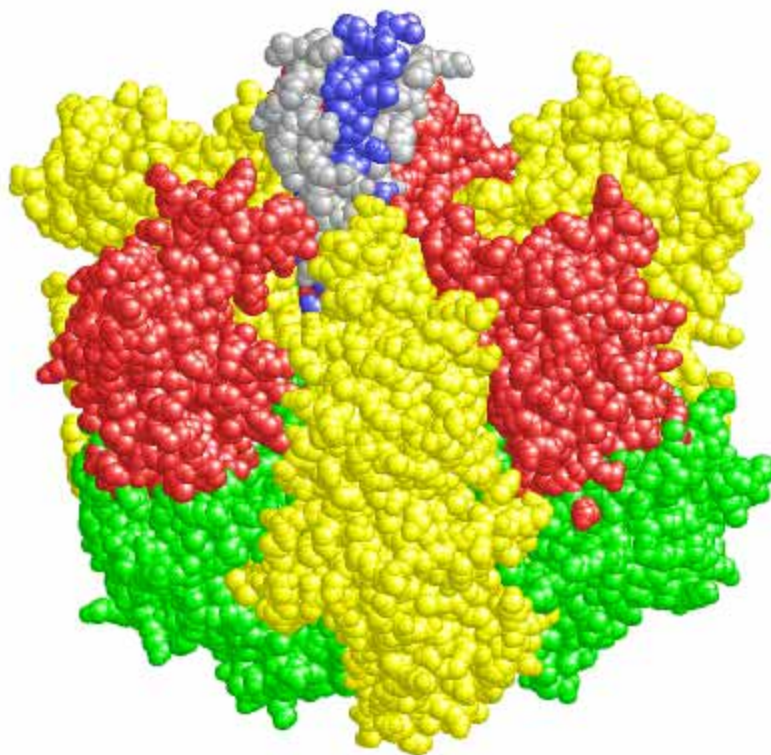


# Колебательные процессы в биологии

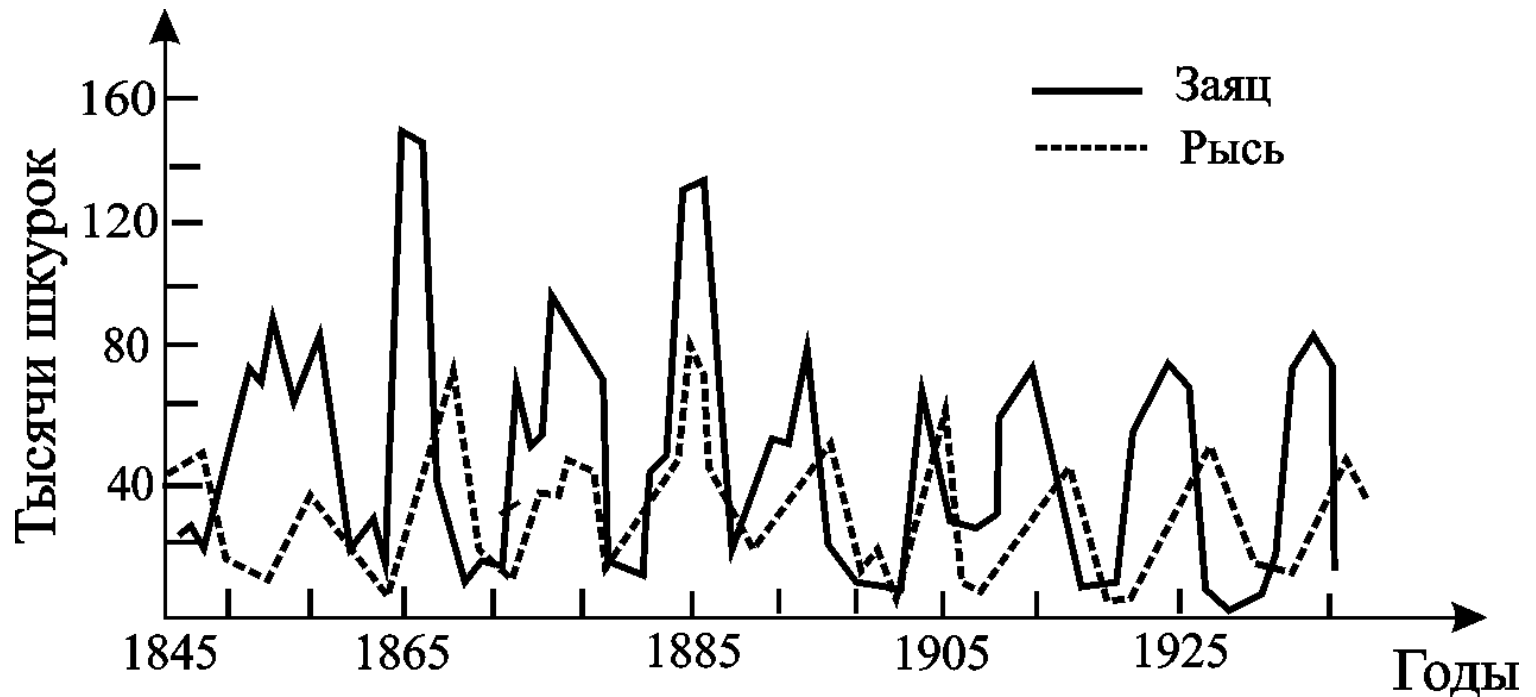
Колебательные процессы  
присутствуют на всех  
уровнях организации живой  
материи

от макромолекул

# Структура АТФ-азы



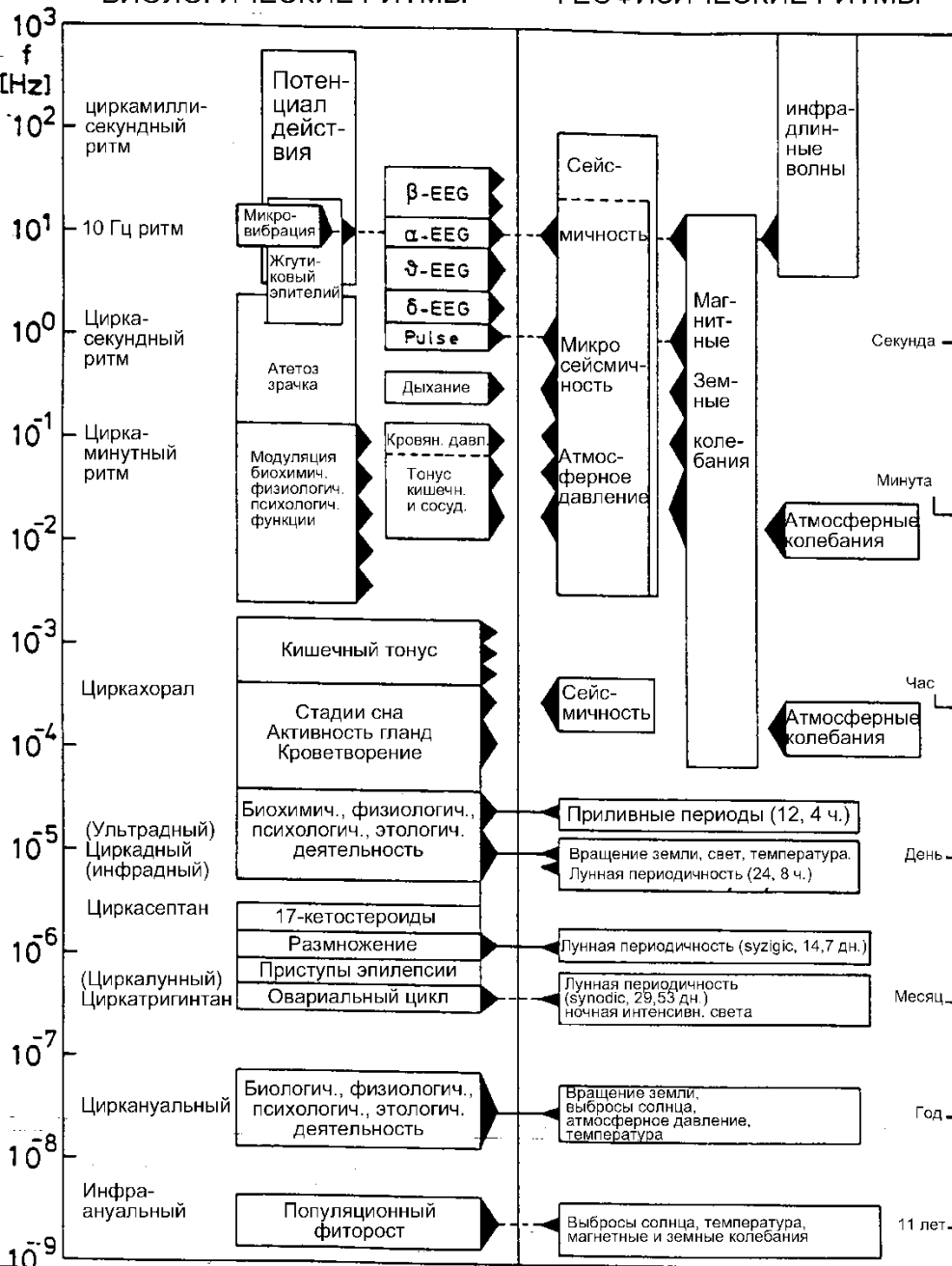
# До популяций и сообществ



Кривые численности зайца и рыси в Канаде (по К. Вилли, В. Детье, 1974)

