

Колебательные процессы в биологии



Рождение предельного цикла. Бифуркация Андропова- Хопфа



**Андронов Александр
Александрович (1901-1952)**

**Эберхáрд Фредерíк
Фердинáнд Хóпф
(1902-1983)**

Бифуркация впервые была исследована А.А. Андроновым (1937) для случая $N = 2$ и обобщена Е. Хопфом (1942) на системы с произвольной размерностью. (Андронов А.А., Витт А.А., Хайкин С.Э. Теория колебаний. М., Наука, 1981)

Модельная система мягкого возбуждения автоколебаний

$$\frac{dr}{dt} = r (c - r^2),$$

r и φ - полярные
координаты

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

При увеличении параметра c при $c = 0$ фокус теряет устойчивость и рождается предельный цикл

Стационарные решения

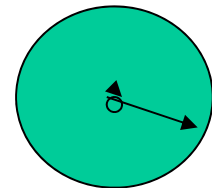
$$r(c - r^2) = 0.$$

1. $\bar{r}_1 = 0$

2,3. $c - \bar{r}^2 = 0$ $\bar{r}_{2,3} = \pm\sqrt{c}$

Имеет реальный смысл

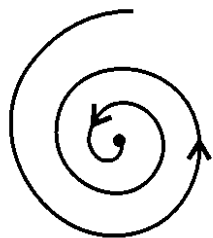
$$\bar{r}_2 = \sqrt{c}$$



Окружность радиуса \sqrt{c}

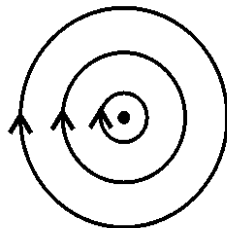
Суперкритическая бифуркация Андронова-Хопфа (мягкое возбуждение)

Устойчивый фокус



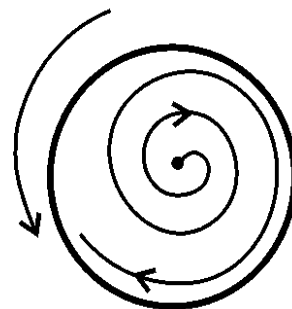
$c < 0$

Центр



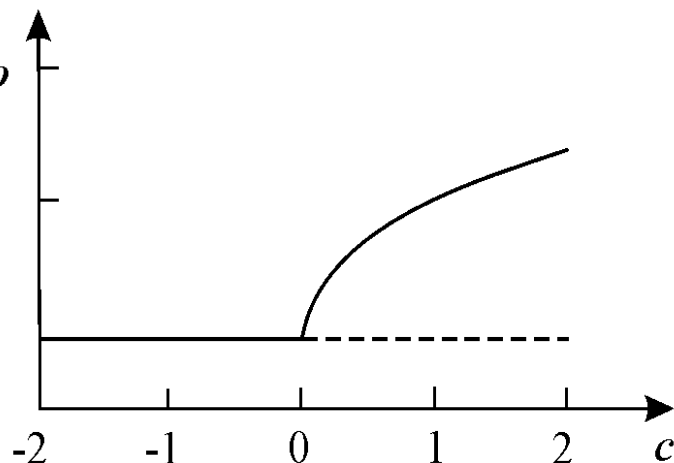
$c = 0$

Неустойчивый фокус +
устойчивый предельный цикл



$c > 0$

радиус
предельного
цикла



$$\frac{dr}{dt} = r(c - r^2),$$

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

Исследование на устойчивость

Производная правой части уравнения

$$\frac{dr}{dt} = r(c - r^2) \quad \text{по переменной } r \quad \text{равна}$$

$$\frac{\partial P}{\partial r} = c - 3r^2.$$

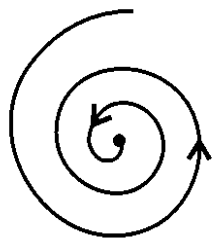
Для $r = 0$ $\frac{\partial P}{\partial r} = c$. Нулевое стационарное решение (точка $r = 0$) устойчиво при $c < 0$ и неустойчиво при $c > 0$

Для стационарного решения $\bar{r}_2 = \sqrt{c}$ (круг радиуса \sqrt{c})

$\frac{\partial P}{\partial r} = c - 3c = -2c$ Предельный цикл является устойчивым при $c > 0$.

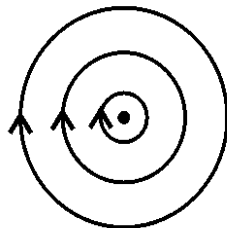
Суперкритическая бифуркация Андронова-Хопфа (мягкое возбуждение)

