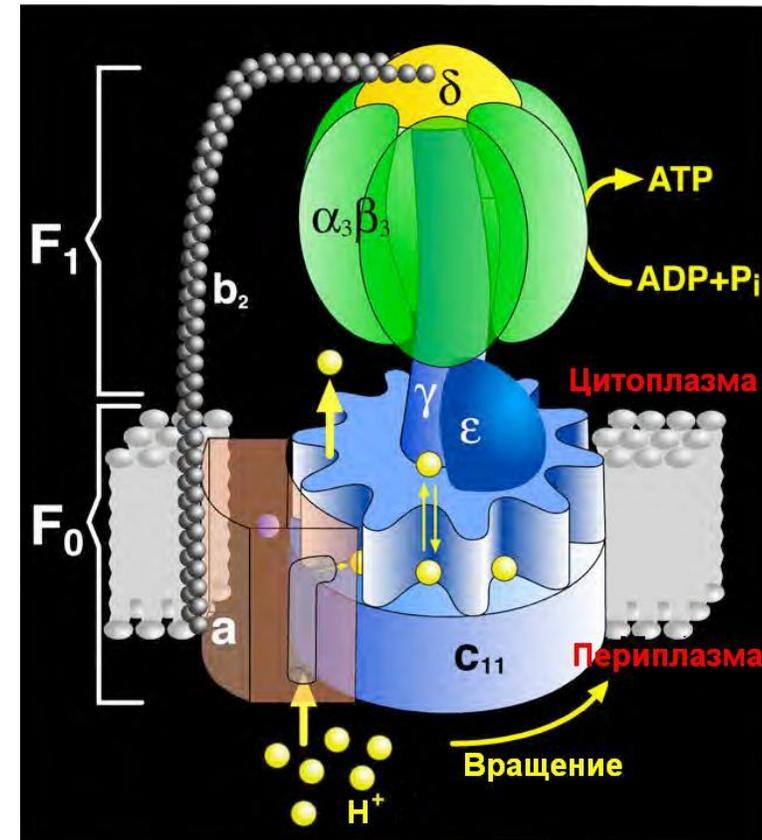
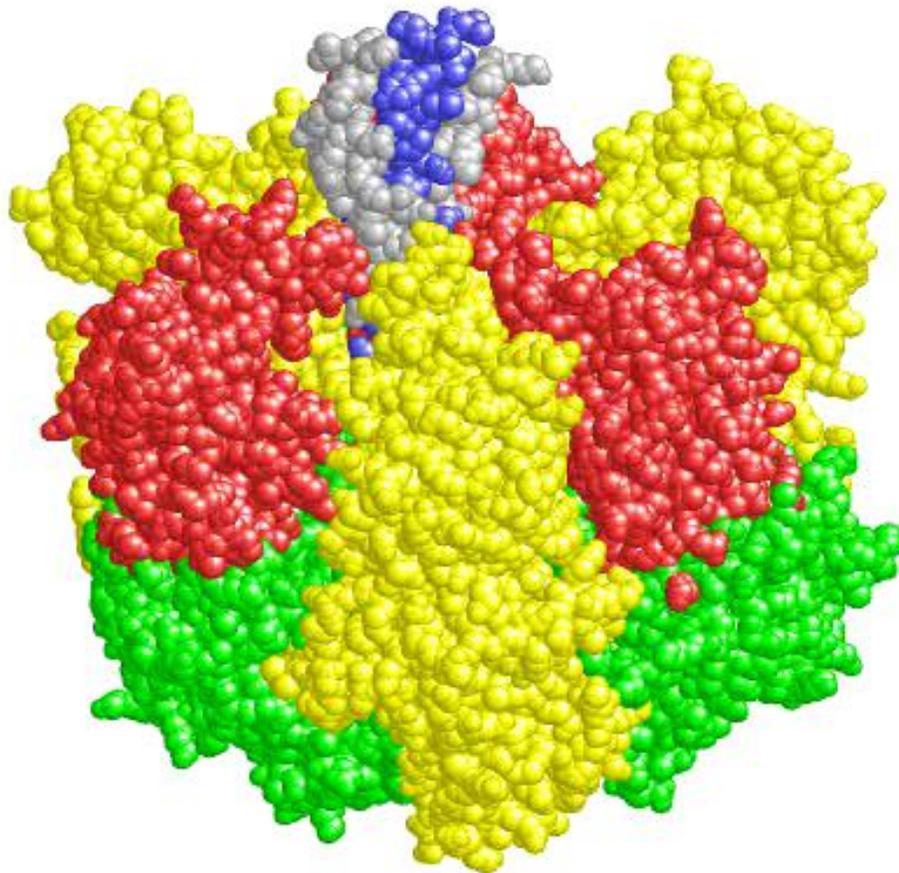


Колебательные процессы в биологии

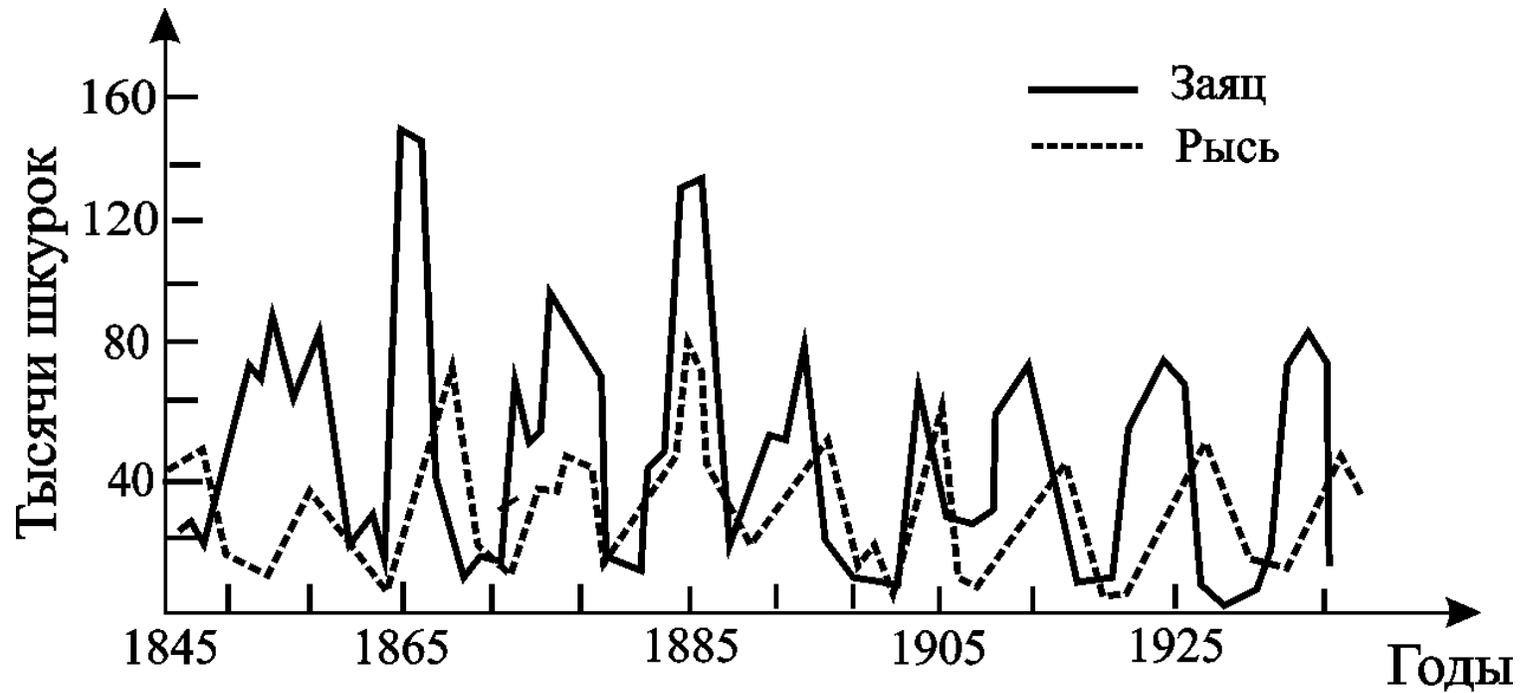
Колебательные процессы
присутствуют на всех
уровнях организации живой
материи