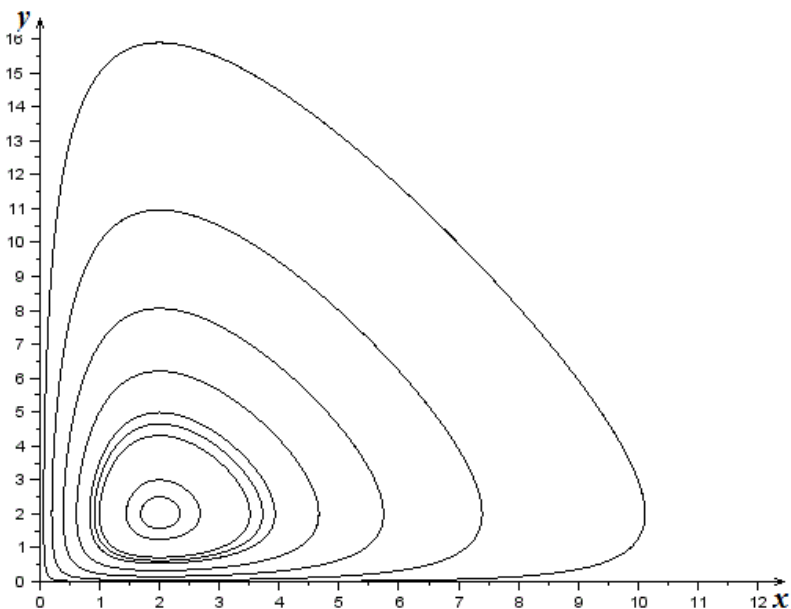
БИОЛОГИЧЕСКИЕ РИТМЫ

ГЕОФИЗИЧЕСКИЕ РИТМЫ



# Биологические и геофизические ритмы

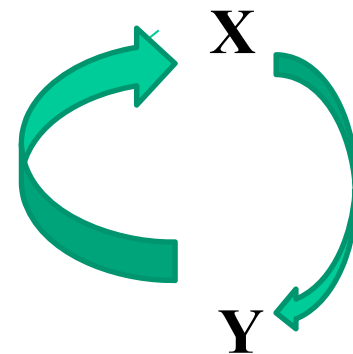
В организме  
человека  
более 300  
суточных  
ритмов



## Модель Вольтерра

При  $x$  – max, скорость **роста**  $y$   $dy/dt$  – max –

При  $y$  – max – скорость **убыли**  $x$   $dx/dy$  – max

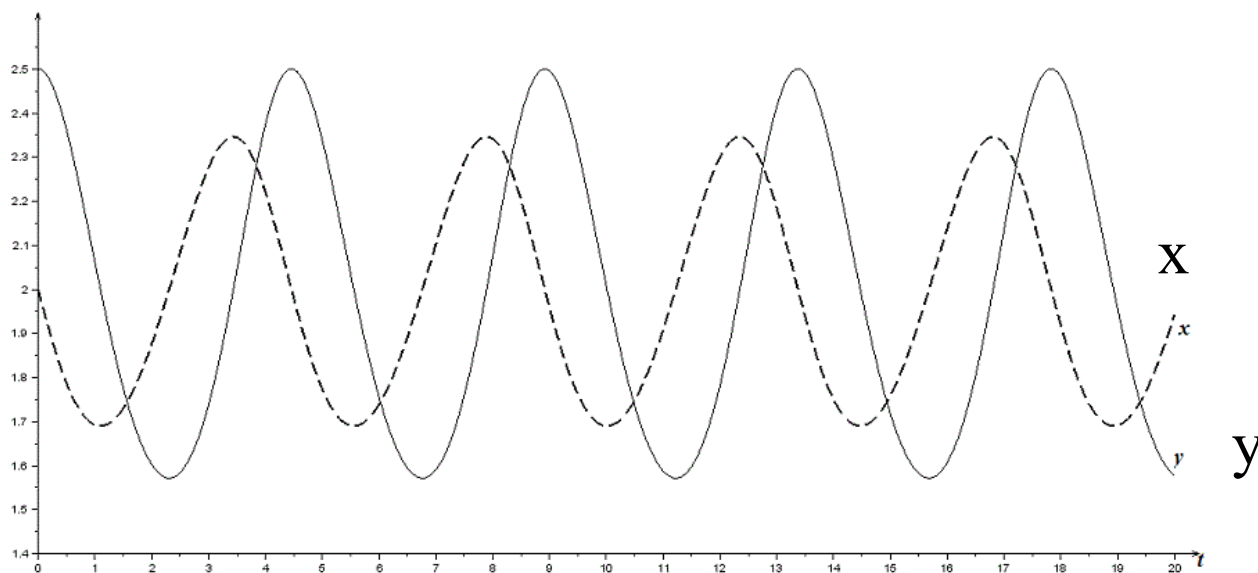


$$\frac{dx}{dt} = ax - bxy$$

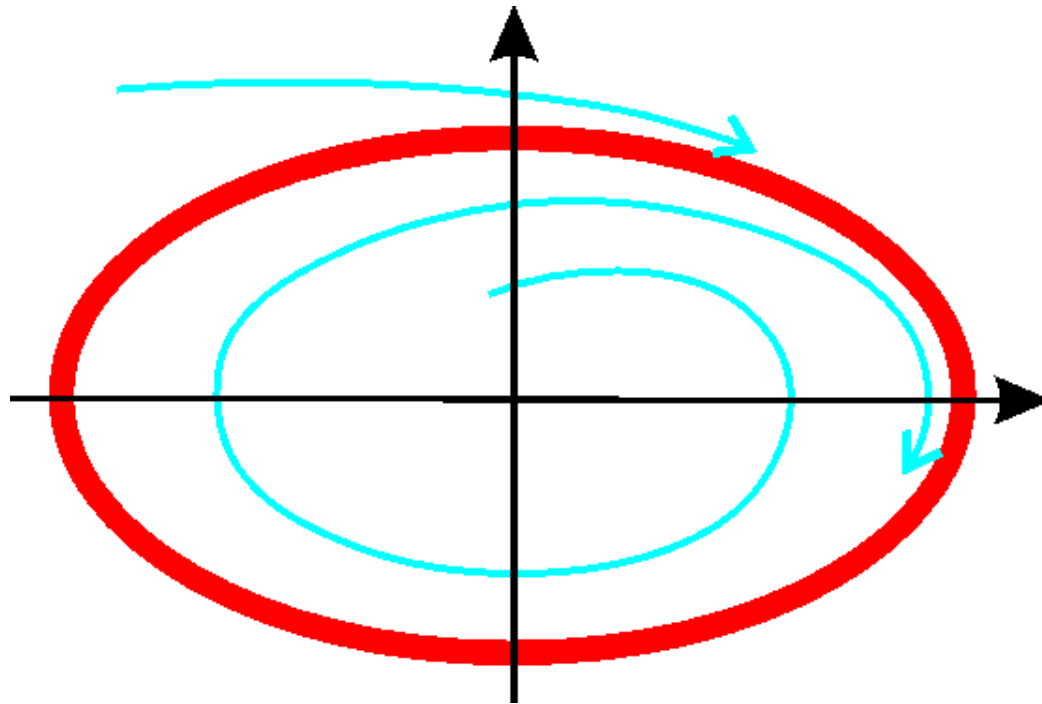
$$\frac{dy}{dt} = cxy - dy$$

$$a = 1; b = 0.5;$$

$$c = 1; d = 2$$



# Пределный цикл



На фазовой плоскости автоколебания изображаются в виде замкнутой изолированной траектории – ПРЕДЕЛЬНОГО ЦИКЛА

## Пример 1

Для системы уравнений

$$\frac{dx}{dt} = y + x[1 - (x^2 + y^2)],$$

$$\frac{dy}{dt} = -x + y[1 - (x^2 + y^2)],$$

Окружность

$$x^2 + y^2 = 1$$

является предельным циклом



# Пример 1

Параметрические уравнения предельного цикла

$$x = \cos(t - t_1), \quad y = \sin(t - t_1),$$

Уравнения всех других фазовых траекторий

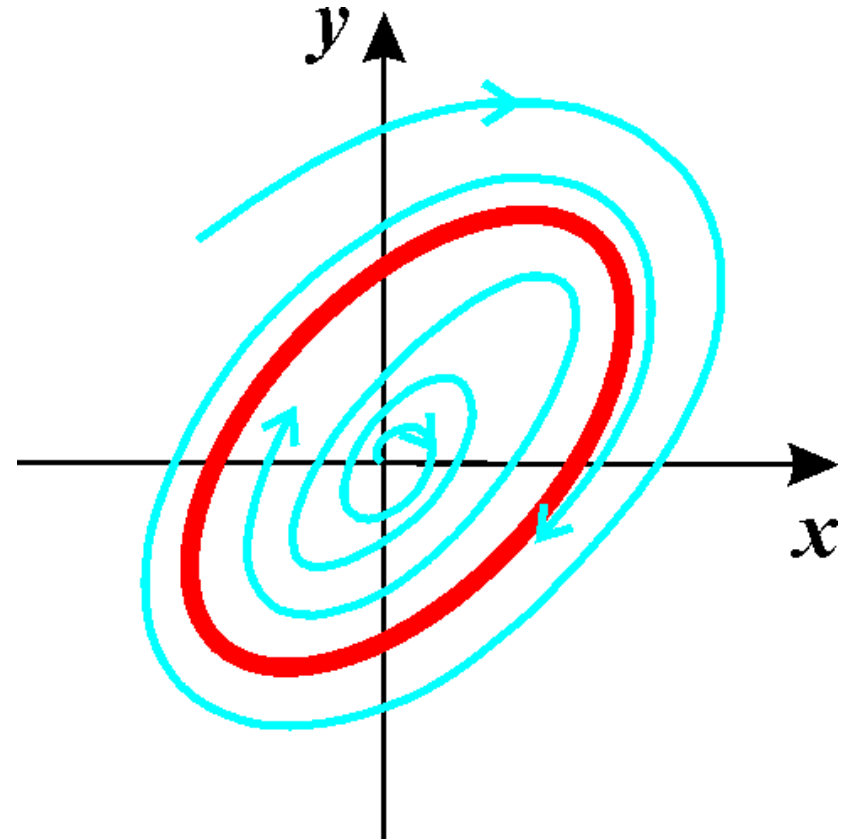
$$x = \frac{\cos(t - t_0)}{\sqrt{1 + C e^{-2(t-t_0)}}}, \quad y = \frac{\sin(t - t_0)}{\sqrt{1 + C e^{-2(t-t_0)}}}$$