Устойчивый фокус



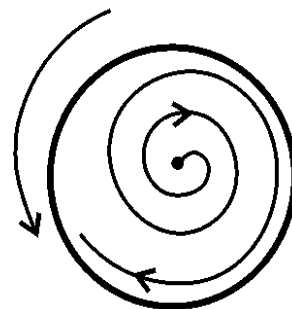
$c < 0$

Центр



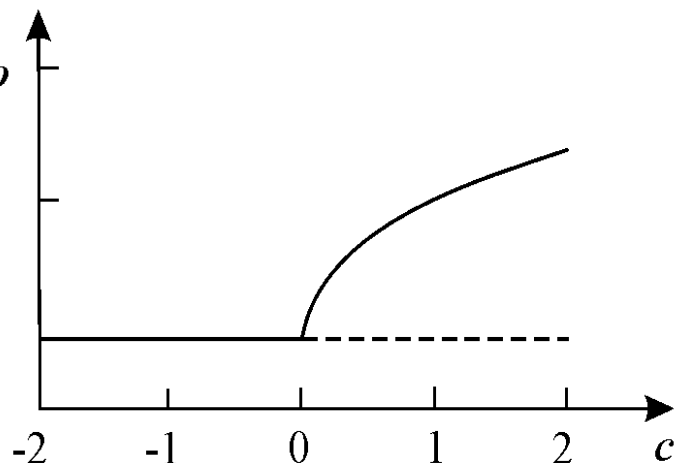
$c = 0$

Неустойчивый фокус +
устойчивый предельный цикл



$c > 0$

радиус
предельного
цикла



$$\frac{dr}{dt} = r(c - r^2),$$

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

Бифуркационная диаграмма линейной системы

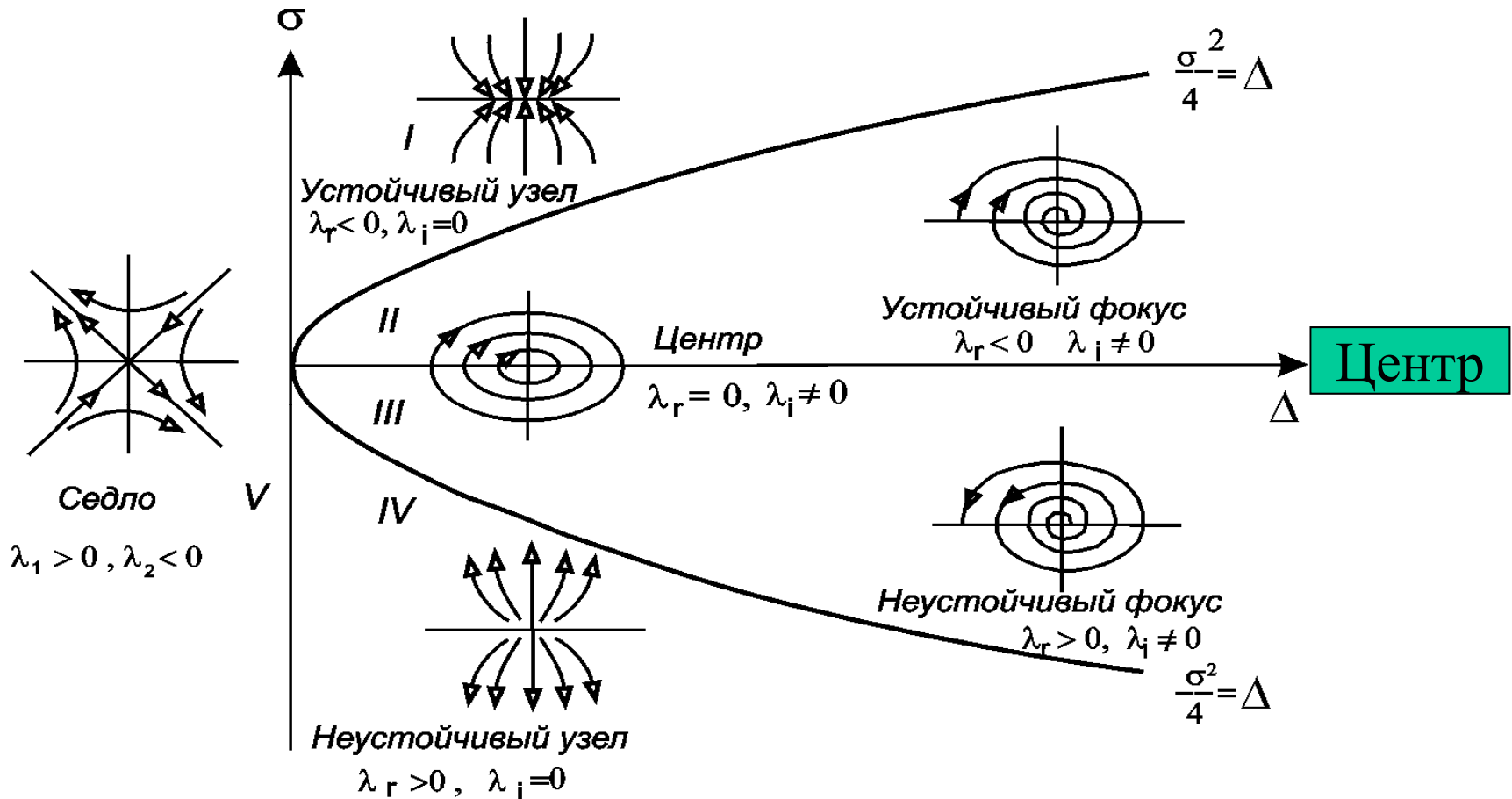
$$\sigma = -(a+d); \Delta = \begin{vmatrix} a & b \\ c & d \end{vmatrix}$$

СИСТЕМЫ

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

$$\frac{d\eta}{dt} = c\xi + d\eta.$$

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



Модельная система жесткого возбуждения автоколебаний

$$\frac{dr}{dt} = r\left(\frac{c}{4} + r^2 - r^4\right),$$
$$\frac{d\varphi}{dt} = 2\pi.$$

$$r = 0,$$
$$r^2 = \frac{1}{2} \left[1 \pm (1+c)^{1/2} \right].$$

При $c = -1$ рождается неустойчивый предельный цикл малой амплитуды и устойчивый предельный цикл конечной амплитуды

При $c > -1$ второе стационарное решение – устойчивый предельный цикл.

При $-1 < c < 0$ три стационарных решения – точка $r=0$, неустойчивый предельный цикл с амплитудой

$$r^2 = \frac{1}{2} \left[1 - (1+c)^{1/2} \right].$$

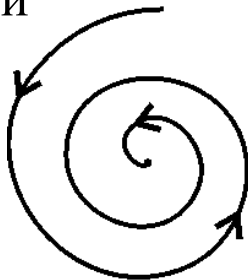
При $c > 0$ неустойчивый предельный цикл пропадает

Субкритическая
 бифуркация
 Андронова –
 Хопфа

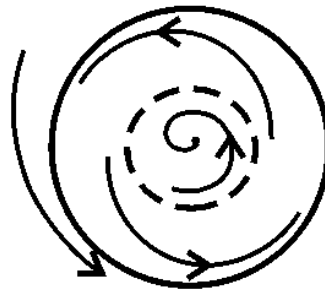
Устойчивый фокус,
 неустойчивый
 предельный цикл,
 устойчивый
 предельный цикл

Неустойчивый фокус,
 устойчивый
 предельный цикл

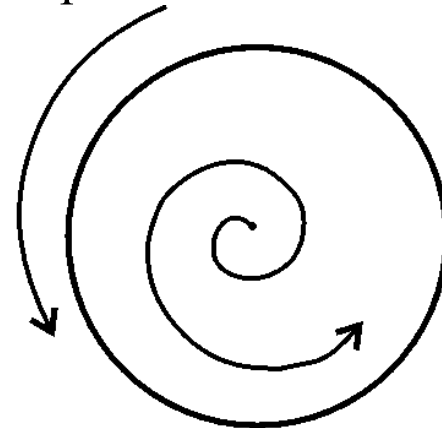
Устойчивый
 фокус



$c < -1$
a



$-1 < c < 0$
б



$c > 0$
в

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

$$r^2 = 1 \pm (1 + c)^{1/2}.$$

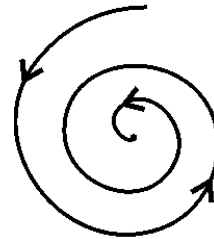


Ветвь $r = 0$
 устойчива при
 $c < 0$ и
 неустойчива
 при $c > 0$.

