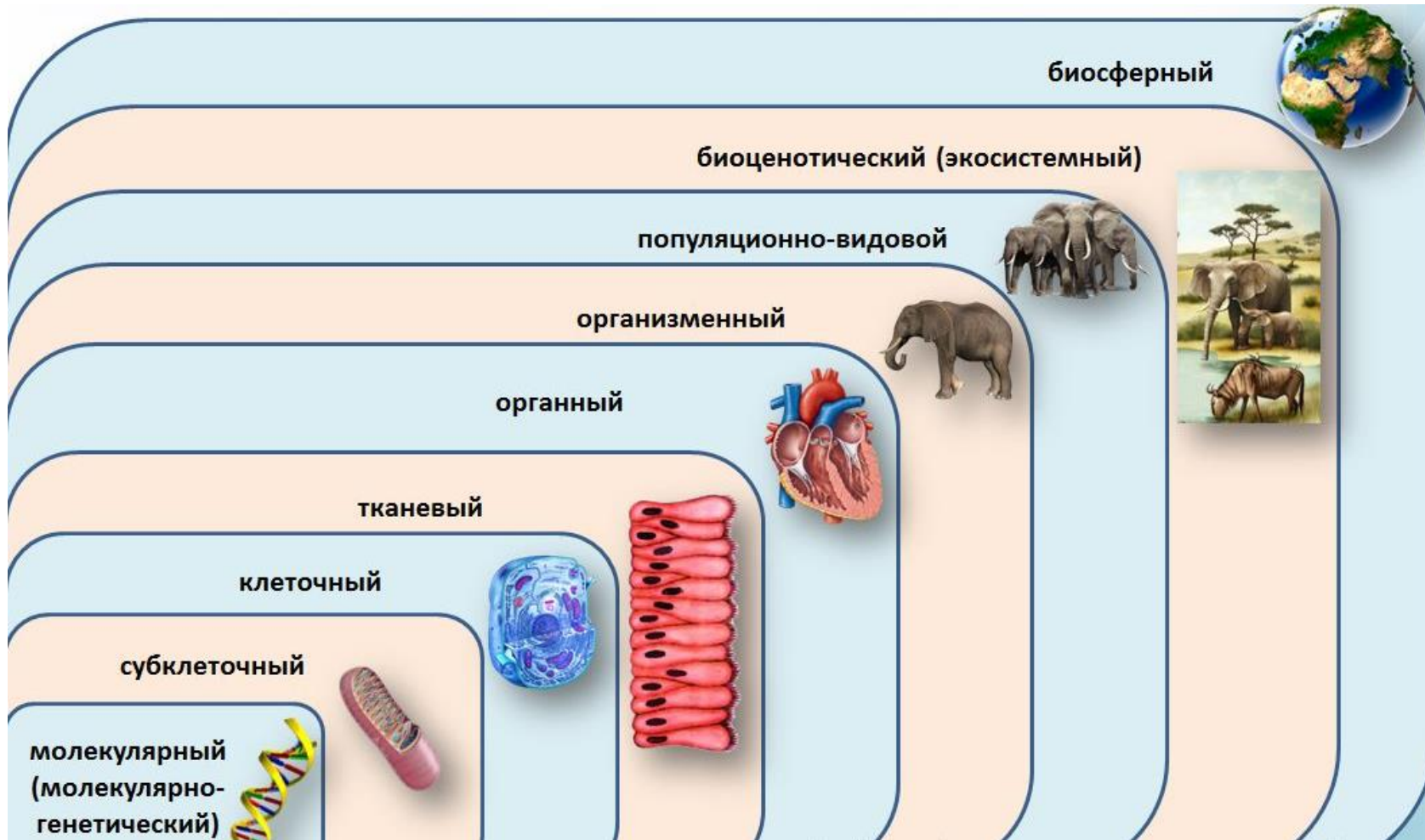


АВТОКОЛЕБАНИЯ В БИОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМАХ

Доц. Татьяна Юрьевна Плюснина

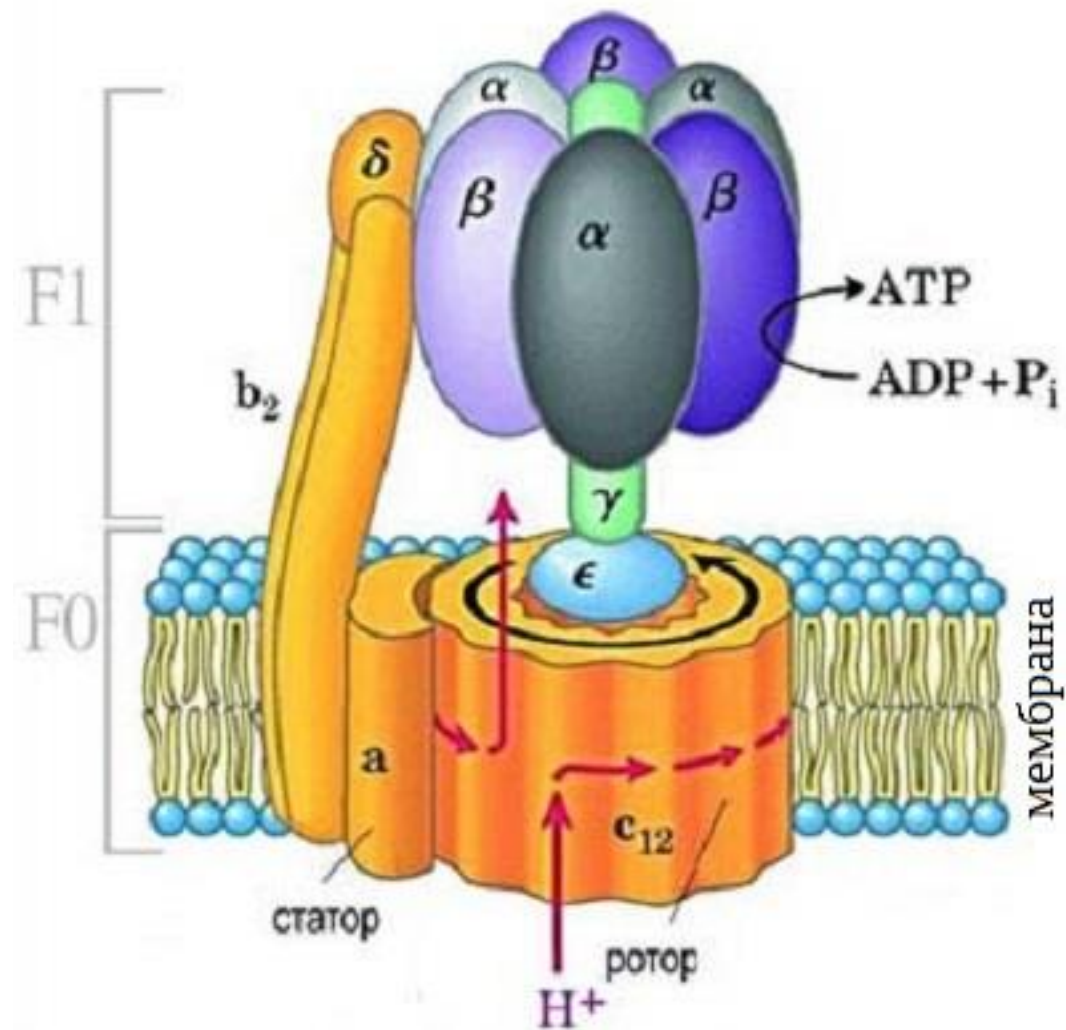
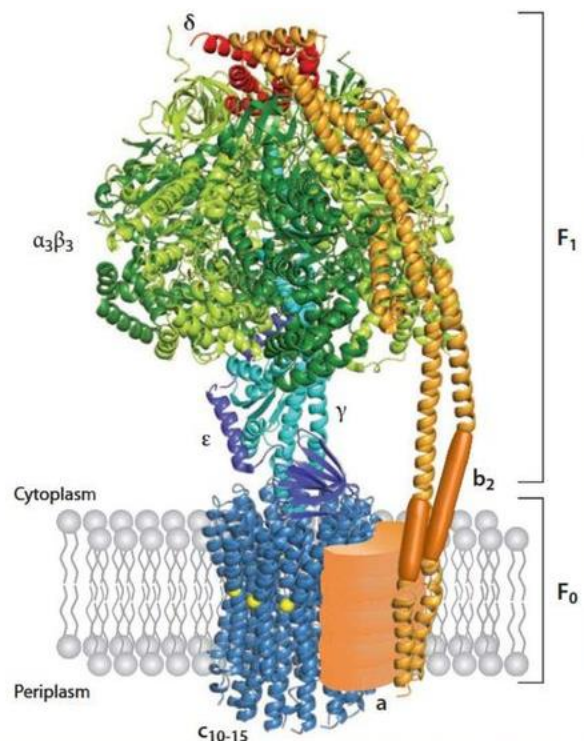
<http://mathbio.ru>