При  $C > 0$  фазовые траектории накручиваются на предельный цикл изнутри

При  $-1 < C < 0$  фазовые траектории накручиваются на предельный цикл снаружи

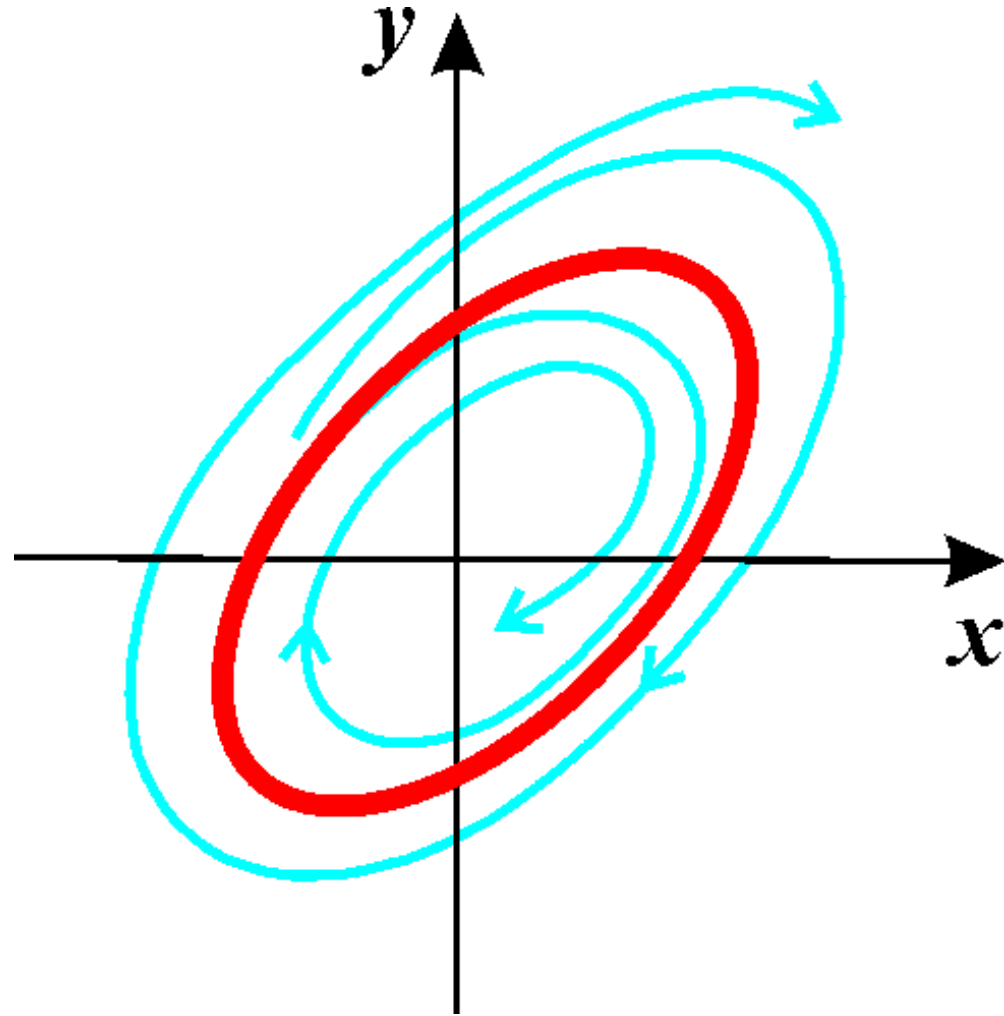
# Устойчивый предельный цикл

Предельный цикл называется устойчивым, если существует такая область на фазовой плоскости, содержащая этот предельный цикл, — окрестность  $\varepsilon$ , что все фазовые траектории, начинающиеся в окрестности  $\varepsilon$ , асимптотически при  $t \rightarrow \infty$  приближаются к предельному циклу.



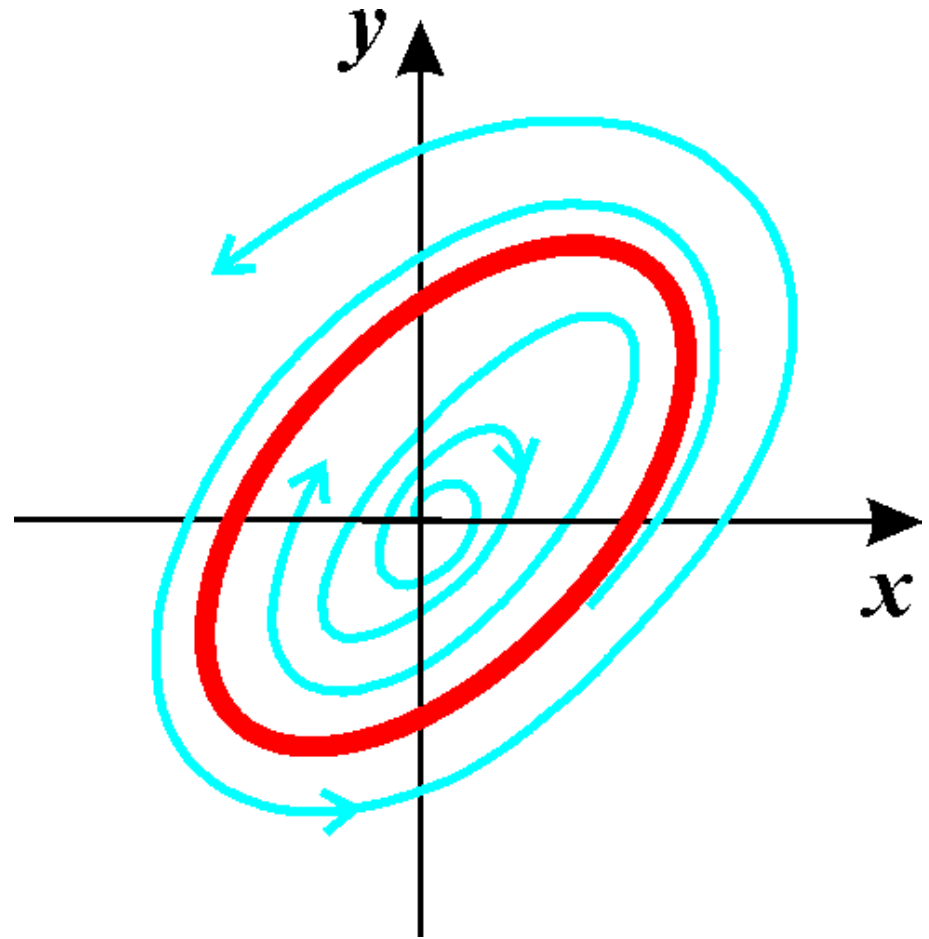
# Неустойчивый предельный цикл

*Если же, наоборот, в любой сколь угодно малой окрестности  $\varepsilon$  предельного цикла существует по крайней мере одна фазовая траектория, не приближающаяся к предельному циклу при  $t \rightarrow \infty$ , то такой предельный цикл называется неустойчивым.*



# Полуустойчивый предельный цикл

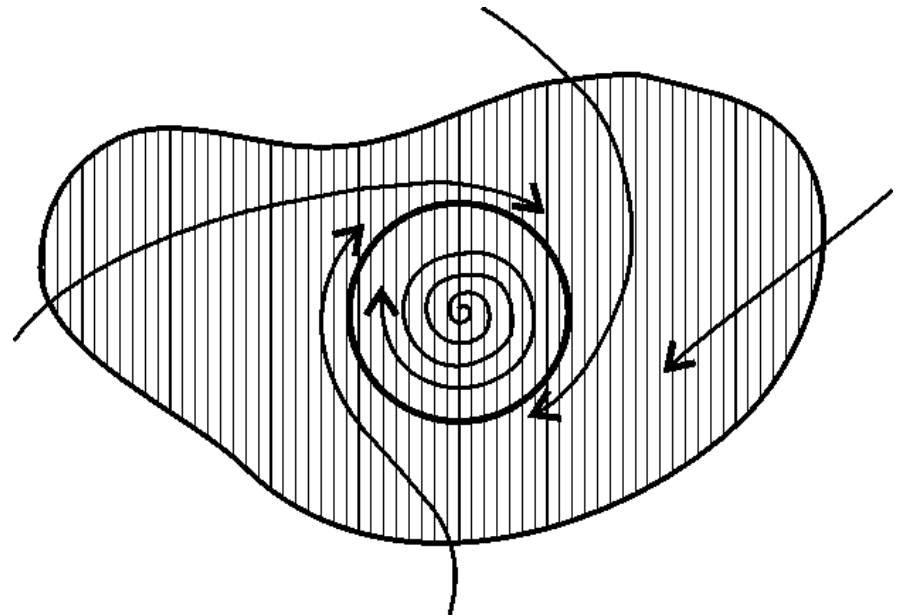
Такие циклы также называют двойными. При некотором значении параметра они расщепляются на два, один из которых устойчив, а другой - неустойчив



