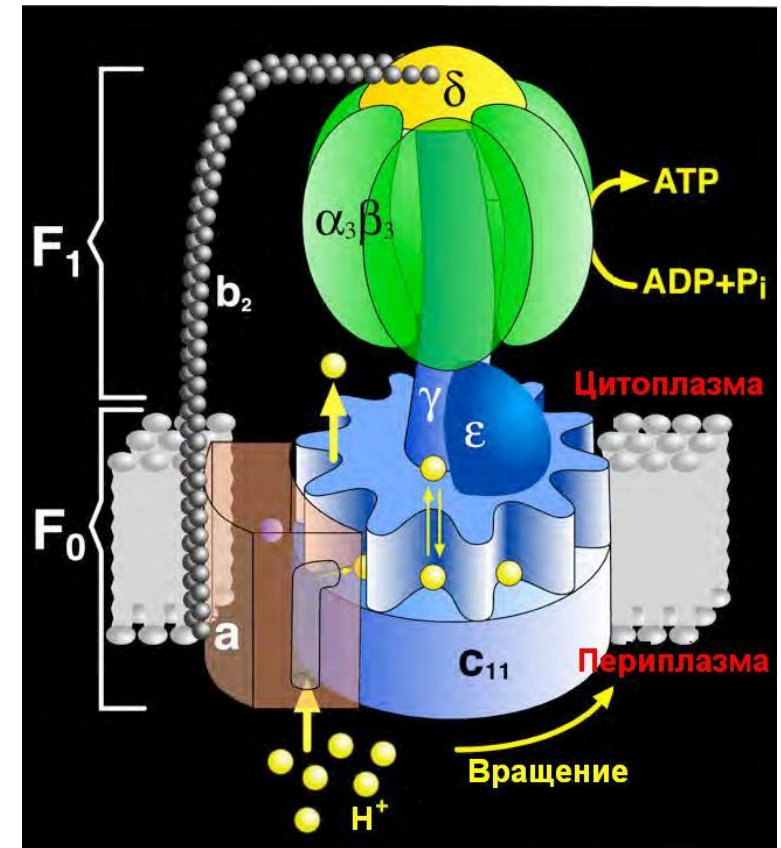
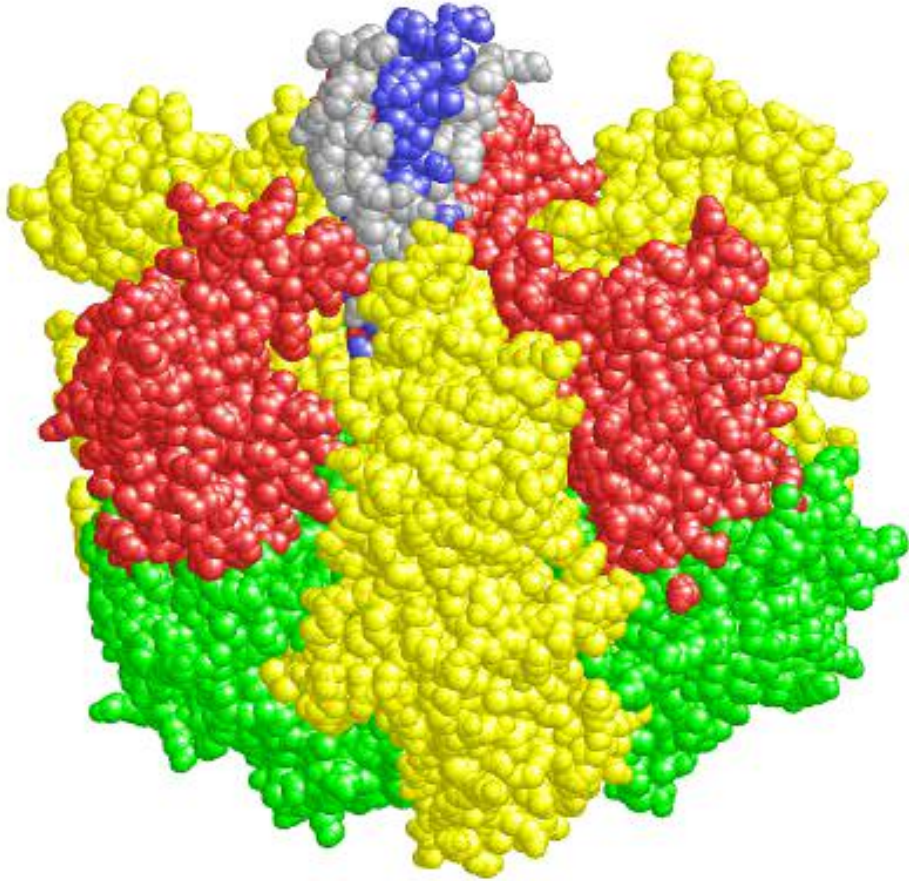


Колебательные процессы в биологии

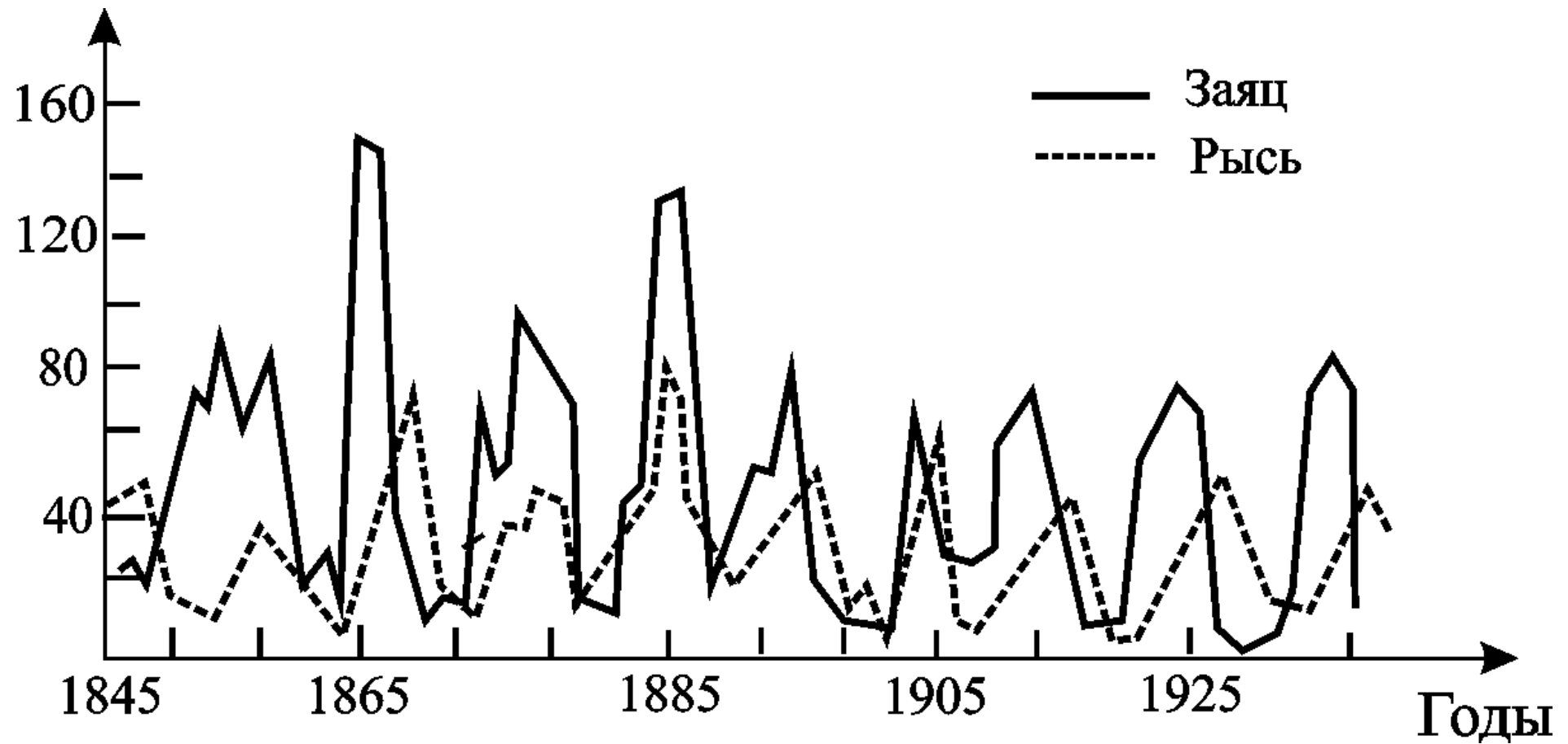
**Колебательные процессы
присутствуют на всех
уровнях организации
живой материи**

