)^2} \\ &\quad + \frac{K_s^3 k_s \lambda \sigma}{(K_s + \varepsilon)^3} + \frac{K_s^2 \varepsilon k_s \lambda \sigma}{(K_s + \varepsilon)^3} - \frac{K_s \varepsilon k_s \lambda}{K_s + \varepsilon} + \frac{K_s \lambda^2}{K_s + \varepsilon} + \frac{\varepsilon \lambda^2}{K_s + \varepsilon} = 0.\end{aligned}$$

Jego pierwiastkami są

$$\begin{aligned}\lambda &= \frac{-K_r^2 K_s^2 \varepsilon k_s + K_r^2 K_s^2 k_r + K_r^2 K_s^2 k_s \sigma - K_r^2 K_s \varepsilon^2 k_s + 2K_r^2 K_s \varepsilon k_r + K_r^2 \varepsilon^2 k_r}{(K_r + \sigma)^2 (K_s + \varepsilon)^2} \\ &\quad + \frac{-2K_r K_s^2 \varepsilon k_s \sigma + 2K_r K_s^2 k_s \sigma^2 - 2K_r K_s \varepsilon^2 k_s \sigma - K_s^2 \varepsilon k_s \sigma^2 + K_s^2 k_s \sigma^3 - K_s \varepsilon^2 k_s \sigma^2}{(K_r + \sigma)^2 (K_s + \varepsilon)^2}\end{aligned}$$

oraz

$$\lambda = 0. \quad (3.11)$$

Pierwiątek (3.11) sprawia, że nie możemy jednoznacznie określić stabilności na podstawie Twierdzenia 3.3, ale możemy wyznaczyć warunki niestabilności punktów stacjonarnych. Szukamy zatem rozwiązań tego warunku. Podstawiamy za σ zależności z równań (3.9) i (3.10), otrzymując dwa pierwiastki

$$\lambda_0 = \frac{\varepsilon_0 K_s k_s - K_s k_r - \varepsilon_0 k_r}{K_s + \varepsilon_0}$$

oraz

$$\lambda_{eq} = \frac{K_s (K_r k_r - \varepsilon_{eq}^2 k_s) (\varepsilon_{eq} K_s k_s - K_s k_r - \varepsilon_{eq} k_r)}{\varepsilon_{eq} k_r (K_s + \varepsilon_{eq})^2}.$$

Korzystając z Twierdzenia 3.3, aby punkt stacjonarny (3.7) był niestabilny

$$\frac{\varepsilon_0 K_s k_s - K_s k_r - \varepsilon_0 k_r}{K_s + \varepsilon_0} > 0. \quad (3.12)$$

Ponieważ wszystkie parametry i zmienne układu (3.5) są nieujemne, więc mianownik ułamka jest dodatni. Zatem nierówność (3.12) redukuje się do warunku

$$\varepsilon_0 K_s k_s - K_s k_r - \varepsilon_0 k_r > 0.$$

Zatem punkt (3.7) jest niestabilny dla

$$\varepsilon_0 > \frac{K_s k_r}{K_s k_s - k_r}, \quad \text{jeśli} \quad K_s k_s - k_r > 0 \quad (3.13)$$

lub

$$\varepsilon_0 < \frac{K_s k_r}{K_s k_s - k_r}, \quad \text{jeśli} \quad K_s k_s - k_r < 0. \quad (3.14)$$

Widzimy, że

$$K_s k_s - k_r < 0, \quad \frac{K_s k_r}{K_s k_s - k_r} < 0, \quad \varepsilon_0 < 0,$$

co jest niezgodne z założeniami modelu, stąd warunek (3.14) odrzucamy. Niestabilność punktu (3.7) jest opisana zależnością (3.13).

Ponieważ $\sigma > 0$, więc dla σ_{eq} otrzymujemy nierówność

$$\sigma_{eq} = K_r \left(\frac{k_r}{k_s \varepsilon_{eq}} + \frac{k_r}{k_s K_s} - 1 \right) > 0. \quad (3.15)$$

Stąd

$$\frac{K_s k_r}{k_s K_s - k_r} > \varepsilon_{eq}, \quad \text{jeśli} \quad K_s k_s - k_r > 0$$

oraz

$$\frac{K_s k_r}{k_s K_s - k_r} < \varepsilon_{eq}, \quad \text{jeśli} \quad K_s k_s - k_r < 0. \quad (3.16)$$

Widzimy, że

$$K_s k_s - k_r < 0, \quad \varepsilon_{eq} < \frac{K_s k_r}{K_s k_s - k_r} < 0,$$

co pokazuje, że warunek (3.16) jest prawdziwy dla dowolnych parametrów. Korzystając z Twierdzenia 3.3, aby punkt stacjonarny (3.8) był niestabilny

$$\frac{K_s (K_r k_r - \varepsilon_{eq}^2 k_s) (\varepsilon_{eq} K_s k_s - K_s k_r - \varepsilon_{eq} k_r)}{\varepsilon_{eq} k_r (K_s + \varepsilon_{eq})^2} > 0. \quad (3.17)$$

Ponieważ wszystkie parametry i zmienne układu (3.5) są nieujemne, więc mianownik ułamka jest dodatni. Zatem nierówność (3.17) redukuje się do warunku

$$(K_r k_r - \varepsilon_{eq}^2 k_s) (\varepsilon_{eq} K_s k_s - K_s k_r - \varepsilon_{eq} k_r) > 0.$$

Stąd

$$K_r k_r - \varepsilon_{eq}^2 k_s > 0 \quad \text{oraz} \quad \varepsilon_{eq} K_s k_s - K_s k_r - \varepsilon_{eq} k_r > 0 \quad (3.18)$$

lub

$$K_r k_r - \varepsilon_{eq}^2 k_s < 0 \quad \text{oraz} \quad \varepsilon_{eq} K_s k_s - K_s k_r - \varepsilon_{eq} k_r < 0. \quad (3.19)$$

Z zależności (3.18), punkt (3.8) jest niestabilny, gdy

$$\varepsilon_{eq} < \sqrt{\frac{K_r k_r}{k_s}} \quad \text{oraz} \quad \varepsilon_{eq} > \frac{K_s k_r}{K_s k_s - k_r}, \quad \text{jeśli} \quad K_s k_s - k_r > 0 \quad (3.20)$$

lub

$$\varepsilon_{eq} < \sqrt{\frac{K_r k_r}{k_s}} \quad \text{oraz} \quad \varepsilon_{eq} < \frac{K_s k_r}{K_s k_s - k_r}, \quad \text{jeśli} \quad K_s k_s - k_r < 0. \quad (3.21)$$

Z zależności (3.19), punkt (3.8) jest niestabilny, gdy

$$\varepsilon_{eq} > \sqrt{\frac{K_r k_r}{k_s}} \quad \text{oraz} \quad \varepsilon_{eq} < \frac{K_s k_r}{K_s k_s - k_r}, \quad \text{jeśli} \quad K_s k_s - k_r > 0 \quad (3.22)$$

lub

$$\varepsilon_{eq} > \sqrt{\frac{K_r k_r}{k_s}} \quad \text{oraz} \quad \varepsilon_{eq} > \frac{K_s k_r}{K_s k_s - k_r}, \quad \text{jeśli} \quad K_s k_s - k_r < 0. \quad (3.23)$$

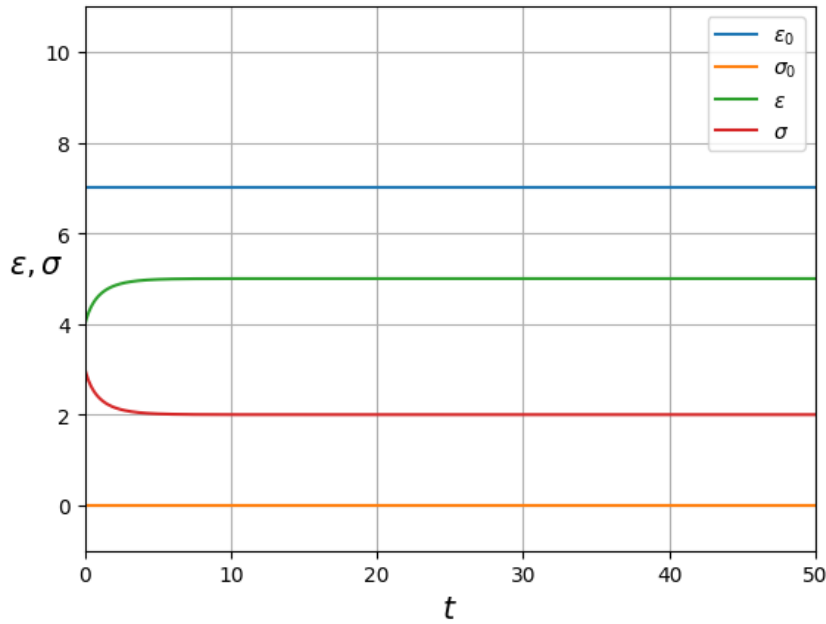
Warunek (3.20) jest niezgodny z (3.15), zatem nie spełnia założeń modelu. Widzimy, że

$$K_s k_s - k_r < 0, \quad \frac{K_s k_r}{K_s k_s - k_r} < 0, \quad \varepsilon_{eq} < 0,$$

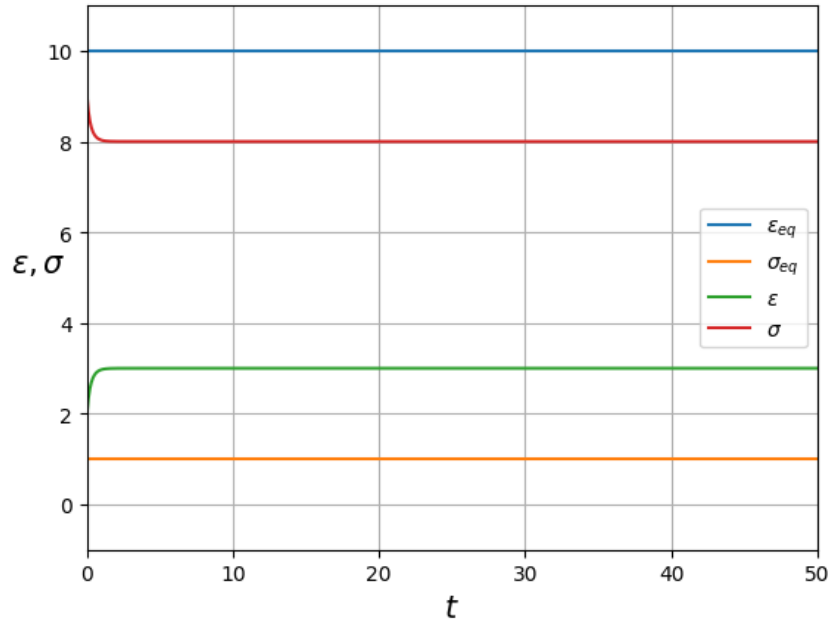
więc warunki (3.21) odrzucamy. Część warunku (3.23) pokrywa się z (3.16), zatem redukuje się on do

$$\varepsilon_{eq} > \sqrt{\frac{K_r k_r}{k_s}}, \quad \text{jeśli} \quad K_s k_s - k_r < 0. \quad (3.24)$$