от макромолекул

Работа АТФ-азы

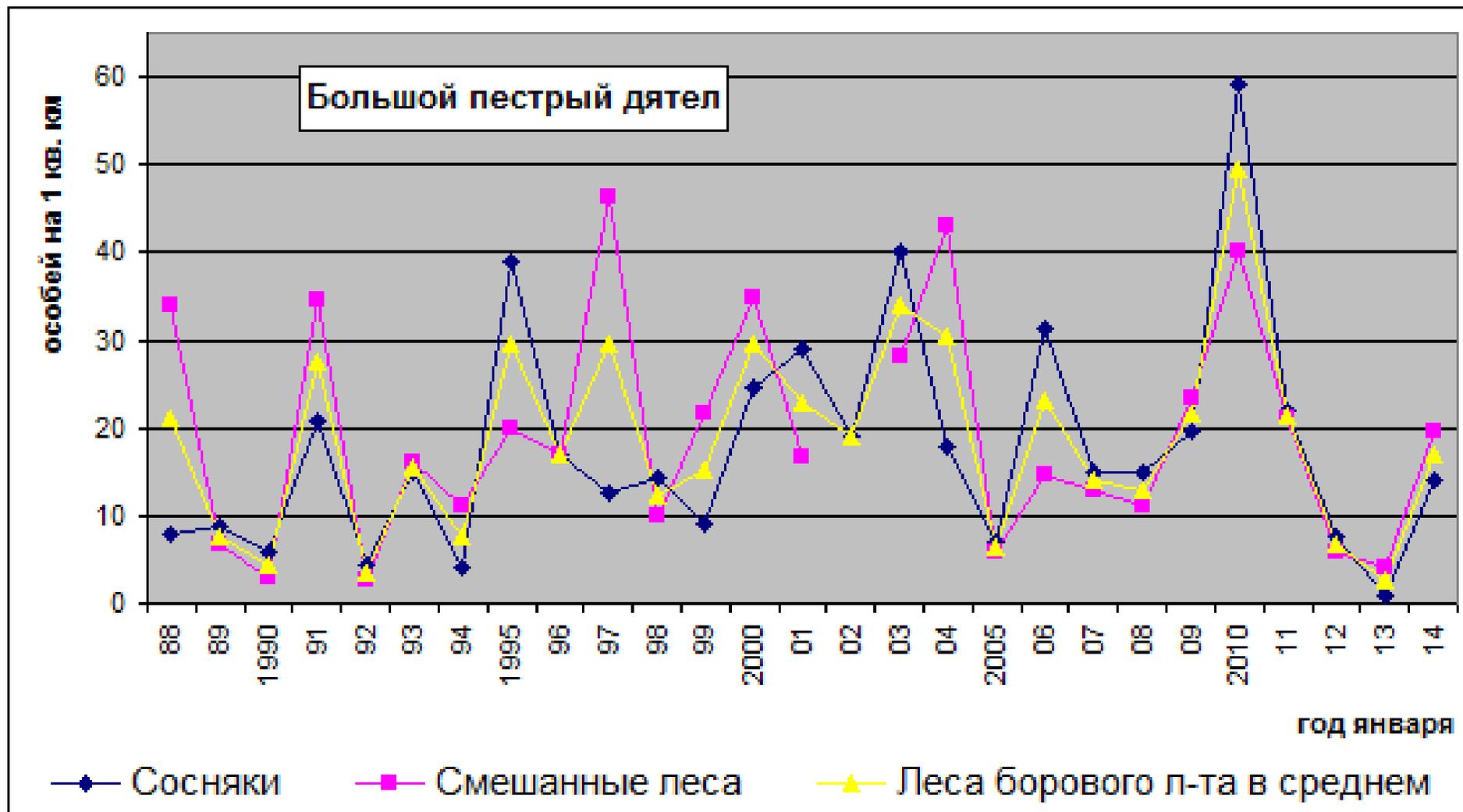


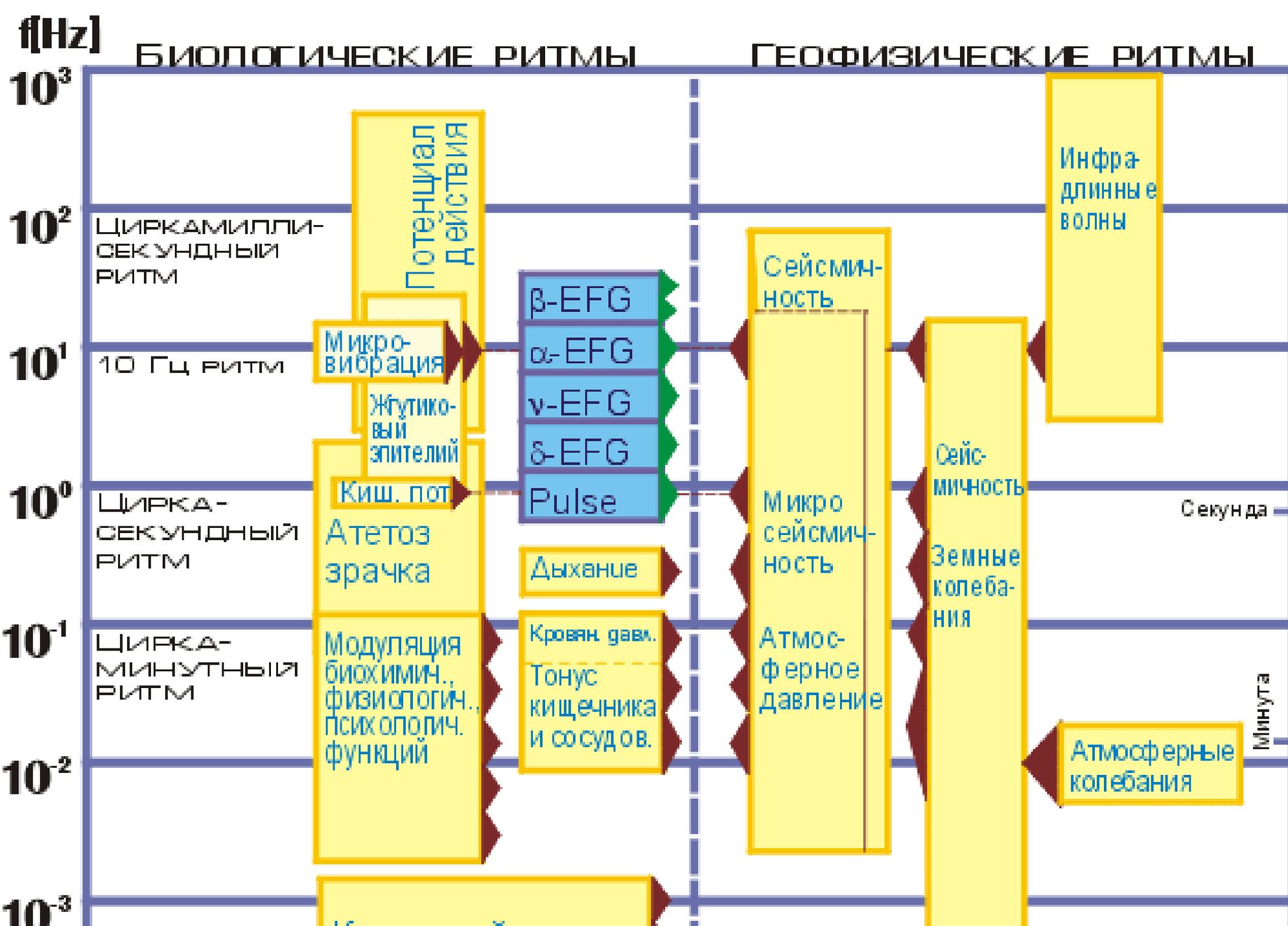
До популяций и сообществ



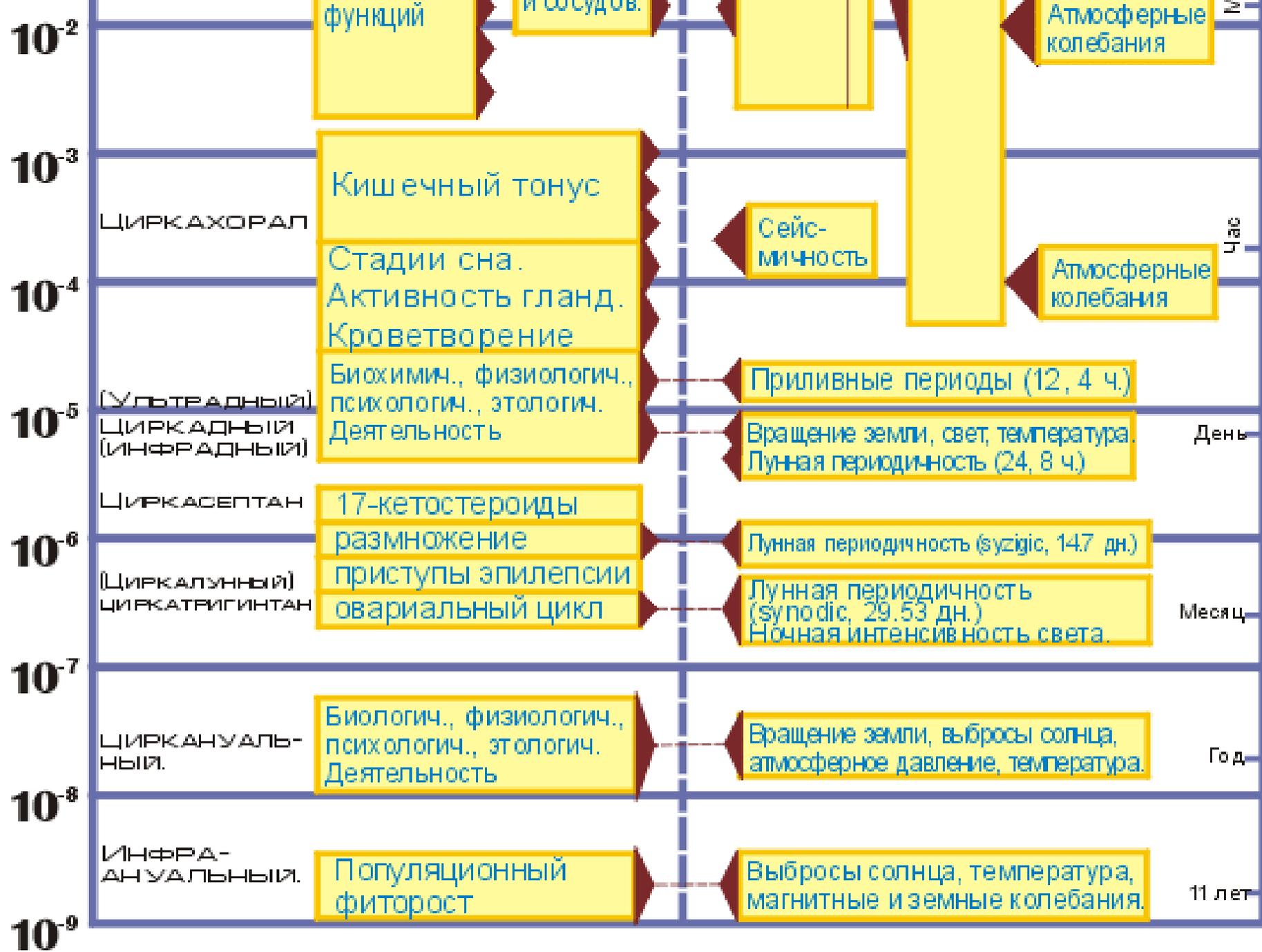
Кривые численности зайца и рыси в Канаде (по К. Вилли, В. Детье, 1974)

Большой пестрый дятел

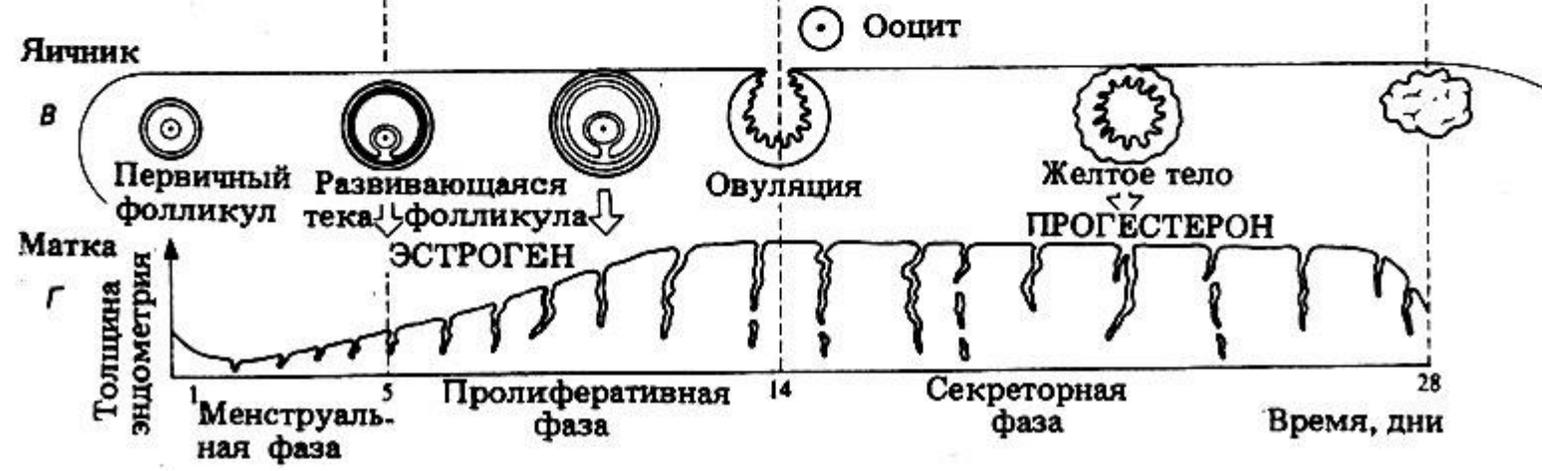
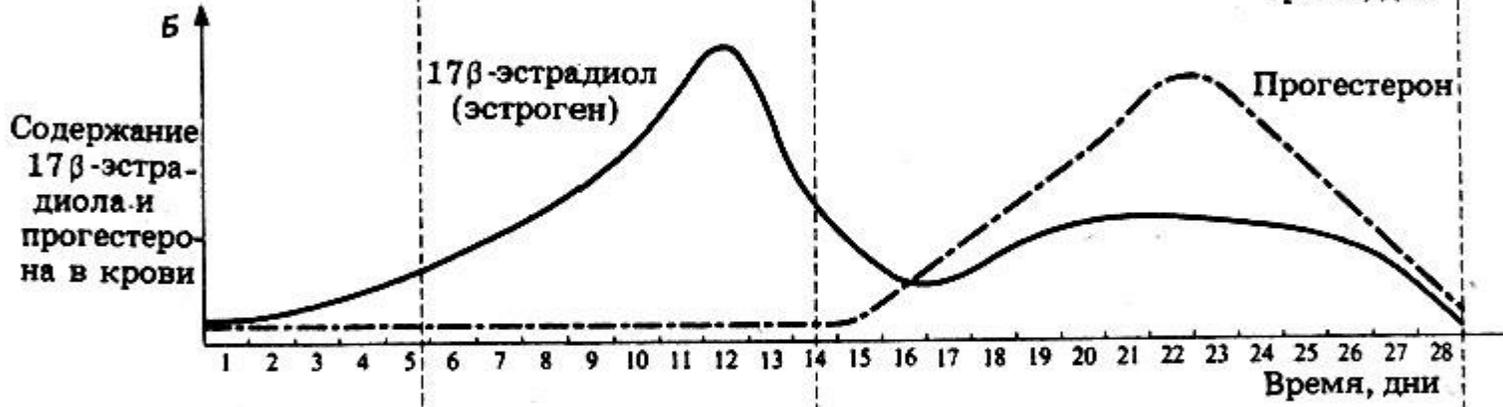
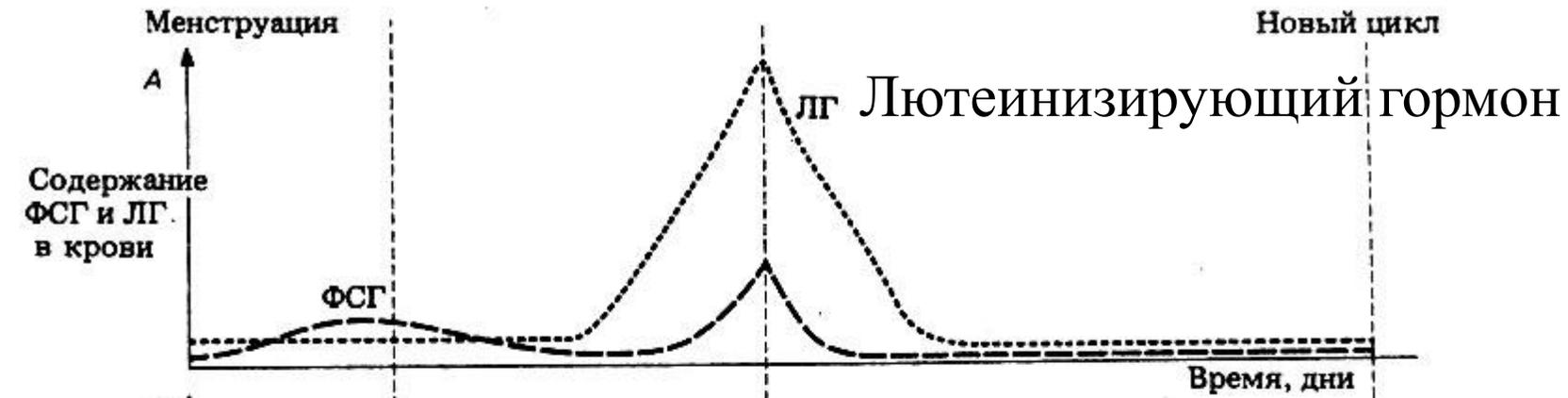




Периоды от 10^{-2} с до минут - часов



Периоды от
минуты и
длиннее



Овариальный цикл развития яйцеклетки

Как возникают колебания?

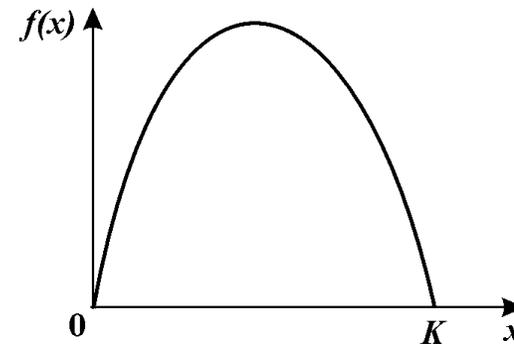
- Какими свойствами должна обладать система, чтобы в ней могли возникнуть колебания?