plusn@yandex.ru

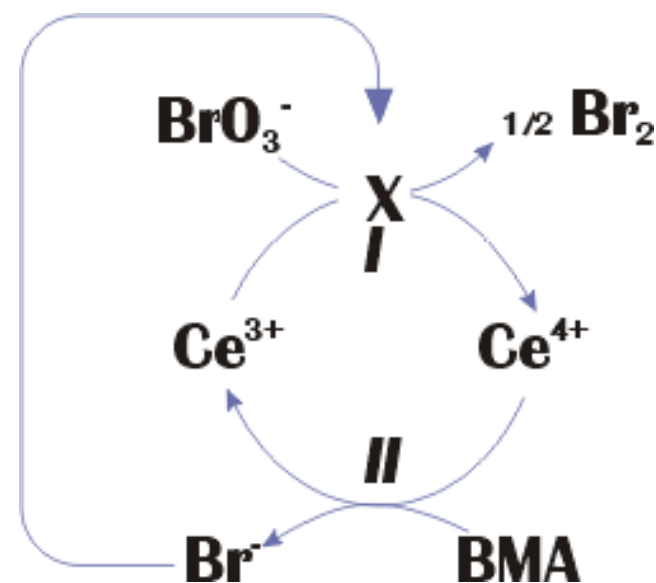
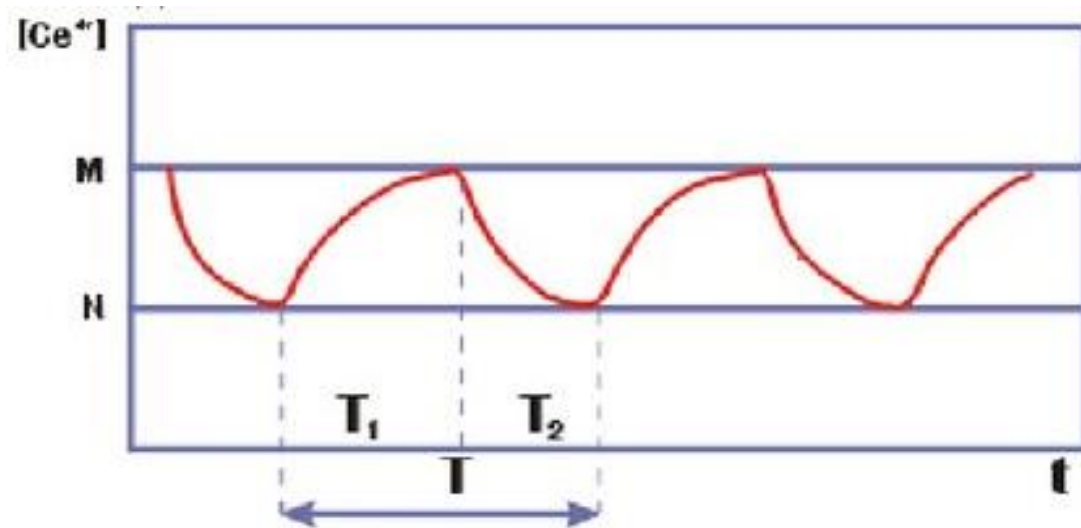
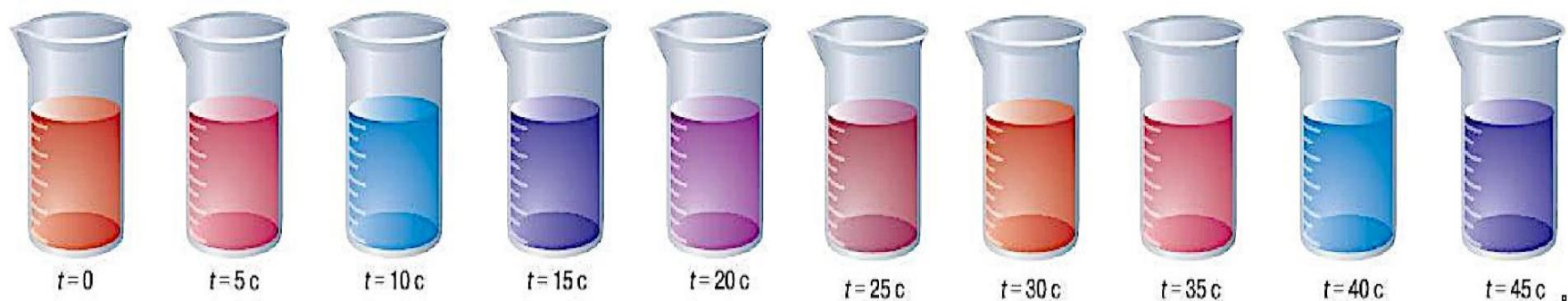