Работа АТФ-азы

молекулярный уровень

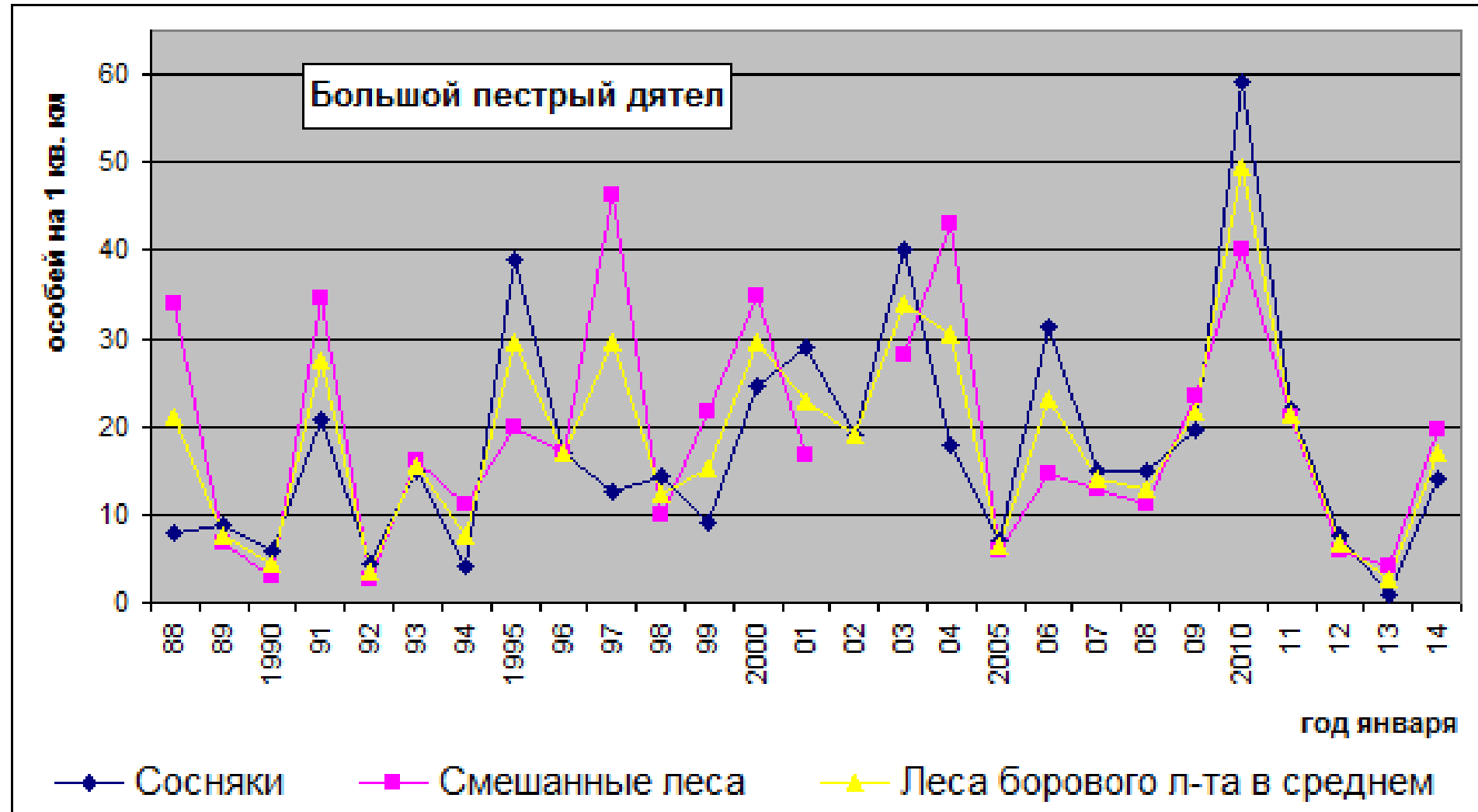


Колебания в популяциях и сообществах

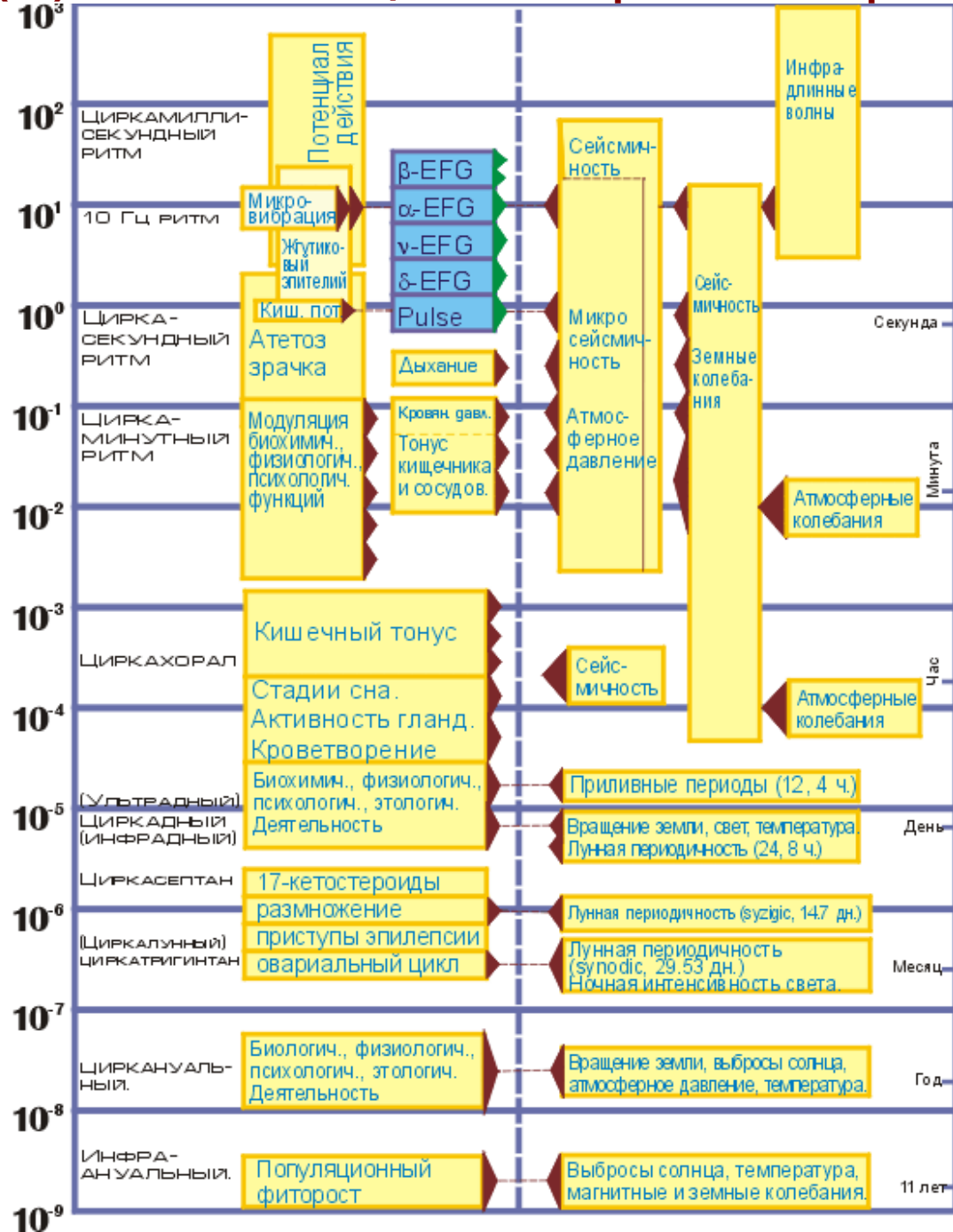


Кривые численности зайца и рыси в Канаде (по К. Вилли, В. Детье, 1974)

Колебания в популяции Большого пестрого дятла



f(Hz) биологические ритмы геофизические ритмы



Биологические и геофизические ритмы

В организме человека более 300 суточных ритмов

Период колебаний

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = P(x, y) \\ \frac{dy}{dt} = Q(x, y) \end{cases}$$

Если T ($T > 0$) — наименьшее число, для которого при всяком t выполняется $x(t+T)=x(t)$, $y(t+T)=y(t)$, то изменение переменных $x = x(t)$, $y = y(t)$ называется периодическим изменением с периодом T .

Как возникают колебания?

**Какими свойствами должна обладать
система, чтобы в ней могли возникнуть
колебания?**

Обратная связь (feedback)

Обратная связь — это процесс, приводящий к тому, что результат функционирования какой-либо системы влияет на параметры, от которых зависит функционирование этой системы.

Другими словами, на вход системы подаётся сигнал, **пропорциональной** её выходному сигналу (или, в общем случае, являющийся **функцией** этого сигнала)

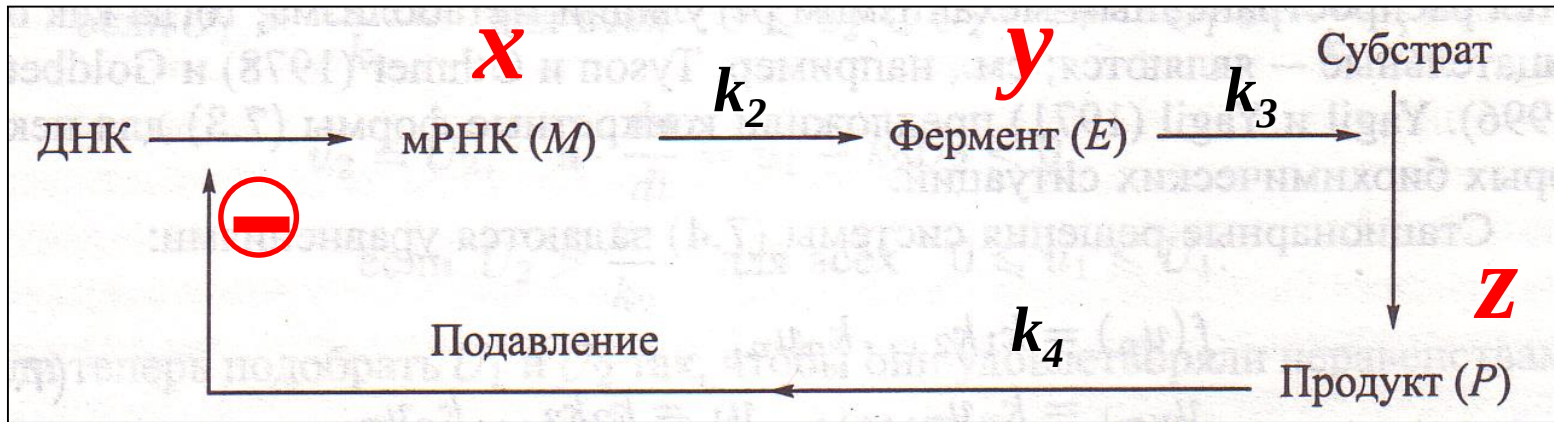
Отрицательная обратная связь изменяет входной сигнал таким образом, чтобы противодействовать изменению выходного сигнала.

Это делает систему более **устойчивой** к случайному изменению параметров.

Положительная обратная связь усиливает изменение выходного сигнала. Системы с сильной положительной обратной связью проявляют тенденцию к **неустойчивости**, в них могут возникать **незатухающие колебания**

Схема Гудвина

система с отрицательной обратной связью

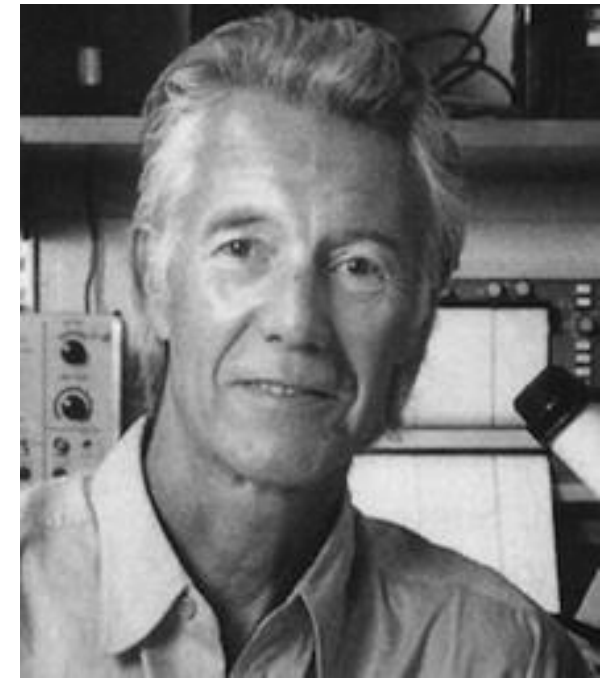


$$\frac{dx}{dt} = \frac{k_1}{k_1 + z^n} - k_2 x$$

$$\frac{dy}{dt} = k_2 x - k_3 y$$

$$\frac{dz}{dt} = k_3 y - k_4 z$$

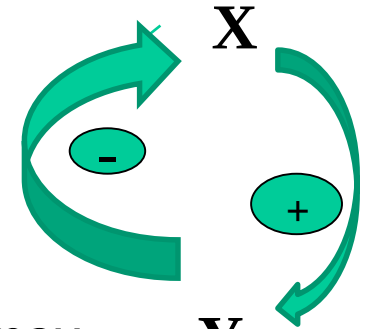
При $n > 8$ – колебания



Brian Carey Goodwin
(1931 – 2009)
Канадский биолог и
математик

Биологические системы – сочетание положительных и отрицательных обратных связей

Модель Вольтерра

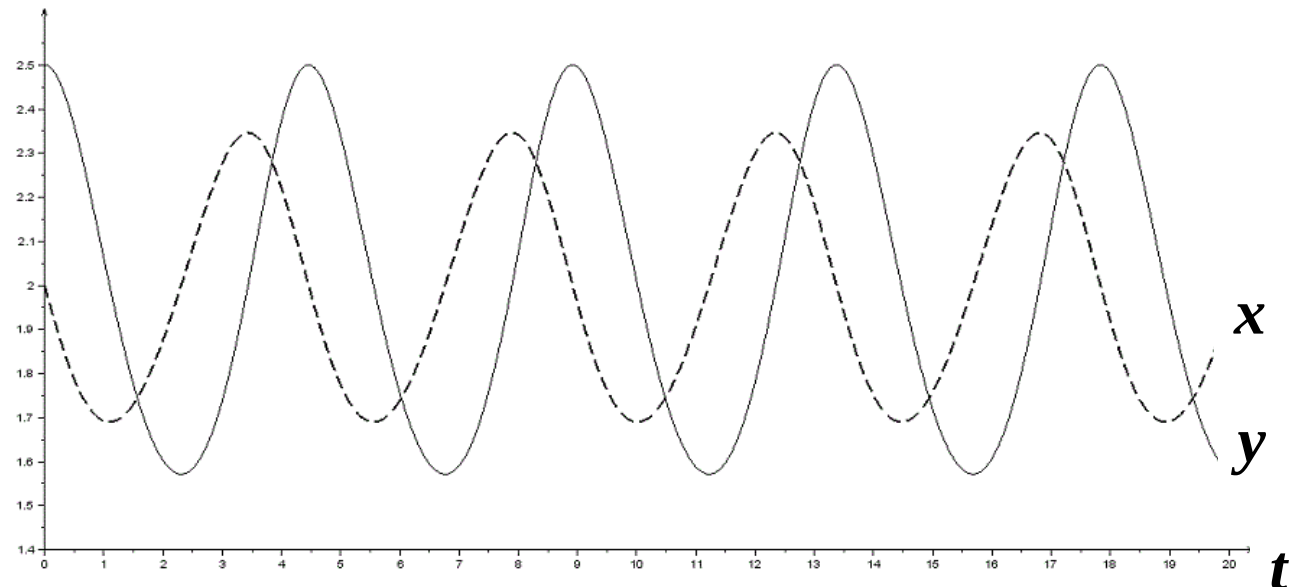


При $x - \max$
скорость **роста** y $dy/dt - \max$

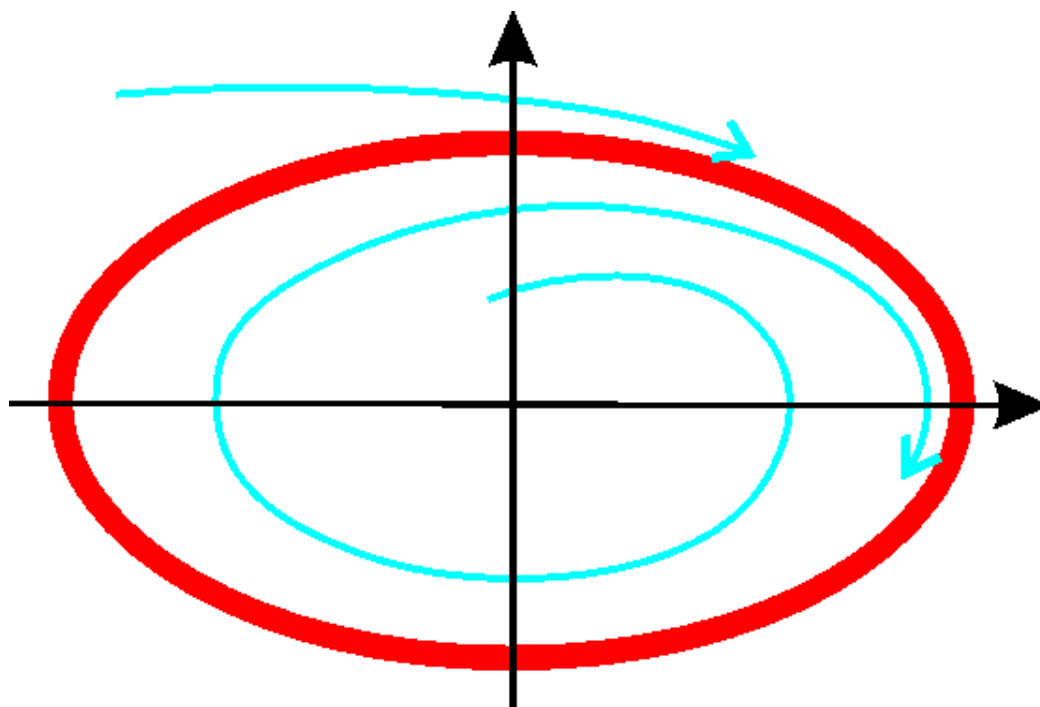
При $y - \max$
скорость **убыли** x $dx/dy - \max$

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

$$a = 1 \quad b = 0.5 \quad c = 1 \quad d = 2$$



Предельный цикл



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

Пример 1

Для системы уравнений

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= y + x[1 - (x^2 + y^2)] \\ \frac{dy}{dt} &= -x + y[1 - (x^2 + y^2)]\end{aligned}$$

Окружность $x^2 + y^2 = 1$

является решением системы (предельным циклом)