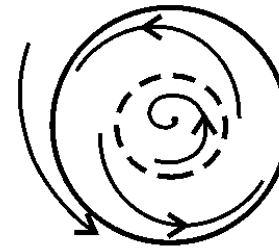


Гистерезис

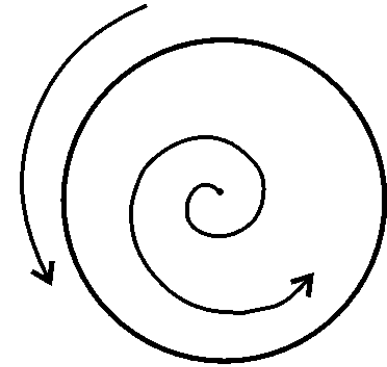
Винфри А.Т. (Winfree Arthur T.)
1942-2002 – выдающийся
американский физик,
специалист в области теории
колебаний, теории связанных
осцилляторов, концепции
биологических часов



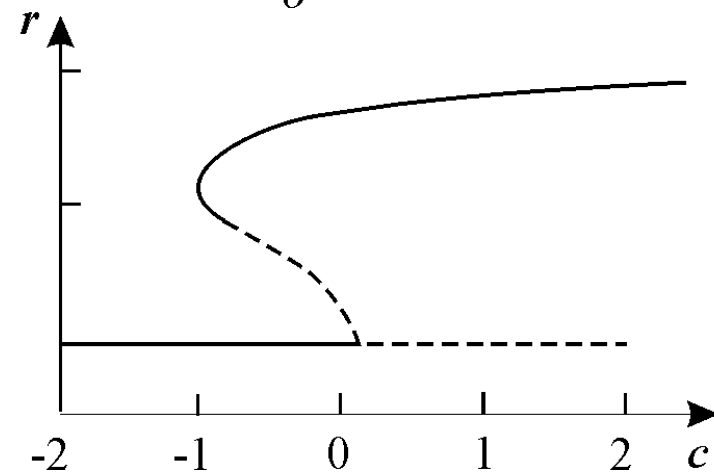
$c < -1$
а



$-1 < c < 0$
б



$c > 0$
в



**Область $-1 < c < 0$
«черная дыра»**

при $-1 < c < 0$ могут существовать два различных типа поведения.
Какой из них реализуется, зависит от предыстории системы.



Брюсселятор

И. Пригожин, Р. Лефевр (1965)



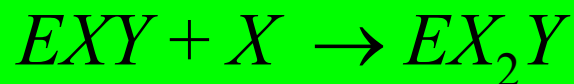
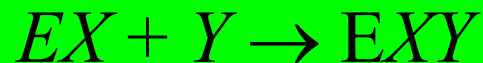
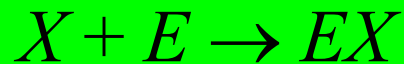
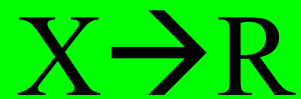
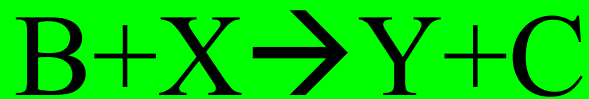
1917-2003

Простейшая реализация кубической
нелинейности в химической реакции



(тримолекулярная реакция)

Схема реакций Брюсселятора (тримолекулярная реакция



Система уравнений

Если конечные продукты C и R удаляются из реакционного пространства, а субстрат A находится в избытке, $k_{-1} = k_{-3} = k_{-4} = 0$. Пусть также $k_{-2} = 0$. Значения остальных констант положим равными единице.

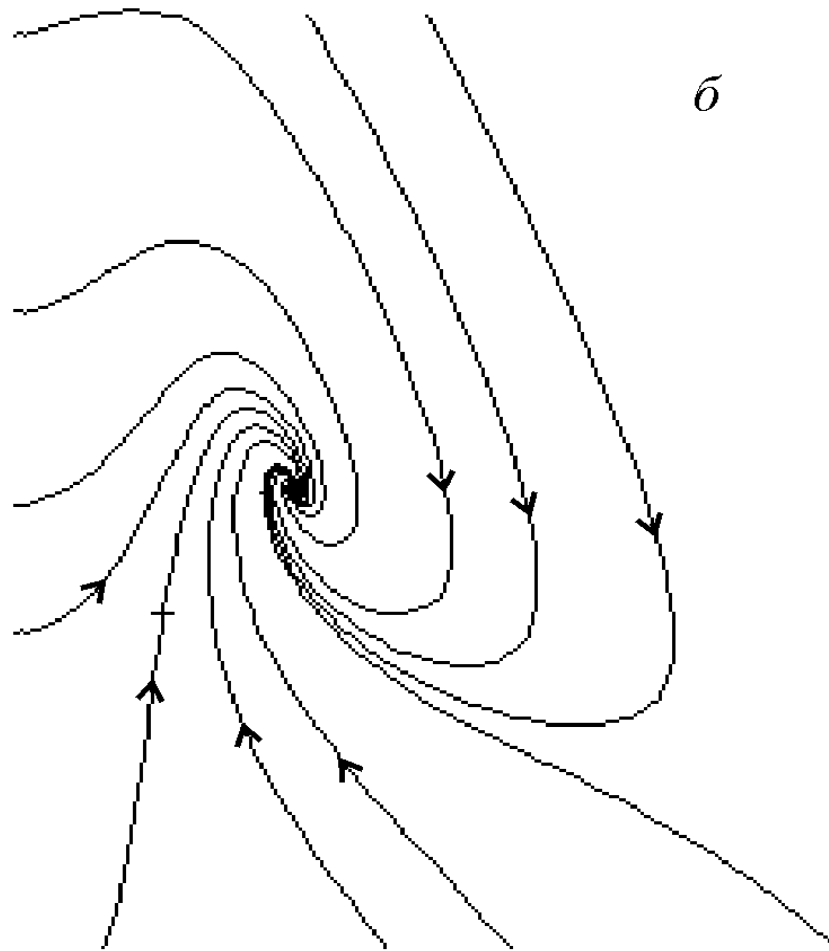
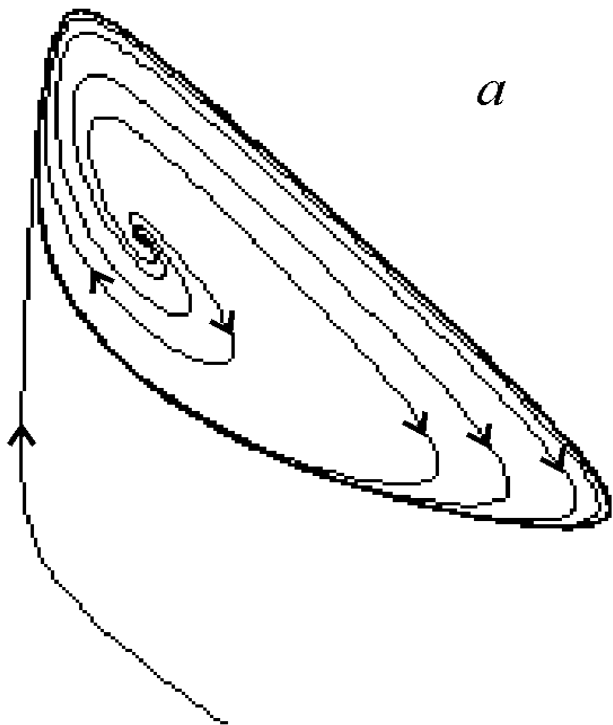
$$\frac{dx}{dt} = A + X^2 Y - (B + 1) X$$