## Теорема 1

### Теоремы существования предельного цикла (1)

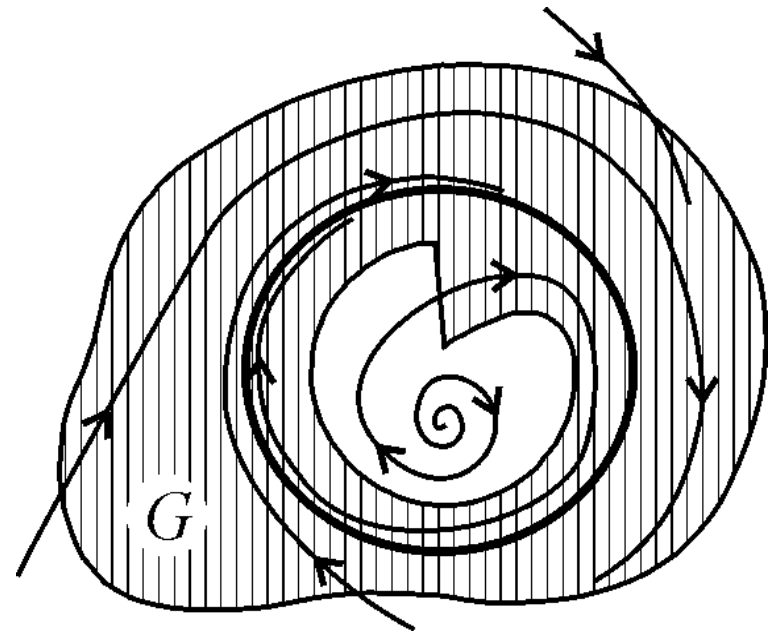
*Если существует на фазовой плоскости некоторая замкнутая область, такая, что все фазовые траектории, пересекающие границу этой области, входят в нее, и внутри этой области находится неустойчивая особая точка, отличная от седла, то в этой области обязательно имеется хотя бы один предельный цикл*



## Теоремы существования предельного цикла (2)

### Теорема 2

*Пусть на фазовой плоскости существует область, из которой фазовые траектории не выходят, и в которой нет положений равновесия (особых точек). Тогда в этой области обязательно существует предельный цикл, причем все остальные траектории обязательно наматываются на него.*



# Критерии отсутствия замкнутых траекторий

- 1. Если в системе не существует особых точек, то в ней не может быть и замкнутых фазовых траекторий.
- 2. Если в системе существует только одна особая точка, отличная от узла, фокуса и центра (например, седло), то такая система не допускает замкнутых фазовых траекторий.
- 3. Если в системе имеются только простые особые точки, причем через все точки типа узел и фокус проходят интегральные кривые, уходящие на бесконечность, то в такой системе нет замкнутых фазовых траекторий.

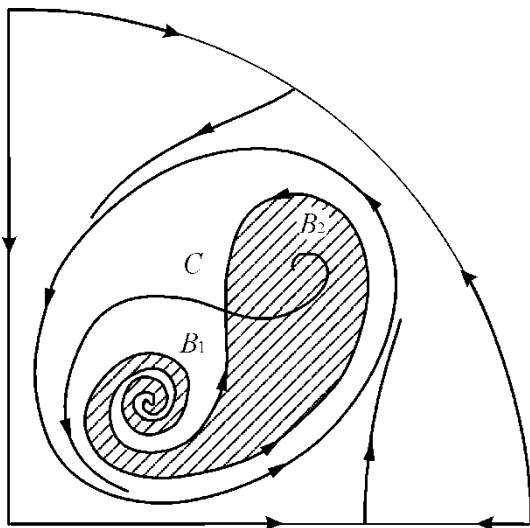
# Устойчивость предельного цикла

Предельный цикл устойчив, если  $h < 0$  и неустойчив, если  $h > 0$ . Если же  $h = 0$ , уравнения первого приближения не решают вопроса об устойчивости периодического движения.

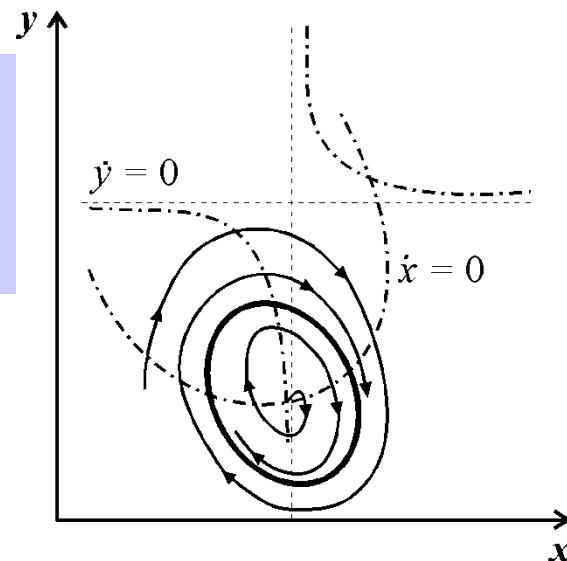
$$h = \frac{1}{T} \int_0^T \{P'_x[\varphi(t), \psi(t)] + Q'_y[\varphi(t), \psi(t)]\} dt,$$

$x = \varphi(t)$ ,  $y = \psi(t)$  — любое периодическое решение, соответствующее рассматриваемому предельному циклу,  $T$  — период решения.



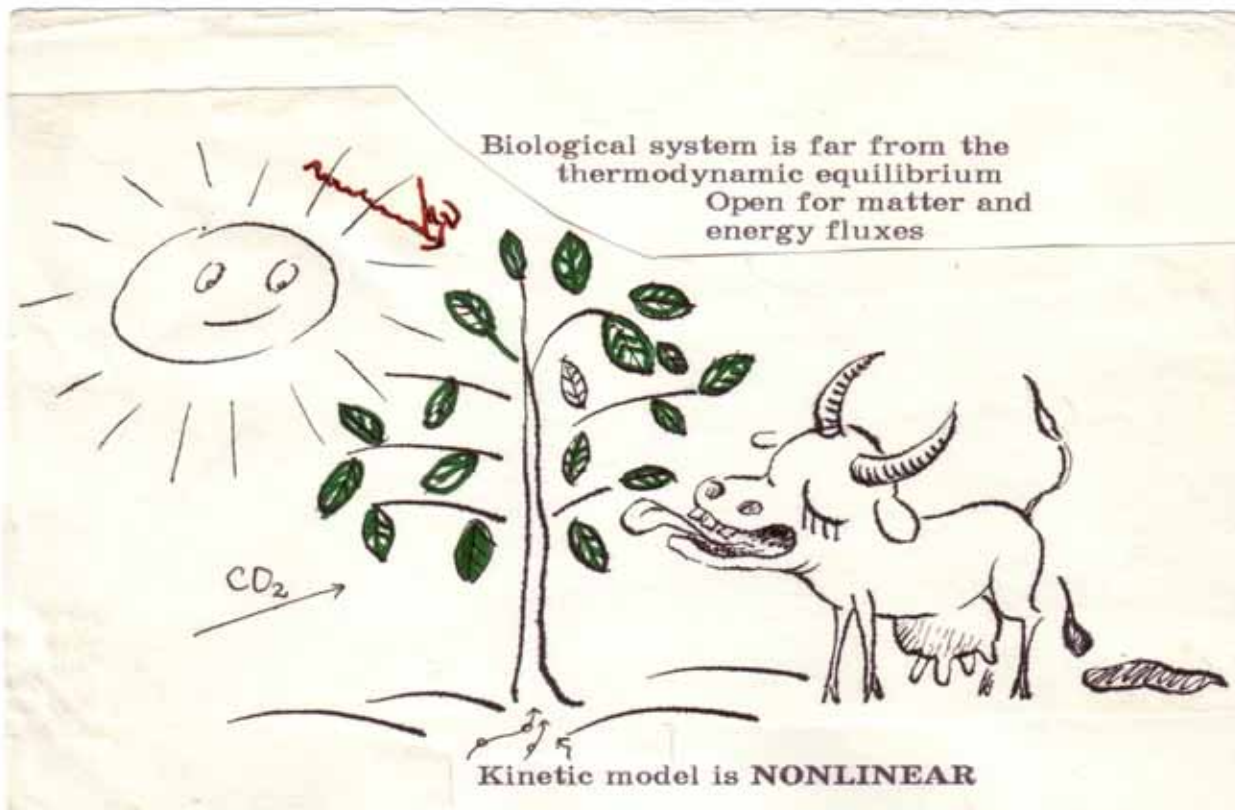


**ВАЖНО**



**Предельные циклы возможны  
лишь в системе, правые части  
которой представлены  
нелинейными функциями.**

# ТОЛЬКО В НЕЛИНЕЙНЫХ СИСТЕМАХ БЫВАЮТ



*Only in **NONLINEAR SYSTEM***

**SELFORGANIZATION IN TIME:**

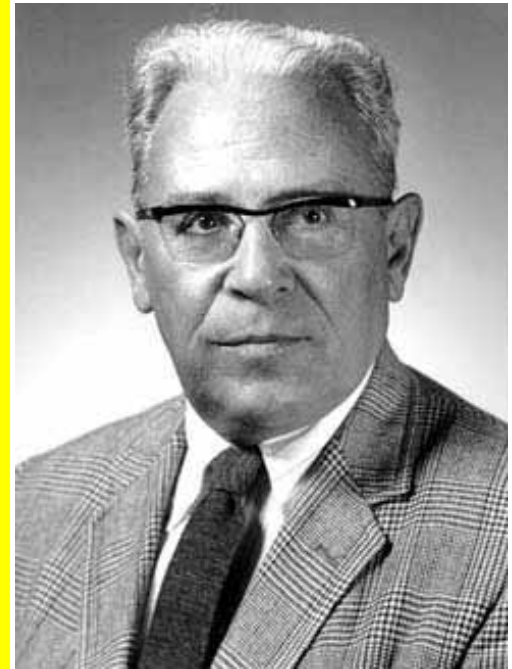
1. selfoscillation
2. multistability
3. quasystochastic regimes in deterministic systems