Параметрические уравнения предельного цикла

$$x = \cos(t - t_0) \quad y = \sin(t - t_0)$$

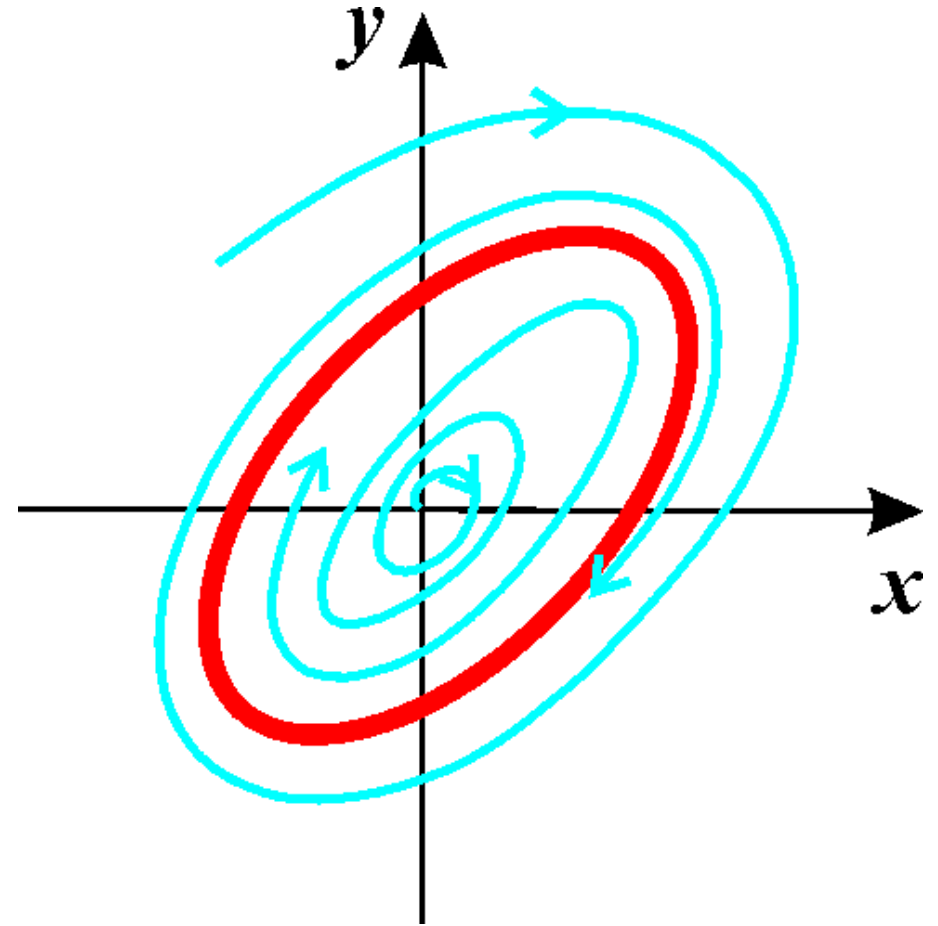
$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= y + x[1 - (x^2 + y^2)] \\ \frac{dy}{dt} &= -x + y[1 - (x^2 + y^2)]\end{aligned}$$

Уравнения всех других фазовых траекторий

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

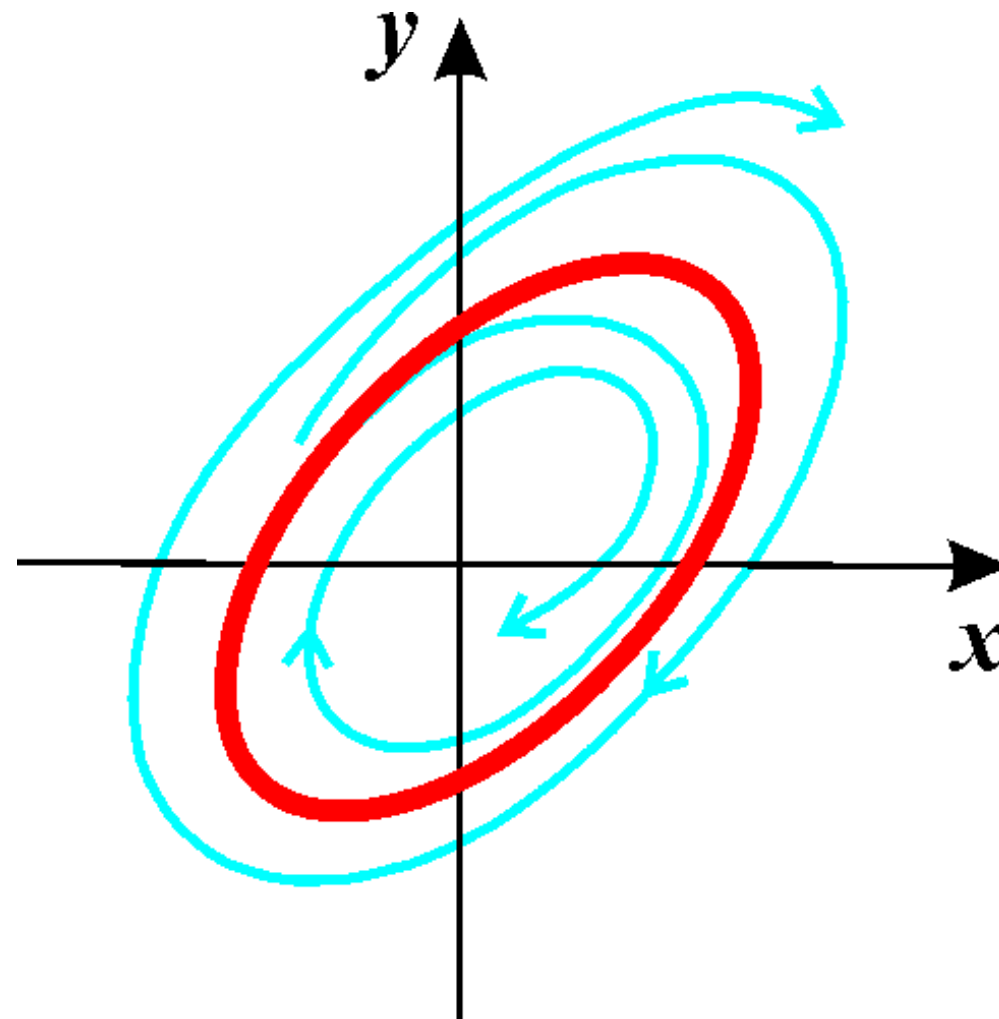
Устойчивый предельный цикл

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



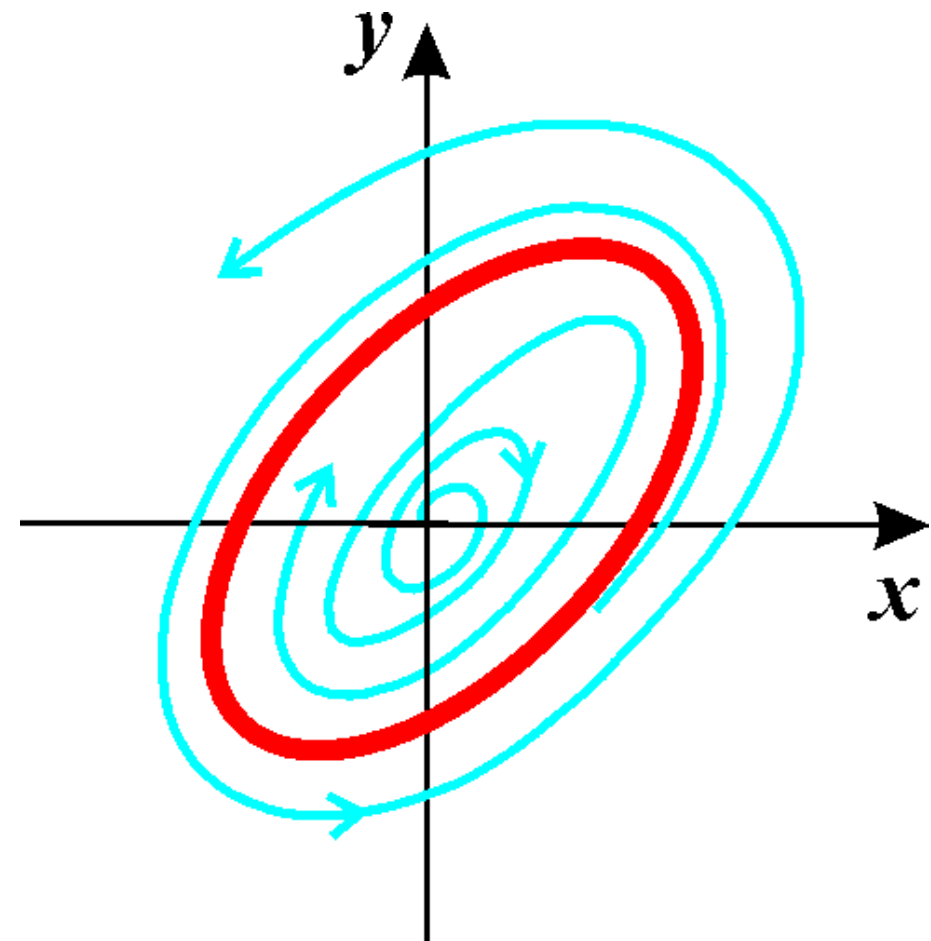
Неустойчивый предельный цикл

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



Полустойчивый предельный цикл

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



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.

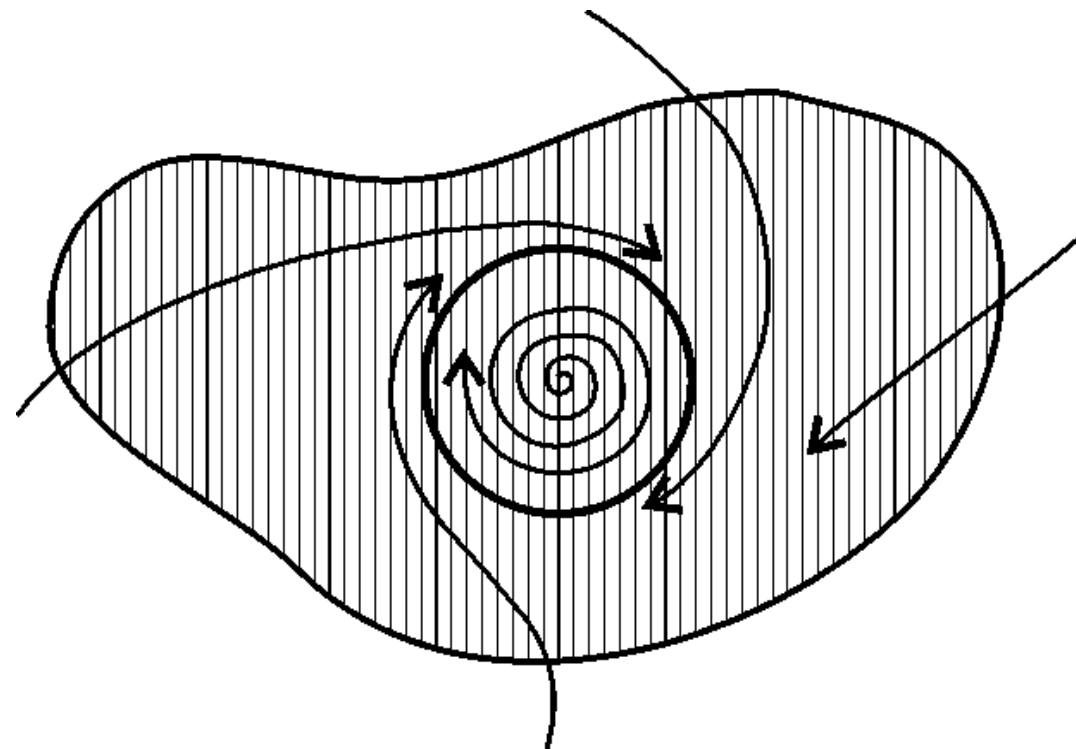
$$h = \frac{1}{T} \int_0^T \{P'_x[\varphi(t), \psi(t)] + Q'_y[\varphi(t), \psi(t)]\} dt$$

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

Теоремы существования предельного цикла (1)

Теорема 1

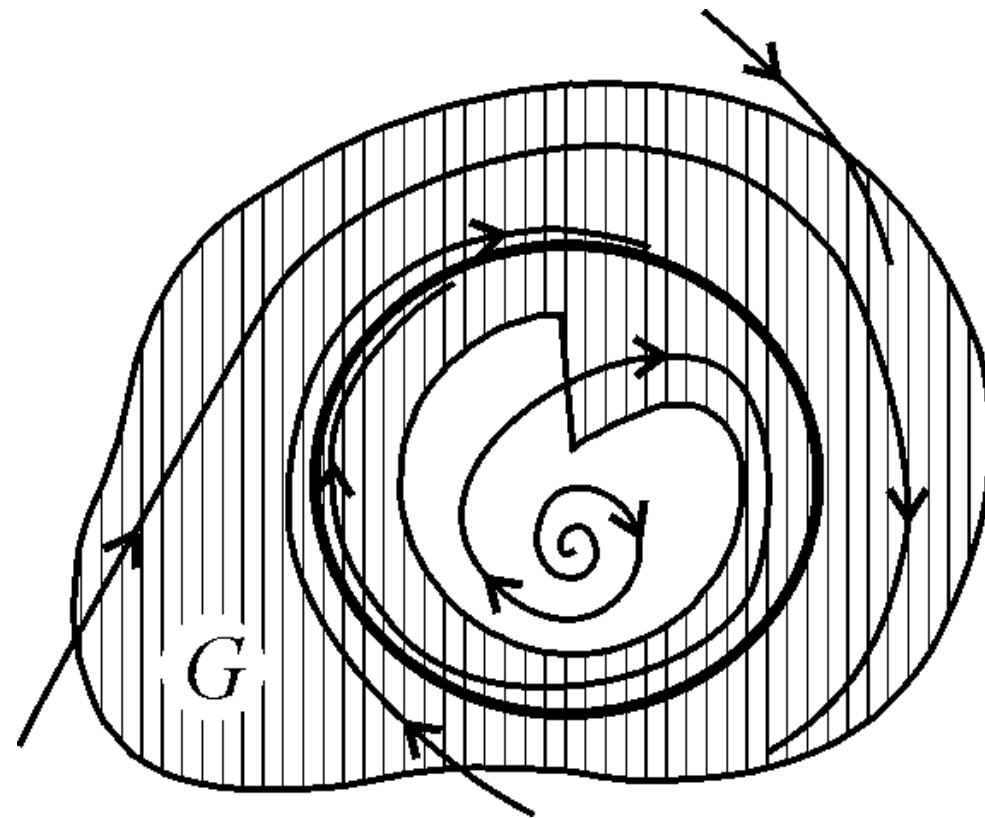
Если на фазовой плоскости существует некоторая замкнутая область, такая, что все фазовые траектории, пересекающие границу этой области, входят в нее, и внутри этой области находится неустойчивая особая точка, отличная от седла, то в этой области обязательно имеется хотя бы один предельный цикл