Колебательные
процессы
присутствуют на
всех уровнях
организации
живой материи

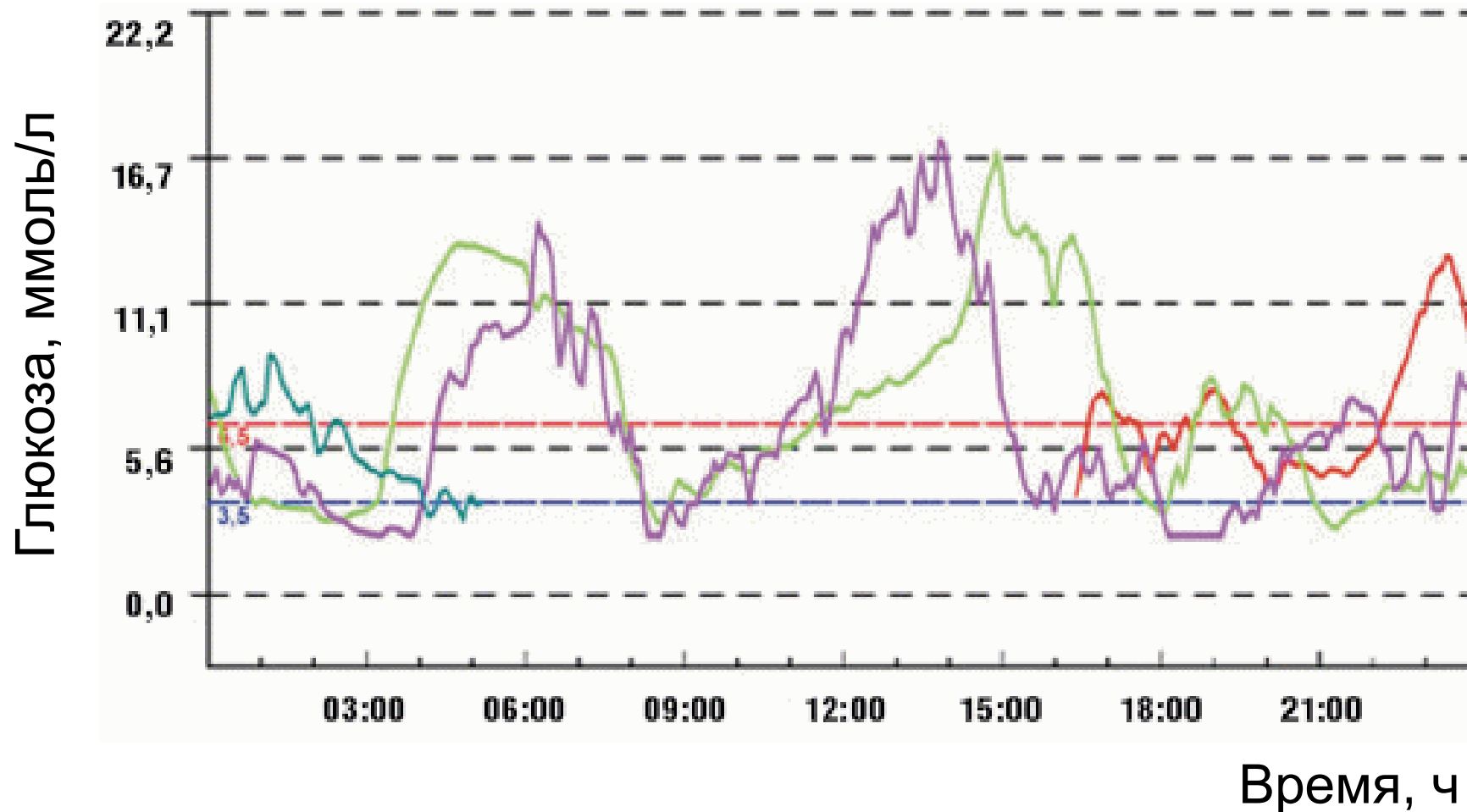