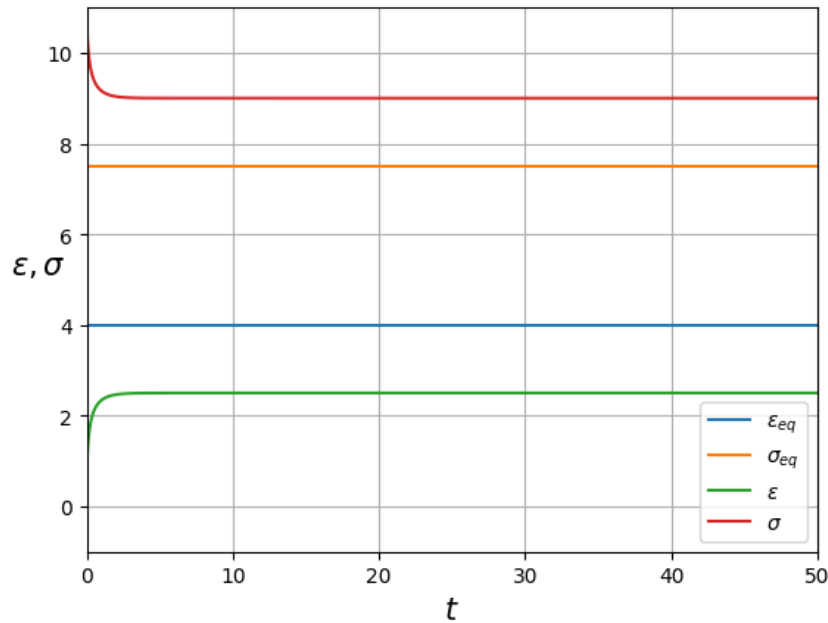
Ostatecznie widzimy, że punkt (3.7) jest niestabilny dla warunków (3.22) oraz (3.24), co kończy dowód. \square



Rysunek 3.2: Zmiana wartości σ i ε w czasie przy parametrach $k_r = 6, k_s = 2, K_r = 20, K_s = 6$ oraz $m_0 = 7$. Widzimy, że dla ε_0 spełniającego warunki (3.13), które pokazują, że punkt stacjonarny $(\sigma_0, \varepsilon_0) = (0, 7)$ nie jest stabilny.



Rysunek 3.3: Zmiana wartości σ i ε w czasie przy parametrach $k_r = 6, k_s = 1, K_r = 5, K_s = 10$ oraz $m_0 = 11$. Widzimy, że dla ε_{eq} spełniającego warunki (3.22), które pokazują, że punkt stacjonarny $(\sigma_{eq}, \varepsilon_{eq}) = (1, 10)$ nie jest stabilny.



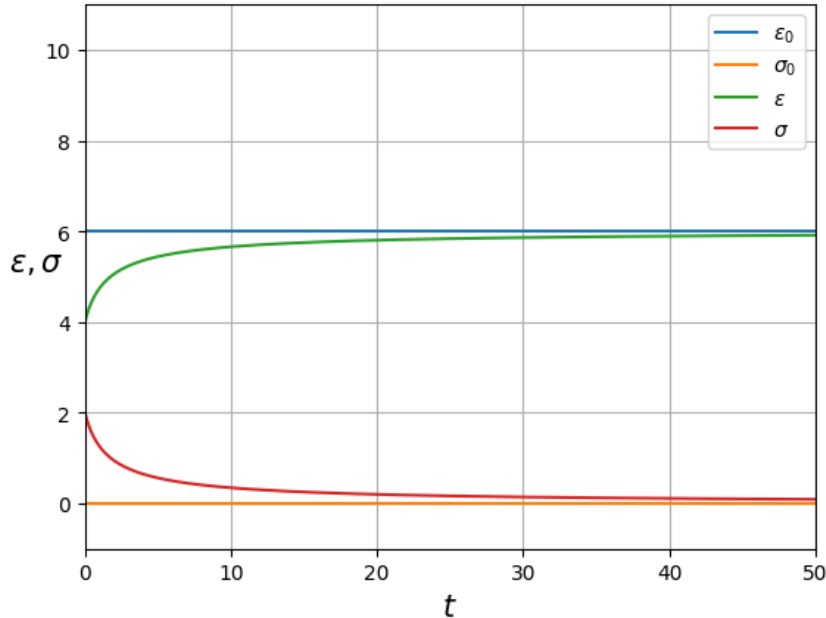
Rysunek 3.4: Zmiana wartości σ i ε w czasie przy parametrach $k_r = 10, k_s = 5, K_r = 5, K_s = 1$ oraz $m_0 = 11.5$. Widzimy, że dla ε_{eq} spełniającego warunki (3.22), które pokazują, że punkt stacjonarny $(\sigma_{eq}, \varepsilon_{eq}) = (7.5, 4)$ nie jest stabilny.

Wykresy na Rysunkach 3.2, 3.3, 3.4 pokazują punkty stacjonarne układu równań (3.5) dla parametrów, spełniających warunki zawarte w Twierdzeniu 3.5, mówiące o niestabilności tych punktów stacjonarnych. Możemy na nich zobaczyć, że twierdzenie to zgadza się z wynikami numerycznymi.

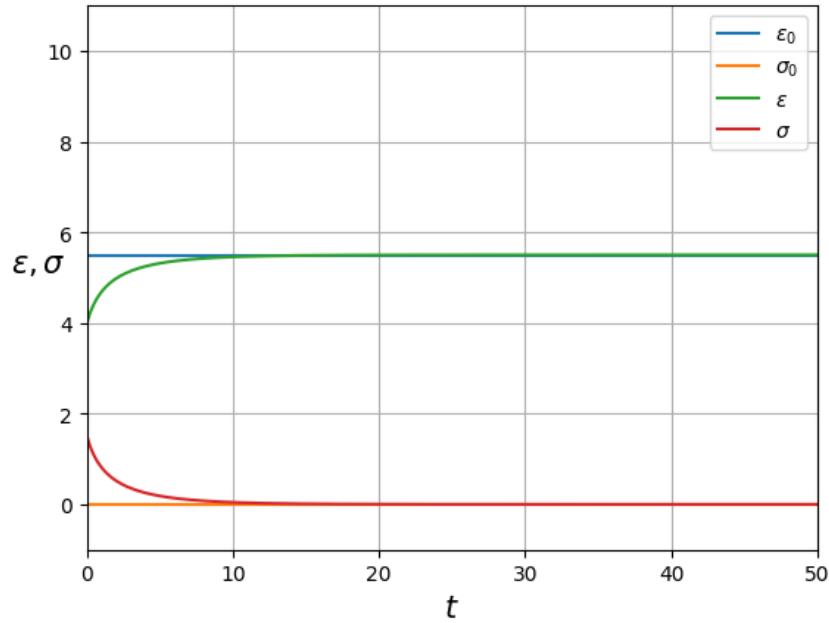
Twierdzenie 3.5 skupia się na niestabilności punktów stacjonarnych. Chcemy zbadać stabilność tego układu, co uniemożliwia wartość własna równa zero. Przykład z [12, str.250] pokazuje, że w takim przypadku istnieją wartości krytyczne parametrów, dla których zachodzi bifurkacja, czyli zmiana stabilności rozwiązań układu równań różniczkowych. Przeanalizujemy zachowanie warunków określających niestabilność, pokazanych w Twierdzeniu 3.5.

Warunki (3.13) pokazują niestabilność punktu (3.7). Sprawdzamy zachowanie rozwiązań modelu przy tych założeniach, zmieniając warunek $\varepsilon_0 \leq \frac{K_s k_r}{K_s k_s - k_r}$, aby zbadać stabilność dla wprowadzonych zmian. Rysunek 3.5 pokazuje, że przyjęcie wartości krytycznej dla warunku $\varepsilon_0 = \frac{K_s k_r}{K_s k_s - k_r}$ sprawia, że stan stacjonarny $(\sigma_0, \varepsilon_0)$ staje się stabilny dla analizowanego układu. Rysunek 3.6 przedstawia sytuację, w której przechodzimy przez wartość krytyczną parametrów, $\varepsilon_0 < \frac{K_s k_r}{K_s k_s - k_r}$, pokazując, że dla tej sytuacji punkt $(\sigma_0, \varepsilon_0)$ pozostaje stabilny.

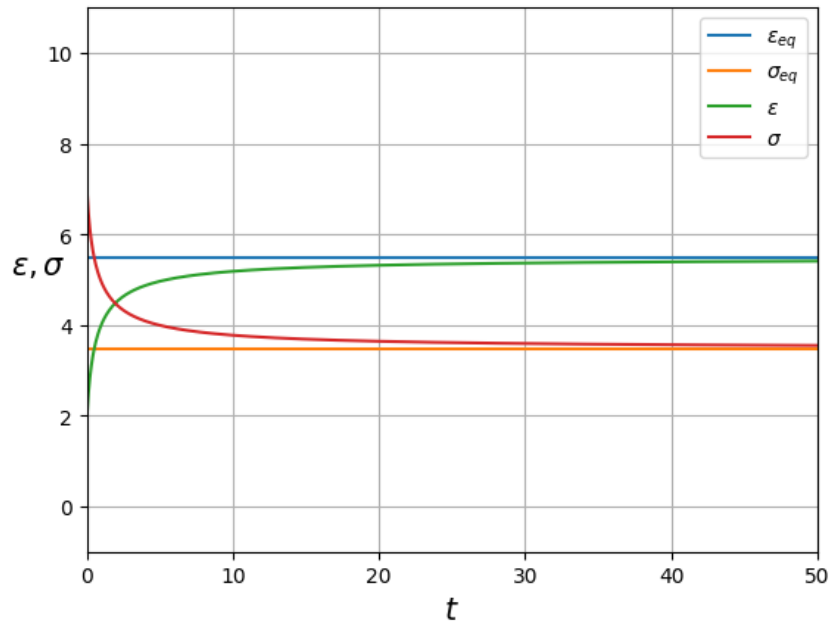
Warunki (3.22) oraz (3.24) pokazują niestabilność punktu (3.8). Sprawdzamy zachowanie rozwiązań modelu przy tych założeniach, zmieniając warunek $\varepsilon_{eq} \leq \sqrt{\frac{K_r k_r}{k_s}}$, aby zbadać stabilność dla wprowadzonych zmian. Rysunki 3.7 oraz 3.9 pokazują, że przyjęcie wartości krytycznej dla warunku $\varepsilon_{eq} = \sqrt{\frac{K_r k_r}{k_s}}$ sprawia, że stan stacjonarny $(\sigma_{eq}, \varepsilon_{eq})$ staje się stabilny dla analizowanego układu. Rysunki 3.8 oraz 3.10 przedstawiają sytuację, w której przechodzimy przez wartość krytyczną parametrów $\varepsilon_{eq} < \sqrt{\frac{K_r k_r}{k_s}}$, pokazując, że w tej sytuacji punkt $(\sigma_{eq}, \varepsilon_{eq})$ pozostaje stabilny.