Теоремы существования предельного цикла (2)

Теорема 2

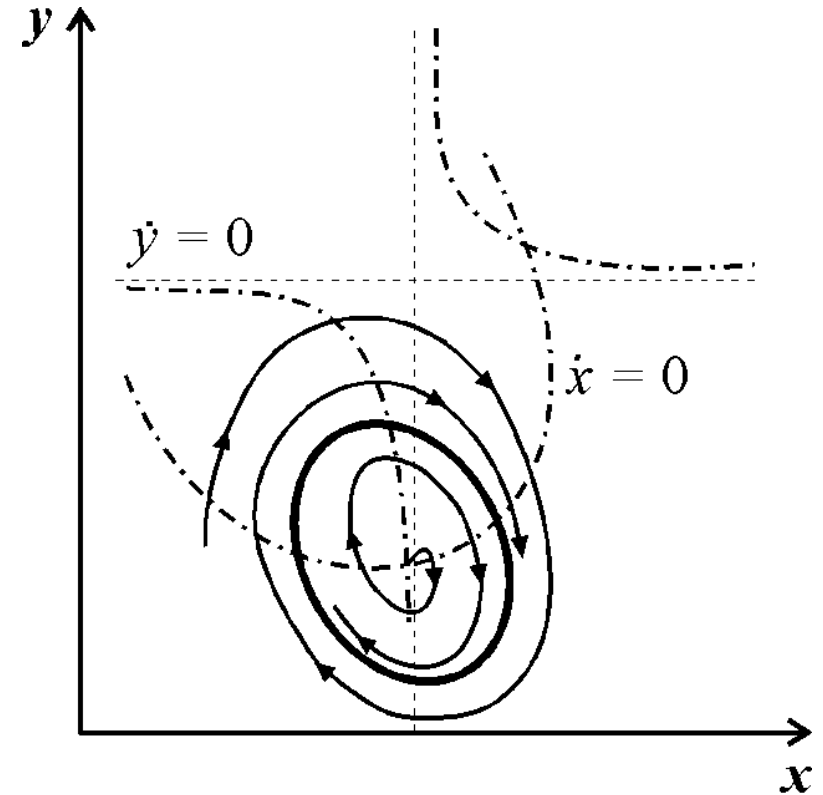
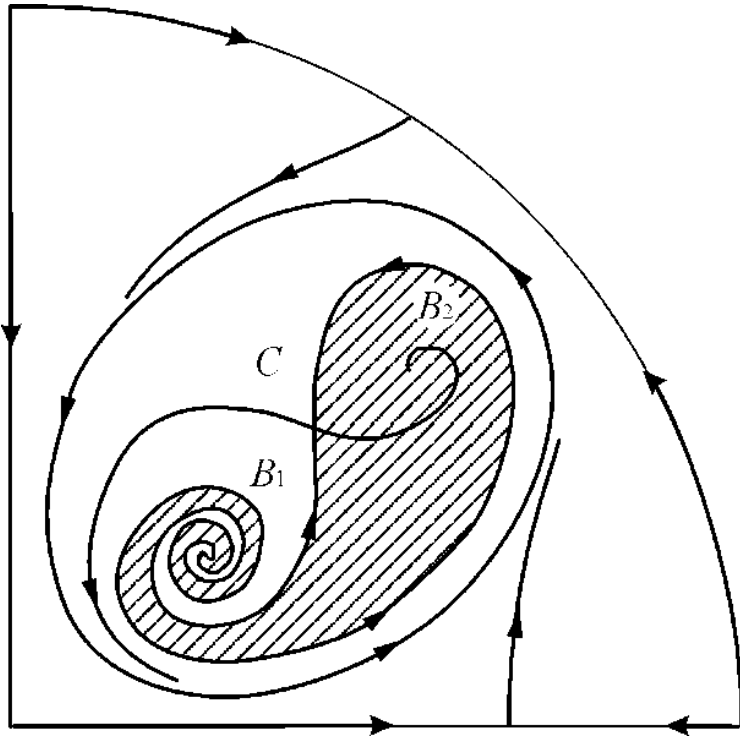
Пусть на фазовой плоскости существует область, из которой фазовые траектории не выходят, и в которой нет положений равновесия (особых точек). Тогда в этой области обязательно существует предельный цикл, причем все остальные траектории обязательно наматываются на него.



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.

ВАЖНО



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

Рождение предельного цикла Бифуркация Андронова-Хопфа



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



**Эберхарт Фредерик
Фердинанд Хопф (1902-1983)**

Бифуркация впервые была исследована А.А. Андроновым (1937) для случая 2-х переменных 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

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

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

r и φ - полярные координаты

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

Стационарные решения

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

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

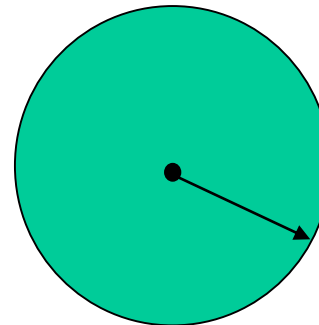
$$\bar{r}_2 = \sqrt{c}$$

$$\bar{r}_{2,3} = \pm\sqrt{c}$$

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

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

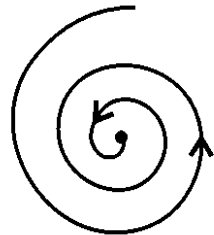
Имеет реальный смысл



Окружность радиуса $\sqrt{c}$

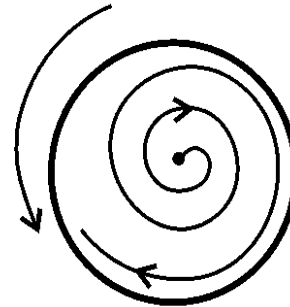
Суперкритическая бифуркация Андронова-Хопфа (мягкое возбуждение)

Устойчивый фокус

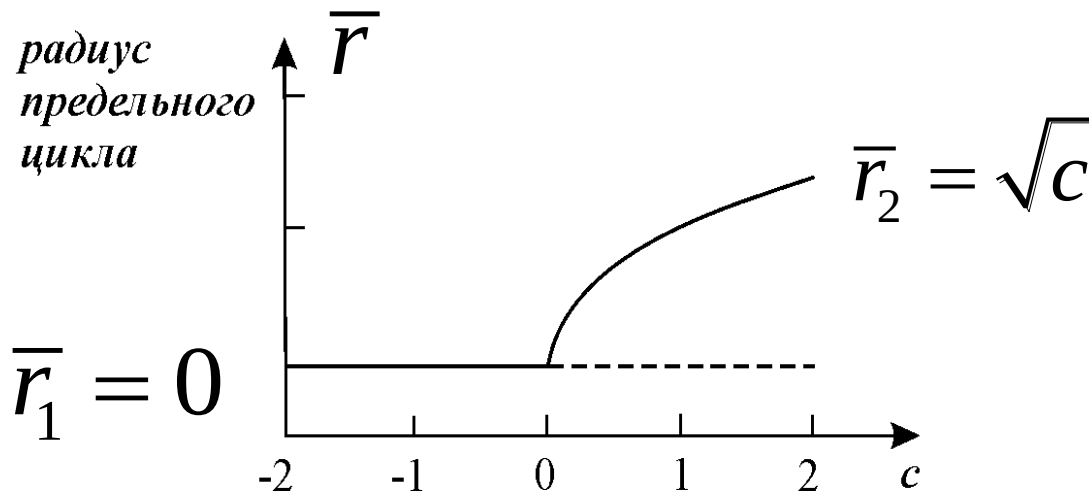


$c < 0$

Неустойчивый фокус +
устойчивый предельный цикл



$c > 0$



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

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

Бифуркационная диаграмма линейной системы

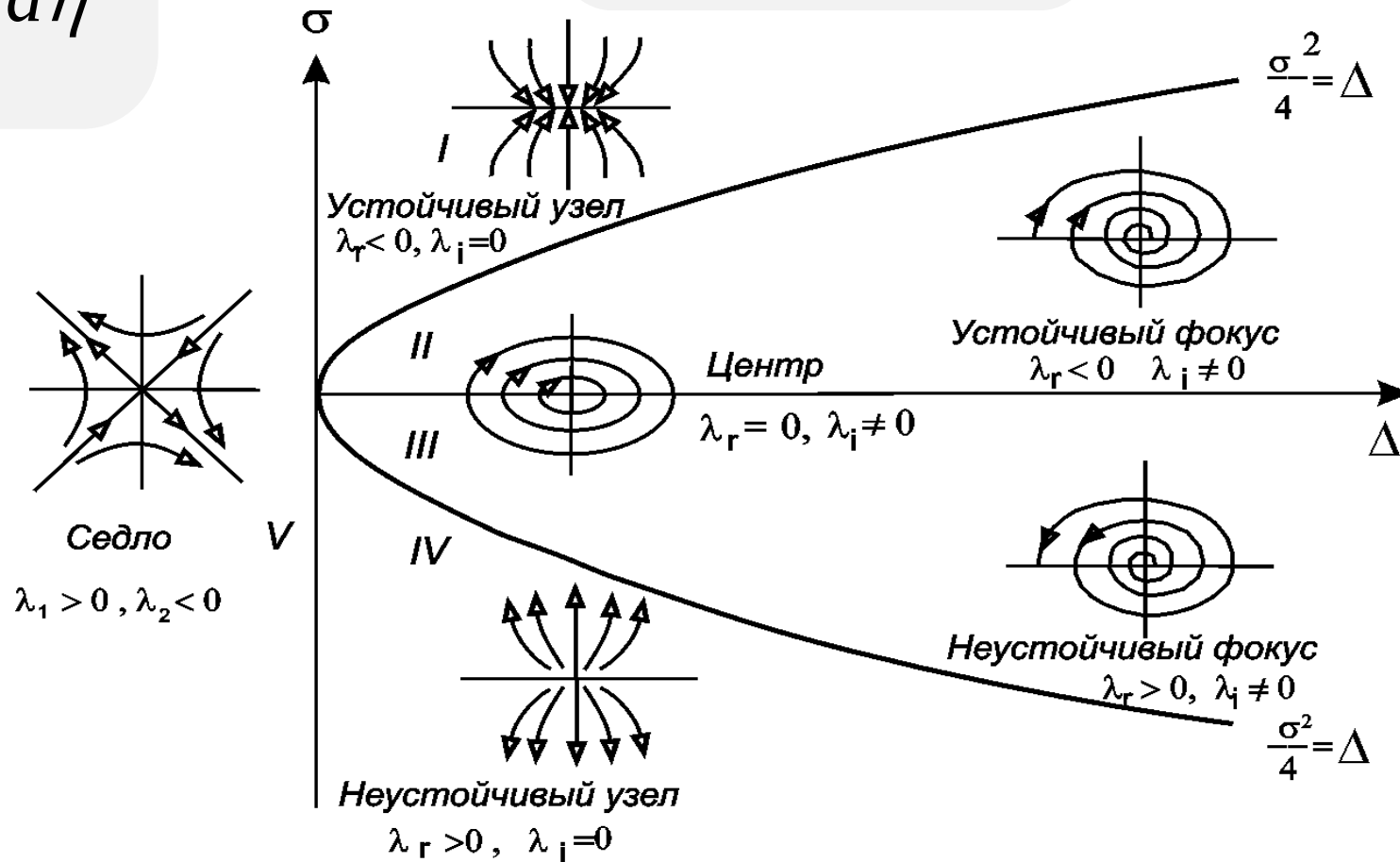
$$\frac{d\xi}{dt} = a\xi + b\eta$$

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

$$\sigma = -(a + d)$$

$$\Delta = \begin{vmatrix} a & b \\ c & d \end{vmatrix}$$

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



Модельная система жесткого возбуждения автоколебаний

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

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

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

$$\bar{r}_{2,3} = \sqrt{1 \pm \sqrt{1+c}}$$

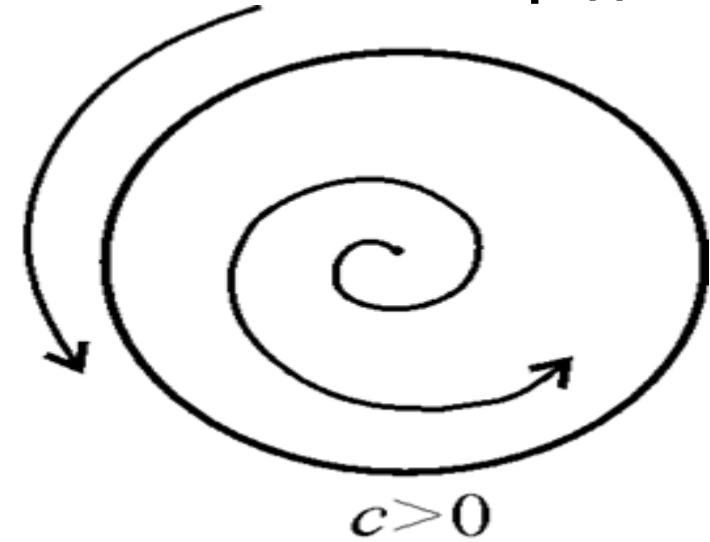
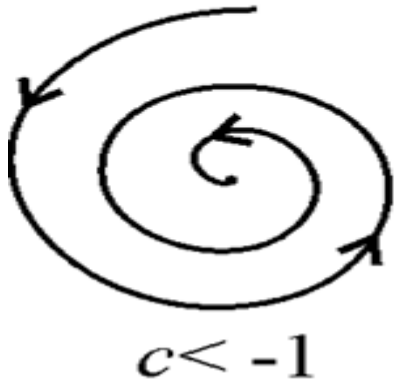
$$\bar{r}_{4,5} = -\sqrt{1 \pm \sqrt{1+c}}$$