Обратная связь

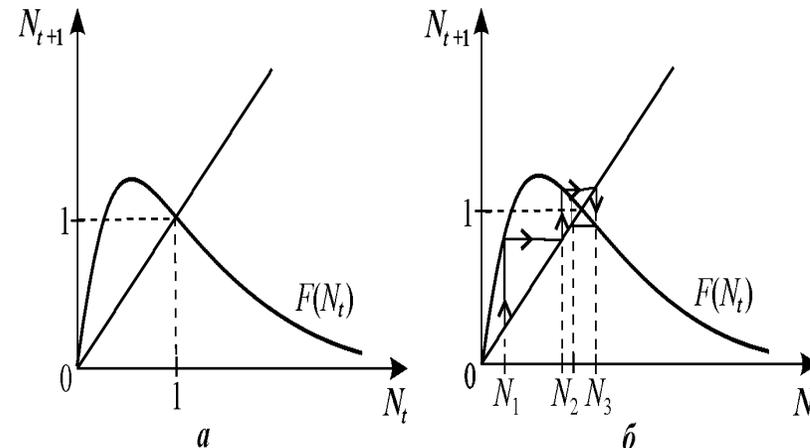
- **Обратная связь** — это процесс, приводящий к тому, что результат функционирования какой-либо системы влияет на параметры, от которых зависит функционирование этой системы.
- Другими словами, на вход системы подаётся сигнал, **пропорциональной** её выходному сигналу (или, в общем случае, являющийся **функцией** этого сигнала)
- Различают **положительную** и **отрицательную** обратную связь. 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, наоборот, усиливает изменение выходного сигнала. Системы с сильной положительной обратной связью проявляют тенденцию к неустойчивости, в них могут возникать **незатухающие колебания**

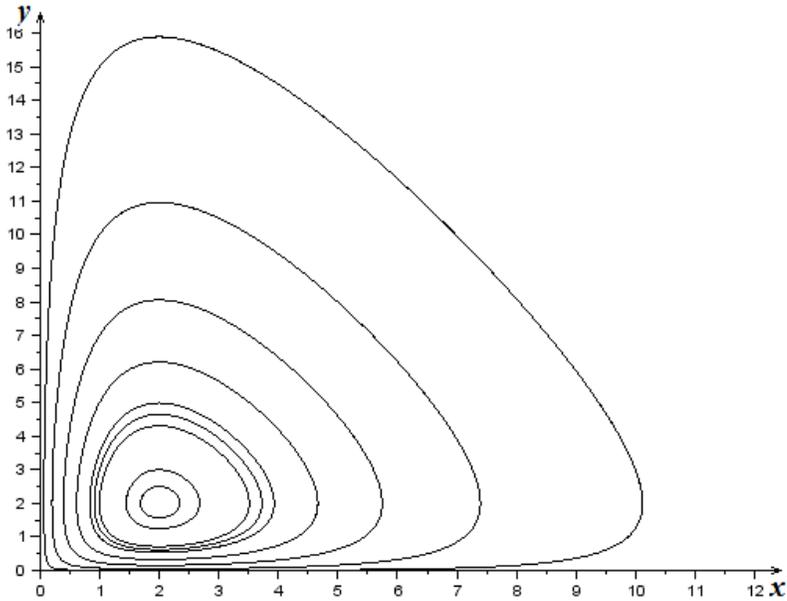
Биологические системы – сочетание положительных и отрицательных обратных связей

$$\frac{dx}{dt} = rx\left(1 - \frac{x}{K}\right)$$



Автокаталитический член –
положительная обратная связь
Ферхюльстовский член –
отрицательная обратная связь

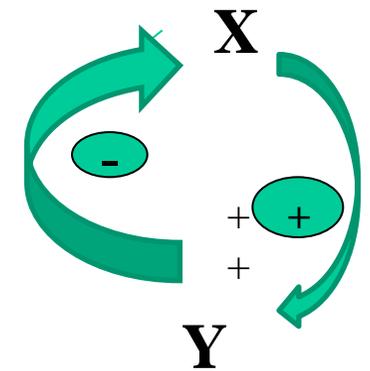




Модель Вольтерра

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

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



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

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

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

$$c = 1; d = 2$$

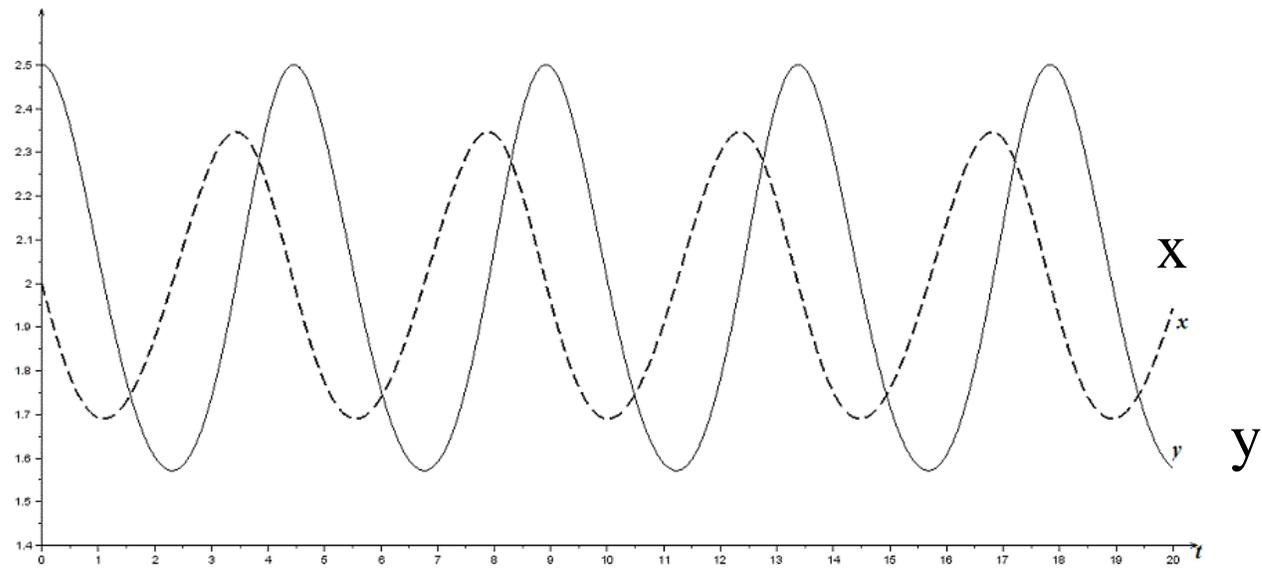


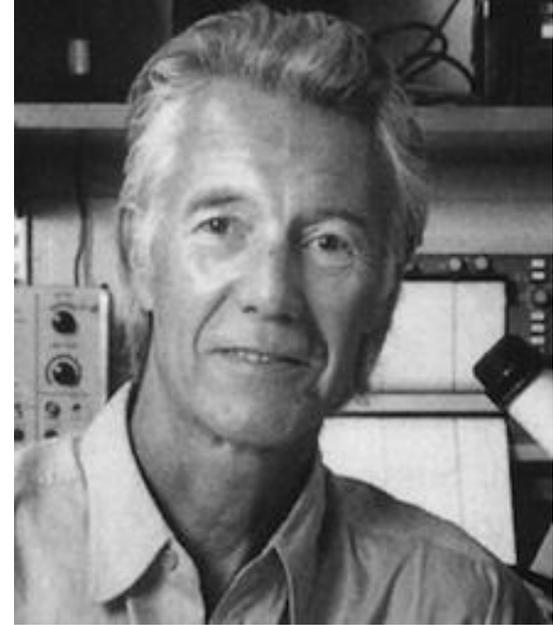
Схема Гудвина

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

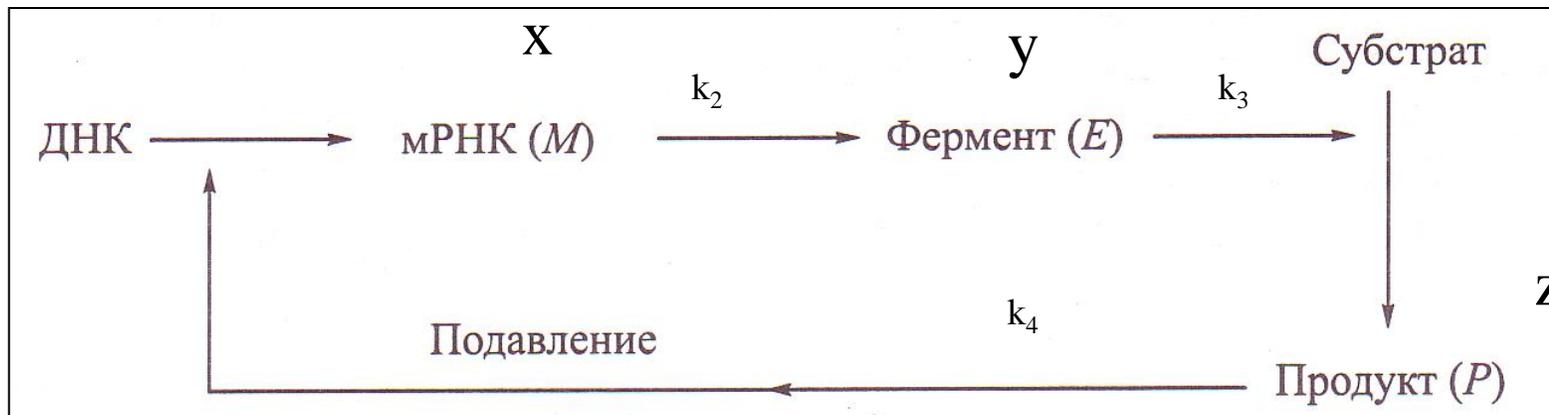
$$\frac{dy}{dt} = k_2 x - k_3 y$$

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

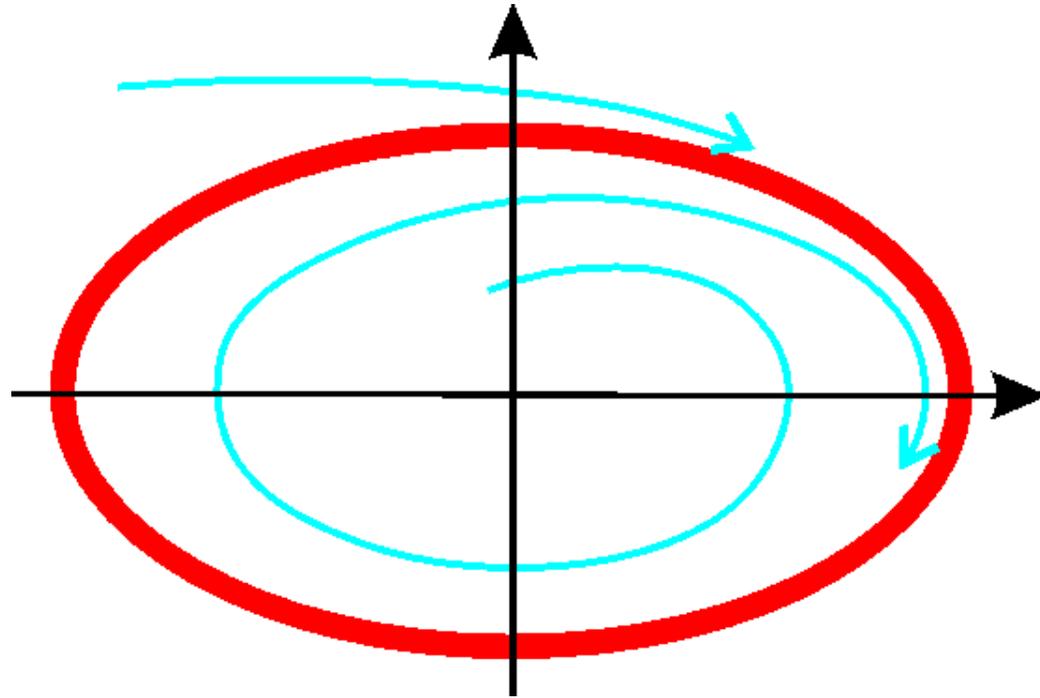
При $n > 8$ – колебания
в системе с
отрицательной
обратной связью



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



Пределный цикл



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

Для системы уравнений

 **Пример 1**

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

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

Окружность

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

является предельным циклом

Пример 1

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

Параметрические уравнения предельного цикла

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

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

Уравнения всех других фазовых траекторий

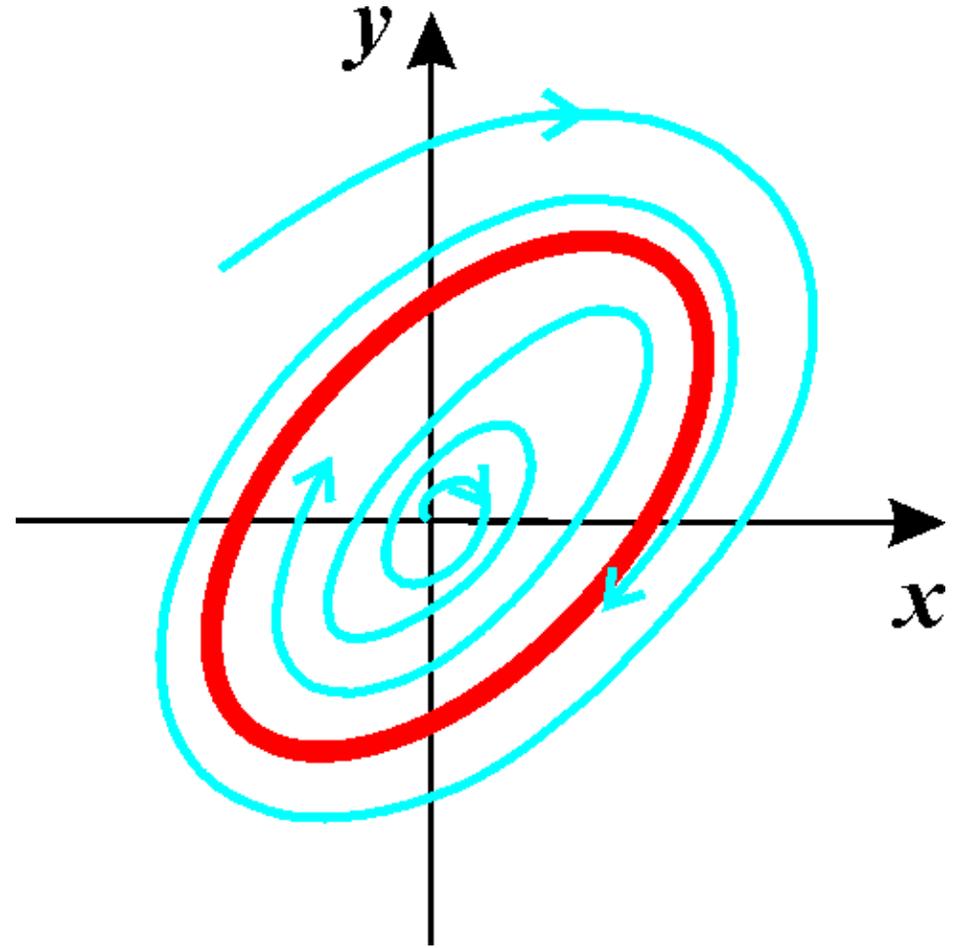
$$x = \frac{\cos(t - t_0)}{\sqrt{1 + C e^{-2(t-t_0)}}}, \quad y = \frac{\sin(t - t_0)}{\sqrt{1 + C e^{-2(t-t_0)}}}$$