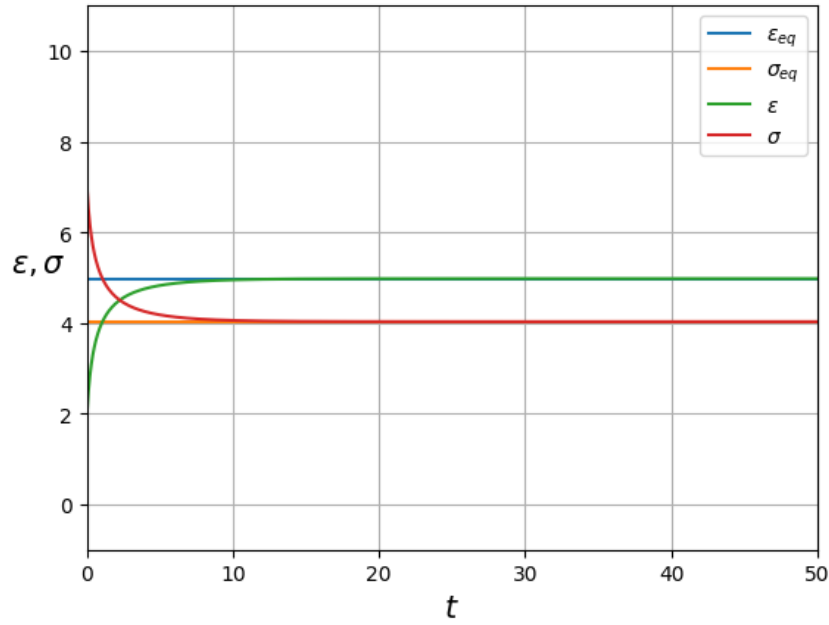
Rysunek 3.5: Zmiana wartości σ i ε w czasie przy parametrach $k_r = 6$, $k_s = 2$, $K_r = 20$, $K_s = 6$, identycznych jak na Rysunku 3.2. Zmieniamy wartość $m_0 = \varepsilon_0 = \frac{K_s k_r}{K_s k_s - k_r} = 6$, tak aby była ona równa wartości analizowanego punktu krytycznego.



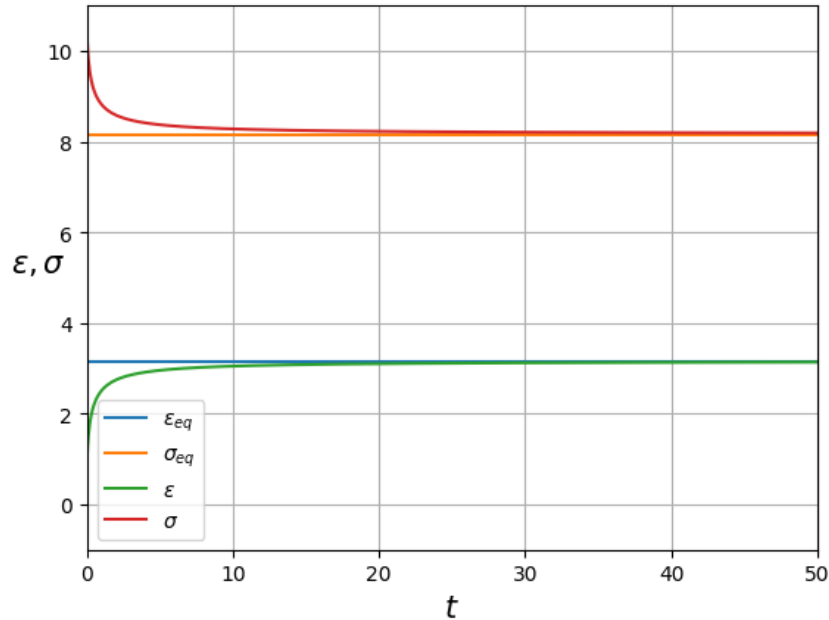
Rysunek 3.6: Zmiana wartości σ i ε w czasie przy parametrach $k_r = 6, k_s = 2, K_r = 20, K_s = 6$, identycznych jak na Rysunkach 3.2 i 3.5. Zmieniamy wartość $m_0 = \varepsilon_0 = 5 < \frac{K_s k_r}{K_s k_s - k_r} = 6$, tak aby była ona mniejsza, od wartości analizowanego punktu krytycznego.



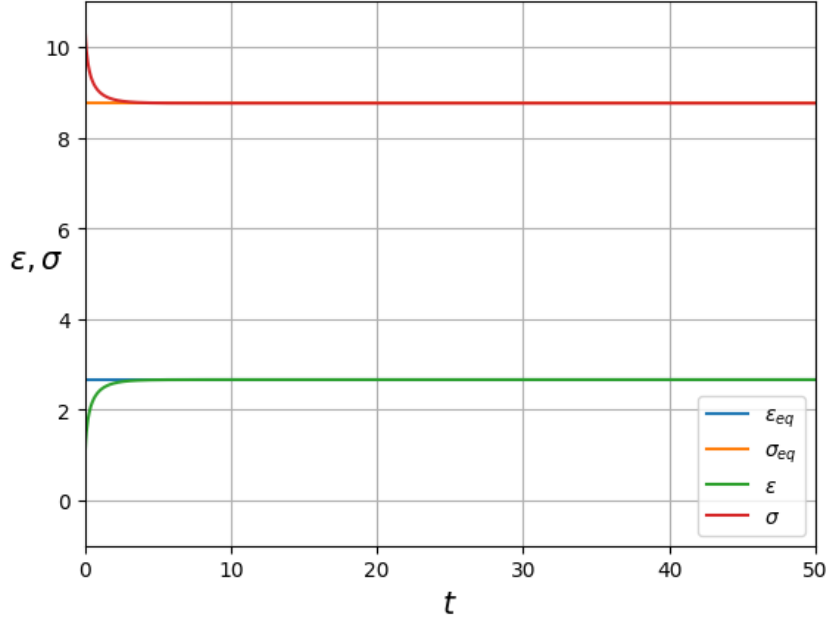
Rysunek 3.7: Zmiana wartości σ i ε w czasie przy parametrach $k_r = 6, k_s = 1, K_r = 5, K_s = 10$, identycznych jak na Rysunku 3.3. Zmieniamy wartość $\varepsilon_{eq} = \sqrt{\frac{K_r k_r}{k_s}} = \sqrt{30} \approx 5.5$, tak aby była ona równa wartości analizowanego punktu krytycznego.



Rysunek 3.8: Zmiana wartości σ i ε w czasie przy parametrach $k_r = 6, k_s = 1, K_r = 5, K_s = 10$, identycznych jak na Rysunkach 3.3 i 3.7. Zmieniamy wartość $\varepsilon_{eq} \approx 5 < \sqrt{\frac{K_r k_r}{k_s}} \approx 5.5$, tak aby była ona mniejsza, od wartości analizowanego punktu krytycznego.



Rysunek 3.9: Zmiana wartości σ i ε w czasie przy parametrach $k_r = 10, k_s = 5, K_r = 5, K_s = 1$, identycznych jak na Rysunku 3.3. Zmieniamy wartość $\varepsilon_{eq} = \sqrt{\frac{K_r k_r}{k_s}} = \sqrt{10} \approx 3.2$, tak aby była ona równa wartości analizowanego punktu krytycznego.



Rysunek 3.10: Zmiana wartości σ i ε w czasie przy parametrach $k_r = 10, k_s = 5, K_r = 5, K_s = 1$, identycznych jak na Rysunkach 3.3 i 3.7. Zmieniamy wartość $\varepsilon_{eq} \approx 2.7 < \sqrt{\frac{K_r k_r}{k_s}} \approx 3.2$, tak aby była ona mniejsza, od wartości analizowanego punktu krytycznego.

Widzimy, że punkty stacjonarne (3.7) i (3.8), w zależności od parametrów, które przyjmujemy dla układu (3.5) mogą być rozwiązaniami stabilnymi oraz niestabilnymi.

3.3 Magazynowanie cukrów prostych

Rozważmy równania związane z magazynowaniem cukrów prostych w modelu (2.8). Mamy

$$\begin{aligned} \frac{dSS}{dt} &= k_1 \frac{G}{1 + G/K_1} - k_2 \frac{SSG}{1 + SS/K_2} + f(t), \\ \frac{dG}{dt} &= k_2 \frac{SSG}{1 + SS/K_2} - k_1 \frac{G}{1 + G/K_1}. \end{aligned} \quad (3.25)$$

Zauważmy, że dla $f(t) = 0$ przyjmują one taką samą postać, jak równania w układzie (3.5) z Twierdzenia 3.5. Mamy zatem, że punktami stacjonarnymi układu (3.25) są

$$G_0 = 0 \quad \text{i} \quad SS_0 = G + SS,$$

oraz

$$G_{eq} = K_1 \left(\frac{k_1}{k_2 SS_{eq}} + \frac{k_1}{k_2 K_2} - 1 \right) \quad \text{i} \quad SS_{eq} \in (0, G + SS),$$

które w zależności od parametrów k_1, K_1, k_2, K_2 mogą być rozwiązaniami stabilnymi oraz niestabilnymi.

Stabilność dla podmodelu magazynowania cukrów pokazuje, że glukoza, którą przyjmuje organizm, nie jest przez niego magazynowana, a ta odłożona wcześniej do magazynu, nie jest przez niego wykorzystywana. Oznacza to, że do organizmu wpływa tyle cukrów prostych, ile organizm potrzebuje.

3.4 Magazynowanie kwasów tłuszczowych

Równania związane z magazynowaniem kwasów tłuszczowych, również możemy sprowadzić do postaci równań układu (3.5). Mamy

$$\begin{aligned}\frac{dFA}{dt} &= k_7 \frac{F}{1 + F/K_7} - k_8 \frac{FAF}{1 + FA/K_8} + f(t), \\ \frac{dG}{dt} &= k_8 \frac{FAF}{1 + FA/K_8} - k_7 \frac{F}{1 + F/K_7}.\end{aligned}\tag{3.26}$$

Podobnie, dla $f(t) = 0$, z Twierdzenia 3.5 punktami stacjonarnymi układu (3.26) są

$$F_0 = 0 \quad \text{i} \quad FA_0 = F + FA,$$

oraz

$$G_{eq} = K_7 \left(\frac{k_7}{k_8 FA_{eq}} + \frac{k_7}{k_8 K_8} - 1 \right) \quad \text{i} \quad FA_{eq} \in (0, F + FA),$$

które w zależności od parametrów k_7, K_7, k_8, K_8 mogą być rozwiązaniami stabilnymi oraz niestabilnymi.

Stabilność dla podmodelu magazynowania kwasów tłuszczowych, że tłuszcz, przyjmowany przez organizm, nie jest przez niego magazynowany, a ten odłożony w magazynie, nie jest przez niego wykorzystywany. Oznacza to, że do organizmu wpływa tyle kwasów tłuszczowych, ile organizm potrzebuje.

3.5 Magazynowanie aminokwasów

Układ równań opisujący magazynowanie aminokwasów jest postaci

$$\begin{aligned}\frac{dAA}{dt} &= k_{13}P - k_{12} \frac{AA}{1 + AA/K_{12}} + f(t), \\ \frac{dP}{dt} &= k_{12} \frac{AA}{1 + AA/K_{12}} - k_{13}P.\end{aligned}\tag{3.27}$$

Zakładamy zatem, że $f(t) = 0$. Szukamy funkcji równowagi i punktów stabilnych tego układu.

Twierdzenie 3.6. *Układ równań (3.27) opisujący zmianę aminokwasów magazynowanych w czasie dla $AA(t) + P(t) = m_0$, ma jeden stan stacjonarny*

$$P_{eq} = \frac{k_{12}AA}{k_{13}(1 + AA/K_{12})} \quad \text{i} \quad AA_{eq} \in (0, m_0)\tag{3.28}$$

stabilny dla wszystkich wartości parametrów.