Субкритическая бифуркация Андронова – Хопфа

Устойчивый фокус,
Неустойчивый предельный цикл,
Устойчивый предельный цикл

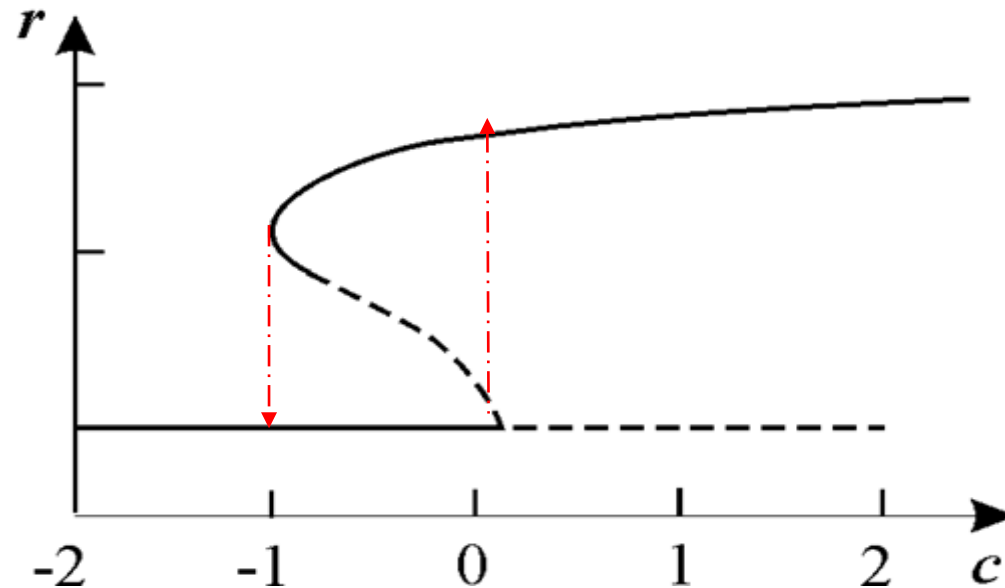
Неустойчивый фокус,
Устойчивый предельный цикл

Устойчивый фокус



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

$$\bar{r}_{2,3} = \sqrt{1 \pm \sqrt{1+c}}$$



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

Брюсселятор

(1965)



И. Пригожин (1917-2003)

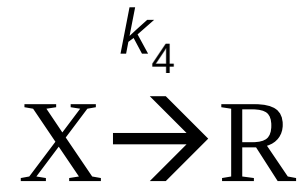
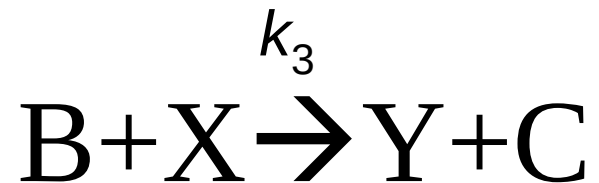
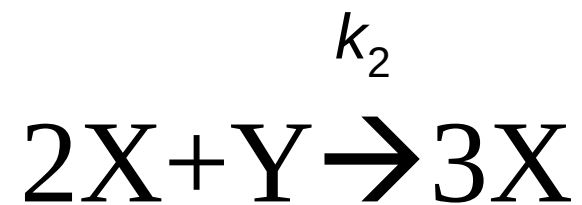
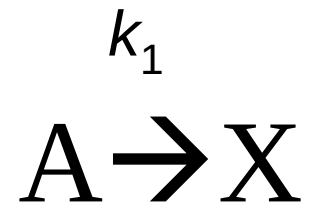


Р. Лефевр

Простейшая реализация кубической
нелинейности в химической реакции
(тримолекулярная реакция)



Схема реакций брюсселятора (тримолекулярная реакция)



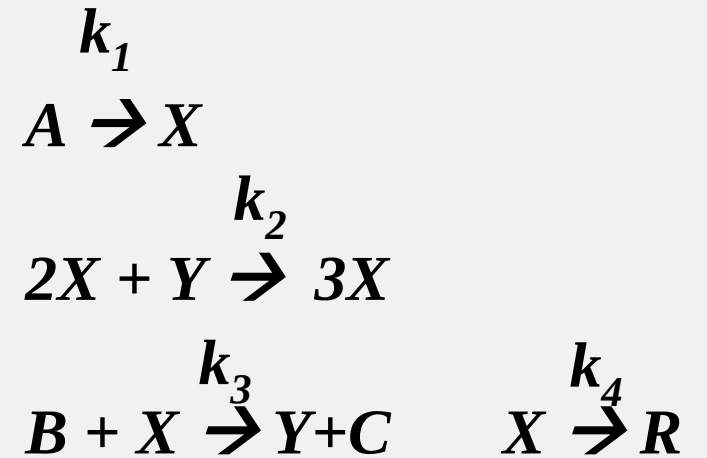
Если конечные продукты C и R удаляются из реакционного пространства, а субстрат A находится в избытке, $k_{-1} = k_{-3} = k_{-4} = 0$. Пусть также $k_{-2} = 0$. Значения остальных констант положим равными единице.

Система уравнений

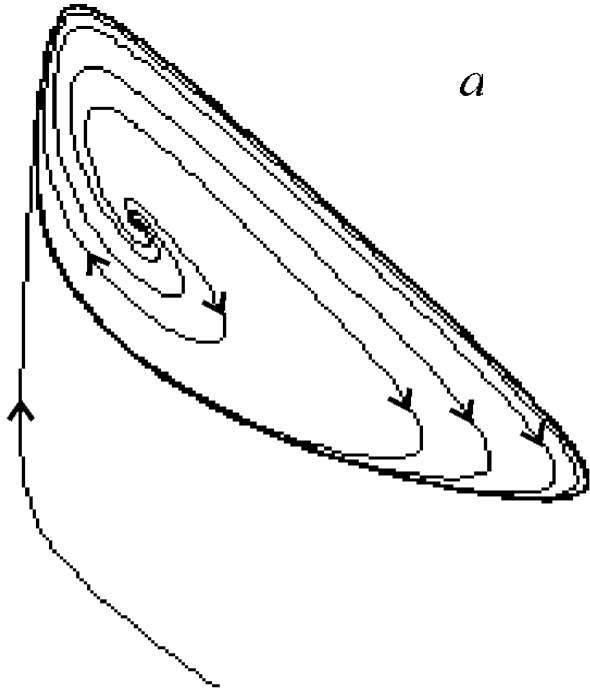
$$\frac{dx}{dt} = A + x^2 y - (B + 1)x$$

$$\frac{dy}{dt} = Bx - x^2 y$$

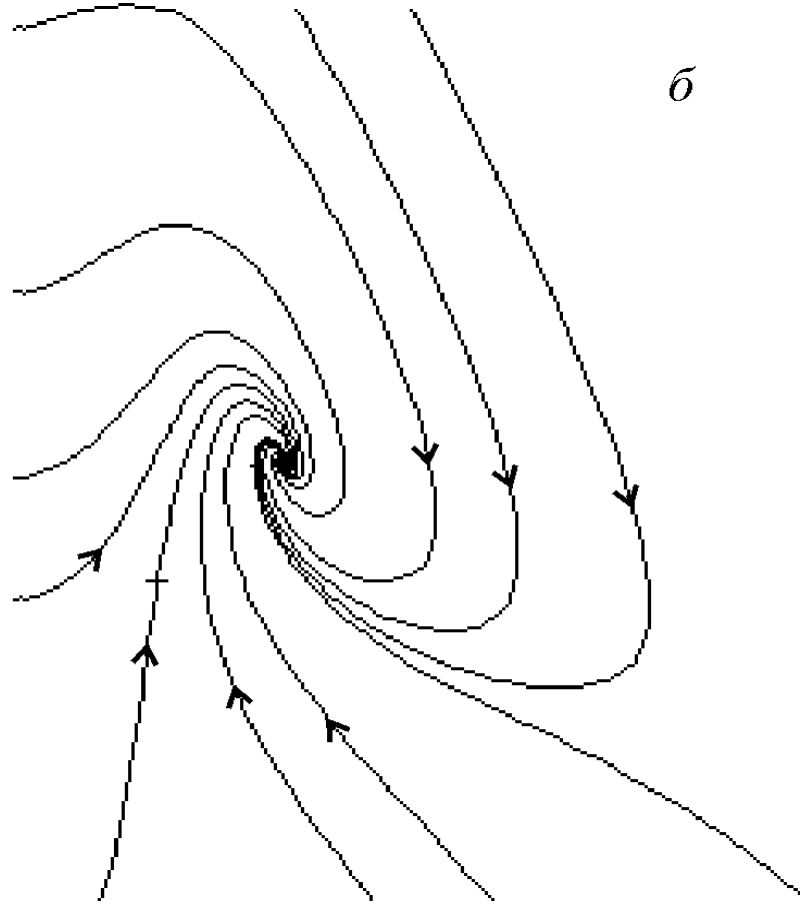
$$\bar{x} = A \quad \bar{y} = \frac{B}{A}$$