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

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

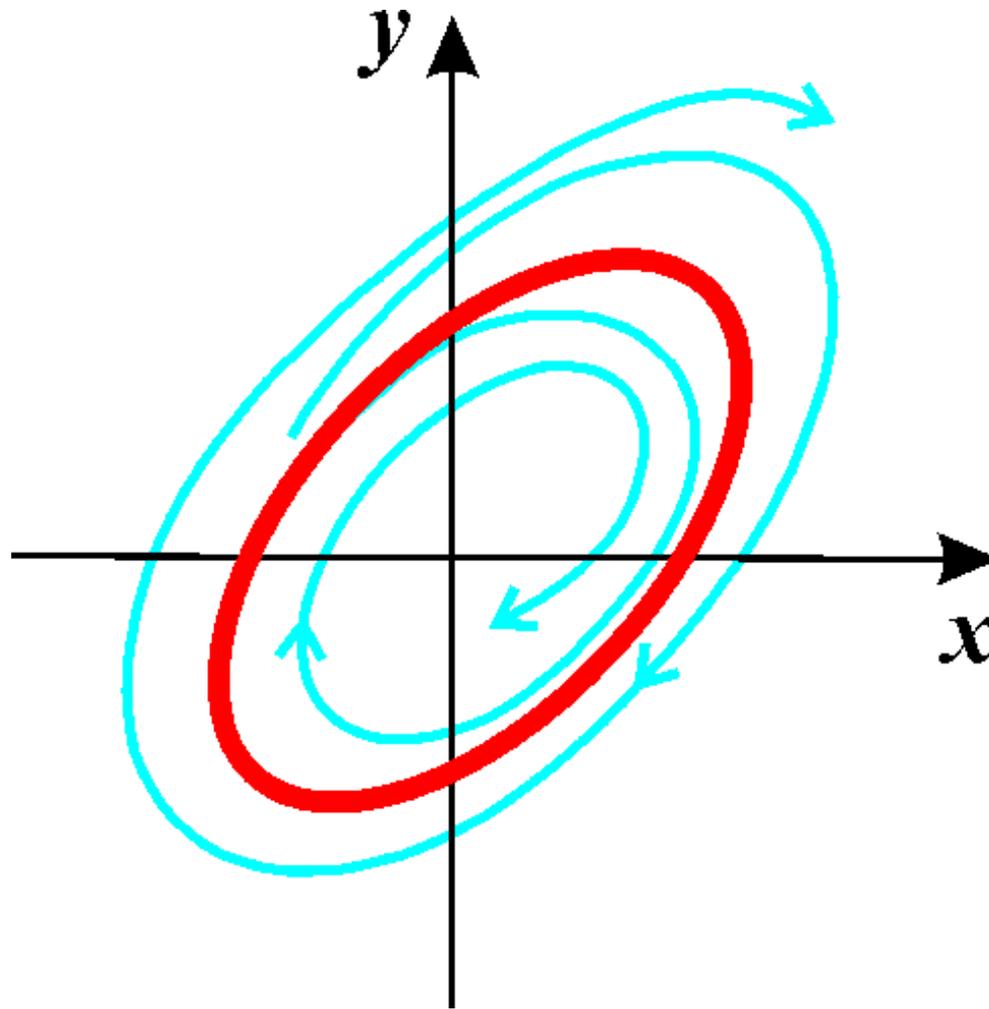
Устойчивый предельный цикл

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



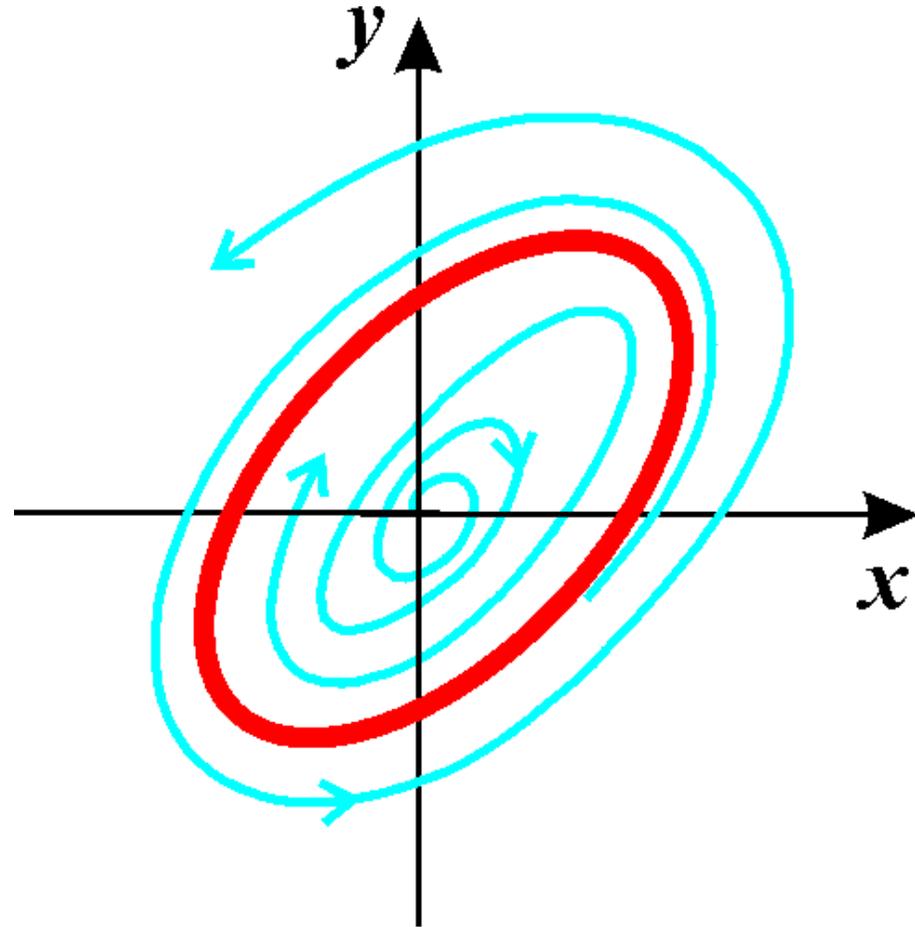
Неустойчивый предельный цикл

Если же, наоборот, 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.



Полуустойчивый предельный цикл

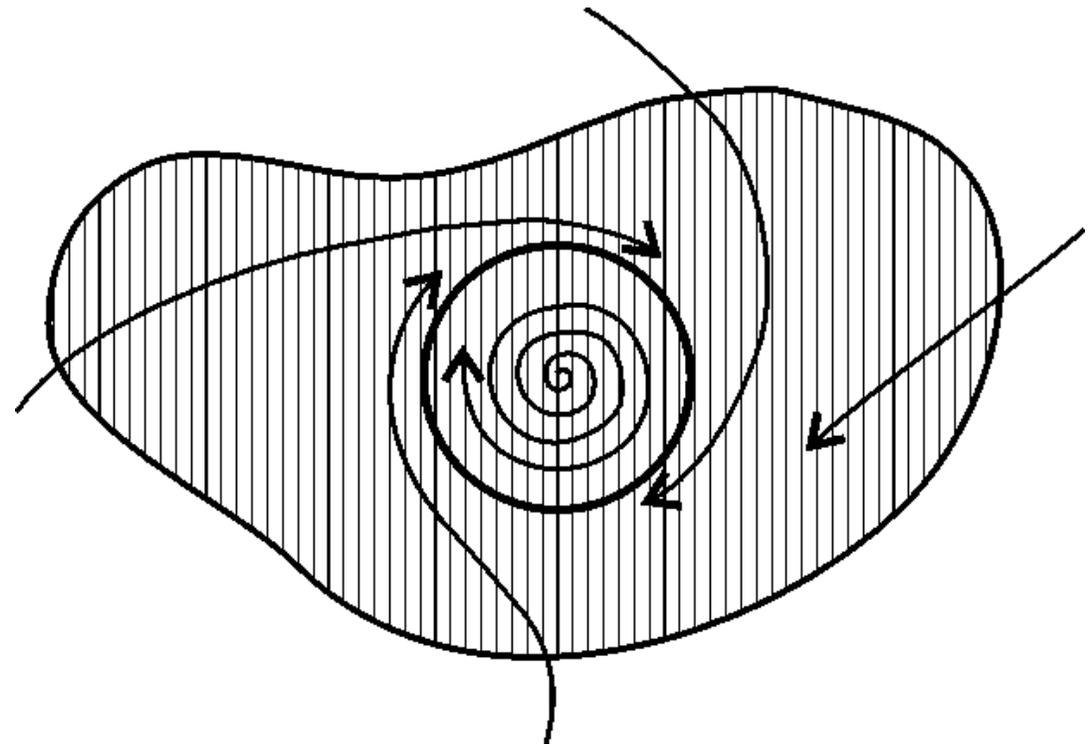
Такие циклы также называют двойными. При некотором значении параметра они расщепляются на два, один из которых устойчив, а другой - неустойчив



Теоремы существования предельного цикла (1)

Теорема 1

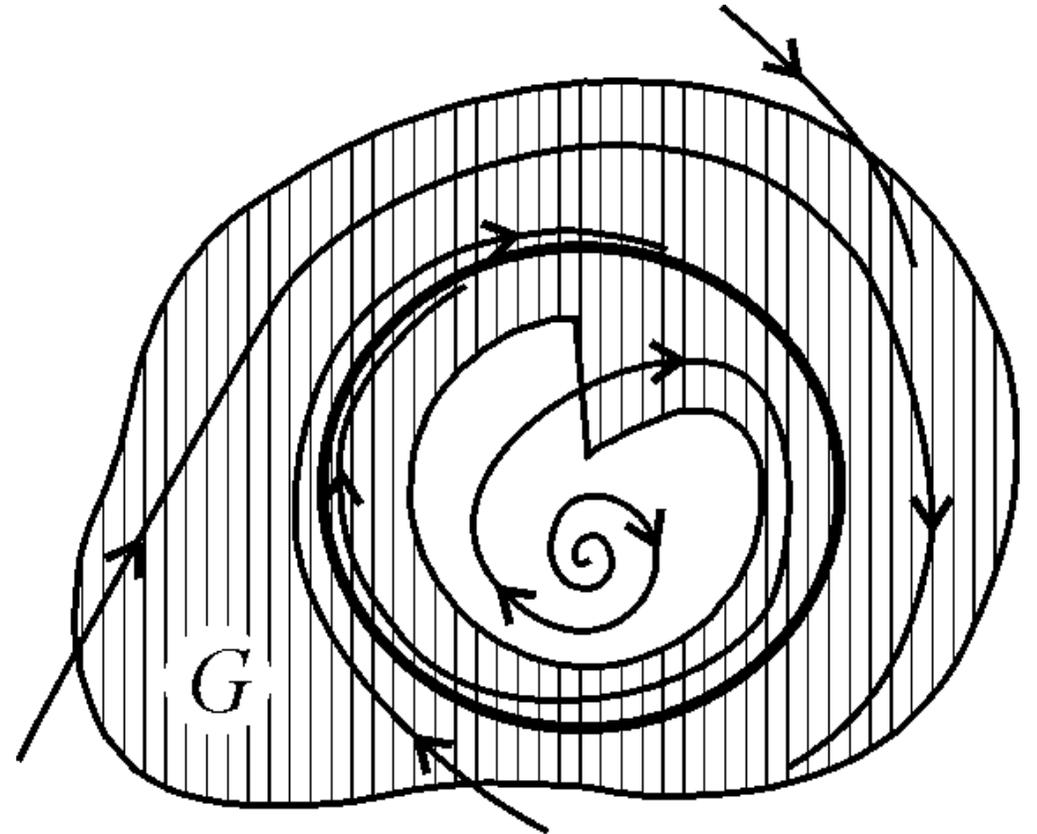
Если существует на фазовой плоскости некоторая замкнутая область, такая, что все фазовые траектории, пересекающие границу этой области, входят в нее, и внутри этой области находится неустойчивая особая точка, отличная от седла, то в этой области обязательно имеется хотя бы один предельный цикл



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

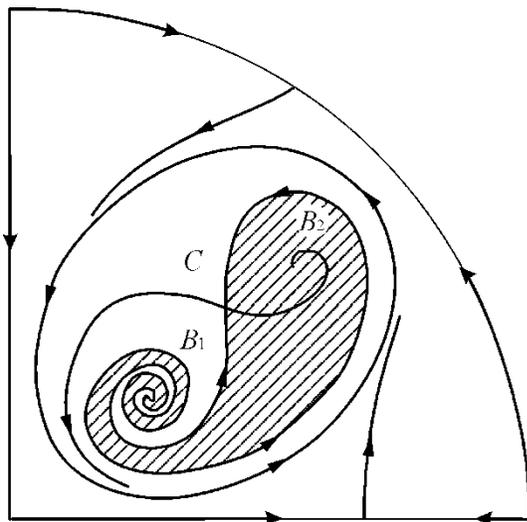
- 1. Если в системе не существует точек покоя (стационарных состояний), то в ней не может быть и замкнутых фазовых траекторий.
- 2. Если в системе существует только одна точка покоя, отличная от узла, фокуса и центра (например, седло), то такая система не допускает замкнутых фазовых траекторий.
- 3. Если в системе имеются только простые точки покоя, 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

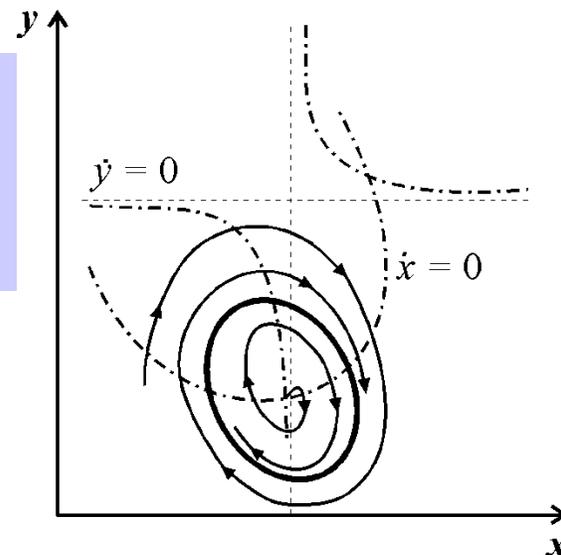
Предельный цикл устойчив, если $h < 0$ и неустойчив, если $h > 0$. Если же $h = 0$, уравнения первого приближения не решают вопроса об устойчивости периодического движения.