Dowód. Badamy stabilność układu równań (3.27), wyznaczając stany stacjonarne, czyli zbiór punktów, w którym zmienne P i A nie zmieniają się w czasie. Zatem

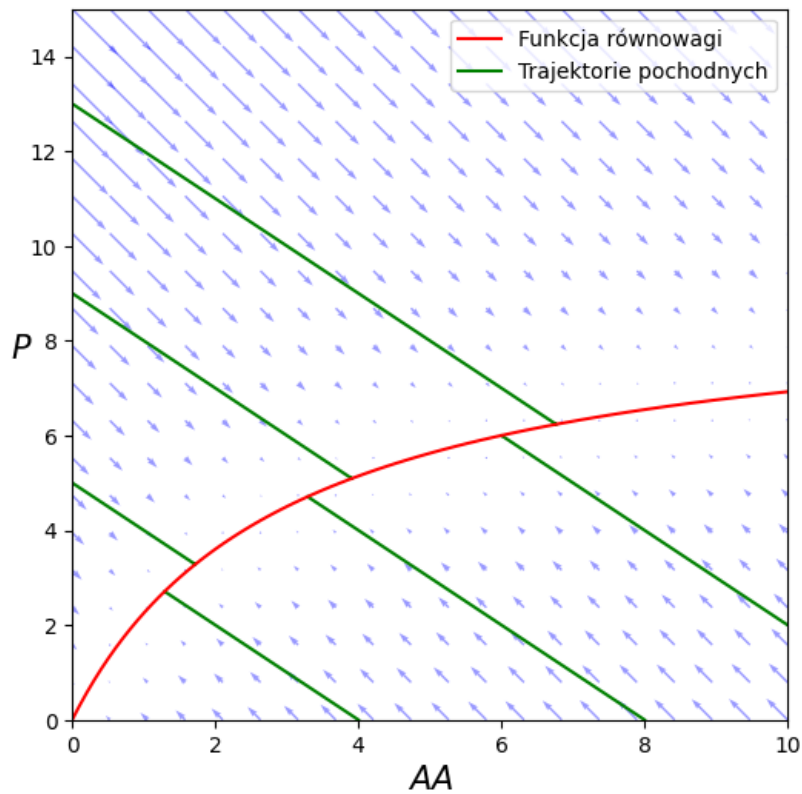
$$\frac{dP}{dt} = 0 \quad \text{oraz} \quad \frac{dAA}{dt} = 0.$$

Po przekształceniu obu równań otrzymujemy

$$k_{13}P = k_{12} \frac{AA}{1 + AA/K_{12}},$$

z którego uzyskujemy rozwiązanie

$$P_{eq} = \frac{k_{12}AA_{eq}}{k_{13}(1 + AA_{eq}/K_{12})}.$$



Rysunek 3.11: Zależność P od AA . Czerwona funkcja jest funkcją równowagi układu. Zielone trajektorie przedstawiają jego numeryczne rozwiązania. Niebieskimi strzałkami opisujemy jego pole kierunkowe.

Rysunek 3.11 przedstawia wykres funkcji zależności P od AA . Zauważmy, że wszystkie trajektorie zbiegają w kierunku funkcji równowagi, co prowadzi do wniosku, że punkt równowagi jest zawsze stabilny.

Niech

$$g(P, AA) = k_{13}P - \frac{k_{12}AA}{1 + AA/K_{12}},$$

$$h(P, AA) = \frac{k_{12}AA}{1 + AA/K_{12}} - k_{13}P.$$

Wtedy

$$\begin{aligned}\frac{\partial f}{\partial AA} &= \frac{k_{12}AA}{\left(1 + \frac{AA}{K_{12}}\right)^2} - \frac{k_{12}}{1 + \frac{AA}{K_{12}}}, \\ \frac{\partial f}{\partial P} &= k_{13} \\ \frac{\partial g}{\partial AA} &= \frac{k_{12}}{1 + \frac{AA}{K_{12}}} - \frac{k_{12}AA}{\left(1 + \frac{AA}{K_s}\right)^2}, \\ \frac{\partial g}{\partial P} &= -k_{13}.\end{aligned}$$

I podstawiamy je do wyznacznika

$$\det(J - I\lambda) = \begin{vmatrix} \frac{\partial f}{\partial AA} - \lambda & \frac{\partial f}{\partial P} \\ \frac{\partial g}{\partial AA} & \frac{\partial g}{\partial P} - \lambda \end{vmatrix} = \frac{K_{12}^2 k_{12} \lambda}{(K_{12} + AA)^2} + k_{13} \lambda + \lambda^2 = 0.$$

Otrzymujemy dwie wartości własne macierzy

$$\lambda = 0 \tag{3.29}$$

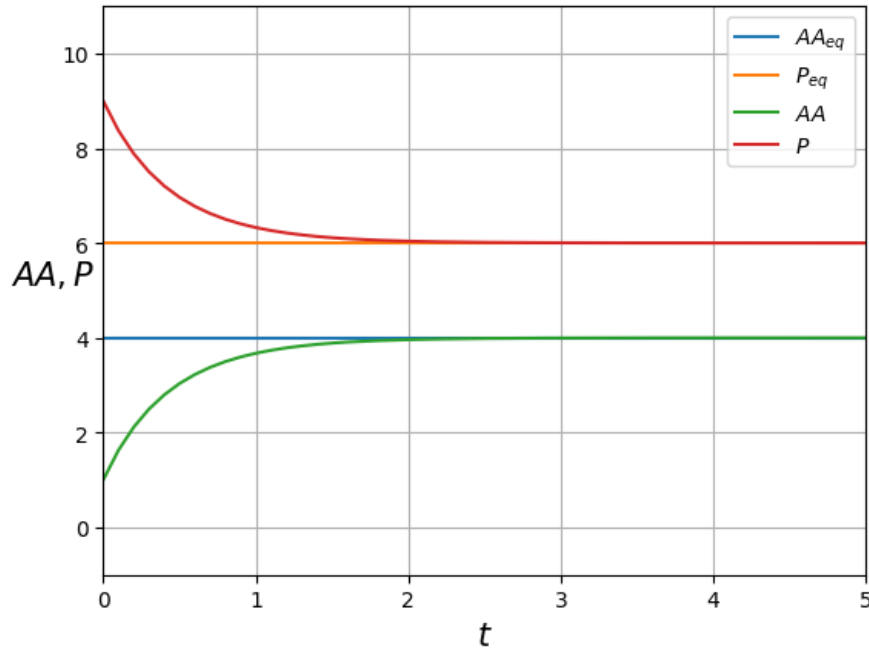
oraz

$$\lambda = \frac{-K_{12}^2 k_{13} - K_{12}^2 k_{12} AA - 2K_{12} k_{13} AA - 2k_{13} AA^2}{(K_{12} + AA)^2}.$$

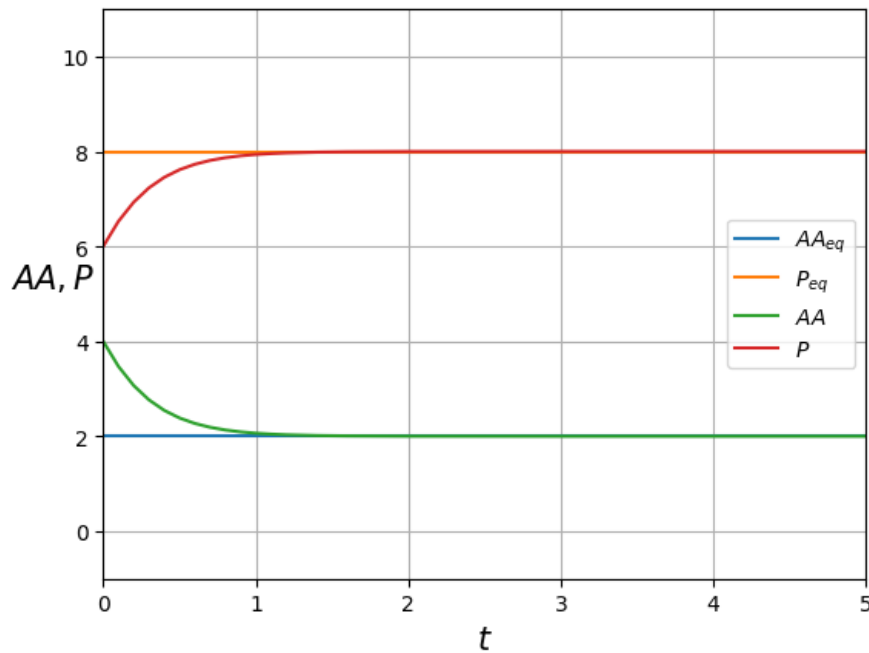
Równanie (3.29) pokazuje, że nie możemy jednoznacznie określić stabilności na podstawie Twierdzenia 3.3. Twierdzenie to wykazuje, że dla chociaż jednej $\lambda > 0$, otrzymujemy niestabilność punktów stacjonarnych. Szukamy rozwiązań nierówności

$$\frac{-K_{12}^2 k_{13} - K_{12}^2 k_{12} AA - 2K_{12} k_{13} AA - 2k_{13} AA^2}{(K_{12} + AA)^2} > 0. \tag{3.30}$$

Licznik ułamka w równaniu (3.30) dla liczb rzeczywistych i dodatnich parametrów jest zawsze ujemny, a mianownik zawsze dodatni. Zatem nie istnieją takie parametry, zgodne z założeniami układu, dla których punkt (3.28) jest niestabilny, co kończy dowód. \square



Rysunek 3.12: Zmiana wartości AA i P w czasie. Punktami początkowymi wykresów jest stan stacjonarny $(AA_{eq}, P_{eq}) = (4, 6)$ oraz $(AA, P) = (1, 9)$, które są stabilne dla naszego stanu stacjonarnego.



Rysunek 3.13: Zmiana wartości AA i P w czasie. Punktami początkowymi wykresów jest stan stacjonarny $(AA_{eq}, P_{eq}) = (2, 8)$ oraz $(AA, P) = (4, 6)$, które są stabilne dla naszego stanu stacjonarnego.

Wykresy na Rysunkach 3.12 i 3.13 przedstawiają zależności zmiennych AA i P od czasu. Zakładamy stałą $m_0 = AA + P = 10$. Parametry przyjęte na Rysunku 3.12 to $k_{12} = 6, k_{13} = 1, K_{12} = 4$. Stan stacjonarny dla tych parametrów to

$$P_{eq} = \frac{2AA}{1 + \frac{AA}{12}} \quad i \quad AA_{eq} \in (0, 10).$$

Parametry przyjęte na Rysunku 3.13 to $k_{12} = 6, k_{13} = 1, K_{12} = 4$. Stan stacjonarny dla tych parametrów to

$$P_{eq} = \frac{6AA}{1 + \frac{AA}{4}} \quad i \quad AA_{eq} \in (0, 10).$$

Widzimy, że istnieją parametry, dla których punkt krytyczny (3.28) jest punktem stabilnym. Stabilność dla podmodelu magazynowania aminokwasów oznacza, że białko, przyjmowane przez organizm, nie jest przez niego magazynowane, a to odłożone w magazynie, nie jest przez niego wykorzystywane. Oznacza to, że do organizmu wpływa tyle aminokwasów, ile organizm potrzebuje.