Фазовый портрет системы Брюсселятор



$$B > 1 + A^2$$



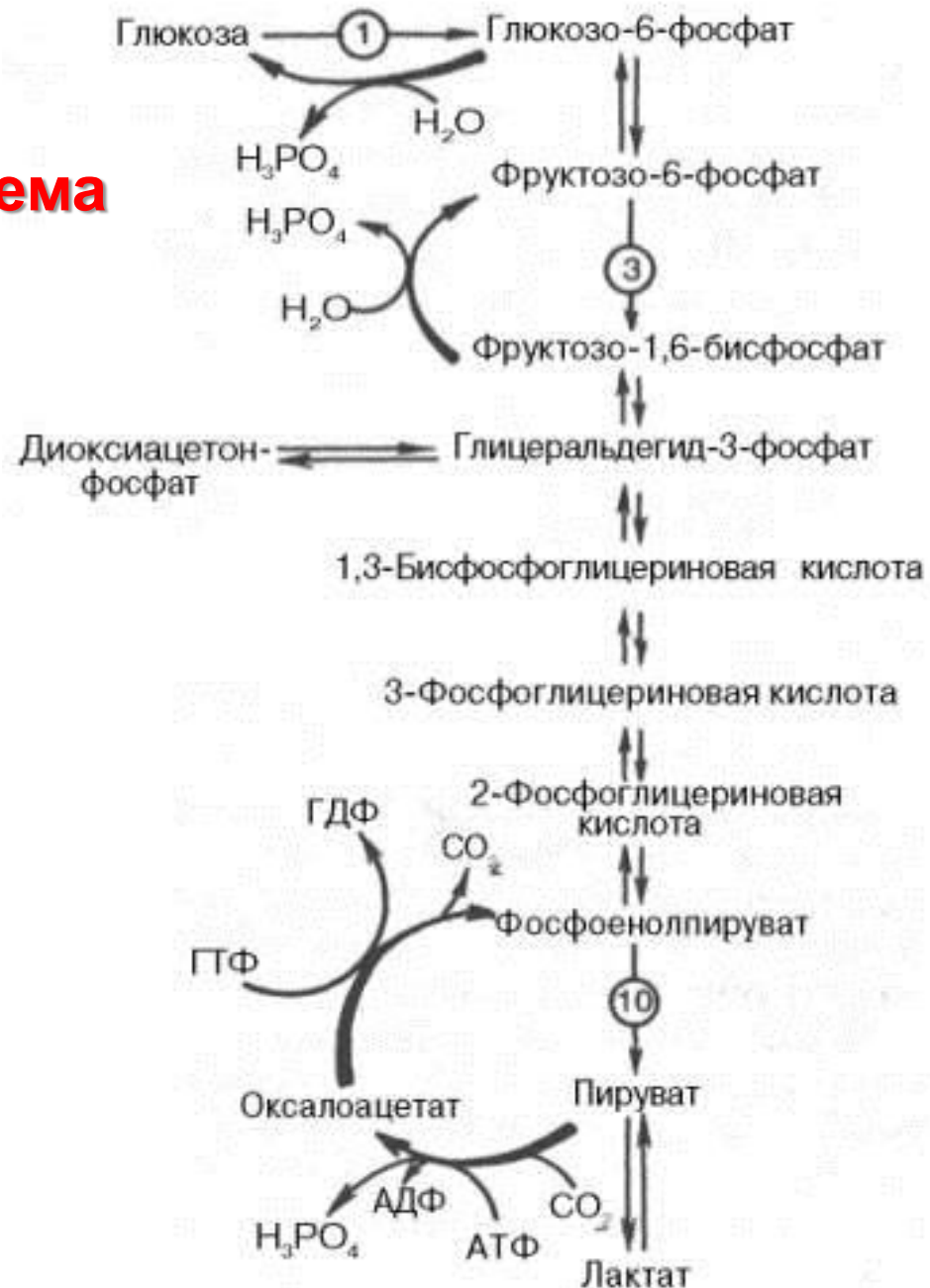
$$B < 1 + A^2$$

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

$$\frac{dy}{dt} = Bx - x^2 y$$

Гликолиз - расщепление глюкозы

Полная схема



х

у

Упрощенная схема

Активация



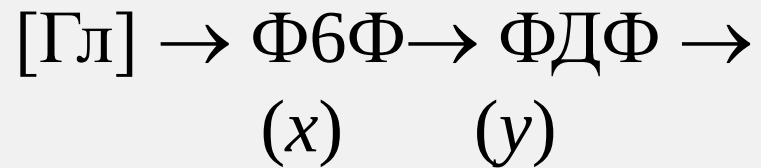
[Гл] → Ф6Ф → ФДФ →

х

у

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

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

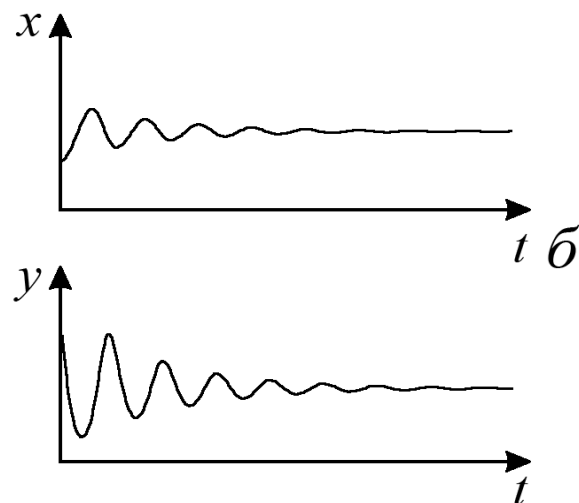
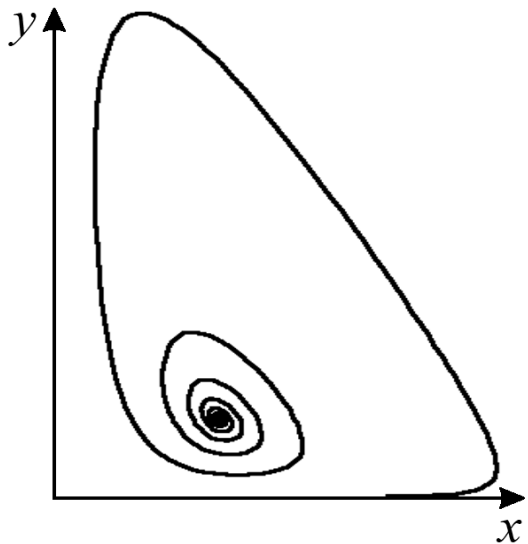
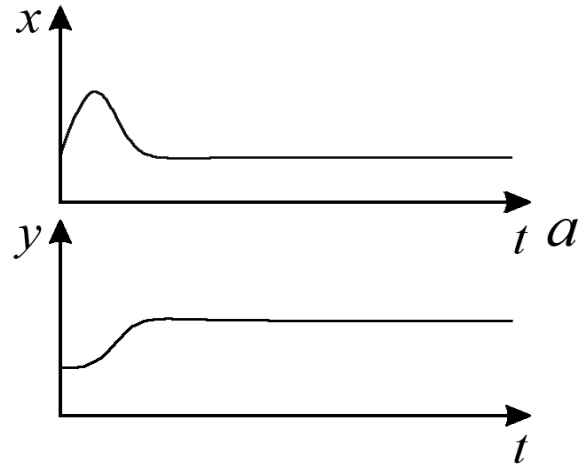
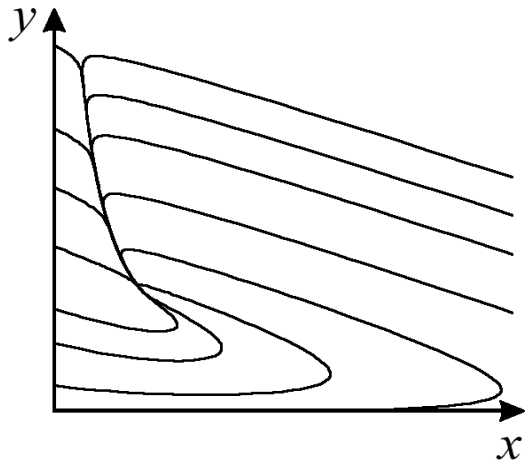
Фазовые портреты и кинетика

Устойчивые узел и фокус

Модель гликолиза

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

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



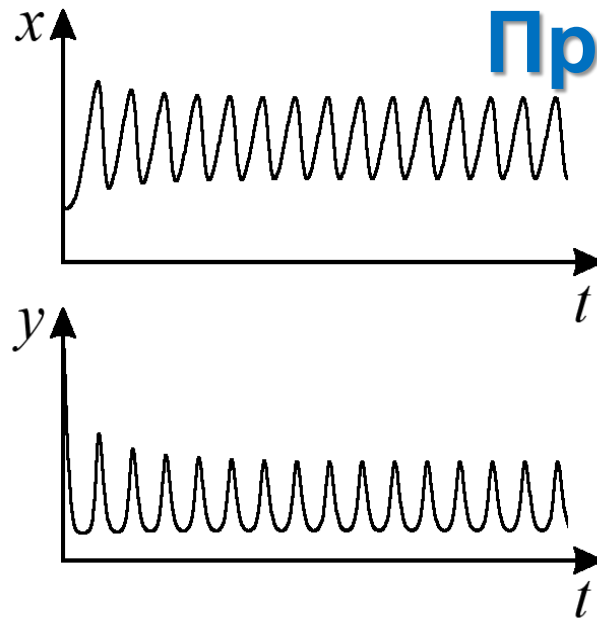
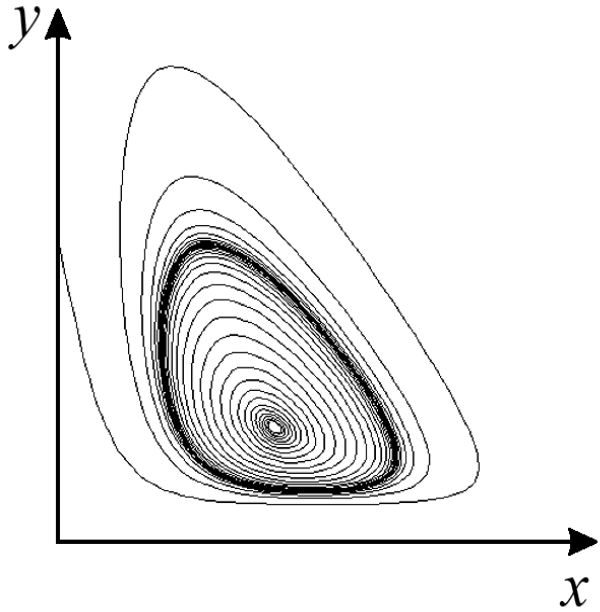
фазовый портрет системы (слева)

а – бесколебательный процесс
(узел на фазовой плоскости), $\alpha = 0.25$; $r = 1$.

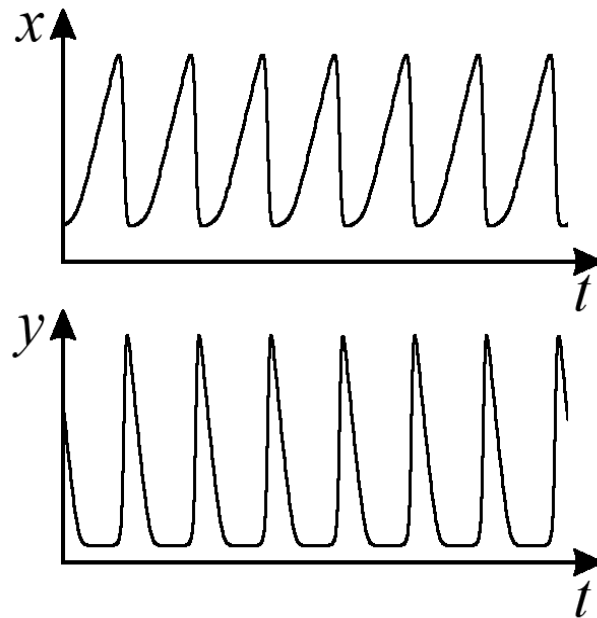
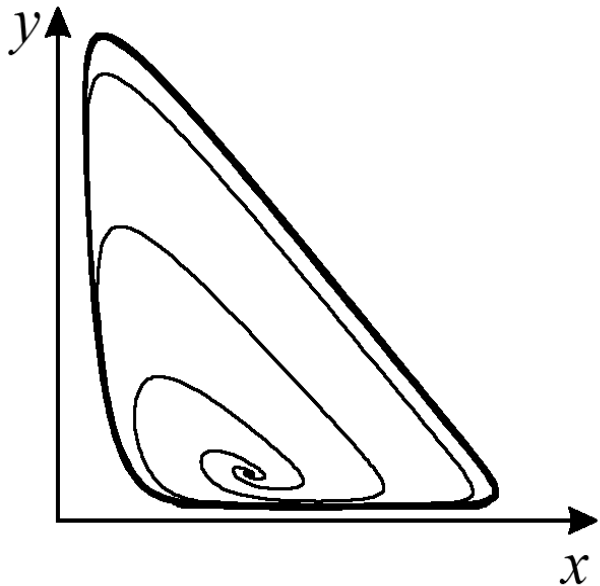
б – затухающие колебания
(устойчивый фокус на фазовой плоскости),
 $\alpha = 0.25$; $r = 0.2$.

Кинетика изменений концентраций (справа)
фруктозо-6-фосфата (x) и фруктозодифосфата (y)

Предельные циклы в гликолизе



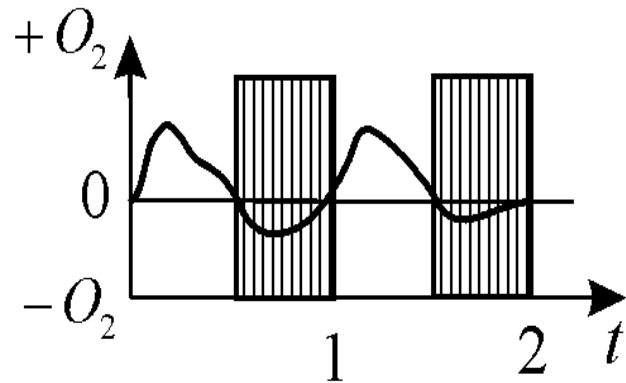
колебания с постоянной амплитудой и фазой (предельный цикл на фазовой плоскости), $\alpha = 6$; $r = 0.24$.



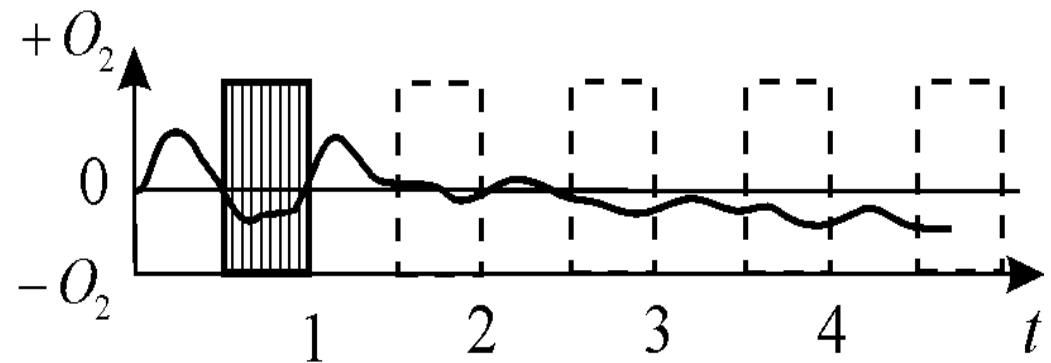
релаксационные колебания с постоянной амплитудой и фазой (предельный цикл почти треугольной формы на фазовой плоскости), $\alpha = 8$; $r = 0.5$.