$$\frac{dy}{dt} = BX - X^2 Y.$$

$$\bar{X} = A, \quad \bar{Y} = \frac{B}{A}.$$

Брюсселятор

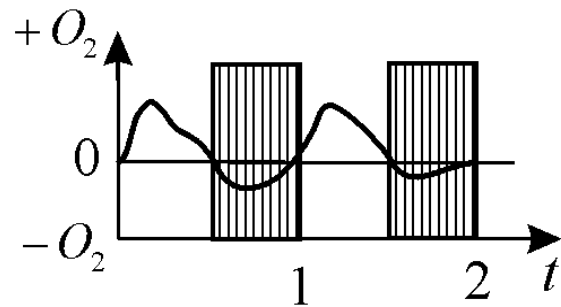


Фазовый портрет системы брюсселятор при $B > 1 + A^2$ (a) и $B < 1 + A^2$ (б).

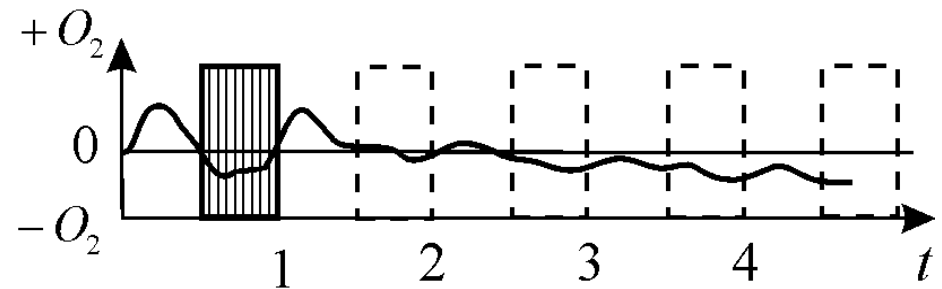
Модель темновых процессов фотосинтеза

Д.С.Чернавский, Н.М.Чернавская, 1967

Л.Н.Белюстина, Г.А.Кокина, 1967



a



б

Зависимость поглощения кислорода и выделения углекислоты зеленым листом от времени. *a* - при периодическом освещении; *б* - при непрерывном освещении

Упрощенная схема цикла Кальвина



Система уравнений для концентраций легких c_3 и тяжелых c_6 сахаров

Предполагалось, что прибыль тяжелых сахаров c_6 может осуществляться за счет соединения двух легких c_3 . Их убыль, так же как и убыль тяжелых сахаров, происходит в результате бимолекулярного взаимодействия тяжелых и легких сахаров. Имеется приток продукта c_3 в сферу реакции.