Rozdział 4

Stacjonarność całego modelu

W tym rozdziale zajmiemy się znalezieniem punktów stacjonarnych dla całego układu równań. Chcemy, aby nasz model przyjął postać

$$0 = k_1 \frac{G}{1 + G/K_1} - k_2 \frac{SSG}{1 + SS/K_2} + k_3 \frac{Pyr}{1 + Pyr/K_3} - k_4 \frac{SS}{1 + SS/K_4} + S_1, \quad (4.1a)$$

$$0 = -k_1 \frac{G}{1 + G/K_1} + k_2 \frac{SSG}{1 + SS/K_2}, \quad (4.1b)$$

$$0 = -k_6 \frac{FA}{1 + FA/K_6} + k_7 \frac{F}{1 + F/K_7} - k_8 \frac{FAF}{1 + FA/K_8} + k_9 \frac{AcA}{1 + AcA/K_9} + S_2 - k_E FA, \quad (4.1c)$$

$$0 = -k_7 \frac{F}{1 + F/K_7} + k_8 \frac{FAF}{1 + FA/K_8}, \quad (4.1d)$$

$$0 = k_{10} \frac{Pyr}{1 + Pyr/K_{10}} - k_{11} \frac{AA}{1 + AA/K_{11}} - k_{12} \frac{AA}{1 + AA/K_{12}} - k_{14} \frac{AA}{1 + AA/K_{14}} + k_{13} P + S_3, \quad (4.1e)$$

$$0 = k_{12} \frac{AA}{1 + AA/K_{12}} - k_{13} P, \quad (4.1f)$$

$$0 = -k_3 \frac{Pyr}{1 + Pyr/K_3} + k_4 \frac{SS}{1 + SS/K_4} - k_5 \frac{Pyr}{1 + Pyr/K_5} - k_{10} \frac{Pyr}{1 + Pyr/K_{10}} + k_{11} \frac{AA}{1 + AA/K_{11}}, \quad (4.1g)$$

$$0 = k_6 \frac{FA}{1 + FA/K_6} - k_9 \frac{AcA}{1 + AcA/K_9} + k_5 \frac{Pyr}{1 + Pyr/K_5} + k_{14} \frac{AA}{1 + AA/K_{14}} - U. \quad (4.1h)$$

Bazując na wcześniejszych podmodelach, sprawdzimy, jakie założenia muszą spełniać pozostałe równania, aby wszystkie pochodne układu były równe 0.

4.1 Uproszczenie układu równań

Twierdzenia 3.5 oraz 3.6 dają nam warunki, dla których równania (4.1b), (4.1d), (4.1f) są spełnione. Wiedząc to, możemy podstawić 0 w miejscach, w których znajdują się w układzie, otrzymując w ten sposób

$$0 = k_3 \frac{Pyr}{1 + Pyr/K_3} - k_4 \frac{SS}{1 + SS/K_4} + S_1, \quad (4.2a)$$

$$0 = -k_1 \frac{G}{1 + G/K_1} + k_2 \frac{SSG}{1 + SS/K_2}, \quad (4.2b)$$

$$0 = -k_6 \frac{FA}{1 + FA/K_6} + k_9 \frac{AcA}{1 + AcA/K_9} + S_2 - k_E FA, \quad (4.2c)$$

$$0 = -k_7 \frac{F}{1 + F/K_7} + k_8 \frac{FAF}{1 + FA/K_8}, \quad (4.2d)$$

$$0 = k_{10} \frac{Pyr}{1 + Pyr/K_{10}} - k_{11} \frac{AA}{1 + AA/K_{11}} - k_{14} \frac{AA}{1 + AA/K_{14}} + S_3, \quad (4.2e)$$

$$0 = k_{12} \frac{AA}{1 + AA/K_{12}} - k_{13} P, \quad (4.2f)$$

$$0 = -k_3 \frac{Pyr}{1 + Pyr/K_3} + k_4 \frac{SS}{1 + SS/K_4} - k_5 \frac{Pyr}{1 + Pyr/K_5} - k_{10} \frac{Pyr}{1 + Pyr/K_{10}} + k_{11} \frac{AA}{1 + AA/K_{11}}, \quad (4.2g)$$

$$0 = k_6 \frac{FA}{1 + FA/K_6} - k_9 \frac{AcA}{1 + AcA/K_9} + k_5 \frac{Pyr}{1 + Pyr/K_5} + k_{14} \frac{AA}{1 + AA/K_{14}} - U. \quad (4.2h)$$

Ponadto, znamy warunki, które muszą spełniać zmienne G, SS, FA, F, AA i P . Postaramy się teraz wyznaczyć dwie pozostałe zmienne, aby spełnić stacjonarność układu.

4.2 Stabilność kwasu pirogronowego

Rozważmy równania układu równań (4.2), w których występuje zmienna Pyr .

Twierdzenie 4.1. *Układ równań*

$$\begin{aligned} 0 &= k_{10} \frac{Pyr}{1 + Pyr/K_{10}} - k_{11} \frac{AA}{1 + AA/K_{11}} - k_{14} \frac{AA}{1 + AA/K_{14}} + S_3, \\ 0 &= -k_3 \frac{Pyr}{1 + Pyr/K_3} + k_4 \frac{SS}{1 + SS/K_4} - k_5 \frac{Pyr}{1 + Pyr/K_5} \\ &\quad - k_{10} \frac{Pyr}{1 + Pyr/K_{10}} + k_{11} \frac{AA}{1 + AA/K_{11}}, \end{aligned}$$

posiada stabilne rozwiązania dla pewnych wartości parametrów.

Dowód. W układzie (4.1) występuje 11 parametrów. Uprościmy go. Zauważmy, że równanie (4.2g) ma wspólny fragment z równaniem (4.2a). Aby równanie (4.2a) było spełnione, zachodzi równość

$$S_1 = -k_3 \frac{Pyr}{1 + Pyr/K_3} + k_4 \frac{SS}{1 + SS/K_4}. \quad (4.3)$$

Podstawiając zależność (4.3) do równania (4.2g), otrzymujemy układ równań

$$\begin{aligned} 0 &= k_{10} \frac{Pyr}{1 + Pyr/K_{10}} - k_{11} \frac{AA}{1 + AA/K_{11}} - k_{14} \frac{AA}{1 + AA/K_{14}} + S_3, \\ 0 &= -k_5 \frac{Pyr}{1 + Pyr/K_5} - k_{10} \frac{Pyr}{1 + Pyr/K_{10}} + k_{11} \frac{AA}{1 + AA/K_{11}} + S_1. \end{aligned}$$

W obu równaniach występują zmienne w dwóch podobnych ułamkach, o różnych parametrach. Dla uproszczenia obliczeń zapisujemy jeden ułamek, wprowadzając nowe parametry, ponieważ nie wpłynie to na ogólne założenia modelu. Otrzymujemy w ten sposób

$$g = k_{10} \frac{Pyr}{1 + Pyr/K_{10}} - k_{11,14} \frac{AA}{1 + AA/K_{11,14}} + S_3 = 0, \quad (4.4a)$$

$$h = -k_{5,10} \frac{Pyr}{1 + Pyr/K_{5,10}} + k_{11} \frac{AA}{1 + AA/K_{11}} + S_1 = 0, \quad (4.4b)$$

gdzie

$$\begin{aligned} k_{11,14} &= k_{11} + k_{14}, \\ k_{5,10} &= k_5 + k_{10}, \end{aligned} \quad (4.5)$$

oraz

$$\begin{aligned} K_{11,14} &= \frac{K_{11}k_{11} + K_{14}k_{14}}{k_{11} + k_{14}}, \\ K_{5,10} &= \frac{K_5k_5 + K_{10}k_{10}}{k_5 + k_{10}}. \end{aligned} \quad (4.6)$$

Z równania (4.4a) otrzymujemy

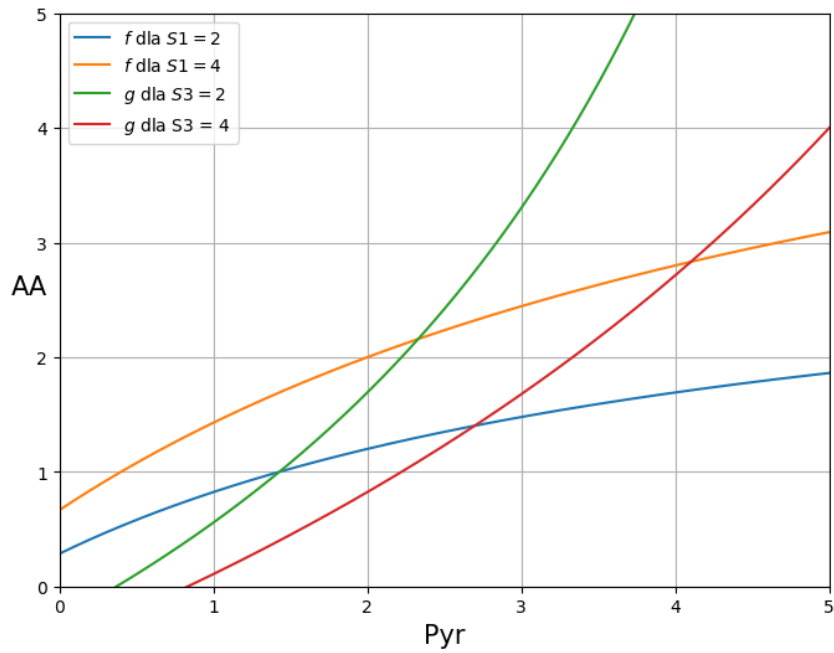
$$AA = K_{11,14} \frac{K_{10}k_{10}Pyr + K_{10}S_3 + S_3Pyr}{K_{10}k_{11,14}K_{11,14} - K_{10}k_{10}Pyr - K_{10}S_3 - S_3Pyr + k_{11,14}K_{11,14}Pyr},$$

a z równania (4.4b) mamy

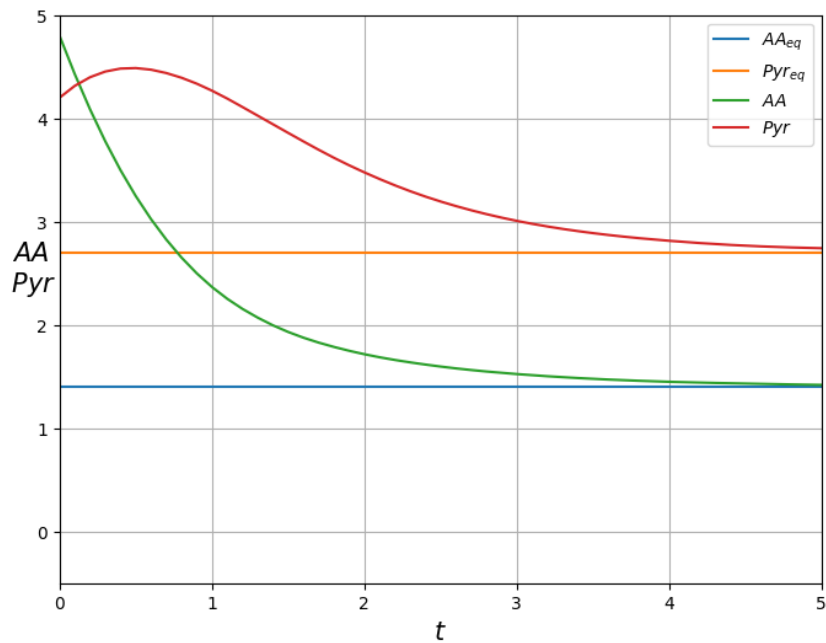
$$AA = K_{11} \frac{k_{5,10}^2 Pyr + k_{5,10}S_1 - S_1Pyr}{K_{11}k_{11}Pyr + K_{11}k_{11}k_{5,10} + S_1Pyr - k_{5,10}^2 Pyr + k_{5,10}S_1}.$$

Rozważmy graficzne rozwiązania. Rysunek 4.1 przedstawia wykresy funkcji (4.4a) i (4.4b) dla różnych S_1 i S_3 . Rysunek 4.2 przedstawia wykresy zmiennych AA i Pyr w zależności od czasu, w stanie stacjonarnym znalezionym na Rysunku 4.1 dla $S_1 = 4$ i $S_3 = 2$. Parametry użyte do funkcji na obu rysunkach to odpowiednio

$$k_5 = 2, \quad K_5 = 6, \quad k_{10} = 4, \quad K_{10} = 2, \quad k_{11} = 6, \quad K_{11} = 2, \quad k_{14} = 2, \quad K_{14} = 2.$$



Rysunek 4.1: Zależność zmiennych Pyr od zmiennej AA . Rozwiązania układu (4.4) zależności od dobranego S_1 i S_3 . Na przecięciach trajektorii funkcji znajdują się stany stacjonarne układu równań (4.1).