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

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

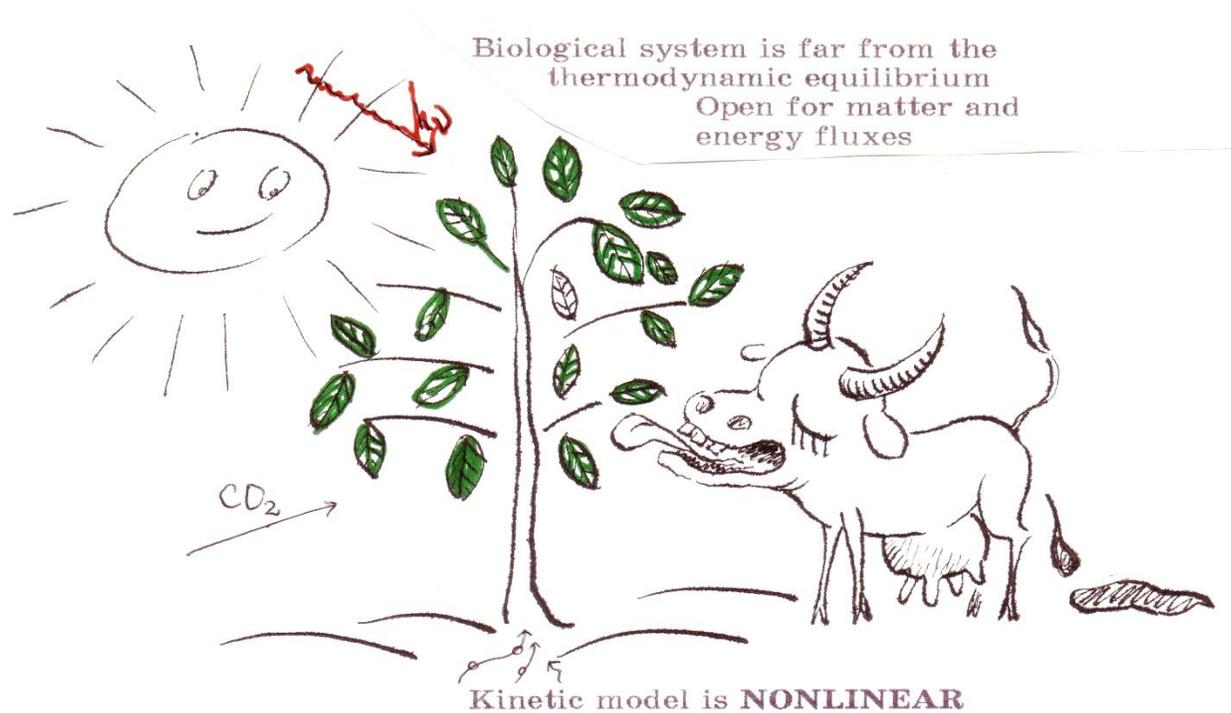


ВАЖНО



**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)**

**Эберхарт Фредерик
Фердинанд Хопф
(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.

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

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

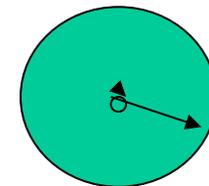
$$r(c - r^2) = 0.$$

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

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

Имеет реальный смысл

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



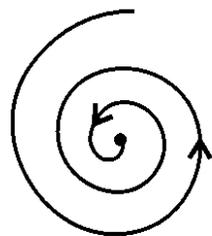
Окружность радиуса \sqrt{c}

Суперкритическая бифуркация Андронова-Хопфа (мягкое возбуждение)

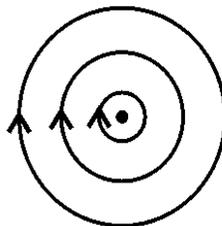
Устойчивый фокус

Центр

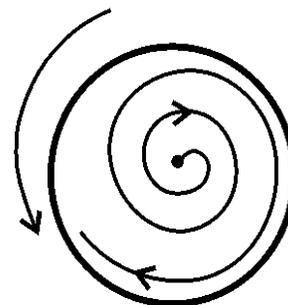
Неустойчивый фокус +
устойчивый предельный цикл



$c < 0$



$c = 0$

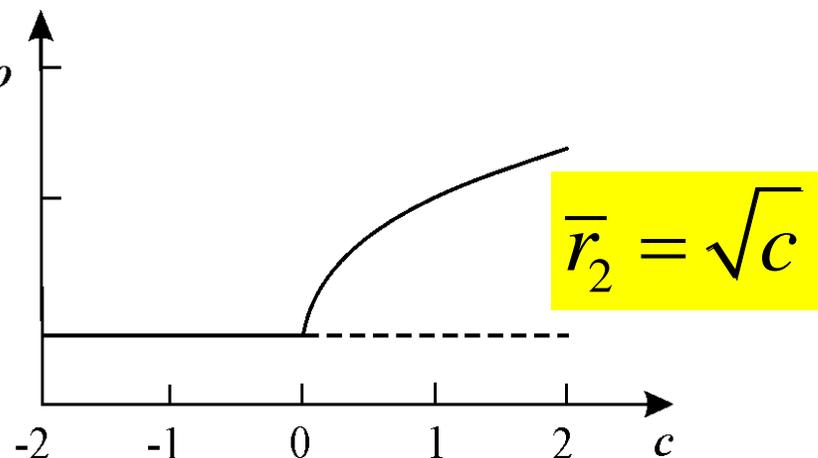


$c > 0$

радиус
предельного
цикла

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

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



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

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

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

Бифуркационная диаграмма линейной системы

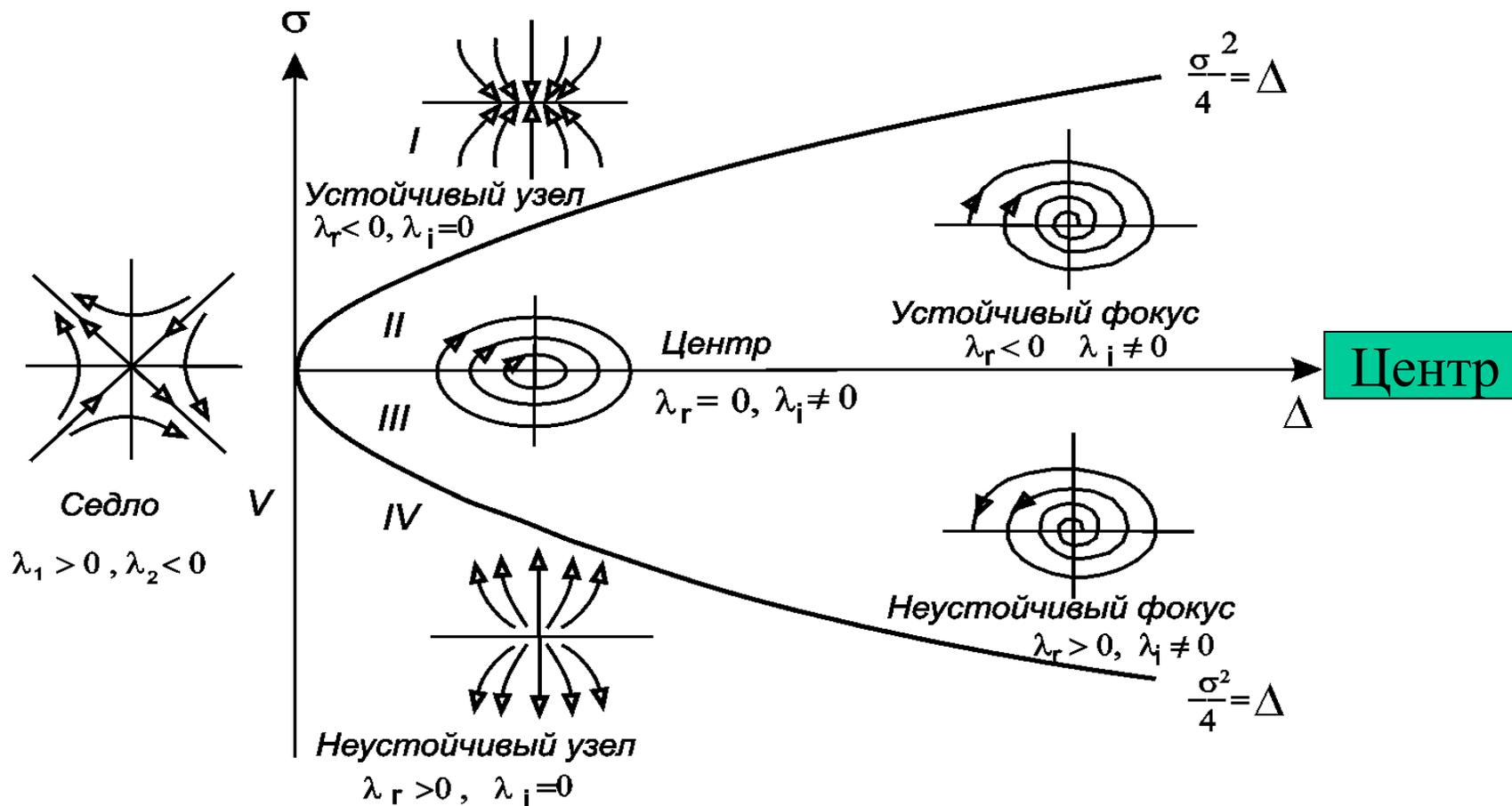
$$\sigma = -(a+d); \Delta = \begin{vmatrix} a & b \\ c & d \end{vmatrix}$$

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

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

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

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

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

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, добавляется – неустойчивый предельный цикл с амплитудой

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

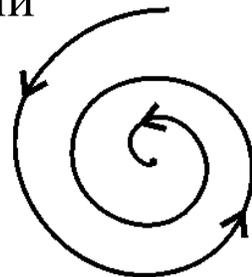
При $c > 0$ неустойчивый предельный цикл пропадает

Субкритическая
бифуркация
Андронова –
Хопфа

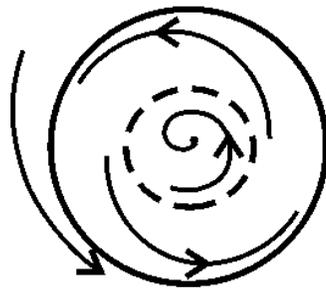
Устойчивый фокус,
неустойчивый
предельный цикл,
устойчивый
предельный цикл

Неустойчивый фокус,
устойчивый
предельный цикл

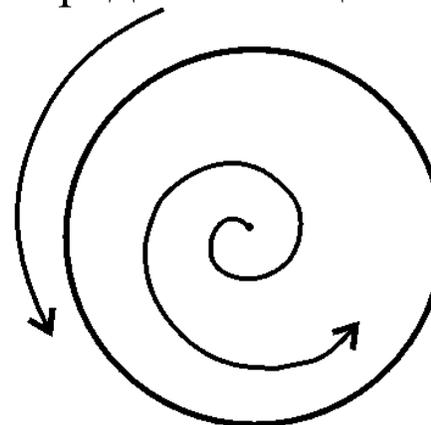
Устойчивый
фокус



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



Илья Романович Пригожин
1917-2003. Нобелевская
премия по химии 1977

Брюсселятор

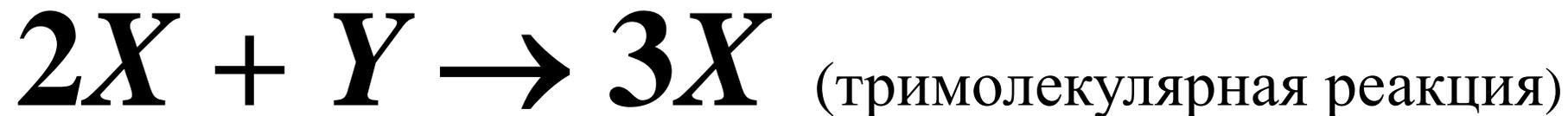
И. Пригожин, Р. Лефевр (1965)

Prigozhine I.R., Lefever R.
Symmetry breaking instabilities
in dissipative systems. *J. Che.
Phys.* **48**: 1665-1700, 1968



Рэне Лефевр

Простейшая реализация кубической нелинейности в химической реакции



Книги И.Р.Пригожина

- *Пригожин И.* Введение в термодинамику необратимых процессов. — М.: ИЛ, 1960. — 150 с.
- *Пригожин И.* Неравновесная статистическая механика. — М.: Мир, 1964. — 314 с.
- *Пригожин И., Дефэй Р.* Химическая термодинамика. — Новосибирск: Наука, 1966. — 510 с.
- *Гленсдорф П., Пригожин И.* Термодинамическая теория структуры, устойчивости и флуктуаций. — М.: Мир, 1973. — 280 с.
- *Николис Г., Пригожин И.* Самоорганизация в неравновесных системах: От диссипативных структур к упорядоченности через флуктуации. — М.: Мир, 1979. — 512 с.
- *Пригожин И.* Молекулярная теория растворов. — М.: Metallургия, 1990. — 344 с.
- *Пригожин И., Кондепуди Д.* Современная термодинамика. От тепловых двигателей до диссипативных структур. — М.: Мир, 2002. — 464 с.

- *Пригожин И.* От существующего к возникающему: Время и сложность в физических науках. — М.: Наука, 1985. — 328 с.
- *Пригожин И., Стенгерс И.* Порядок из хаоса. Новый диалог человека с природой. — М.: Прогресс, 1986. — 432 с.



Николис Г., Пригожин И. Познание сложного. М.: Мир, 1990- 358 с.