$$\frac{dc_3}{dt} = \alpha_1 c_3^2 - \alpha_2 c_3 c_6$$

$$\frac{dc_6}{dt} = \beta_1 c_3^2 - \beta_2 c_3 c_6 - \beta_3 c_6^2$$

Система уравнений темновых процессов фотосинтеза в безразмерных переменных

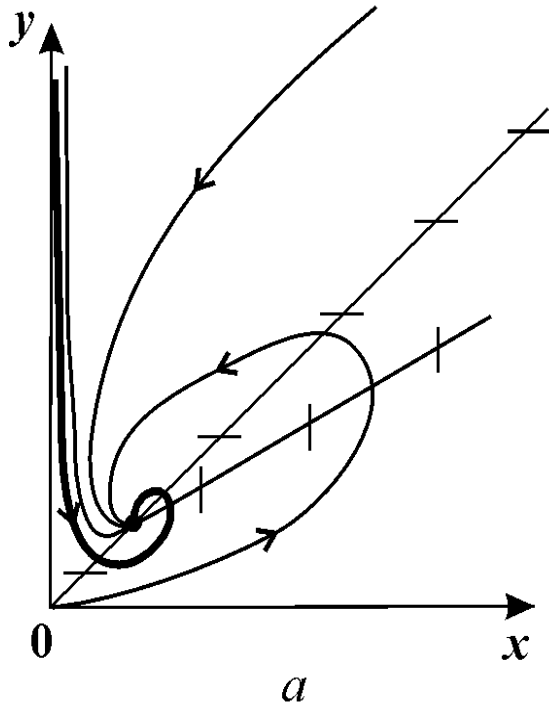
Легкие сахара c_3

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

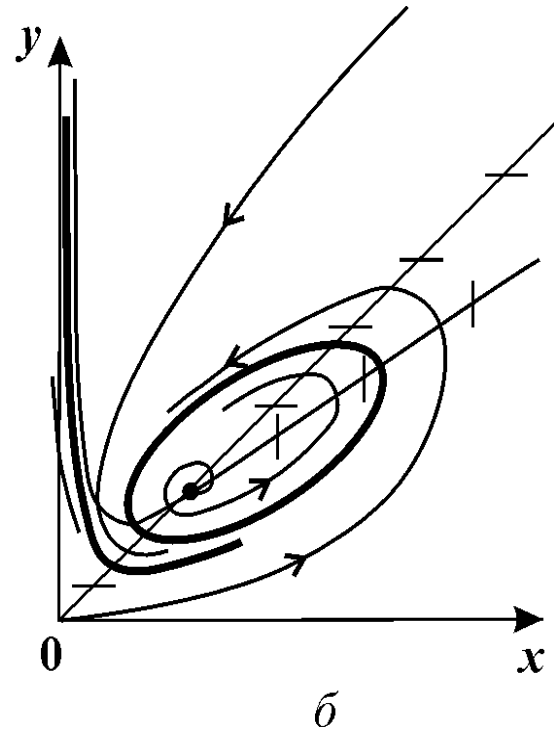
Тяжелые сахара c_6

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

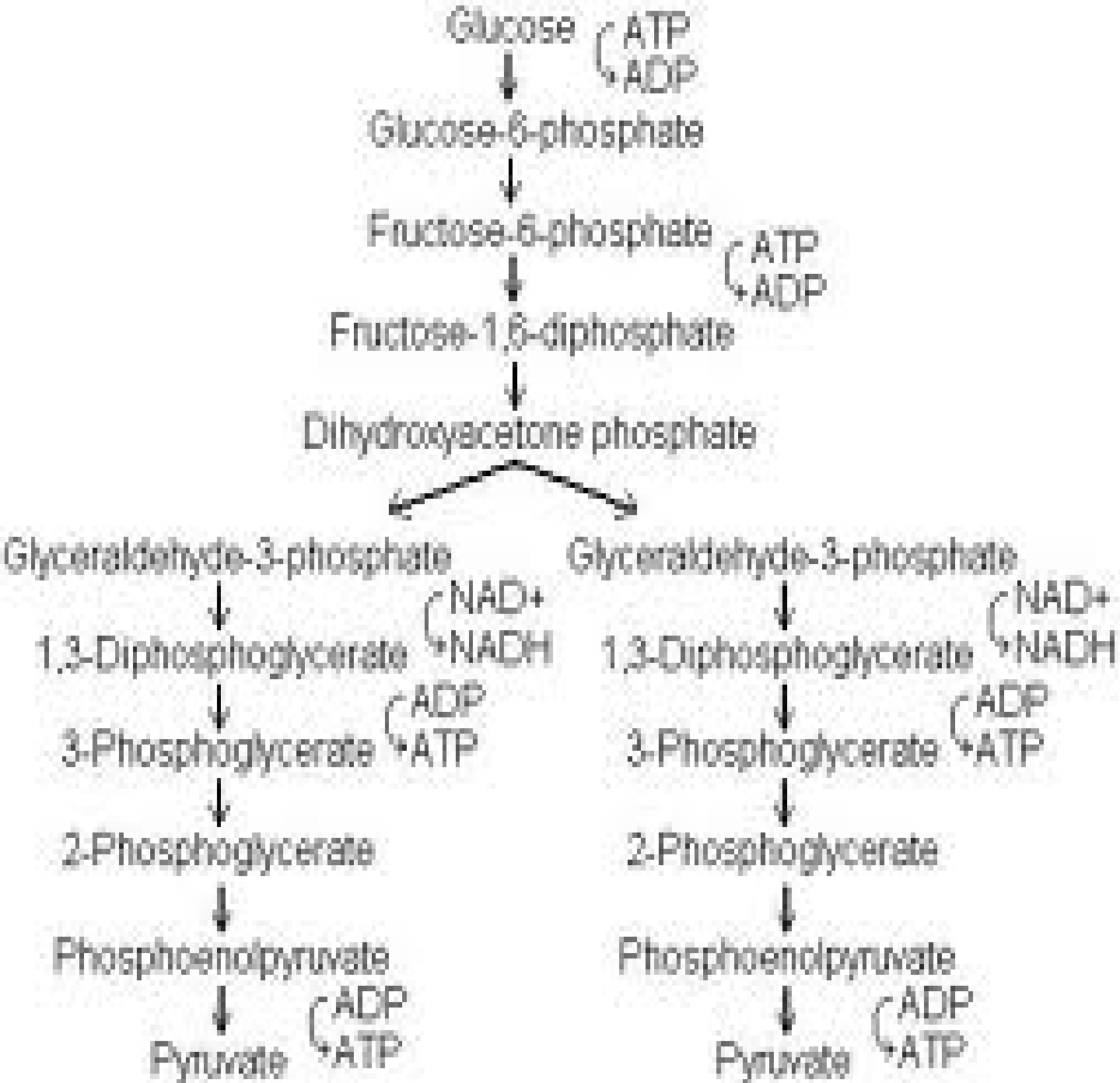
Фазовые портреты для колебаний в цикле Кальвина



$$\varepsilon < \frac{7}{8}(1 - \gamma)$$



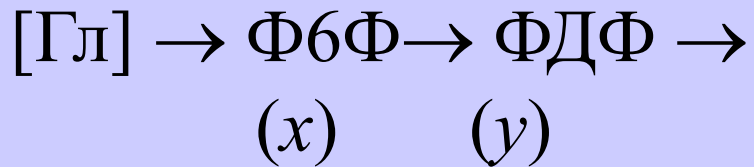
$$\varepsilon > \frac{7}{8}(1 - \gamma)$$



Гликолиз
- лизис
(расщепле
ние)
ГЛЮКОЗЫ

Колебания в гликолизе

Активация



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

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

Уравнения гликолиза

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

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

Замена переменных:

$$t' = \frac{t \chi k K'_{my}}{K_{mx} K_{my} (q - k)}, \quad x' = \frac{x \chi K'_{my}}{K_{mx} K_{my} (q - k)}, \quad y' = y \frac{q - k}{k K'_{my}}.$$