Rysunek 4.2: Wartości zmiennych AA i Pyr w zależności od czasu. AA_{eq} i $Pyreq$ przedstawiają stan stacjonarny dla $S_1 = 4$ i $S_3 = 2$, $AA_{eq}(0) \approx 1.4$ i $Pyreq(0) \approx 2.7$. Funkcje AA i Pyr , opisują punkty stabilne dla AA_{eq} i $Pyreq$. Warunki początkowe to $AA(0) = 4.8$, $Pyr(0) = 4.2$.

Dowodzi to, że dla odpowiednio dobranych parametrów badany układ równań posiada stany stacjonarne oraz istnieją parametry, dla których są one stabilne. \square

Stabilność kwasu pirogronowego pokazuje, że do układu dostarczana jest taka ilość substancji, wpływających na zmianę ilości kwasu pirogronowego, aby organizm wytwarzał go w ilości potrzebnej mu do prawidłowego funkcjonowania. Nie występuje ani nagły przyrost, ani spadek tej substancji. Oznacza to, że organizm ma odpowiednią ilość energii, jaka jest mu potrzebna do wykonywanych czynności.

4.3 Stabilność acetylokoenzymu

Przeanalizujemy zmienną AcA . Przyglądamy się układowi równań, w którym występuje.

Twierdzenie 4.2. *Układ równań*

$$0 = -k_6 \frac{FA}{1 + FA/K_6} + k_9 \frac{AcA}{1 + AcA/K_9} + S_2 - k_E FA, \quad (4.7a)$$

$$0 = k_6 \frac{FA}{1 + FA/K_6} - k_9 \frac{AcA}{1 + AcA/K_9} + k_5 \frac{Pyr}{1 + Pyr/K_5} + k_{14} \frac{AA}{1 + AA/K_{14}} - U \quad (4.7b)$$

ma rozwiązania, które są stabilne dla pewnych, odpowiednio dobranych parametrów.

Dowód. Układ równań (4.7) ma 4 zmienne i 11 parametrów. Dla uproszczenia obliczeń zauważamy, że wszystkie parametry i zmienne z części równania (4.7b) analizowaliśmy w poprzednim podrozdziale. Znając założenia, które muszą spełniać $k_5, K_5, k_{14}, K_{14}, Pyr$ i AA względem siebie, przyjmujemy, że

$$k_5 \frac{Pyr}{1 + Pyr/K_5} + k_{14} \frac{AA}{1 + AA/K_{14}} = h$$

i traktujemy je jako niezależną funkcję, otrzymując w ten sposób układ równań

$$g = -k_6 \frac{FA}{1 + FA/K_6} + k_9 \frac{AcA}{1 + AcA/K_9} + S_2 - k_E FA = 0, \quad (4.8a)$$

$$h = k_6 \frac{FA}{1 + FA/K_6} - k_9 \frac{AcA}{1 + AcA/K_9} + h - U = 0. \quad (4.8b)$$

Zależność AcA od FA z równania (4.8a) jest postaci

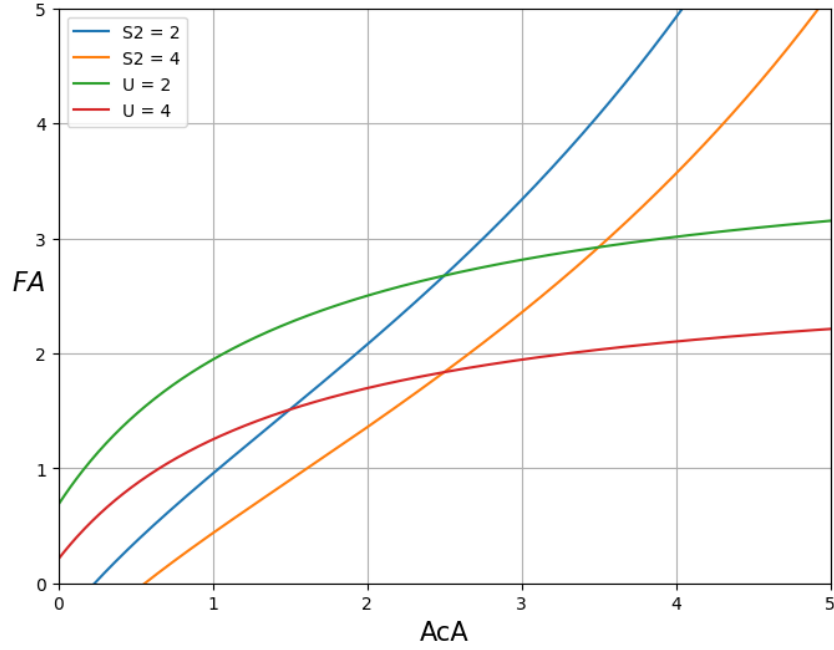
$$AcA = K_9 \frac{k_E FA^2 + K_6 k_6 FA + K_6 k_E FA - S_2 FA - K_6 S_2}{K_9 k_9 FA - k_E FA^2 - K_6 k_6 FA - K_6 k_E FA + S_2 FA + K_6 K_9 k_9 + K_6 S_2}, \quad (4.9)$$

a z równania (4.8b) mamy

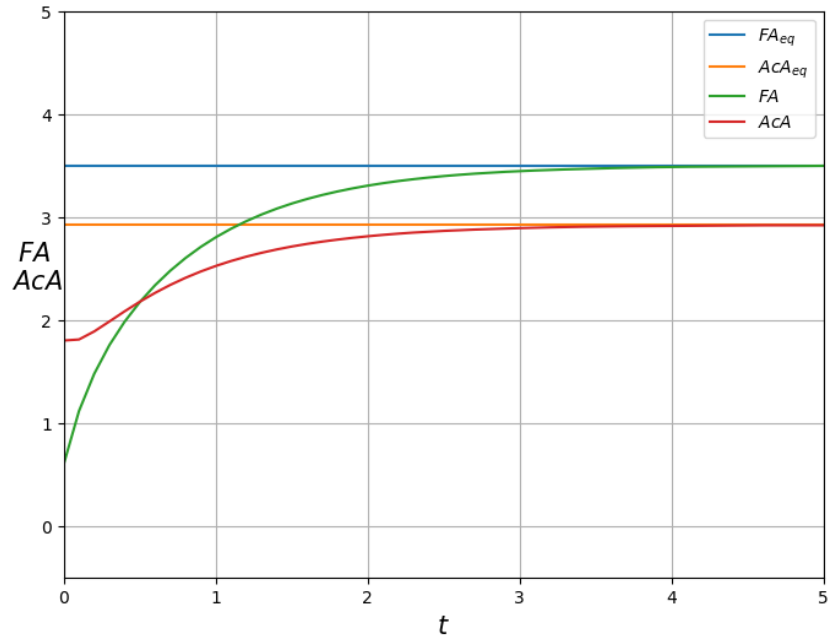
$$AcA = K_9 \frac{K_6 k_6 FA - U FA + h FA - K_6 U - K_6 h}{K_9 k_9 FA + U FA - K_6 k_6 FA - h FA - k_6 h + K_6 K_9 k_9 + K_6 U}. \quad (4.10)$$

Przeanalizujemy graficzne rozwiązania. Rysunek 4.3 przedstawia wykresy funkcji (4.9) i (4.10) dla różnych S_1 i S_3 . Rysunek 4.4 przedstawia wykresy zmiennych AA i Pyr w zależności od czasu, w stanie stacjonarnym znalezionym na Rysunku 4.3 dla $S_1 = 4$ i $S_3 = 2$. Parametry użyte do funkcji na obu rysunkach to odpowiednio

$$k_6 = 8, \quad K_6 = 1, \quad k_9 = 5, \quad K_9 = 5, \quad k_E = 2, \quad h = 5.$$



Rysunek 4.3: Zależność zmiennych FA od zmiennej AcA . Rozwiązania układu (4.8) w zależności od dobrego S_2 i U . Na przecięciach trajektorii tych funkcji znajdują się stany stacjonarne całego układu równań (4.7).



Rysunek 4.4: Wartości zmiennych FA i AcA w zależności od czasu. FA_{eq} i AcA_{eq} przedstawiają stan stacjonarny dla $S_2 = 4$ i $U = 2$, $FA_{eq}(0) \approx 3.5$ i $AcA_{eq}(0) \approx 2.9$. Funkcje FA i AcA , opisują punkty stabilne dla FA_{eq} i AcA_{eq} . $FA(0) = 0.6$, $Pyr(0) = 1.8$.

Dowodzi to, że dla odpowiednio dobranych parametrów badany układ równań posiada stany stacjonarne oraz istnieją wartości parametrów, dla których są one stabilne.

□

Acetylokoenzym bezpośrednio odpowiada za energię, jaka jest dostarczana organizmowi. Jeśli zmiana jego ilości wyrażana jest funkcją stabilną, nie mamy do czynienia ani z brakiem energii, ani z niepotrzebnym organizmowi przyrostem. Pozwala to utrzymać stałą masę ciała.

4.4 Parametry dla całego układu

Sprawdźmy, czy jeśli wszystkie parametry będą spełniać założenia, dla których wszystkie podmodele będą stacjonarne, otrzymamy stacjonarność całego układu.

Równania (4.1b), (4.1d), (4.1f) będą spełnione, jeśli wykorzystamy do ich rozwiązań Twierdzenia 3.5 oraz 3.6. Dla równania

$$0 = -k_1 \frac{G}{1 + G/K_1} + k_2 \frac{SSG}{1 + SS/K_2},$$

przyjmujemy parametry

$$k_1 = 8, \quad K_1 = 2, \quad k_2 = 1, \quad K_2 = 4$$

i otrzymujemy rozwiązanie

$$\begin{aligned} SS &= 4, \\ G &= 6. \end{aligned}$$

Dla równania

$$0 = -k_7 \frac{F}{1 + F/K_7} + k_8 \frac{FAF}{1 + FA/K_8},$$

przyjmujemy parametry

$$k_7 = 9, \quad K_7 = 5, \quad k_8 = 5, \quad K_8 = 1$$

i otrzymujemy rozwiązanie

$$\begin{aligned} FA &= 3, \\ F &= 7. \end{aligned}$$

Dla równania

$$0 = k_{12} \frac{AA}{1 + AA/K_{12}} - k_{13}P,$$

przyjmujemy parametry

$$k_{12} = 5, \quad K_{12} = 8, \quad k_{13} = 1,$$

i otrzymujemy rozwiązanie

$$\begin{aligned} AA &= 2, \\ P &= 8. \end{aligned}$$

Następnie zajmujemy się układem równań (4.2).

$$\begin{aligned} 0 &= k_{10} \frac{Pyr}{1 + Pyr/K_{10}} - k_{11} \frac{AA}{1 + AA/K_{11}} - k_{14} \frac{AA}{1 + AA/K_{14}} + S_3, \\ 0 &= -k_5 \frac{Pyr}{1 + Pyr/K_5} - k_{10} \frac{Pyr}{1 + Pyr/K_{10}} + k_{11} \frac{AA}{1 + AA/K_{11}} + S_1. \end{aligned}$$