Модель темновых процессов фотосинтеза

Д.С.Чернавский, Н.М.Чернавская, 1967
Л.Н.Белюстина, Г.А.Кокина, 1967



a



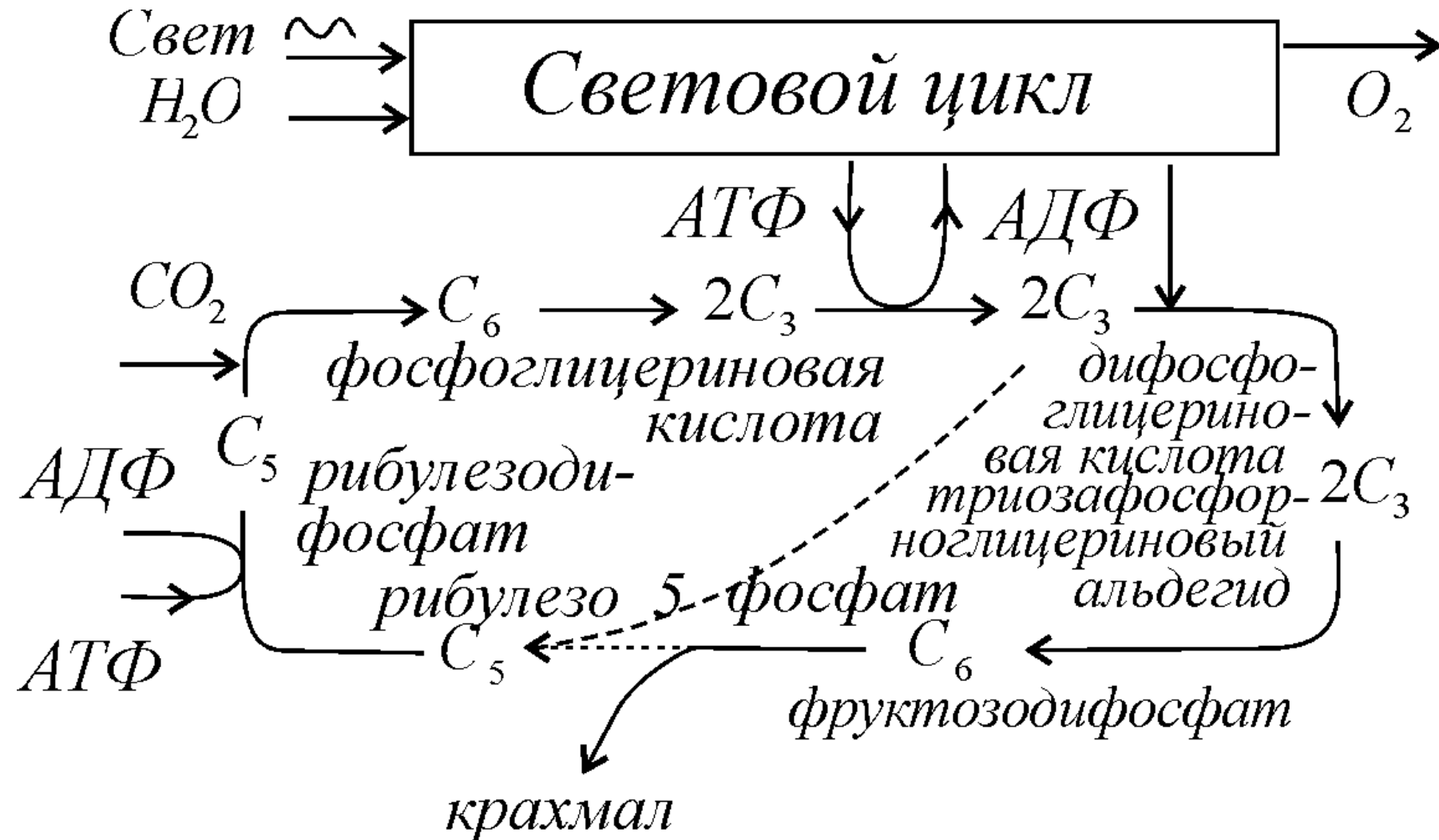
б

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

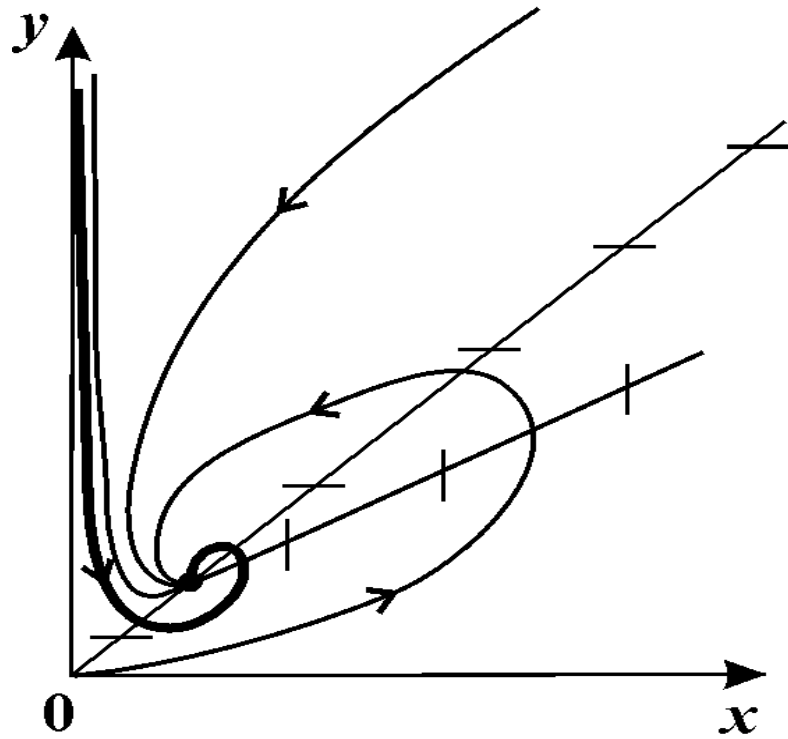
Легкие
сахара c_3

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

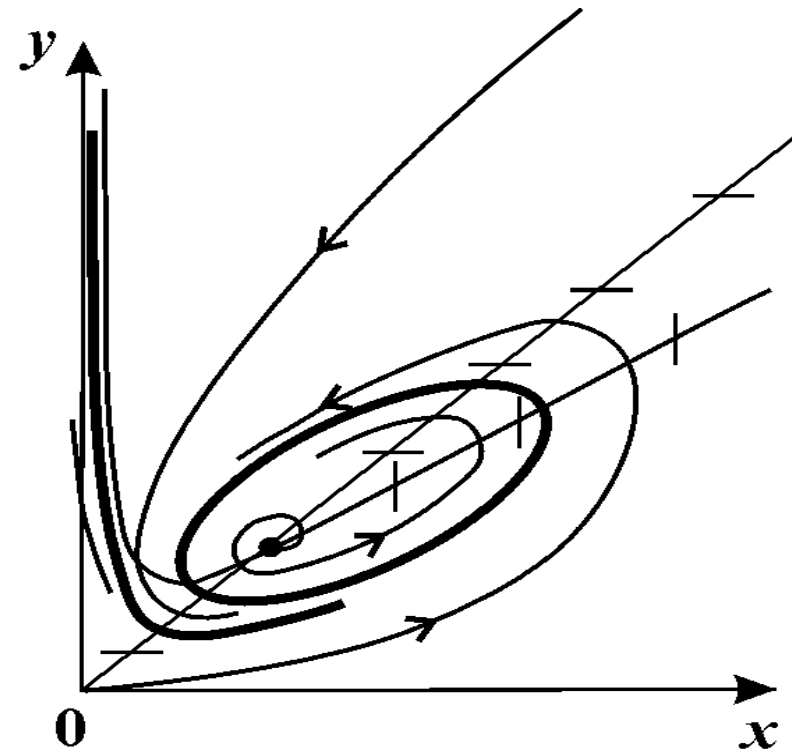
Тяжелые
сахара c_6

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

Фазовые портреты для колебаний в цикле Кальвина



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



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

Колебания кальция в клетках млекопитающих

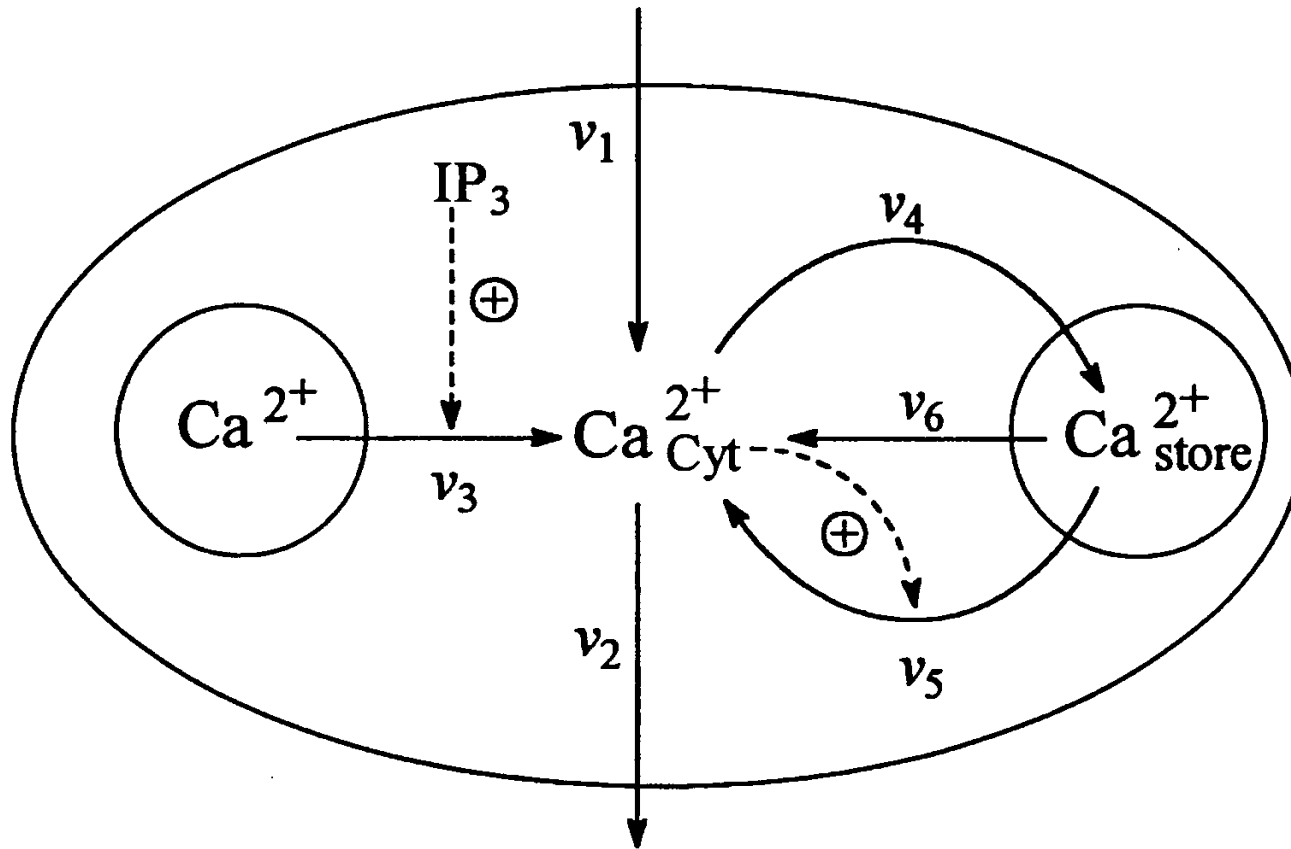
Клетка	Сtimул	Время между осцилляциями, с	Метод регистра - ции	Литературный источник
Ацинарные клетки околоушной железы	Карбахолин	5	Фура-2	Gray 1988
Гонадотропные клетки гипофиза	Гонадолиберин	6	"	Shangold ea 1988
Бета клетки поджелудочной железы	Карбахолин	12-25	"	Prentki ea 1988
Гладкомышечные клетки	Фенилэфрин, гистамин	30-48	"	Ambler ea 1988
Фибробласты (REF52)	Вазопрессин + грамицидин	35-100	"	Harootunian ea
Эндотелиальные клетки	Гистамин	40-125	"	Jacob ea 1988
Гепатоциты	Вазопрессин, фенилэфрин, ангиотензин II	18-240	Акворин	Woods ea 1986 Woods ea 1987

Колебания кальция в клетках млекопитающих

Кардиомиоциты	Кофеин	0,3-3	Сокращение	Kort ea 1985
Симпатические нейроны	"	120	Ток K+	Kuba ea 1976
Симпатические нейроны	Деполяризация и кофеин	60-120	Фура-2	Lipscombe ea 1988
Яйцеклетки хомячка	Оплодотворение	55	Акворин	Miysaki ea 1986
Ооциты мыши	Форболовый эфир	17-35	"	Cuthbertson, Cobbold 1985
В-лимфоциты	Антиген	50-75	Фура-2	Wilson ea 1987
Макрофаги	Распластывание	19-69	"	Kruskal, Maxfield 1987
Яйцеклетка хомячка	Тимеросал	300	Ток K+	Swann 1991
Гепатоциты	Желчная кислота	5-12 (1 тип)	"	Capiod ea 1991a
"	цАМФ	60-240 (2 тип)	"	Capiod ea 1991b

Схема процессов, приводящих к внутриклеточным колебаниям кальция

Dupont and Goldbetter (1989, 1994)



v_1 и v_2 - приток и отток кальция в клетку через плазматическую мембрану;

v_3 - гормонально активируемое освобождение кальция из пула;

v_4 - активный транспорт цитозольного кальция в пул, (v_4),

v_5 - освобождение кальция из пула, активируемое цитозольным кальцием;

v_6 - свободный отток кальция из пула в цитозоль (v_6).