**SELFORGANIZATION IN SPACE**

1. autowaves
2. dissipative structures  
(nonequilibrium steady distributions)
3. stochastic in space regimes



# 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  $\varphi$  - полярные  
координаты

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

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

# Стационарные решения

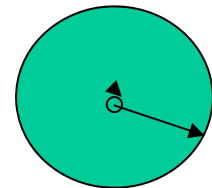
$$r(c - r^2) = 0.$$

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

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

Имеет реальный смысл

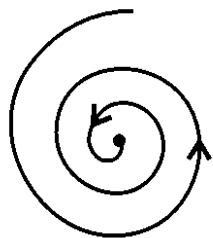
$$\bar{r}_2 = \sqrt{c}$$



Окружность радиуса  $c$

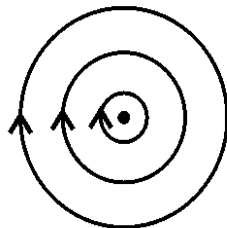
# Суперкритическая бифуркация Андронова-Хопфа (мягкое возбуждение)

Устойчивый фокус



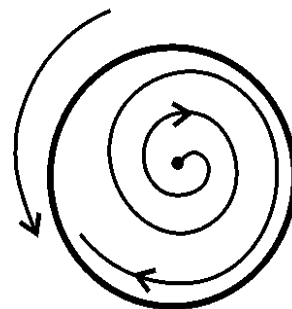
$c < 0$

Центр



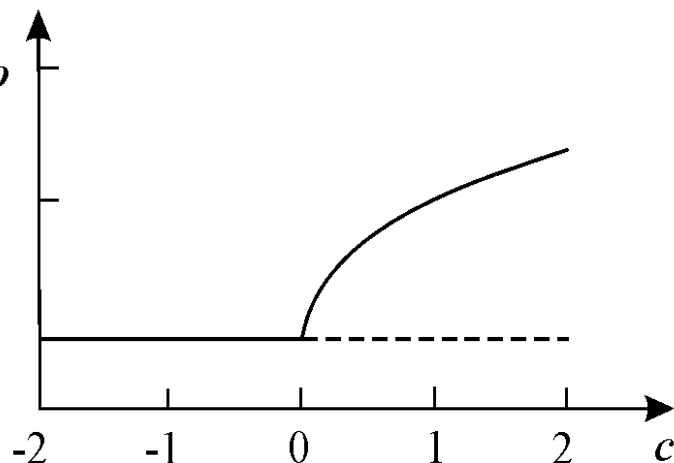
$c = 0$

Неустойчивый фокус +  
устойчивый предельный цикл



$c > 0$

радиус  
предельного  
цикла



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

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

# Бифуркационная диаграмма линейной системы

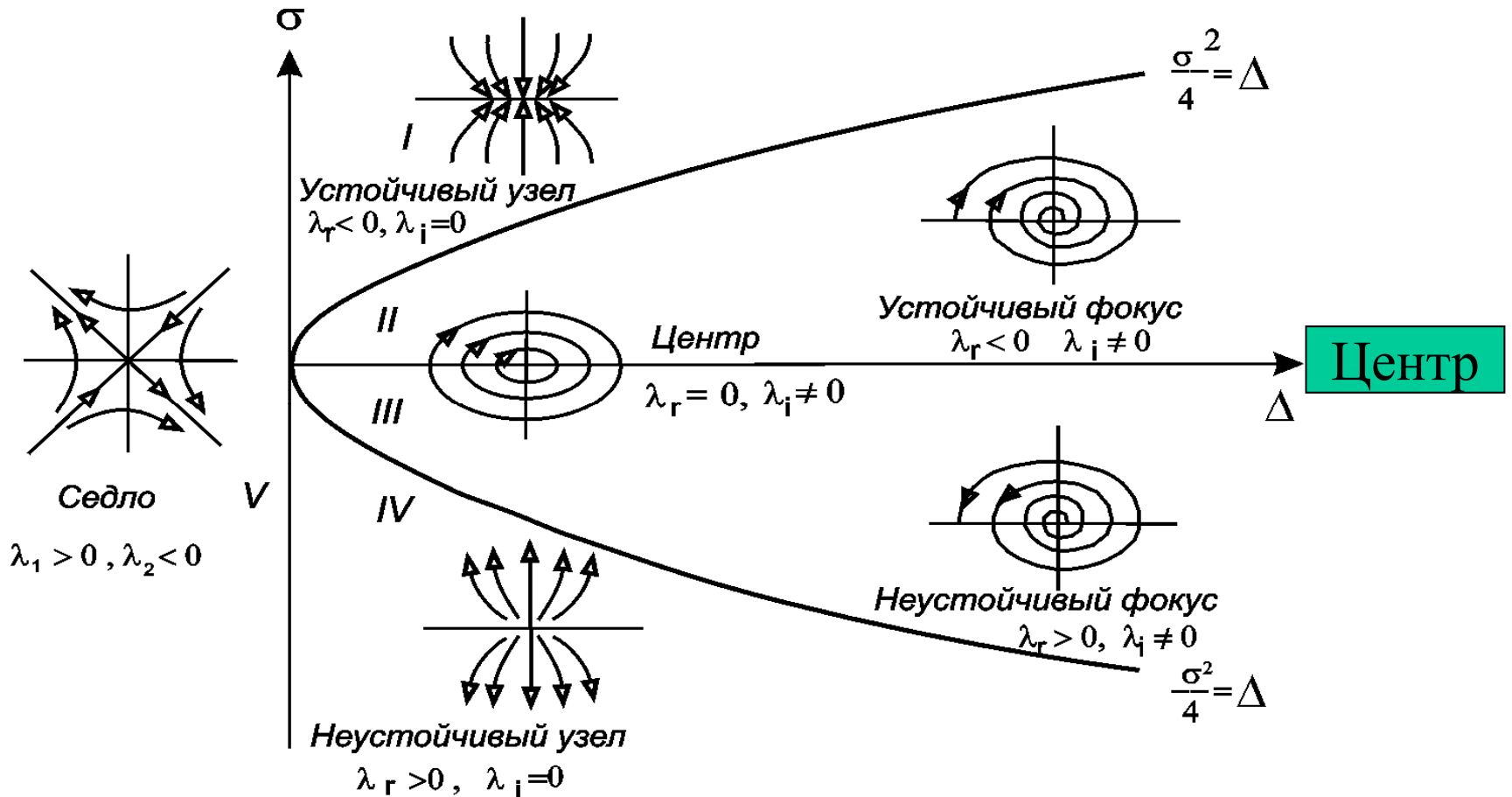
$$\sigma = -(a+d); \Delta = \begin{vmatrix} a & b \\ c & d \end{vmatrix}$$

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

$$\frac{dr}{dt} = r\left(\frac{c}{4} + r^2 - r^4\right), \quad r = 0,$$
$$\frac{d\varphi}{dt} = 2\pi. \quad r^2 = \frac{1}{2}\left[1 \pm (1+c)^{1/2}\right].$$

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

При  $c > 0$  неустойчивый предельный цикл пропадает

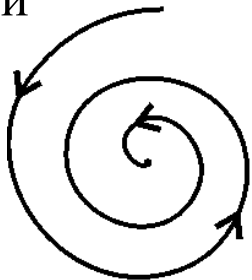


Субкритическая  
 бифуркация  
 Андронова –  
 Хопфа

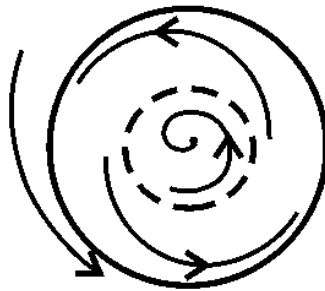
Устойчивый фокус,  
 неустойчивый  
 предельный цикл,  
 устойчивый  
 предельный цикл

Неустойчивый фокус,  
 устойчивый  
 предельный цикл

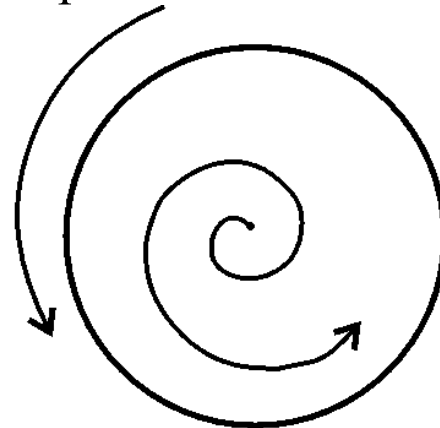
Устойчивый  
 фокус



$c < -1$   
*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  $c > 0$ .



# Брюсселятор

И. Пригожин, Р. Лефевр (1965)



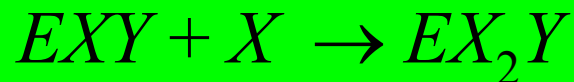
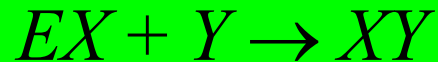
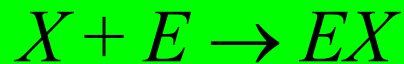
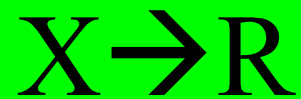
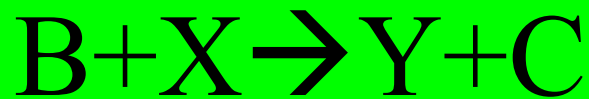
1917-2003

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.