Работа АТФ-синтазы



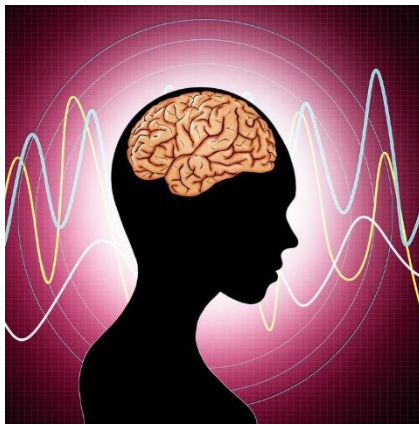
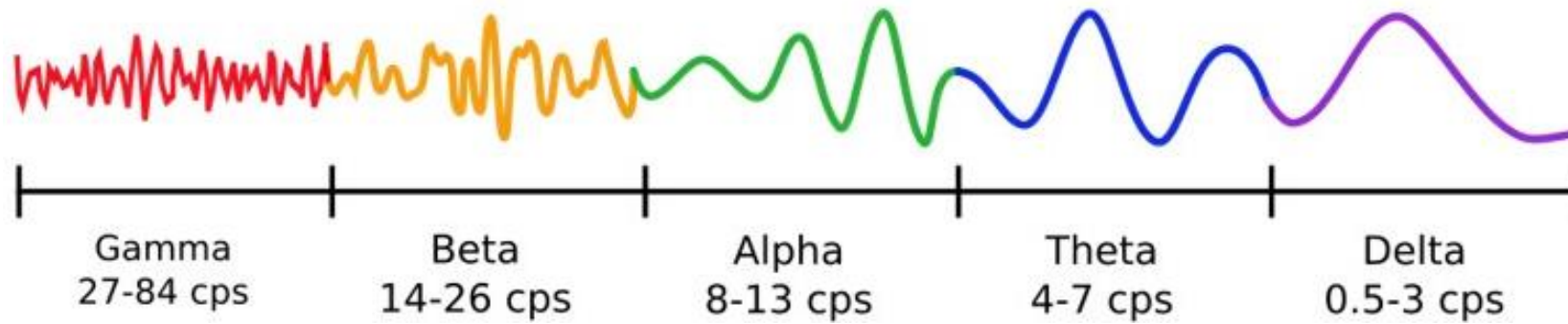
Реакция Белоусова-Жаботинского