Uwzględniając poprzednie założenia, do wyznaczenia parametrów i zmiennych, rozwiązujących ten układ równań używamy $AA = 2$, otrzymując w ten sposób parametry

$$\begin{aligned} k_5 = 2, \quad K_5 = 2, \quad k_{10} = 2, \quad K_{10} = 2, \quad k_{11} = 1, \\ K_{11} = 1, \quad k_{14} = 2, \quad K_{14} = 4, \quad S_1 = 2, \quad S_3 = 2 \end{aligned}$$

oraz rozwiązanie

$$Pyr = 1.$$

Wartość zmiennej AcA wyznaczamy z układu równań (4.7). Wiele parametrów z tego układu wyznaczaliśmy już wcześniej, więc

$$\begin{aligned} 0 &= -k_6 \frac{FA}{1 + FA/K_6} + k_9 \frac{AcA}{1 + AcA/K_9} + S_2 - k_E FA, \\ 0 &= k_6 \frac{FA}{1 + FA/K_6} - k_9 \frac{AcA}{1 + AcA/K_9} + k_5 \frac{Pyr}{1 + Pyr/K_5} \\ &\quad + k_{14} \frac{AA}{1 + AA/K_{14}} - U. \end{aligned}$$

Szukając pozostałych parametrów, musimy zatem uwzględnić, że $FA = 3, k_5 = 2, K_5 = 2, Pyr = 1, k_{14} = 2, K_{14} = 4, AA = 4$, otrzymując w ten sposób parametry

$$k_6 = 3, \quad K_6 = 4, \quad k_9 = 5, \quad K_9 = 2, \quad k_E = 2, \quad S_2 = 4, \quad U = 2$$

oraz rozwiązanie

$$AcA = 5.$$

Ostatnie parametry dla całego układu, które musimy znaleźć to k_3, K_3, k_4, K_4 . Występują one w równaniu (4.3)

$$S_1 = -k_3 \frac{Pyr}{1 + Pyr/K_3} + k_4 \frac{SS}{1 + SS/K_4}.$$

Widzimy, że w tym równaniu znane są nam już $S_1 = 2, Pyr = 1, SS = 4$. Po analizie otrzymujemy $k_3 = 4, K_3 = 1, k_4 = 2, K_4 = 4$.

W ten sposób wszystkie nasze podukłady osiągają stany stacjonarne. Rozwiązując numerycznie cały układ równań dla tak dobranych parametrów, otrzymujemy stacjonarność całego układu.

Rozdział 5

Wizualizacja

Udowodniliśmy, że istnieją odpowiednie parametry, dla których istnieje rozwiązanie stacjonarne układu (2.8). Skupiamy się teraz na uzyskaniu jego stabilności.

i	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
k_i	8	1	4	2	2	3	9	5	5	2	1	5	1	2
K_i	2	4	1	4	2	4	5	1	2	2	1	8	-	4

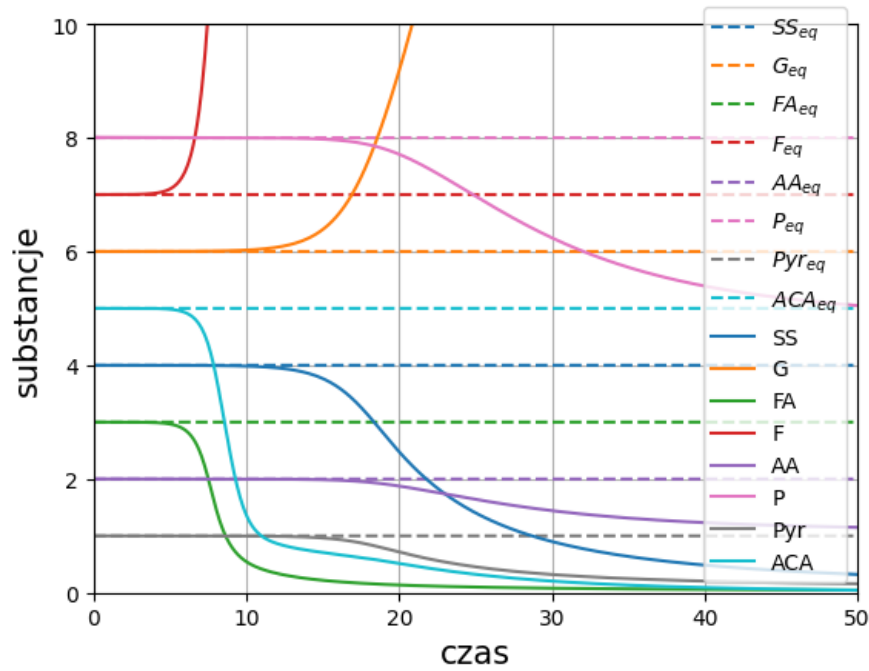
Tabela 5.1

SS	G	FA	F	AA	P	Pyr	AcA	k_E	S_1	S_2	S_3	U
4	6	3	7	2	8	1	5	2	2	4	2	2

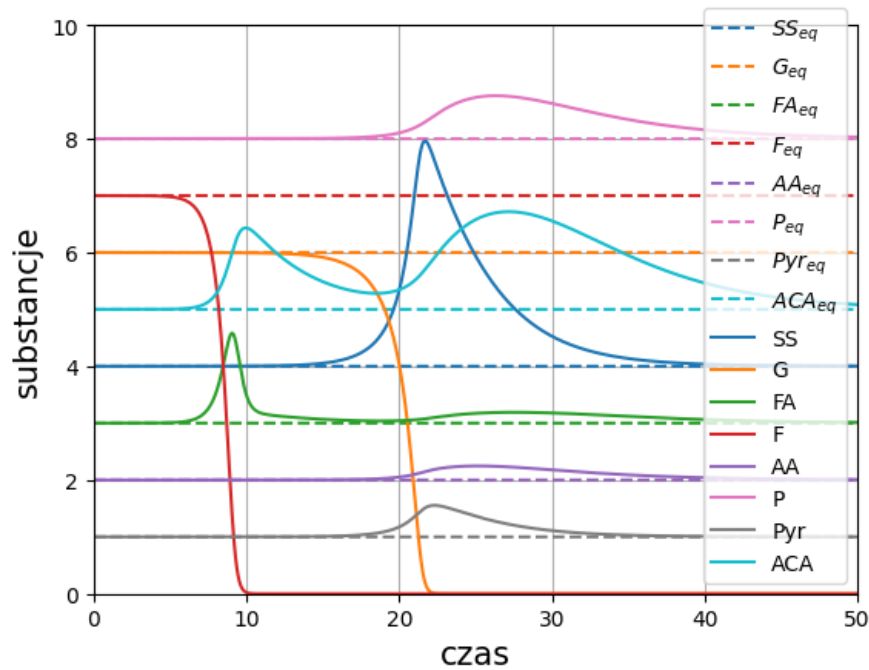
Tabela 5.2

Tabele 5.1 i 5.2 przedstawiają parametry wyznaczone w Rozdziale 4 dla punktów stacjonarnych układu (2.8). To na parametrach w nich zawartych opierają się stany stacjonarne na Rysunkach 5.1 i 5.2. Przedstawiają one także rozwiązania układu po zmianie jednego z parametrów. Widzimy, że po niewielkiej zmianie możliwe jest, aby układ pozostał lub przestał być stabilny. Znacznie częściej dochodzi do sytuacji, w której stabilność traci.

Wizualizacja pokazuje, jak bardzo niestabilny jest cały układ. Nawet niewielka zmiana jednego z parametrów sprawia, że otrzymujemy rozwiązania dążące do nieskończoności. Stabilność układu jest istotna z uwagi na zdrowie organizmu człowieka. Jeśli jedna z substancji staje się niestabilna, jej ilość w organizmie drastycznie się zmienia. Może to wpływać na jego funkcjonowanie, a także na nagły spadek lub przyrost masy ciała. Mimo uproszczeń, analiza pokazuje, że odżywianie ma wpływ na rozwój organizmu.



Rysunek 5.1: Rozwiązania układu równań 2.8. Przerywane linie pokazują rozwiązania stacjonarne o parametrach zawartych w Tabelach 5.1 oraz 5.2. Ciągłe linie przedstawiają zmianę wartości punktu początkowego substancji $P(0) = 8$, na $P(0) = 8.01$, po której układ przestaje być stabilny.



Rysunek 5.2: Rozwiązania układu równań 2.8. Przerywane linie pokazują rozwiązania stacjonarne o parametrach zawartych w Tabelach 5.1 oraz 5.2. Ciągłe linie przedstawiają zmianę wartości parametru $K_{12} = 8$, na $K_{12} = 8.01$, po której pozostaje stabilny.

Podsumowanie

W pracy analizowaliśmy ludzki metabolizm. Krótko przedstawiliśmy różne matematyczne metody jego modelowania. Skupiliśmy się na biochemicznym podejściu do tematu. Omówiliśmy układ składający się z ośmiu nieliniowych równań. Aby zbadać jego stabilność, podzieliliśmy go na podmodele i przeanalizowaliśmy każdy z nich. Numerycznie znaleźliśmy odpowiednie parametry, aby otrzymać stabilny oraz niestabilny układ, który zwizualizowaliśmy za pomocą symulacji w języku Python.

Głównym problemem, który napotkaliśmy, było rozbudowanie całego układu. Duża liczba parametrów sprawiała, że jednoznaczne ich ustalenie było trudne. Pomocne okazały się symulacje numeryczne, które choć nie stanowią analitycznego dowodu, pozwalają zbadać dynamikę układu. Interesującym wydaje się zastosowanie rzeczywistych danych do estymacji parametrów występujących w układzie. Niestety, dostęp do nich jest znacząco ograniczony.

Temat ludzkiego metabolizmu pozostaje niezbadany, przez jego biochemiczne komplikacje. Aby rozszerzyć rozważany model, należałoby pozbyć się uproszczeń. Można byłoby przeanalizować osobno każdy enzym, rozbudowując w ten sposób model o pewną liczbę reakcji. Sprawiłoby to jednak, że liczba parametrów oraz zmiennych byłaby jeszcze większa. Ciekawe podejście do tematu prezentują autorzy artykułu [2], dzieląc reakcje enzymatyczne na różne organy, łącząc je za pomocą układu krążenia. Alternatywnie badania można rozpocząć na poziomie komórkowym i rozszerzać o kolejne poziomy organizacji, zgodnie z artykułem [5]. W celu opisywanego modelowania wykorzystywane jest wiele metod, możemy znaleźć modele probabilistyczne, statystyczne, oparte na teorii grafów, a także wykorzystujące uczenie maszynowe. Modele te odgrywają dużą rolę w zrozumieniu mechanizmów metabolizmu i otwierają nowe perspektywy w diagnostyce oraz leczeniu chorób metabolicznych. Przez rozwój technologii i coraz większą dostępność danych, systematycznie poszerza się ich dokładność i zastosowanie. Dokładne zbadanie problemu modelowania metabolizmu na danych rzeczywistych wymagałoby połączenia badań teoretycznych i eksperymentalnych z zakresu biochemii i matematyki, co pozwoliłoby na lepsze zrozumienie tego złożonego procesu. Przedstawiony w pracy model pokazuje, że odpowiednie zrozumienie modelu prawidłowego żywienia może być pomocne w utrzymaniu zdrowego organizmu.

Dodatek

W dodatku znajdują się kody programów wykorzystanych w pracy, wszystkie napisane w języku Python. W programach wykorzystujemy biblioteki numpy, sympy, scipy oraz matplotlib.