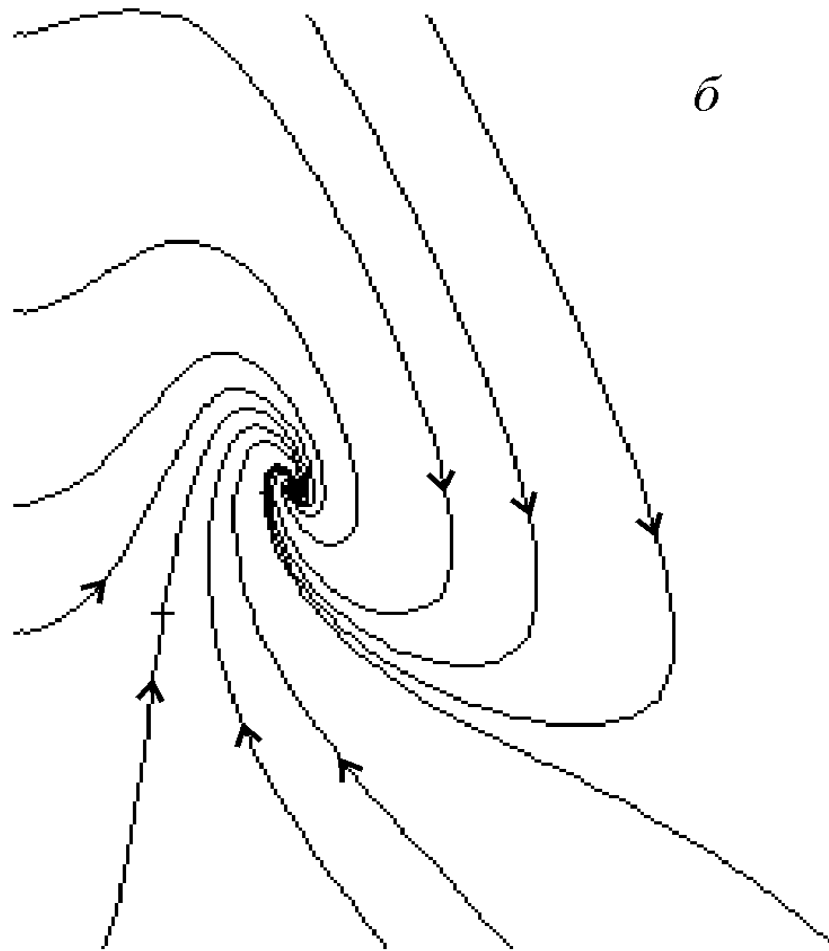
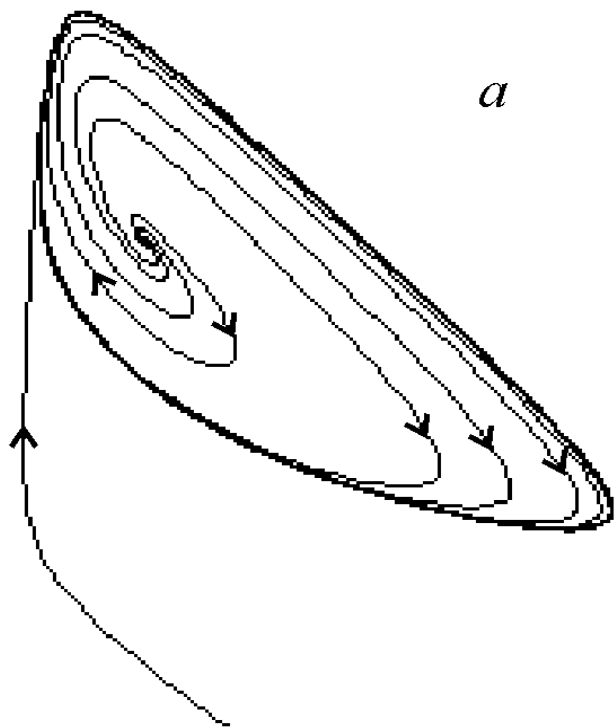
$$\frac{dx}{dt} = A + X^2 Y - (B + 1) X$$



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

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

# Брюсселятор

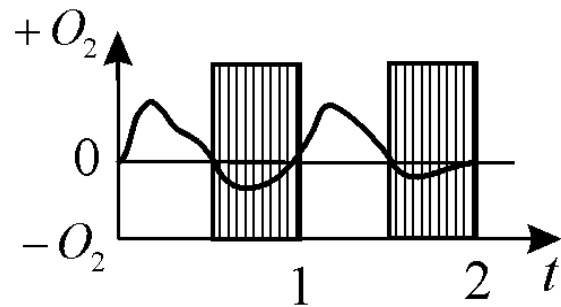


Фазовый портрет системы брюсселятор при  $B > 1 + A^2$  (a) и  $B < 1 + A^2$  (б).

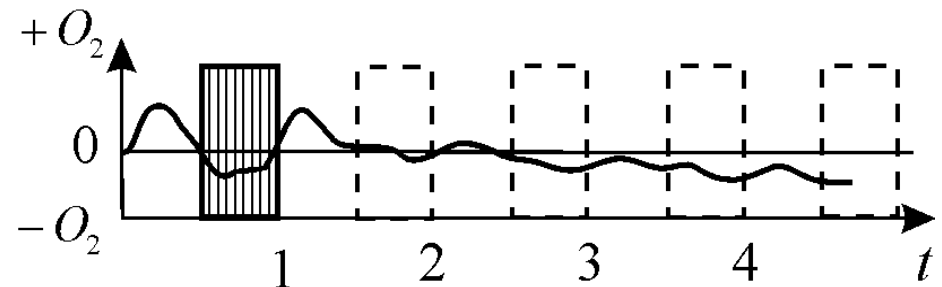
# Модель темновых процессов фотосинтеза

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

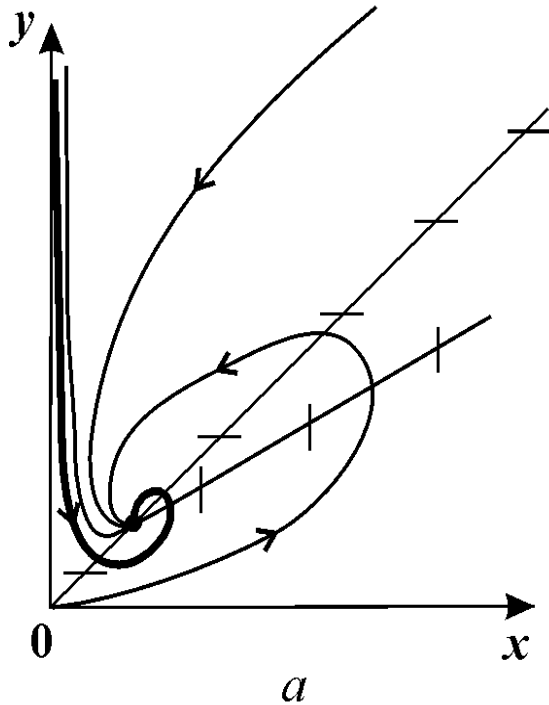
Легкие сахара  $c_3$

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

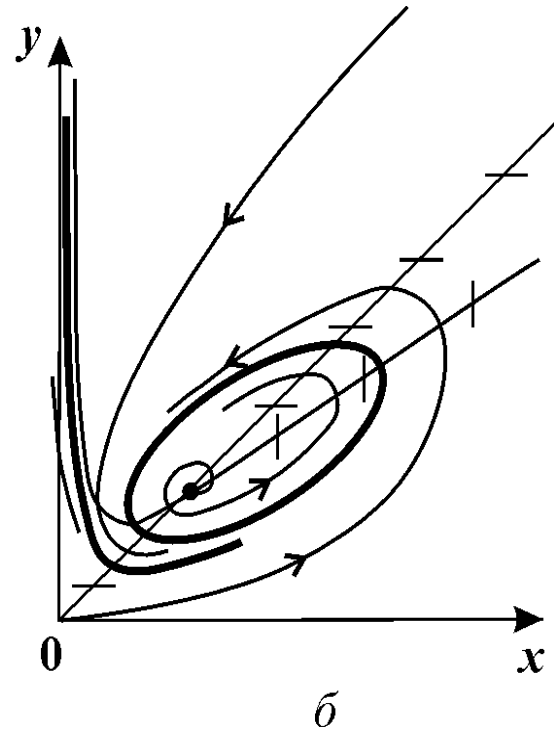
Тяжелые сахара  $c_6$

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

# Фазовые портреты для колебаний в цикле Кальвина



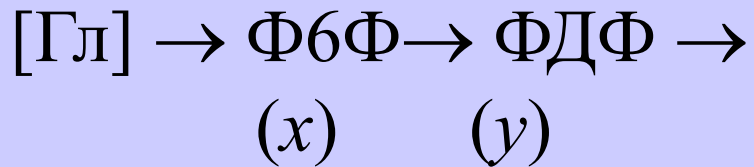
$$\varepsilon < \frac{7}{8}(1 - \gamma)$$