Пригожин И., Стенгерс И. Время. Хаос. Квант. М.: Прогресс, 1994. — 266 с.

Пригожин И. Конец определенности. — Ижевск: РХД, 2001 - 216 с.

Пригожин И. Определено ли будущее. —Ижевск: ИКИ, 2005 - 240 с.

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.

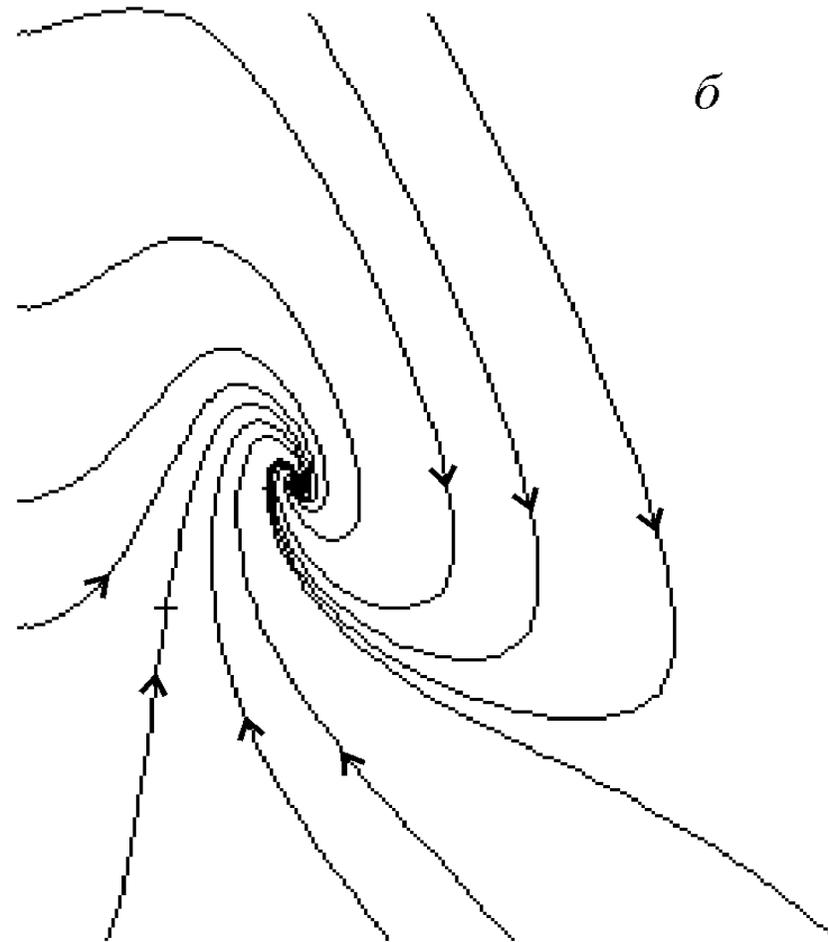
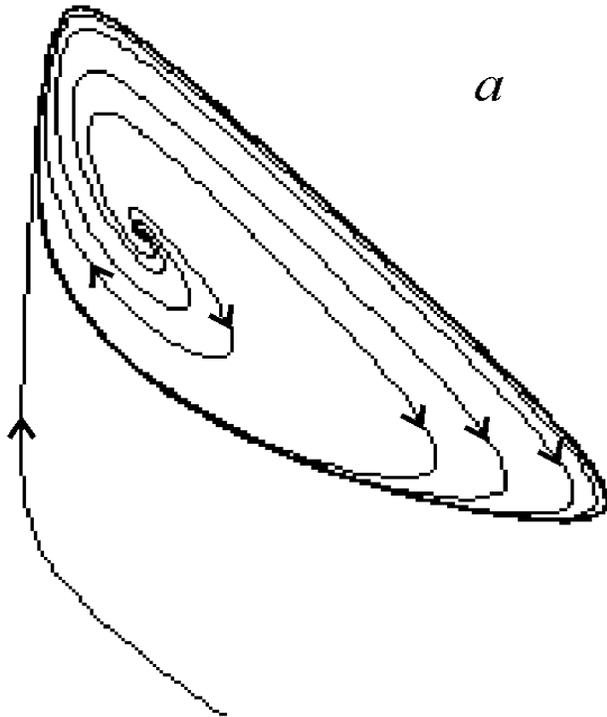
$$\frac{dx}{dt} = A + X^2 Y - (B + 1)X$$

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



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

Брюсселятор

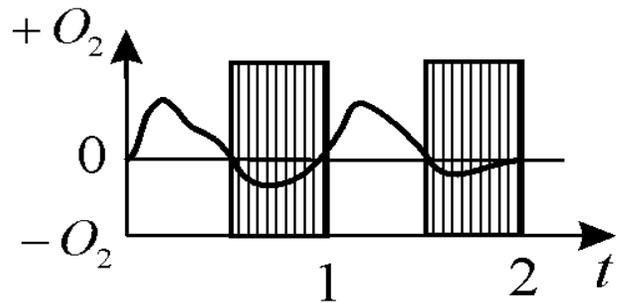


Фазовый портрет системы брюсселятор при $B > 1 + A^2$ (a) и $B < 1 + A^2$ (б).