IP_3 - рецептор, стимулирующий колебания

Система уравнений для колебаний кальция

Dupont and Goldbetter (1989, 1994)

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

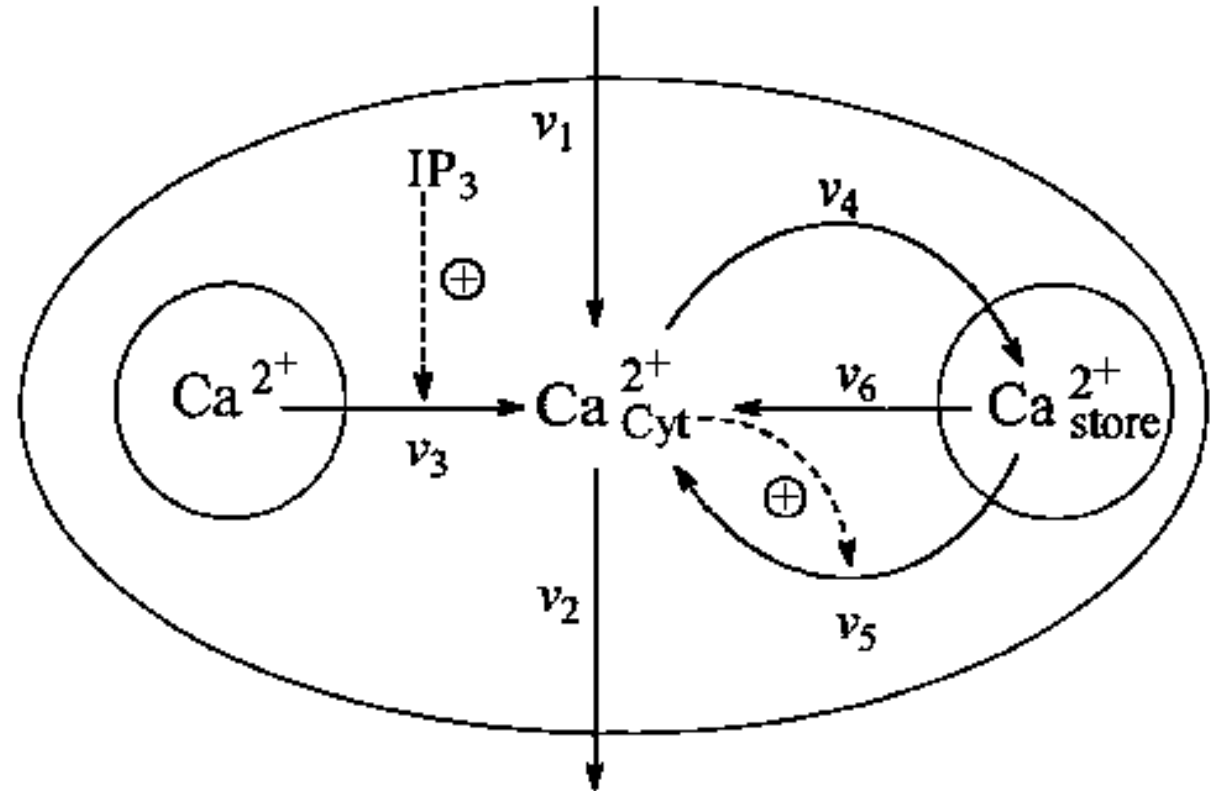
$$\frac{dS_2}{dt} = v_4 - v_5 - v_6$$

S_1 – концентрация Ca в цитозоле;

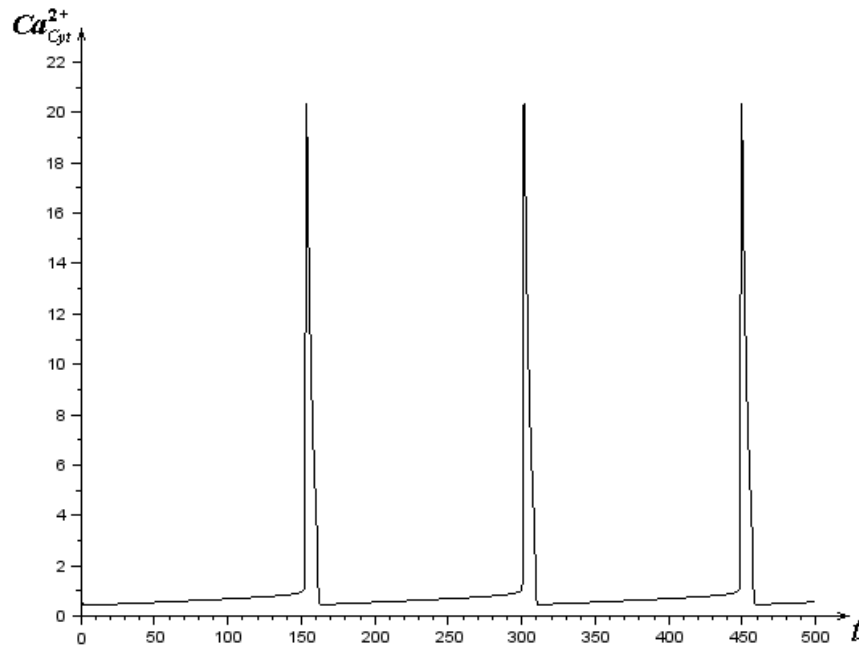
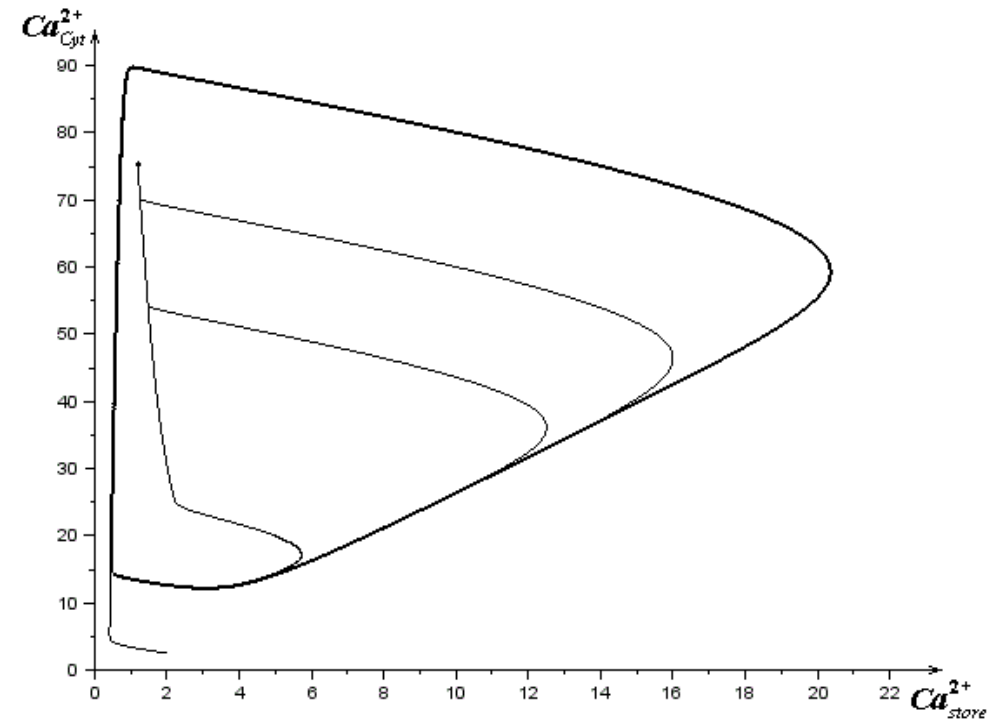
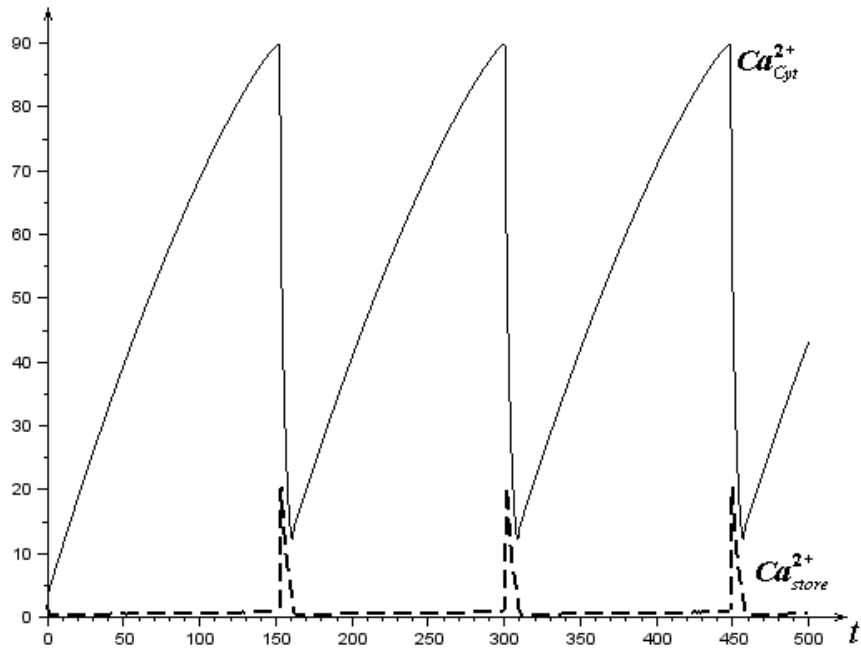
S_2 – в гормонально чувствительном пуле

Выражения для скоростей:

$$v_2 = k_2 S_1 \quad v_4 = k_4 S_1 \quad v_5 = \frac{k_5 S_2 S_1^{nH}}{K_{0.5}^{nH} + S_1^{nH}} \quad v_6 = k_6 S_2$$



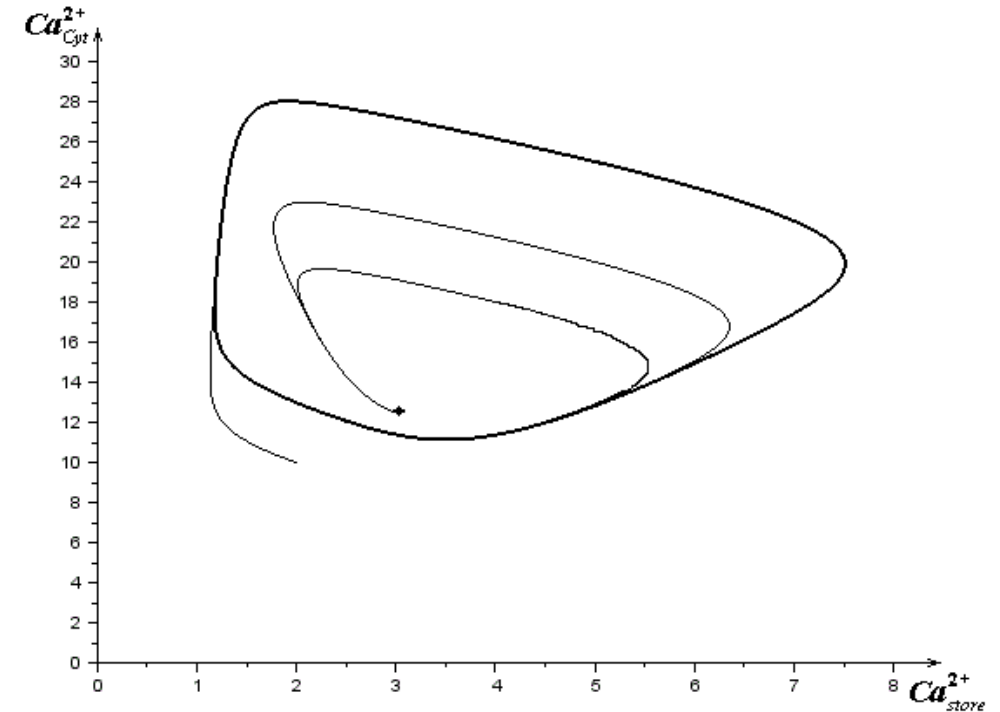
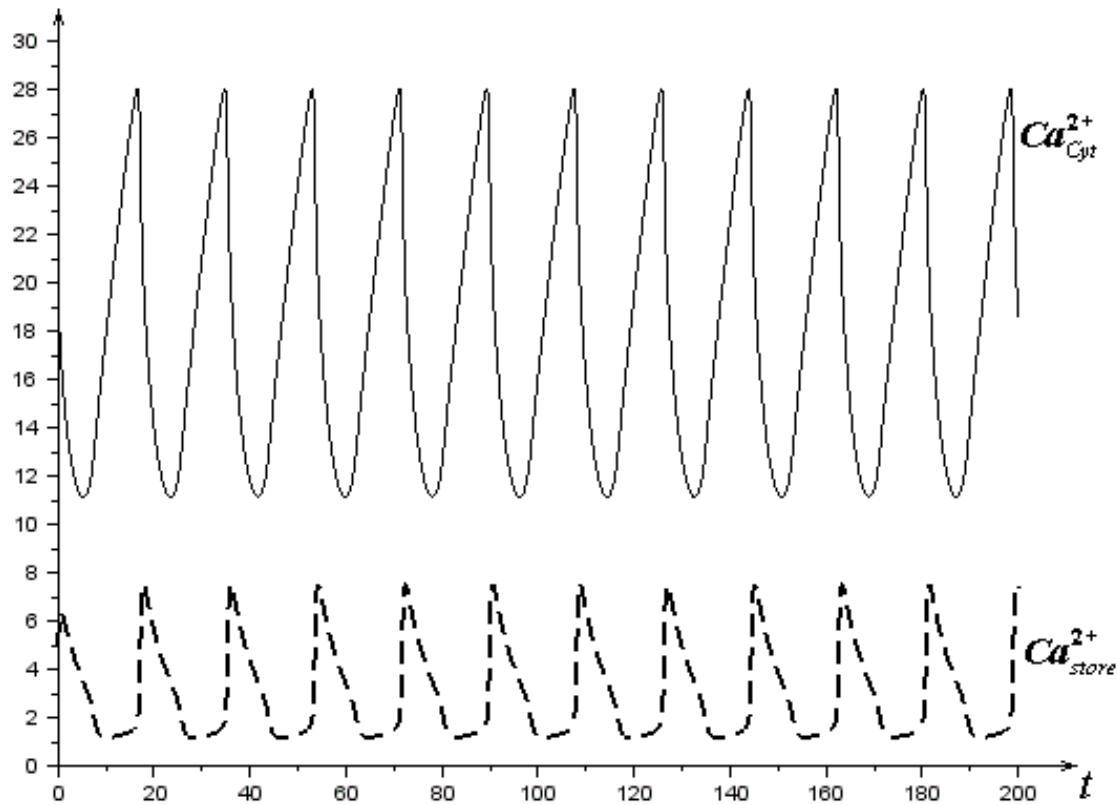
Колебания кальция



Скорость притока Ca $v_1 = 1.2$

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

При большей скорости притока колебания приближаются к гармоническим



$$v_1 = 3$$

Вопросы

- Приведите примеры колебательных процессов в живых системах
- Какие колебательные процессы присутствуют в системе, которую Вы изучаете (хотели бы изучать)