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

# 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

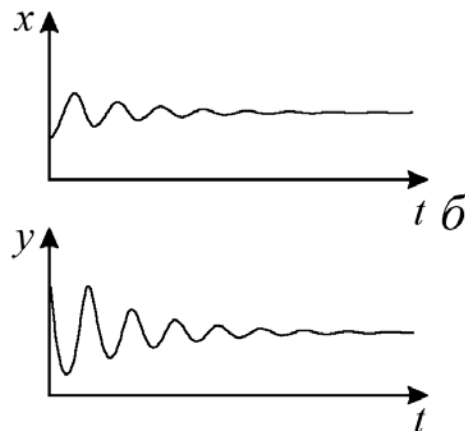
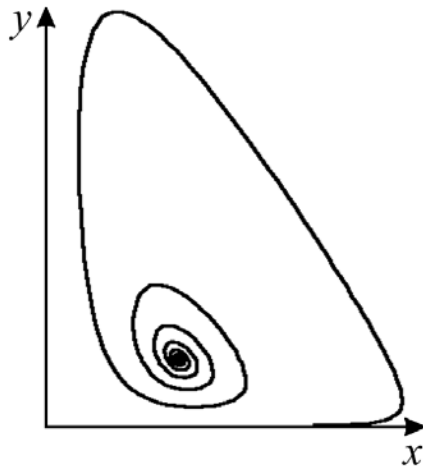
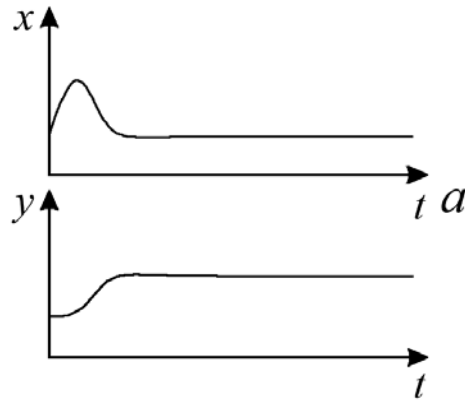
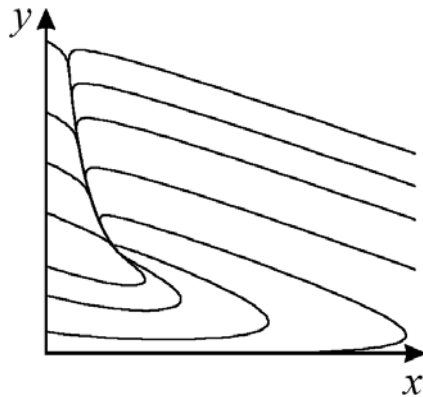
$$\frac{dy}{dt} = \alpha y \left( x - \frac{1+r}{1+ry} \right),$$

ФДФ

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

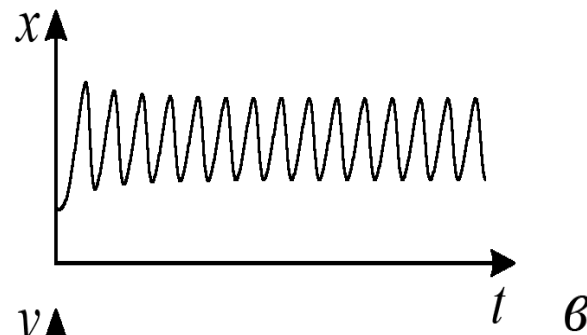
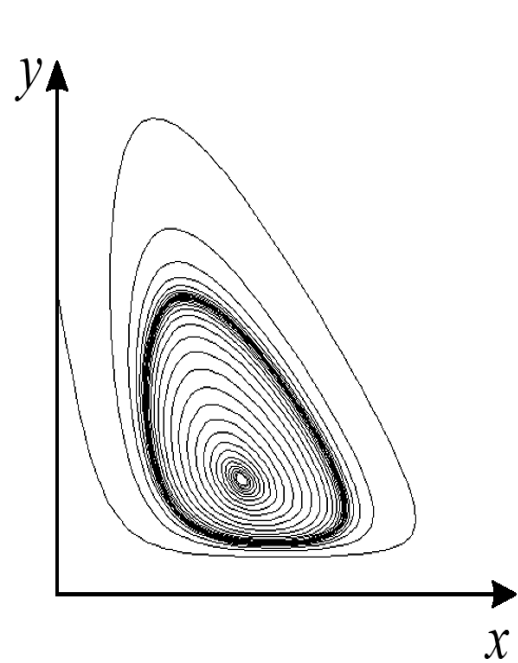
# Фазовые портреты и кинетика

## Устойчивые узел и фокус

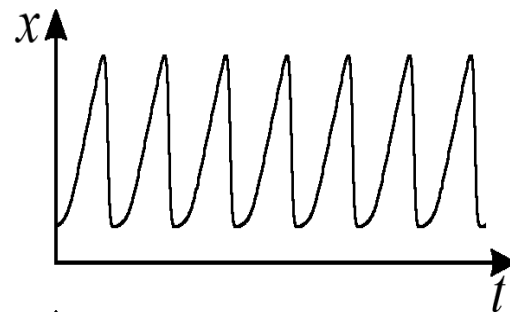
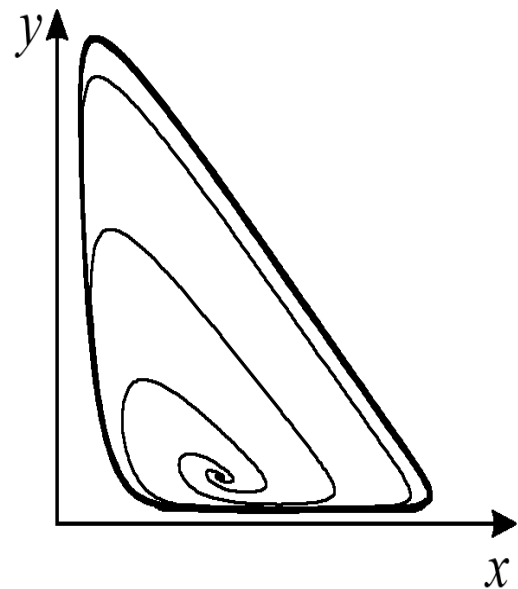
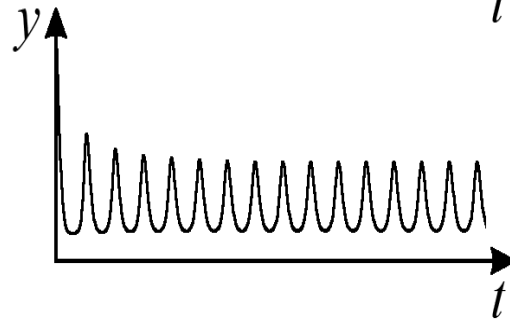


Модель гликолиза (8.10).  
Кинетика изменений  
концентраций  
фруктозо-6-фосфата ( $x$ ) и  
фруктозодифосфата ( $y$ )  
(справа) и фазовый портрет  
системы (слева) при разных  
значениях параметров  
системы,  $a$  –  
бесколебательный процесс  
(узел на фазовой плоскости),  
 $\alpha = 0.25$ ;  $r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

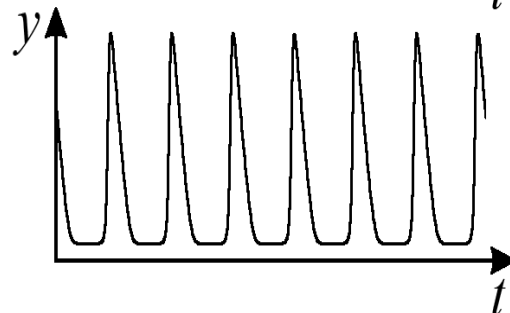
# Предельные циклы в гликолизе



$v$



$z$



$v$  – 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

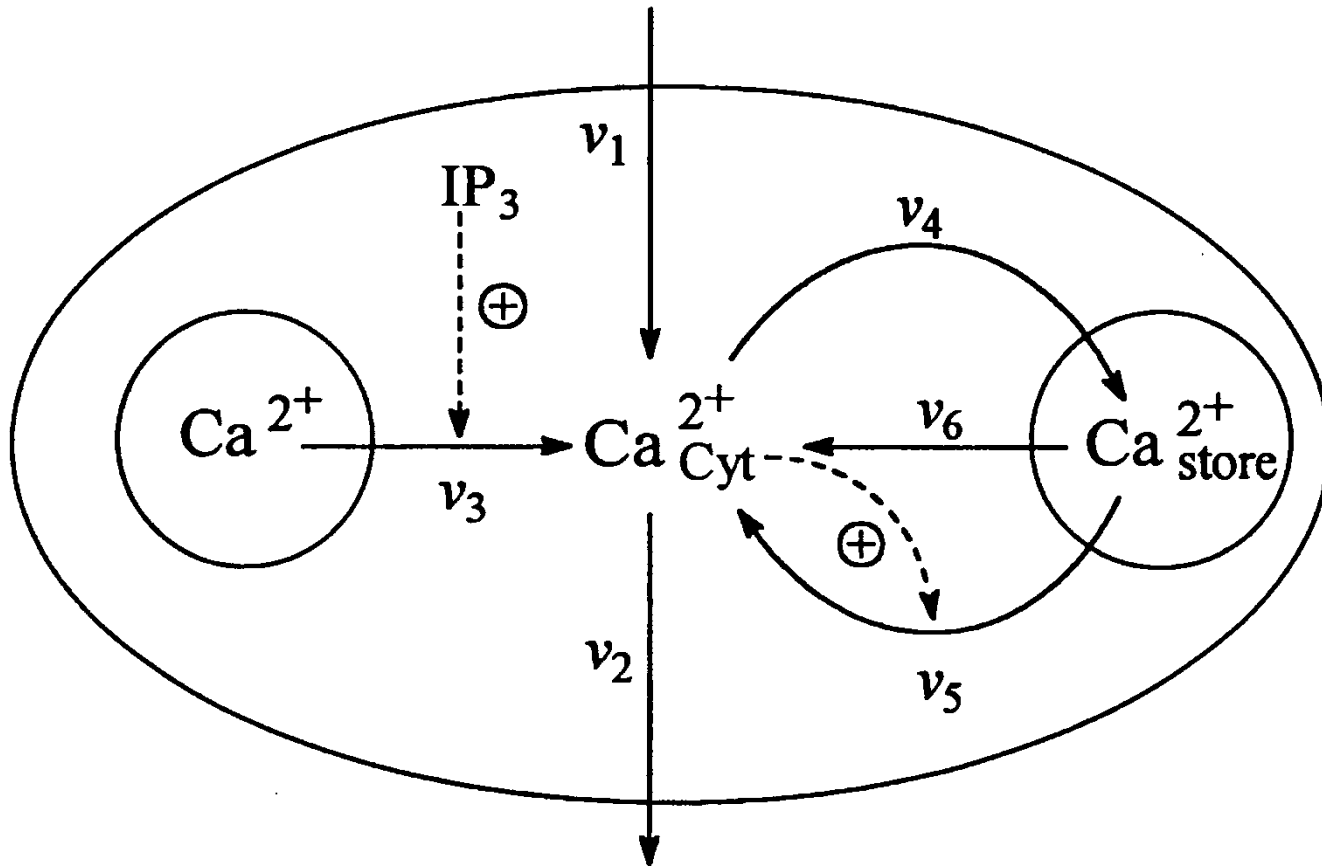
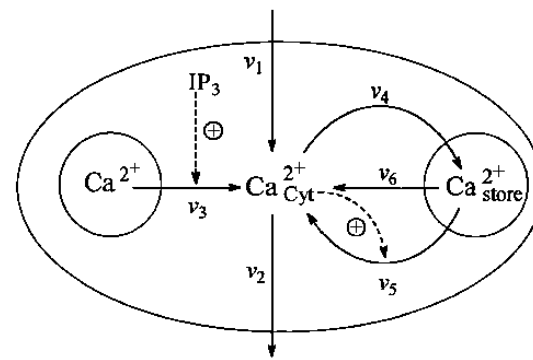