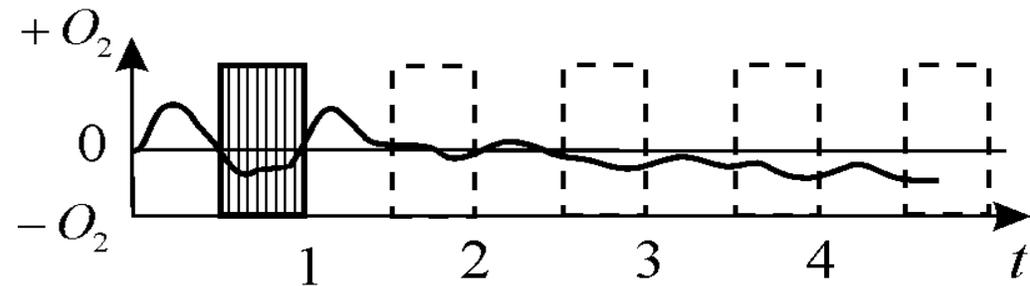
Модель темновых процессов фотосинтеза

Д.С.Чернавский, Н.М.Чернавская, 1967

Л.Н.Белюстина, Г.А.Кокина, 1967



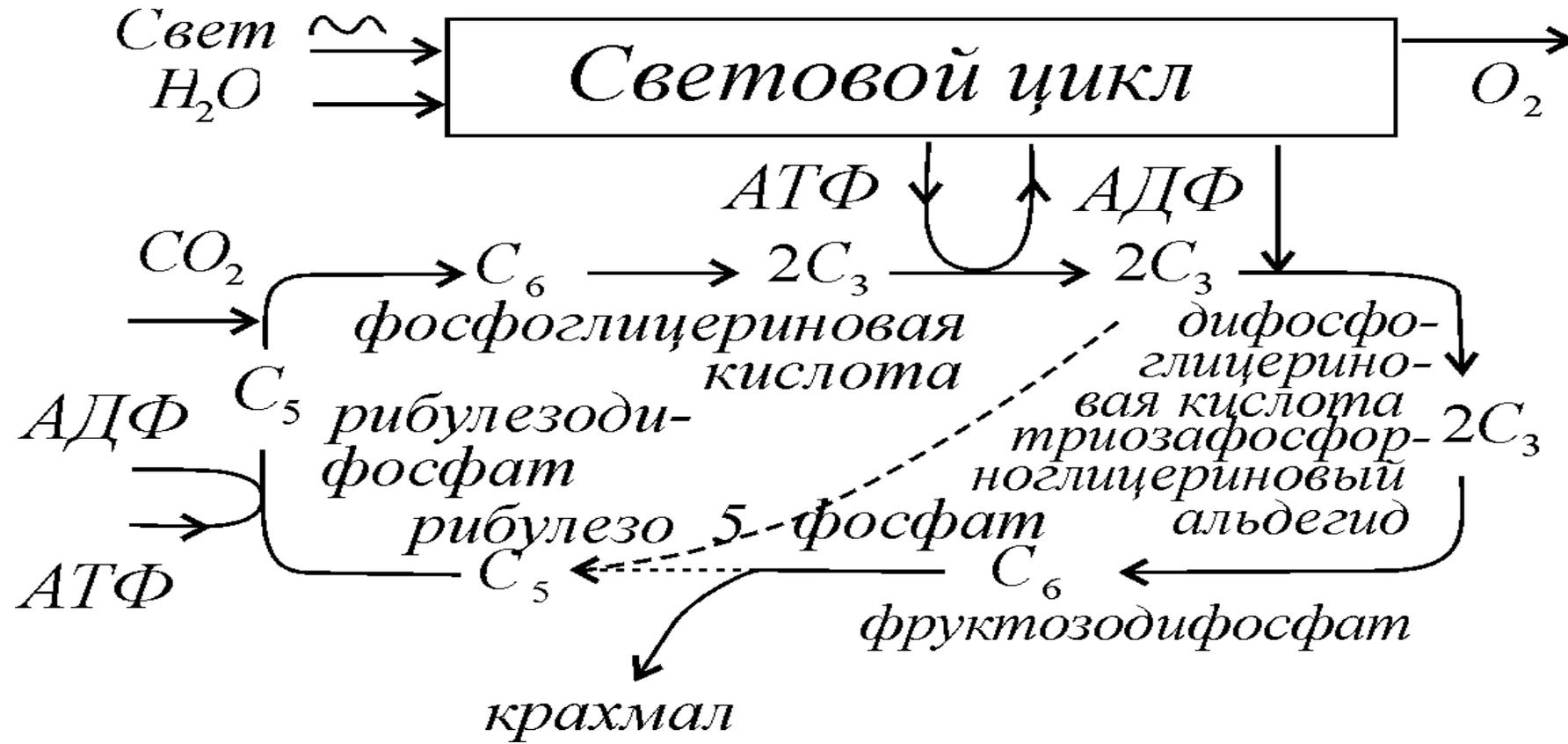
a



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

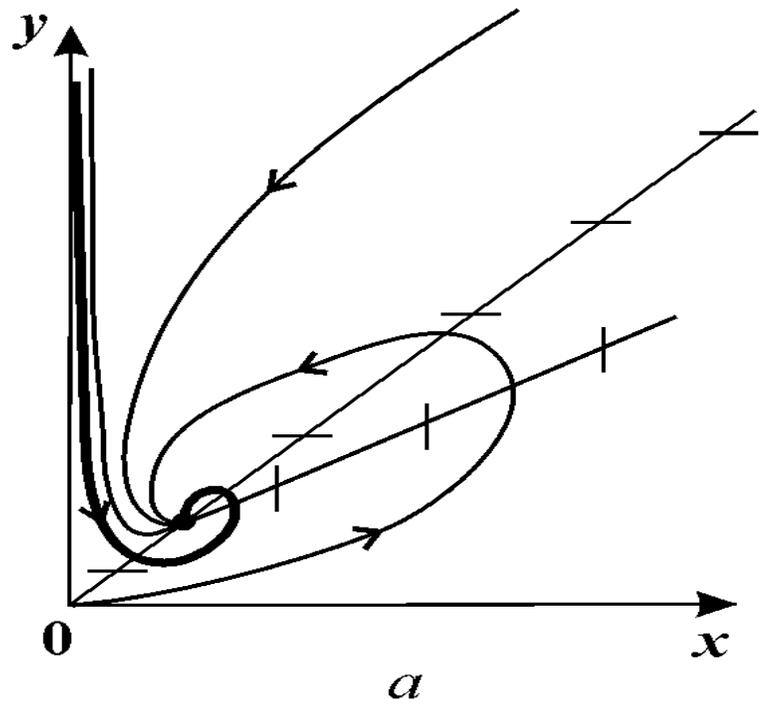
Легкие сахара c_3

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

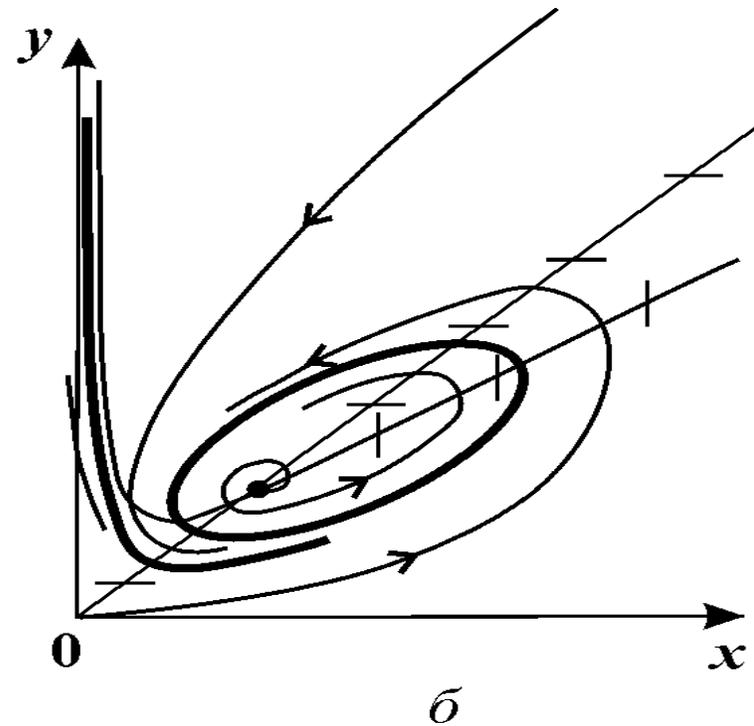
Тяжелые сахара c_6

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

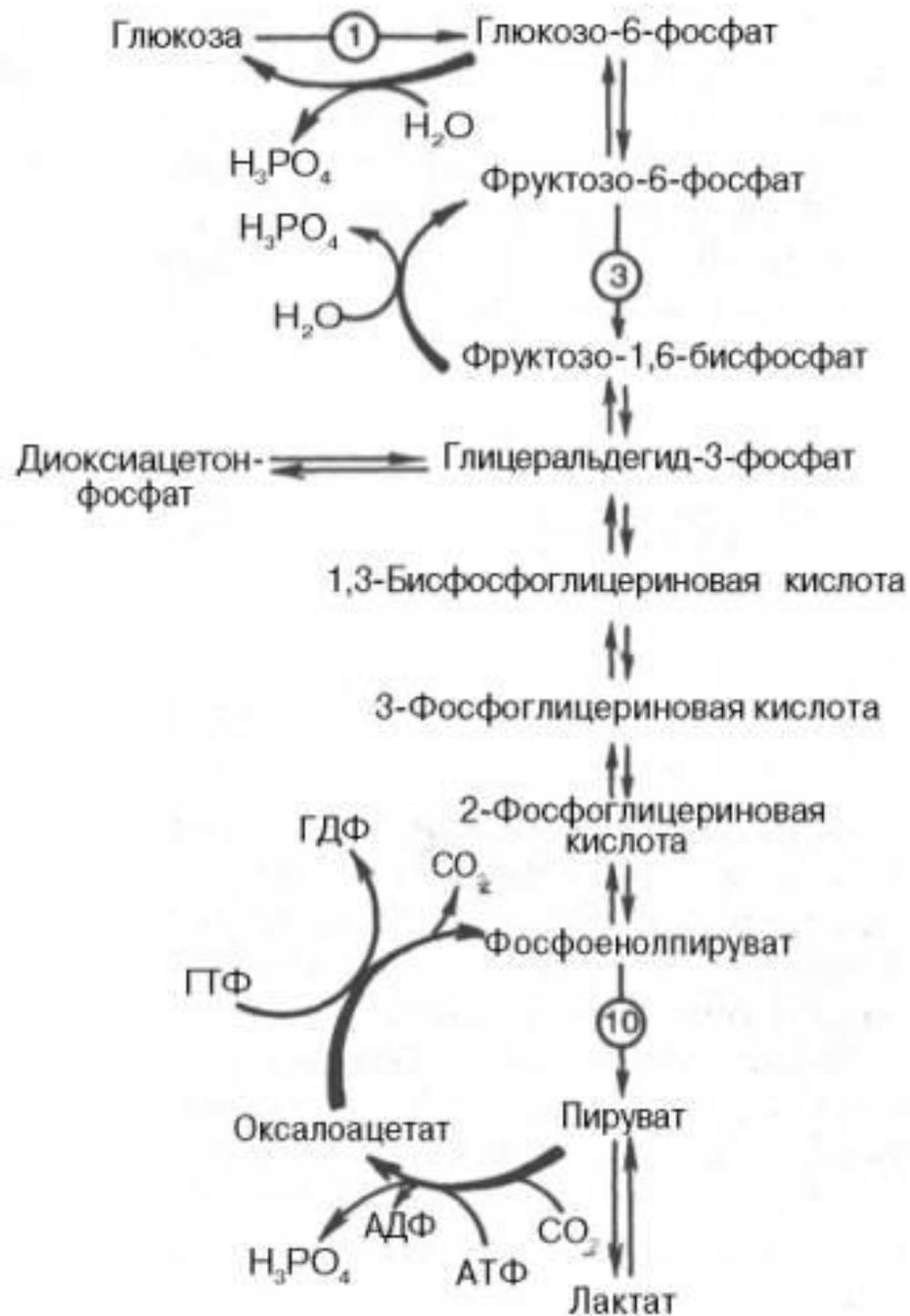
Фазовые портреты для колебаний в цикле Кальвина



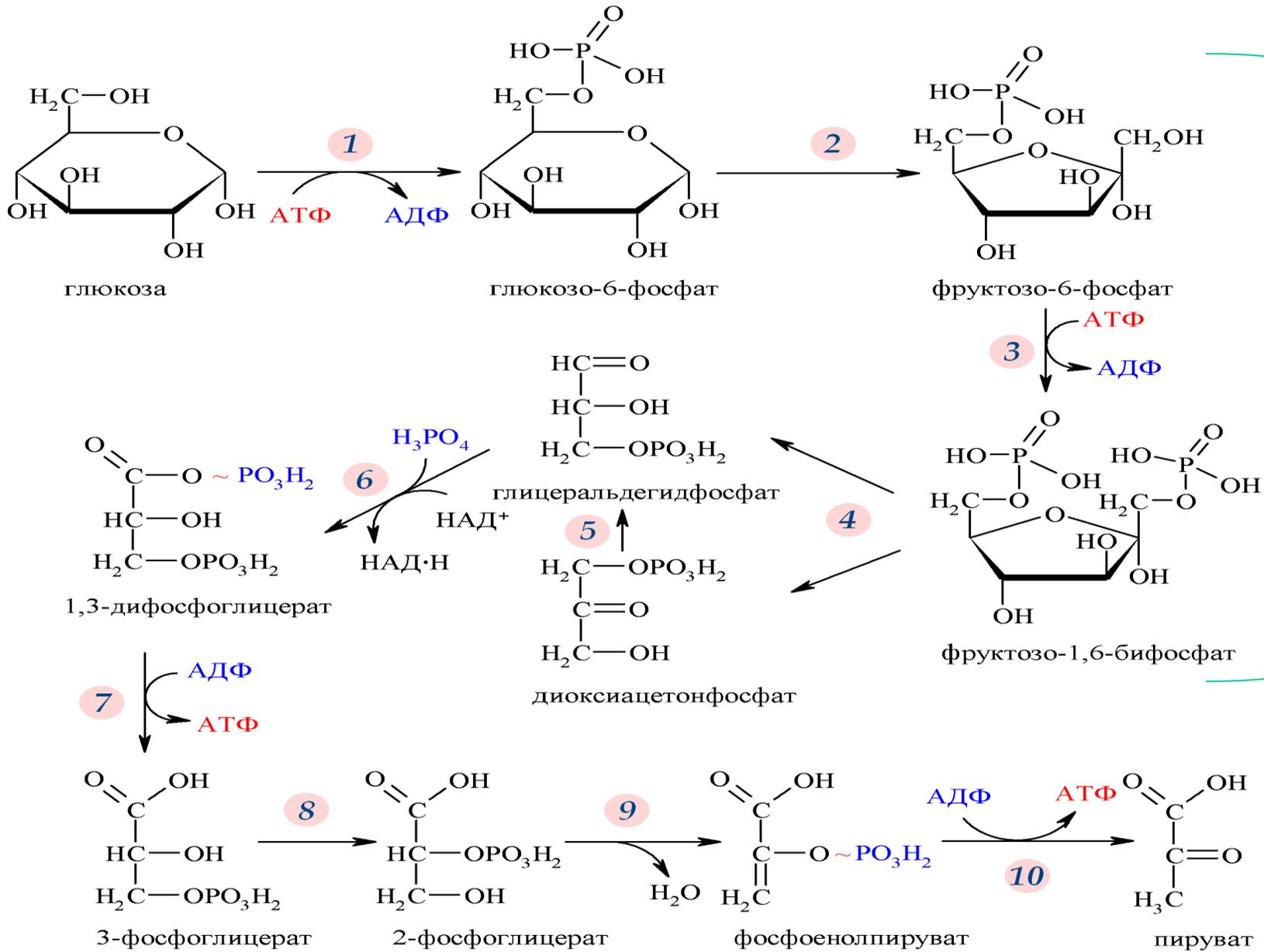
$$\varepsilon < \frac{7}{8}(1-\gamma)$$



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



ГЛИКОЛИЗ - ЛИЗИС (расщепление) ГЛЮКОЗЫ

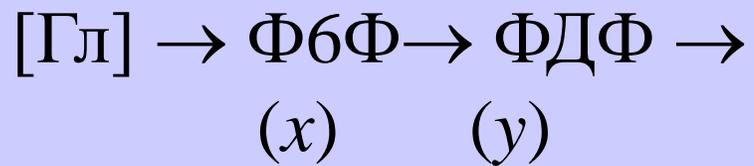


Гликолиз - ЛИЗИС (расщепление) ГЛЮКОЗЫ

Глюкоза + 2NAD⁺ + 2ADP + 2Pi → 2 пируват + 2NADH + 2H⁺ + 2АТФ + 2Н₂О [2].

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:

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



Безразмерные уравнения гликолиза

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

Ф6Ф

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

ФДФ

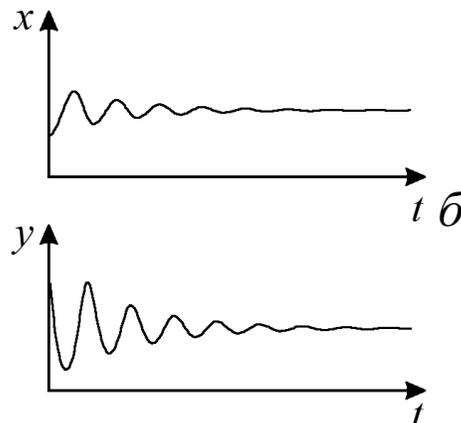
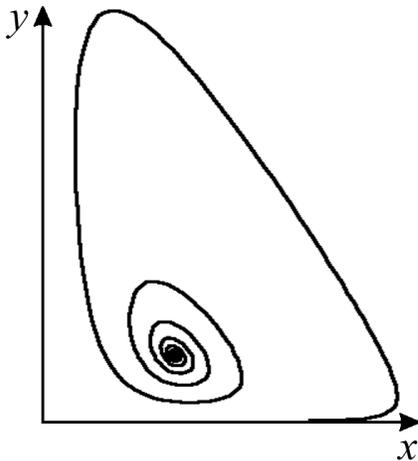
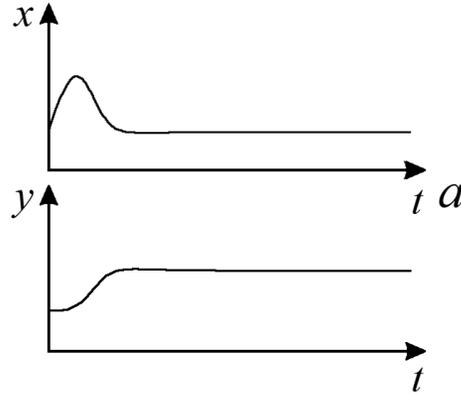
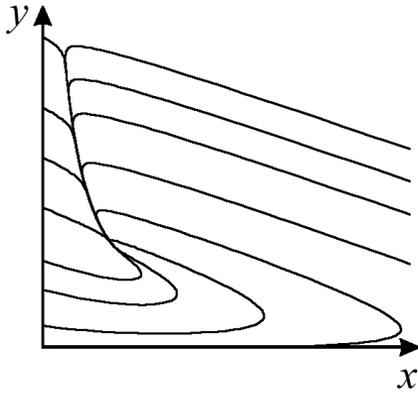
$$\alpha = \frac{(q-k)^2 K_{mz} K_{my}}{(K'_{my})^2 k \chi}, \quad r = \frac{k}{q+k}.$$

Фазовые портреты и кинетика

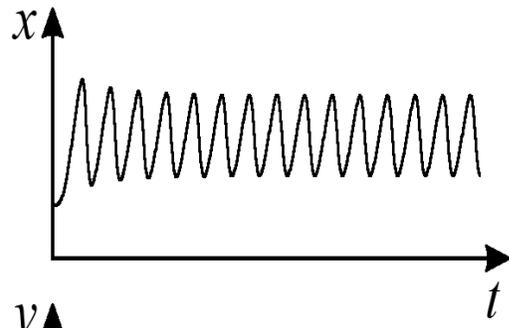
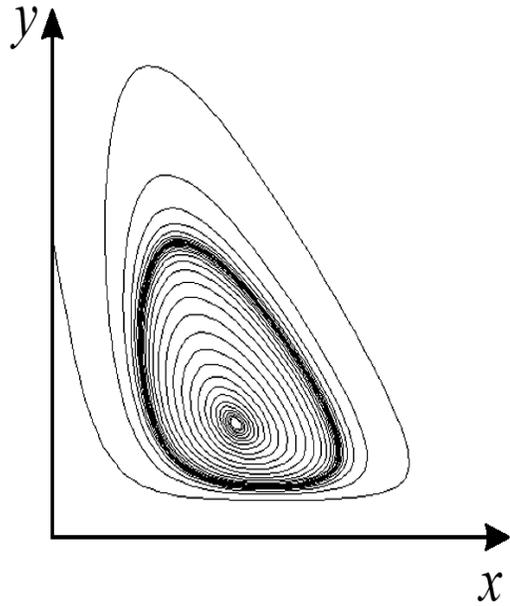
Устойчивые узел и фокус

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

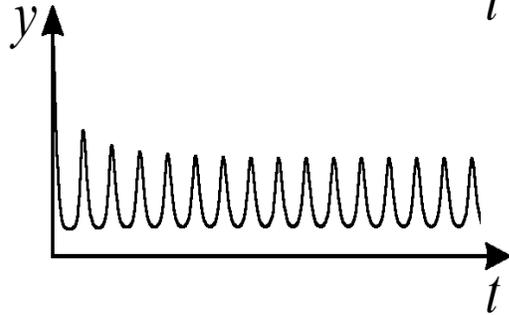
$$\frac{dy}{dt} = \alpha y \left(x - \frac{1+r}{1+ry} \right),$$



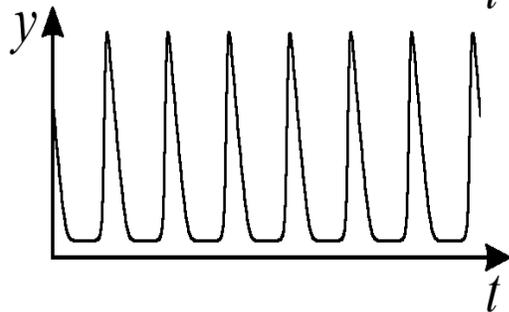
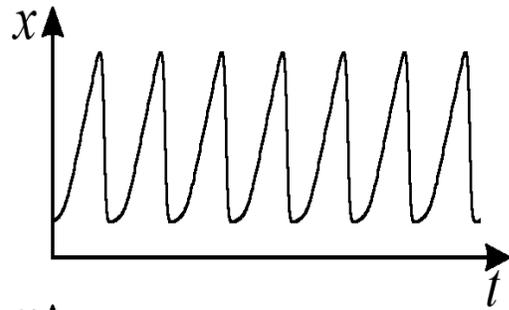
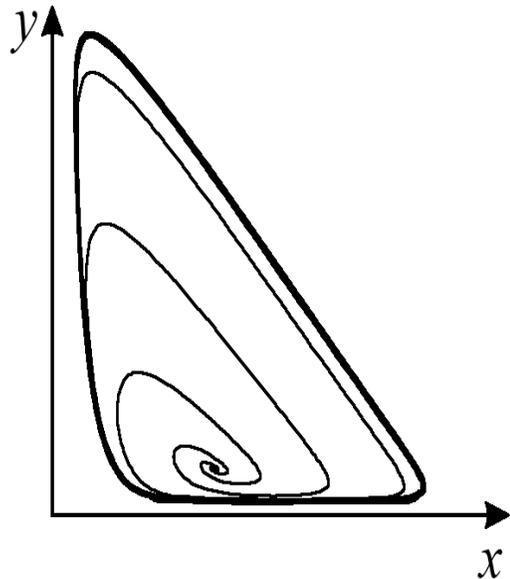
Модель гликолиза (8.10).
 Кинетика изменений концентраций фруктозо-6-фосфата (x) и фруктозодифосфата (y) (справа) и фазовый портрет системы (слева) при разных значениях параметров системы, a – бесколебательный процесс (узел на фазовой плоскости), $\alpha = 0.25$; $r = 1$. b – затухающие колебания (устойчивый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



v



z



Предельные циклы в гликолизе

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), $\alpha = 8$; $r = 0.5$.