Динамика уровня глюкозы в крови

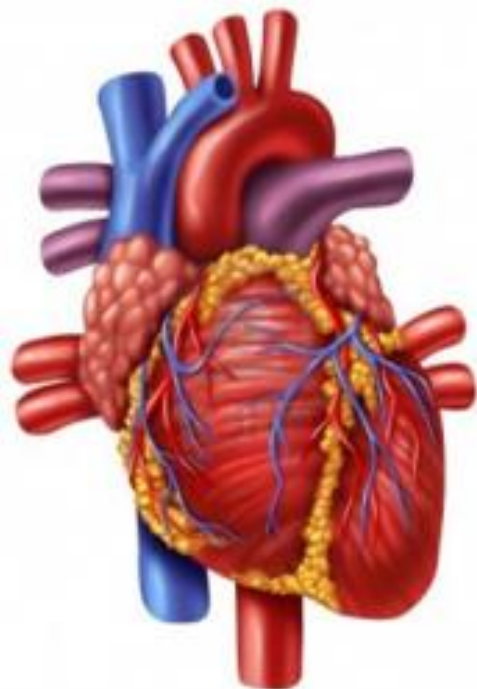


Ритмы мозга

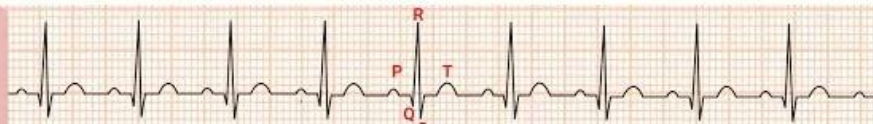


Название	Частотные диапазоны волн	Состояние
гамма	40-150 Гц	Максимум внимания, осознание, инсайт
бета	14-40 Гц	Активное мышление, переживания, опасения
альфа	8-14 Гц	Спокойный тихий ум, безмыслие в состоянии бодрствования
тета	4-8 Гц	Сон со сновидениями
дельта	1-4 Гц	Глубокий сон без сновидений