Безразмерные уравнения ГЛИКОЛИЗА

$$\frac{dx}{dt} = 1 - xy,$$

Ф6Ф

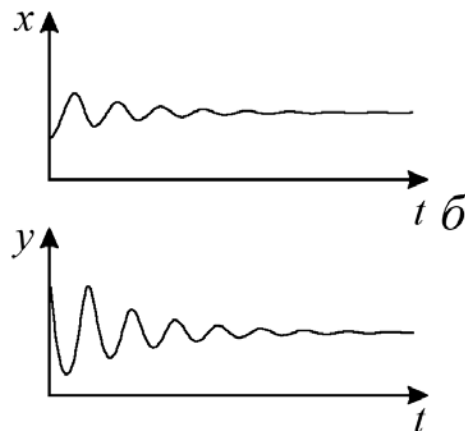
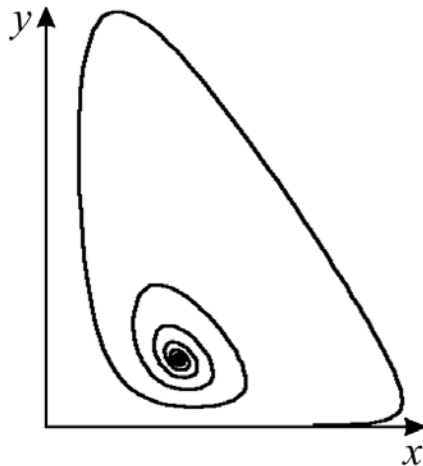
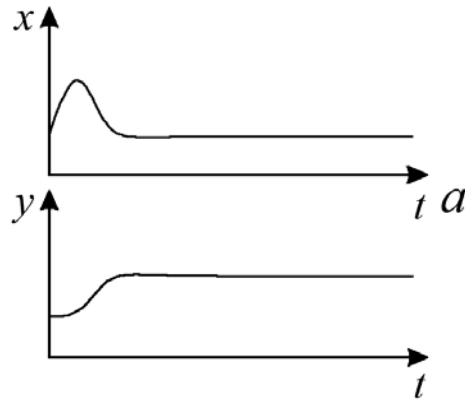
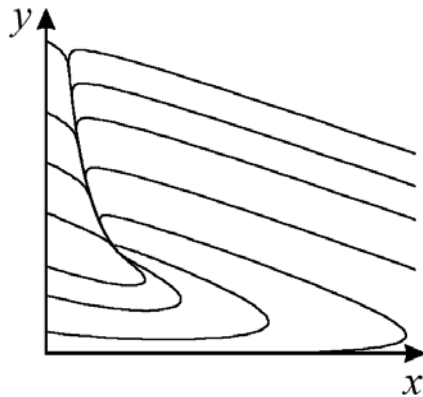
$$\frac{dy}{dt} = \alpha y \left(x - \frac{1+r}{1+ry} \right),$$

ФДФ

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

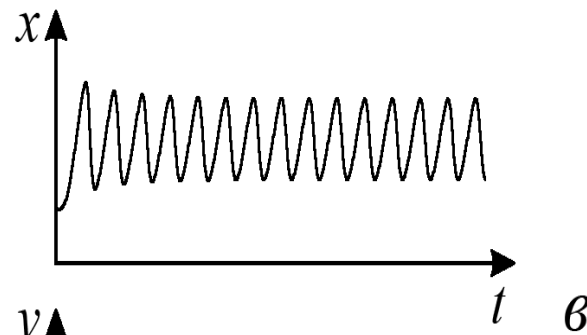
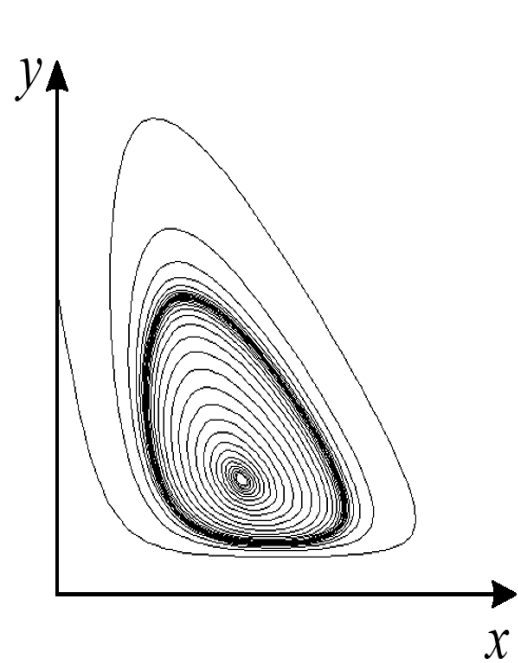
Фазовые портреты и кинетика

Устойчивые узел и фокус

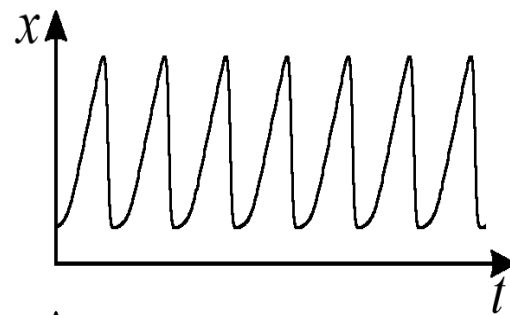
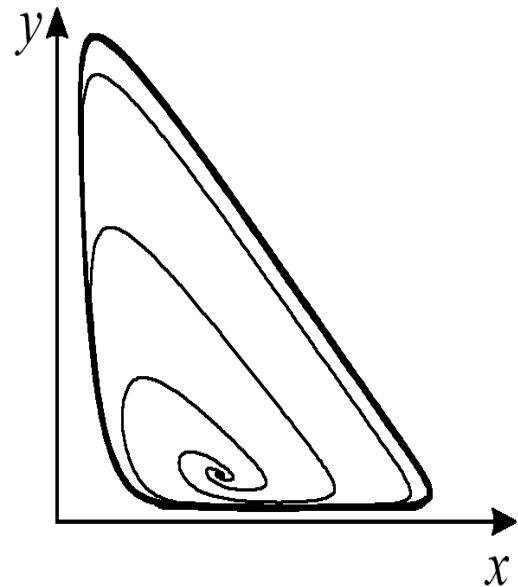
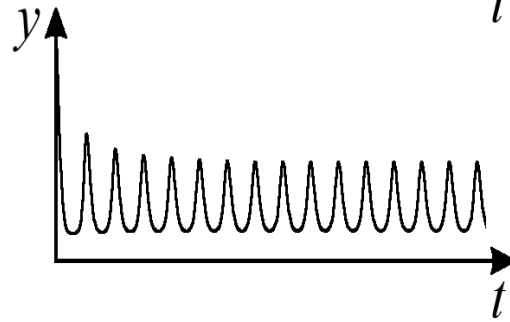


Модель гликолиза (8.10).
Кинетика изменений
концентраций
фруктозо-6-фосфата (x) и
фруктозодифосфата (y)
(справа) и фазовый портрет
системы (слева) при разных
значениях параметров
системы, a –
бесколебательный процесс
(узел на фазовой плоскости),
 $\alpha = 0.25$; $r = 1$. $б$ – затухающие
колебания (устойчивый фокус
на фазовой плоскости),
 $\alpha = 0.25$; $r = 0.2$.