Kod bazowy do tworzenia portretów fazowych dotyczących podmodeli związanych z magazynowaniem substancji, wykorzystany do stworzenia Rysunków 3.1 oraz 3.11

```
def system(t, S):
    epsilon, sigma = S
    dEpsilon_dt = (kr * sigma) / (1 + sigma / Kr)
    - (ks * epsilon * sigma) / (1 + epsilon / Ks)
    dSigma_dt = (ks * epsilon * sigma) / (1 + epsilon / Ks)
    - (kr * sigma) / (1 + sigma / Kr)
    return [dEpsilon_dt, dSigma_dt]

def plot_vector_field():
    x = np.linspace(0, 10, 20)
    y = np.linspace(0, 15, 20)
    X, Y = np.meshgrid(x, y)
    U = (kr * Y) / (1 + Y / Kr) - (ks * X * Y) / (1 + X / Ks)
    V = (ks * X * Y) / (1 + X / Ks) - (kr * Y) / (1 + Y / Kr)
    plt.quiver(X, Y, U, V, color='blue', alpha=0.4)
    plt.xlim([0, 10])
    plt.ylim([0, 15])
    plt.xlabel(r"$\epsilon$", fontsize=15)
    plt.ylabel(r"$\sigma$", fontsize=15, rotation=0)

def equilibrium_curve():
    epsilon_eq = np.linspace(0, 10, 100)
    sigma_eq = Kr * (kr / (ks * epsilon_eq)
    + kr / (ks * Ks) - 1)
    return epsilon_eq, sigma_eq

initial_conditions = [
    [0.0, 5.0],
    [0.0, 7.0],
    [4.0, 5.0],
    [6.0, 5.0],
    [8.0, 5.0],
    [4.0, 7.0],
    [6.0, 7.0],
```

```

    [8.0, 7.0],
    [10.0, 7.0]
]

```

Kod bazowy do tworzenia wykresów zmiennych w zależności od czasu, dotyczący podmodeli związanych z magazynowaniem, wykorzystany do stworzenia Rysunków 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8 3.9, 3.10, 3.12 oraz 3.13.

```

def model(t, S):
    epsilon, sigma = S
    return [
        kr*(sigma/(1+sigma/Kr))
        - ks*(epsilon*sigma/(1+epsilon/Ks)),
        ks*(epsilon*sigma/(1+epsilon/Ks))
        - kr*(sigma/(1+sigma/Kr))
    ]

epsilon_eq = np.sqrt(kr*Kr/ks)
sigma_eq = Kr * ( kr/(ks*epsilon_eq) + kr/(ks*Ks) - 1 )
epsilon_0 = 10
sigma_0 = 0
epsilon_1 = epsilon_eq - 3
sigma_1 = sigma_eq + 3
epsilon_2 = epsilon_eq + 3
sigma_2 = sigma_eq - 3

S_eq = (epsilon_eq, sigma_eq)
S_0 = (epsilon_0, sigma_0)
S_1 = (epsilon_1, sigma_1)
S_2 = (epsilon_2, sigma_2)

t = np.linspace(0, 100, 1000)
sol0 = odeint(model, y0=S_0, t=t, tfirst=True)
soleq = odeint(model, y0=S_eq, t=t, tfirst=True)
sol1 = odeint(model, y0=S_1, t=t, tfirst=True)
sol2 = odeint(model, y0=S_2, t=t, tfirst=True)

epsilon_soleq, sigma_soleq = soleq.T
epsilon_sol0, sigma_sol0 = sol0.T
epsilon_sol1, sigma_sol1 = sol1.T
epsilon_sol2, sigma_sol2 = sol2.T

```

Kod bazowy do tworzenia portretów fazowych dotyczących podmodeli związanych z stabilnością kwasu pirogronowego i acetylokoenzymu, wykorzystany do stworzenia Rysunków 4.1 oraz 4.3.

```

Pyr1_funcs = []
Pyr2_funcs = []

for s in S1:

```

```

a1 = (k10 * Pyr) / (1 + Pyr / K10)
- (k11_14* AA) / (1 + AA / K11_14) + s
sol = sp.solve(a1, AA)
if sol:
    Pyr1_funcs.append(sp.lambdify(Pyr, sol[0],
    modules='numpy'))

for s in S3:
    a2 = (k11 * AA) / (1 + AA / K11)
    - (k5_10 * Pyr) / (1 + Pyr / K5_10) + s
    sol = sp.solve(a2, AA)
    if sol:
        Pyr2_funcs.append(sp.lambdify(Pyr, sol[0],
        modules='numpy'))

```

Kod bazowy do tworzenia wykresów zmiennych w zależności od czasu, dotyczący pod-modeli związanych z stabilnością kwasu pirogronowego i acetylokoenzymu, wykorzystany do stworzenia Rysunków 4.2 oraz 4.4.

```

X = []
a1 = (k10 * Pyr) / (1 + Pyr / K10)
- (k14 * AA) / (1 + AA / K14) + S3
a2 = (k11_14 * AA) / (1 + AA / K11_14)
- (k5_10 * Pyr) / (1 + Pyr / K5_10) + S1
for i in range(4):
    param_values = {k10: 4, k14: 8, k5_10: 6, k11_14: 6,
    K10: 2, K14: 2,
    K5_10: 20/6, K11_14: 2, S3: S31[i], S1: S11[i]}
    solution = sp.solve([a1.subs(param_values),
    a2.subs(param_values)], [AA, Pyr], dict=True)
    if solution:
        AA_eq = float(solution[1][AA])
        Pyr_eq = float(solution[1][Pyr])
        X.append([AA_eq, Pyr_eq])

```

```

def model(t, S, S1, S3):
    AA, Pyr = S
    k10, k14, k5_10, k11_14 = 4, 8, 6, 6
    K10, K14, K5_10, K11_14 = 2, 2, 20/6, 2
    dAA_dt = (k10 * Pyr) / (1 + Pyr / K10)
    - (k14 * AA) / (1 + AA / K14) + S3
    dPyr_dt = (k11_14 * AA) / (1 + AA / K11_14)
    - (k5_10 * Pyr) / (1 + Pyr / K5_10) + S1
    return [dAA_dt, dPyr_dt]

```

```

X[1] = [4.8, 4.2]
X[2] = [3, 2]

```

```

t_span = (0, 100)
t_eval = np.linspace(0, 100, 1000)

```

```

solution_ivp = solve_ivp(model, t_span, X[0],
args=(4, 2), t_eval=t_eval, method='RK45')
solution_ivp1 = solve_ivp(model, t_span, X[1],
args=(4, 2), t_eval=t_eval, method='RK45')
solution_ivp2 = solve_ivp(model, t_span, X[2],
args=(4, 2), t_eval=t_eval, method='RK45')
solution_ivp3 = solve_ivp(model, t_span, X[3],
args=(2, 2), t_eval=t_eval, method='RK45')

```

```

AA_soleq, Pyr_soleq = solution_ivp.y
AA_soleq1, Pyr_soleq1 = solution_ivp1.y
AA_soleq2, Pyr_soleq2 = solution_ivp2.y
AA_soleq3, Pyr_soleq3 = solution_ivp3.y

```

Kod bazowy do tworzenia wykresów zmiennych w zależności od czasu biochemicznego modelu metabolizmu, wykorzystany do stworzenia Rysunków 5.1 oraz 5.2.

```

def model(t, S):
    SS, G, FA, F, AA, P, Pyr, ACA = S
    return [
        k[0]*(G/(1+G/K[0])) - k[1]*(SS*G/(1+SS/K[1]))
        + k[2]*(Pyr/(1+Pyr/K[2])) - k[3]*(SS/(1+SS/K[3])) + S1,
        - k[0]*(G/(1+G/K[0])) + k[1]*(SS*G/(1+SS/K[1])),
        - k[5]*(FA/(1+FA/K[5])) + k[6]*(F/(1+F/K[6]))
        - k[7]*(FA*F/(1+FA/K[7])) + k[8]*(ACA/(1+ACA/K[8]))
        + S2 - ke*FA,
        - k[6]*(F/(1+F/K[6])) + k[7]*(FA*F/(1+FA/K[7])),
        k[9]*(Pyr/(1+Pyr/K[9])) - k[10]*(AA/(1+AA/K[10]))
        - k[11]*(AA/(1+AA/K[11]))
        - k[13]*(AA/(1+AA/K[13])) + k[12]*P + S3,
        k[11]*(AA/(1+AA/K[11])) - k[12]*P,
        - k[2]*(Pyr/(1+Pyr/K[2])) + k[3]*(SS/(1+SS/K[3]))
        - k[9]*(Pyr/(1+Pyr/K[9]))
        + k[10]*(AA/(1+AA/K[10])) - k[4]*(Pyr/(1+Pyr/K[4])),
        k[5]*(FA/(1+FA/K[5])) - k[8]*(ACA/(1+ACA/K[8]))
        + k[4]*(Pyr/(1+Pyr/K[4])) + k[13]*(AA/(1+AA/K[13])) - U
    ]

```

```

S_0 = (SS_0, G_0, FA_0, F_0, AA_0, P_0, Pyr_0, ACA_0)

```

```

t = np.linspace(0, 120, 10000)
sol = odeint(model, y0=S_0, t=t, tfirst=True)
SS_sol, G_sol, FA_sol, F_sol, AA_sol,
P_sol, Pyr_sol, ACA_sol = sol.T

```

```

K[11] = 8.01
sol1 = odeint(model, y0=S_0, t=t, tfirst=True)
SS_sol1, G_sol1, FA_sol1, F_sol1, AA_sol1,
P_sol1, Pyr_sol1, ACA_sol1 = sol1.T

```

Bibliografia

- [1] ALPERT, S. S. A two-reservoir energy model of the human body. *The American journal of clinical nutrition* 32, 8 (1979), 1710–1718.
- [2] BENDSEN, J., CARSTENSEN, P. E., REENBERG, A. T., RITSCHER, T. K., JØRGENSEN, J. B. Quantitative modeling and simulation of biochemical processes in the human body. *arXiv preprint arXiv:2307.16167* (2023).
- [3] BHATIA, N. P., SZEGÖ, G. P. *Stability theory of dynamical systems*. Springer Science & Business Media, 2002.
- [4] BRAUN, M., GOLUBITSKY, M. *Differential equations and their applications*, vol. 2. Springer, 1983.
- [5] CARSTENSEN, P. E., BENDSEN, J., REENBERG, A. T., RITSCHER, T. K., JØRGENSEN, J. B. A whole-body multi-scale mathematical model for dynamic simulation of the metabolism in man. *IFAC-PapersOnLine* 55, 23 (2022), 58–63.
- [6] DREW, D. A., ET AL. A mathematical model for nutrient metabolic chemistry. *Applied Mathematics* 9, 06 (2018), 647.
- [7] HALL, K. D. Computational model of in vivo human energy metabolism during semistarvation and refeeding. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 291, 1 (2006), E23–E37.
- [8] KALM, L. M., SEMBA, R. D. They starved so that others be better fed: remembering ancels keys and the minnesota experiment. *The Journal of nutrition* 135, 6 (2005), 1347–1352.
- [9] NIJHOUT, H. F., BEST, J. A., REED, M. C. Using mathematical models to understand metabolism, genes, and disease. *BMC biology* 13 (2015), 1–10.
- [10] PEARSON, T., WATTIS, J. A., KING, J., MACDONALD, I. A., MAZZATTI, D. A mathematical model of the human metabolic system and metabolic flexibility. *Bulletin of mathematical biology* 76 (2014), 2091–2121.
- [11] SCHWARTZ, M. W., SEELEY, R. J., ZELTSER, L. M., DREWNOWSKI, A., RAVUSSIN, E., REDMAN, L. M., LEIBEL, R. L. Obesity pathogenesis: an endocrine society scientific statement. *Endocrine reviews* 38, 4 (2017), 267–296.
- [12] STROGATZ, S. H. *Nonlinear dynamics and chaos: with applications to physics, biology, chemistry, and engineering*. CRC press, 2018.