Ритмы сердца

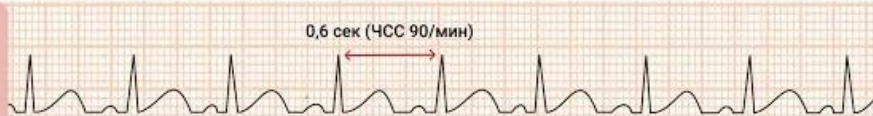


Нормальный
синусовый ритм



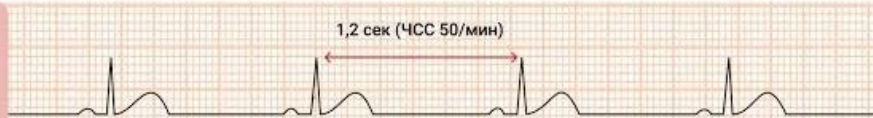
Нормальный
комплекс QRS

Синусовая
тахикардия



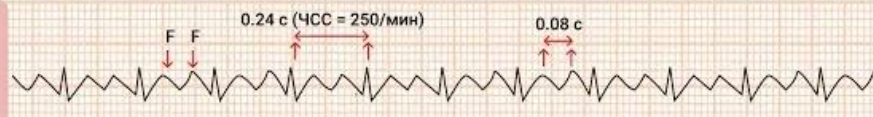
Увеличение
ЧСС > 90/мин

Синусовая
брадикардия



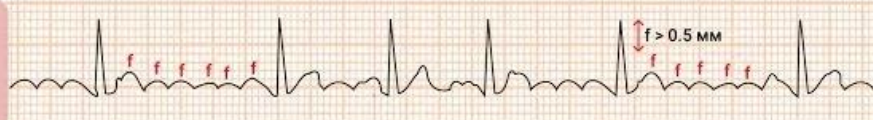
Уменьшение
ЧСС < 50/мин

Трепетание
предсердий



Пилообразные
волны F. Нет зубцов P

Фибрилляция
предсердий



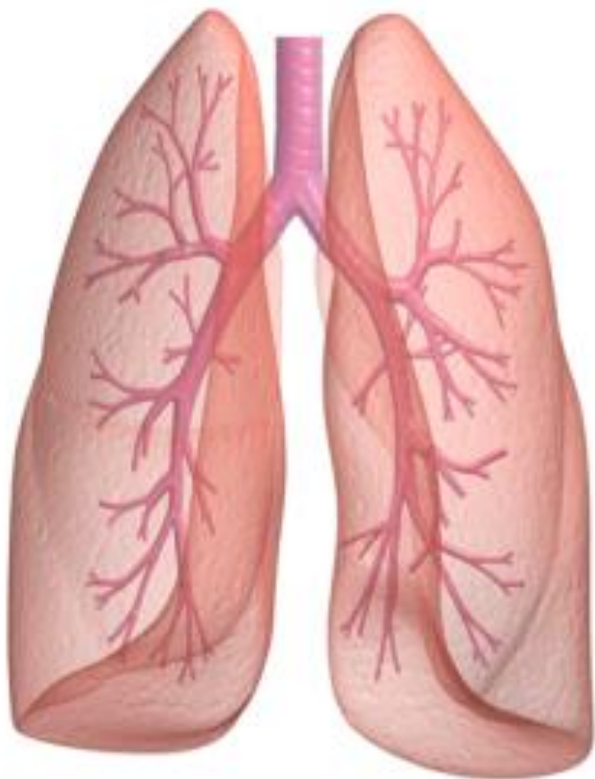
f-волны, отсутствие P,
нерегулярный ритм