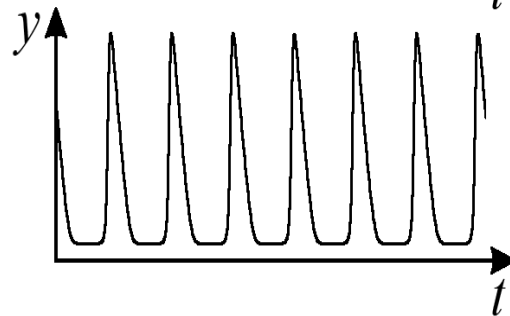
Предельные циклы в гликолизе



v



z



v – колебания с постоянной амплитудой и фазой (предельный цикл на фазовой плоскости), $\alpha = 6; r = 0.24$. z – релаксационные колебания с постоянной амплитудой и фазой (предельный цикл почти треугольной формы на фазовой плоскости), $\alpha = 8; r = 0.5$.

Внутриклеточные колебания кальция

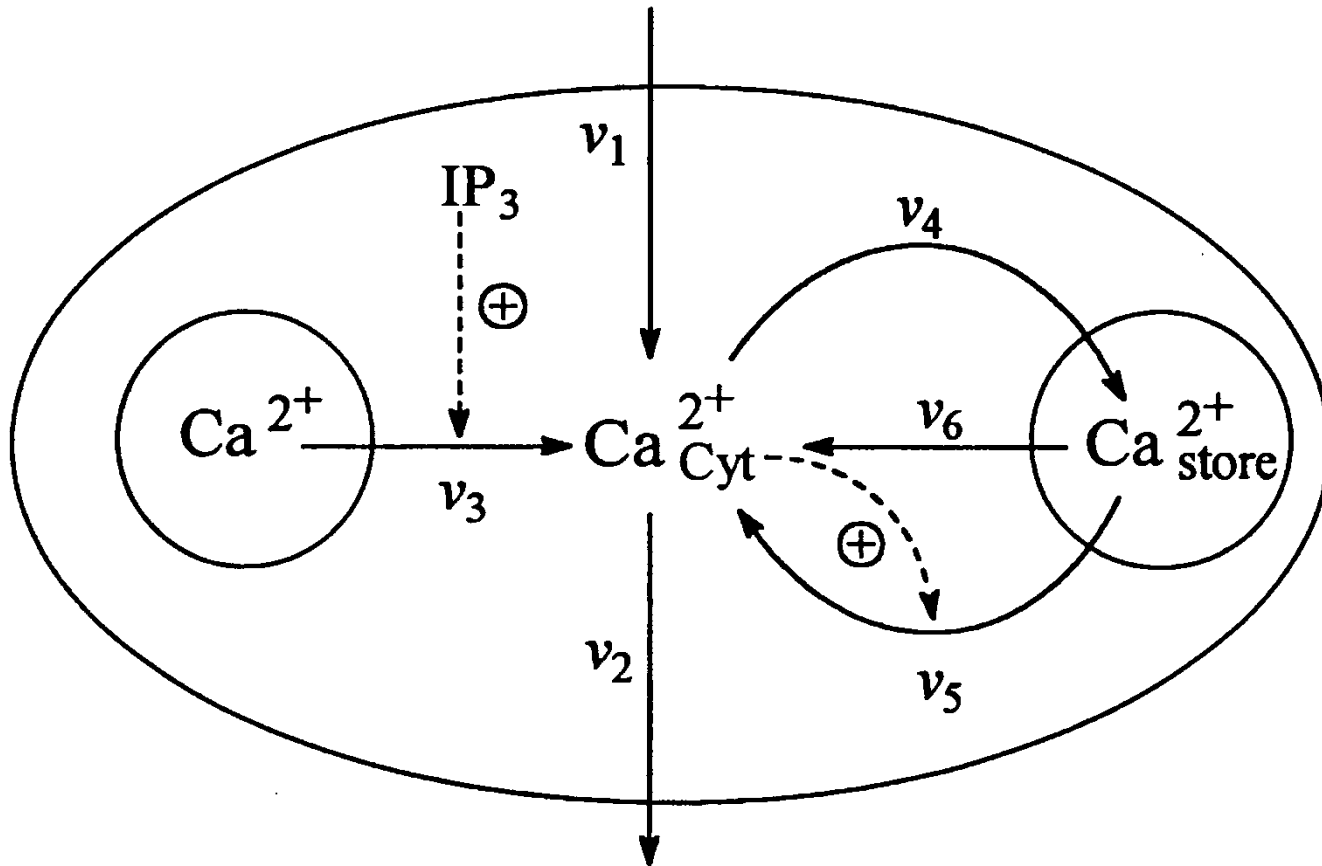


Схема процессов, приводящих к внутриклеточным колебаниям кальция (Dupont, Goldbeter, 1983).
 IP_3 - рецептор, стимулирующий колебания

Система уравнений для колебаний кальция

[Dupont and Goldbeter (1989, 1994)]. Рассматриваются приток и отток кальция в клетку через плазматическую мембрану (константы скоростей v_1 и v_2 , соответственно); гормонально активируемое освобождение кальция из пула (скорость v_3); активный транспорт цитозольного кальция в пул, (v_4), освобождение кальция из пула, активируемое цитозольным кальцием (v_5); свободный отток кальция из пула в цитозоль (v_6). Модель состоит из двух дифференциальных уравнений