Схема процессов, приводящих к внутриклеточным колебаниям кальция (Dupont, Goldbeter, 1983).  
 $\text{IP}_3$  - рецептор, стимулирующий колебания



# 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

Выражения для скоростей:

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

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

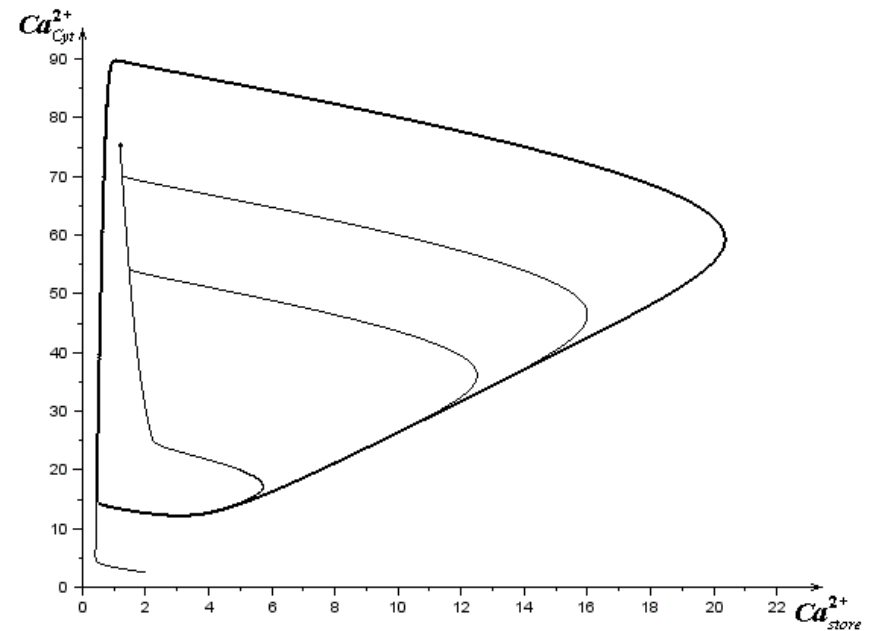
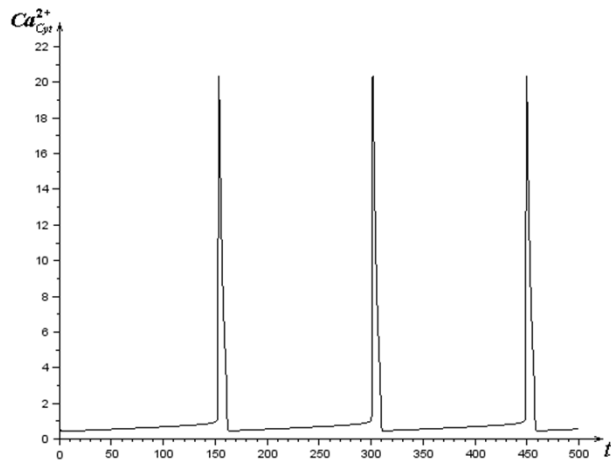
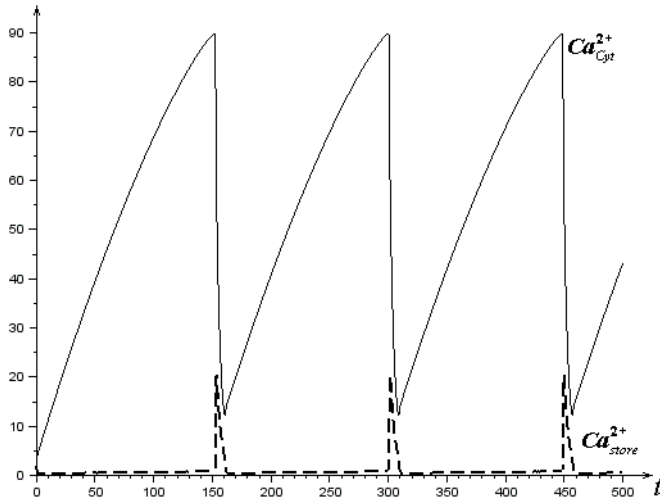
$$\frac{dS_2}{dt} = v_4 - v_5 - v_6$$

$$v_5 = \frac{k_5 S_2 S_1^{nH}}{K_{0..5}^{nH} + S_1^{nH}}; v_6 = k_6 S_2$$

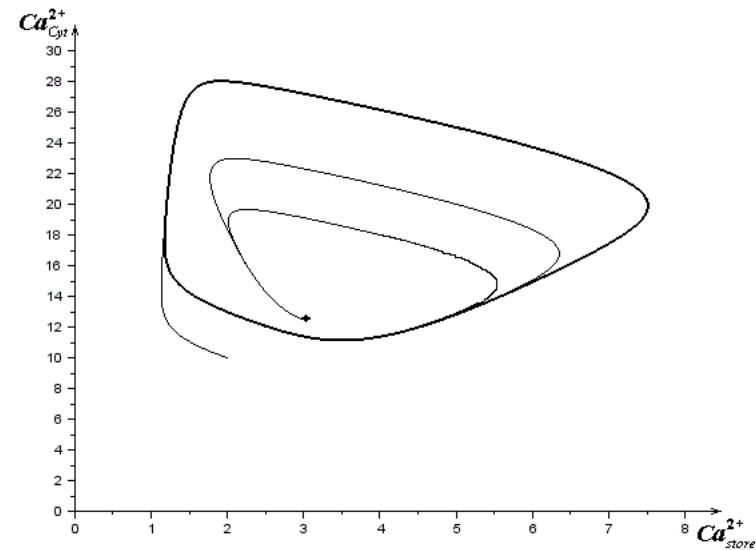
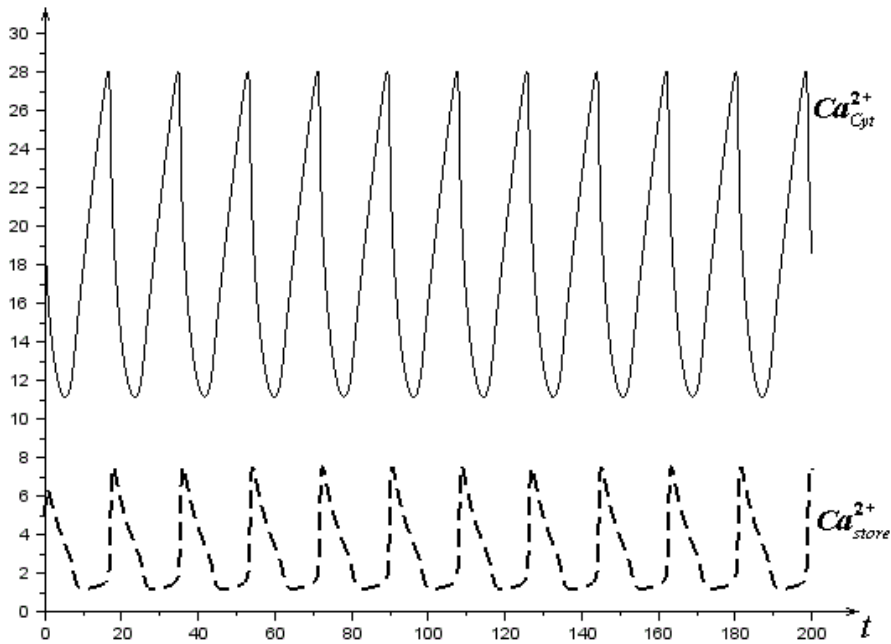
Kinetics the oscillations of  $\text{Ca}^{2+}$  in cytosol and in the store according to the model. Values of

parameters: ;  $k_2 = 1; k_4 = 2; k_5 = 1; k_6 = 0.01; nH = 4; K_{0.5} = 3.1$

Приток Са  $v_0 = 1.2$



При большей скорости притока колебания приближаются к гармоническим



$$v_0 = 3$$

# Вопросы

- Приведите примеры колебательных процессов в живых системах
- Какие колебательные процессы присутствуют в системе, которую Вы изучаете (хотели бы изучать). Какие у них характерные период и амплитуда?