Колебания Кальция в клетках млекопитающих

Клетка	Стимул	Время между осцилляциями, с	Метод регистрации	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

Клетка	Стимул	Время между осцилляциями, с	Метод регистрации	Литературный источник
Кардиомиоциты	Кофеин	0,3-3	Сокращение	Kort ea 1985
Симпатические нейроны	"	120	Ток К+	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 К+	Swann 1991
Гепатоциты	Желчная кислота	5-12 (1 тип)	"	Capiod ea 1991a
"	цАМФ	60-240 (2 тип)	"	Capiod ea 1991b

Внутриклеточные колебания кальция

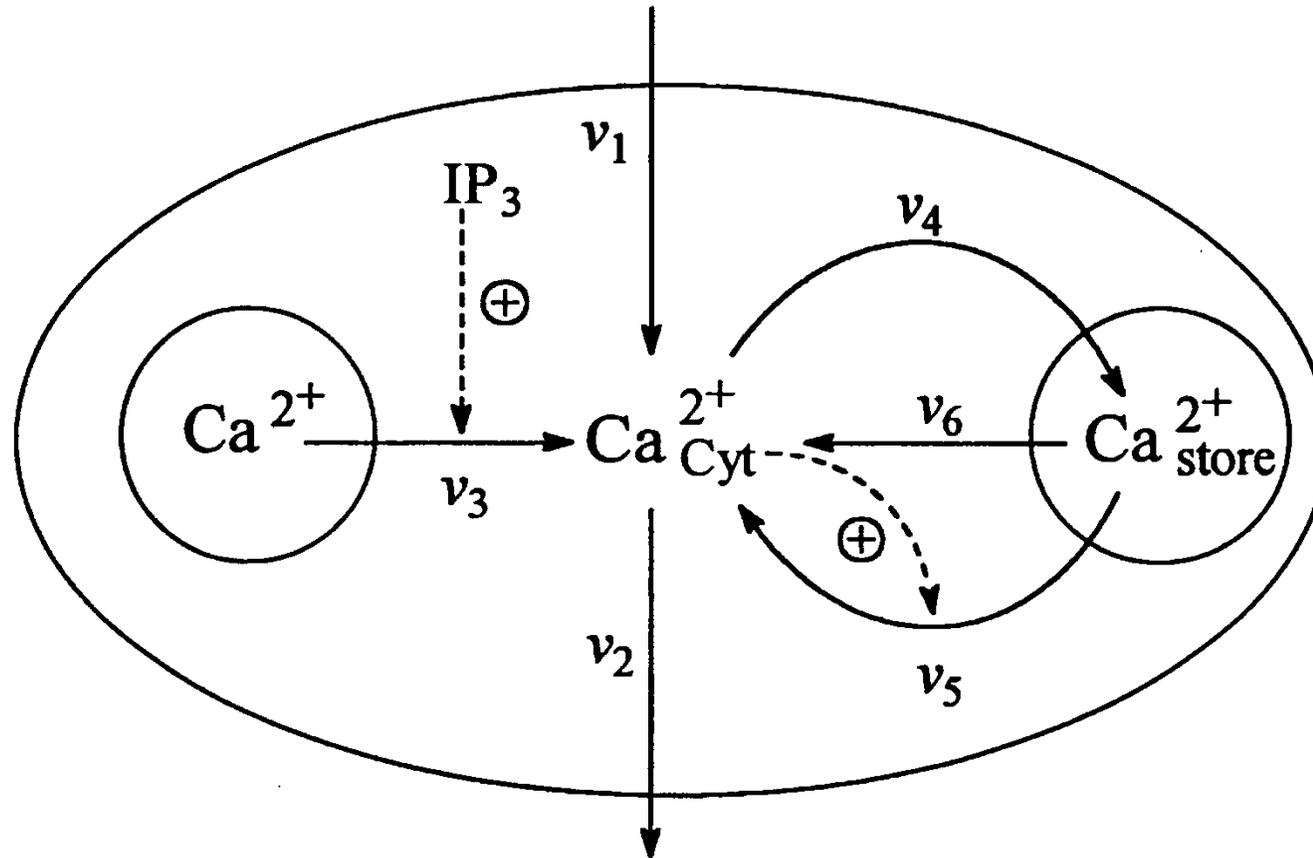
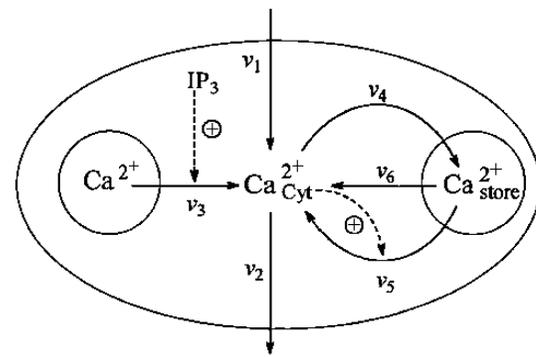


Схема процессов, приводящих к внутриклеточным колебаниям кальция (Dupont, Goldbeter, 1983).
 IP_3 - рецептор, стимулирующий колебания

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:

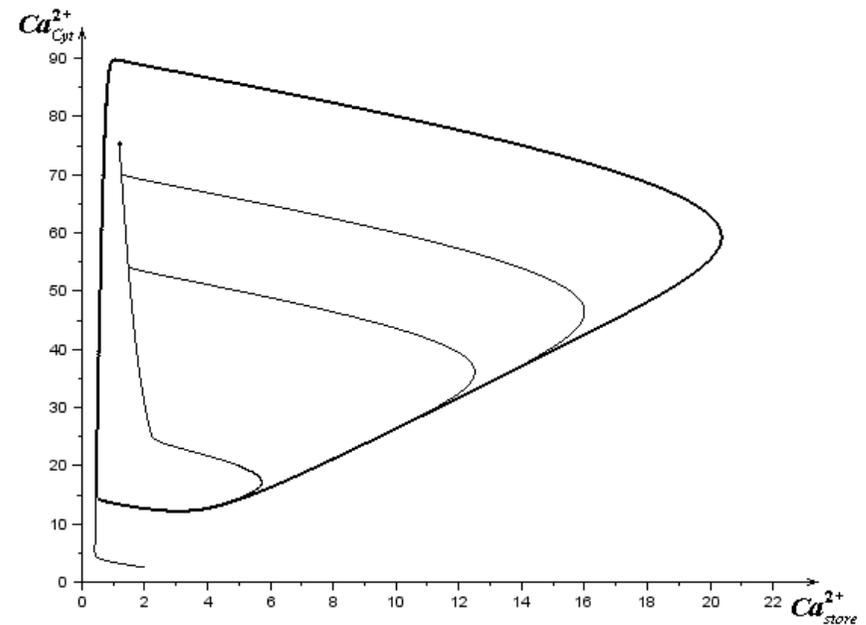
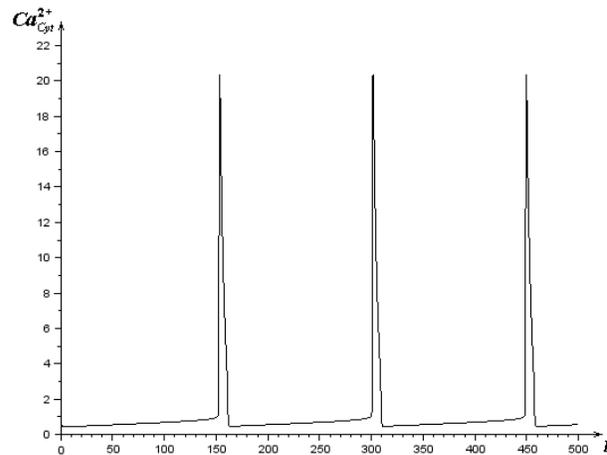
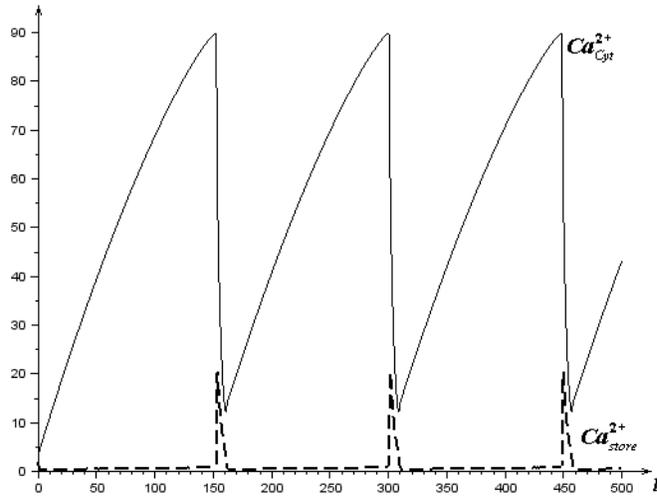
$$v_2 = k_2 S_1; v_4 = k_4 S_1;$$

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

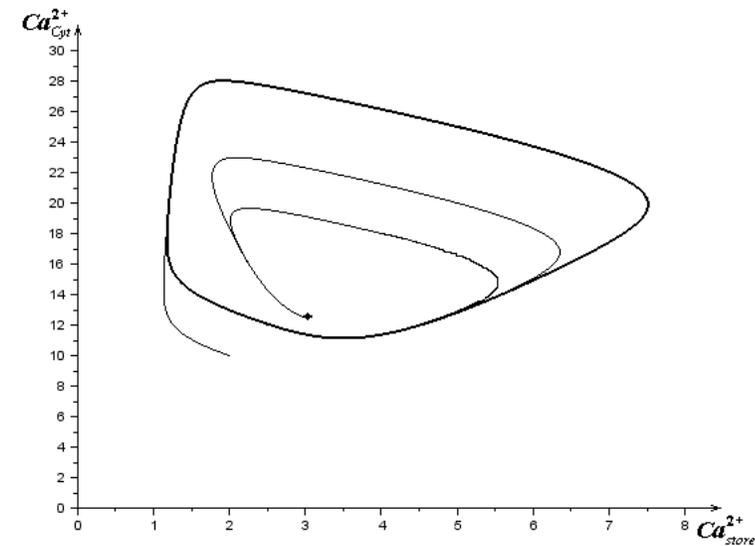
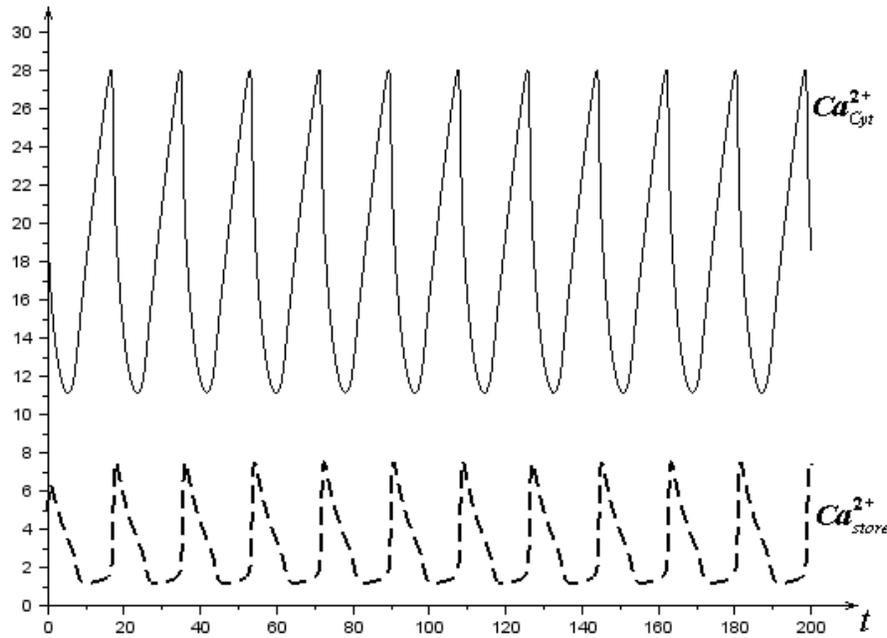
Kinetics the oscillations of Ca^{2+} in cytosol and in the store according to the model. Values of

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

Приток Са $v_1 = 1.2$



При большей скорости притока колебания приближаются
к гармоническим



$$\nu_1 = 3$$

Вопросы

- Приведите примеры колебательных процессов в живых системах
- Какие колебательные процессы присутствуют в системе, которую Вы изучаете (хотели бы изучать)
- Приведите пример колебательной системы, где важную роль играет запаздывание

- Внутриклеточные процессы (секунды-минуты)
Жизненный цикл клетки (часы и более)
Циклы клеточной популяции (часы, дни и более)