S_1 – концентрация Ca в цитозоле; S_2 – в гормонально чувствительном пуле

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

$$\frac{dS_2}{dt} = v_4 - v_5 - v_6$$

Выражения для скоростей:

$$v_2 = k_2 S_1; v_4 = k_4 S_1;$$

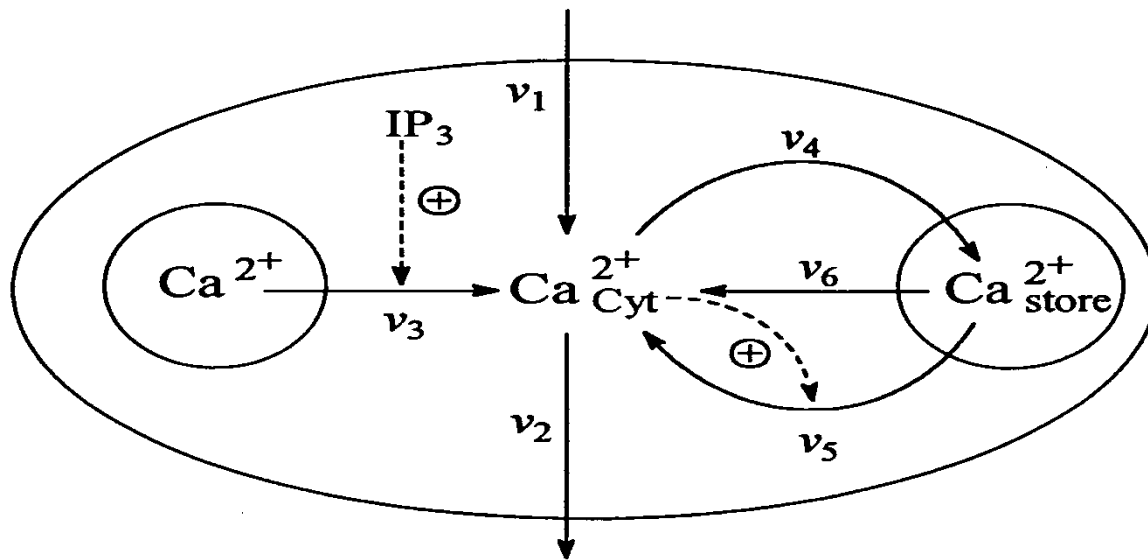
$$v_5 = \frac{k_5 S_2 S_1^{nH}}{K_{0.5}^{nH} + S_1^{nH}}; v_6 = k_6 S_2$$

Система уравнений

для описания колебаний кальция

S_1 – концентрация Ca в цитозоле;

S_2 – в гормонально чувствительном пуле

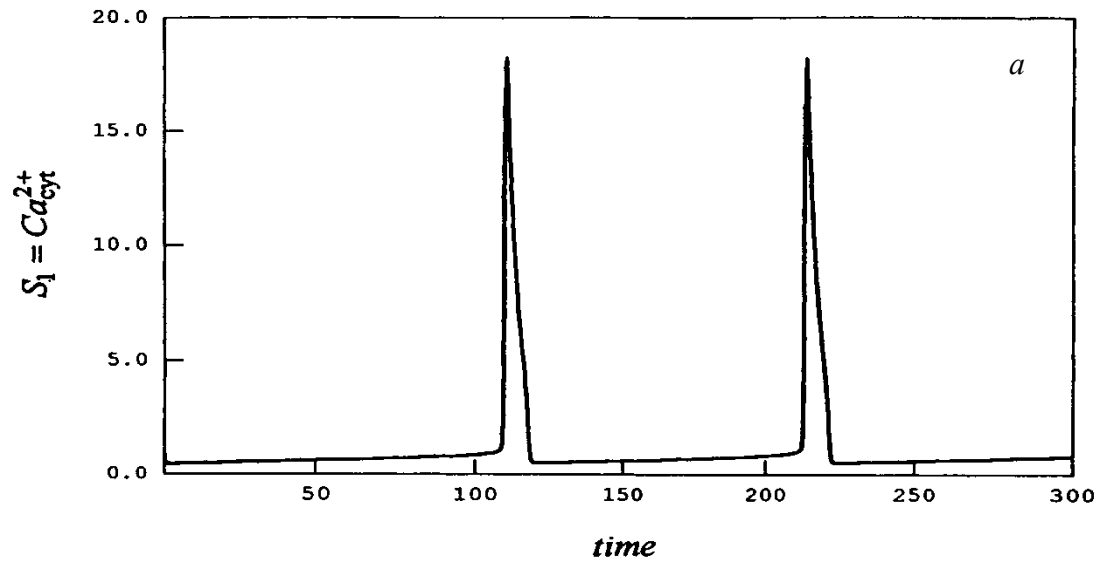


$$\frac{dS_1}{dt} = v_1 - v_2 + v_3 - v_4 + v_5 + v_6$$

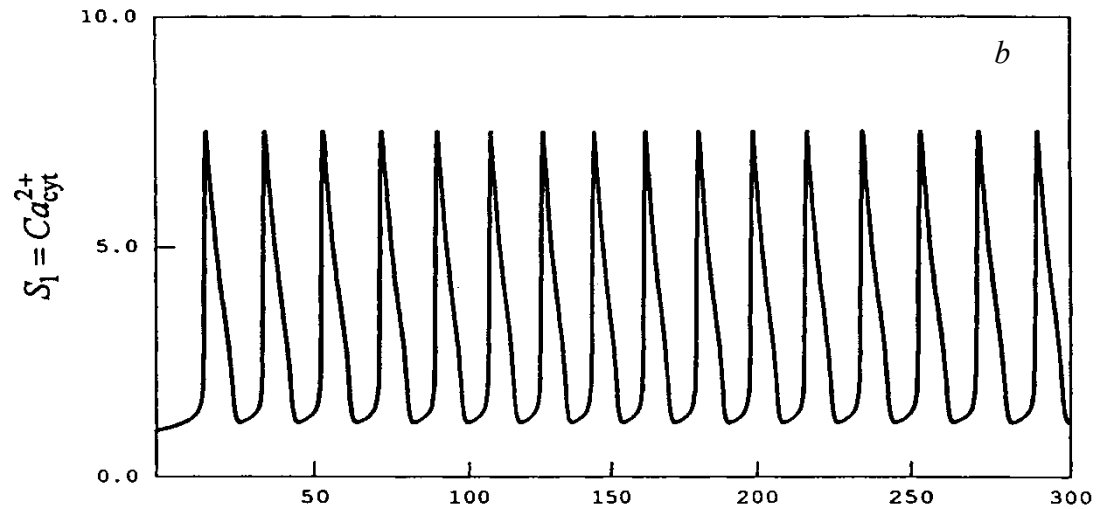
$$\frac{dS_2}{dt} = v_4 - v_5 - v_6$$

$$v_2 = k_2 S_1; v_4 = k_4 S_1;$$

$$v_5 = \frac{k_5 S_2 S_1^{nH}}{K_{0.5}^{nH} + S_1^{nH}}; v_6 = k_6 S_2$$



$$V_0 = 1.4$$



$$V_0 = 3$$

Кинетика
концентрации
ионов Са