Трепетание
желудочков



Частые и регулярные
волны трепетания

Ритмы дыхания



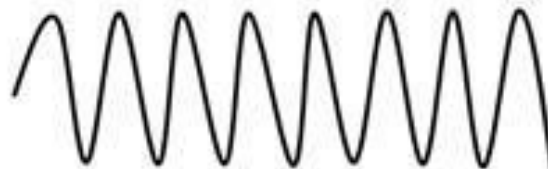
Норма



Дыхание Биота – при повреждении ДЦ



Дыхание Чейна-Стокса – при гипоксии, чаще во сне

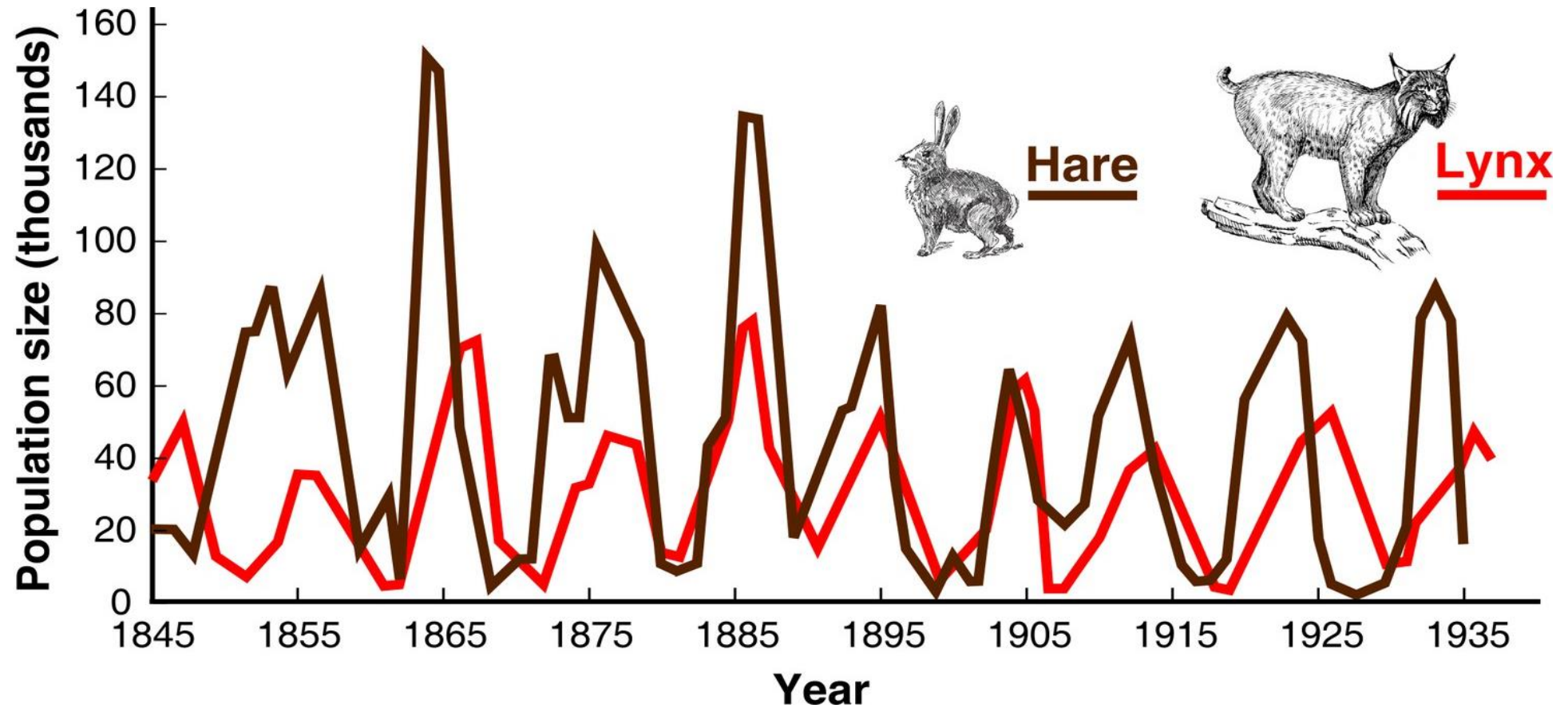


Дыхание Куссмауля – при метаболическом ацидозе



гаспинг – при гипоксии мозга

Колебания в популяциях и сообществах



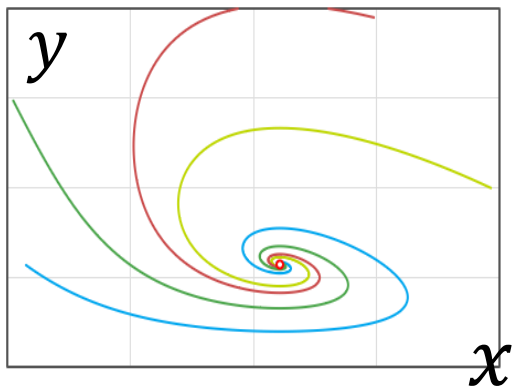
(по К. Вилли, В. Детье, 1974)

Рассмотренные типы колебаний

Затухающие колебания

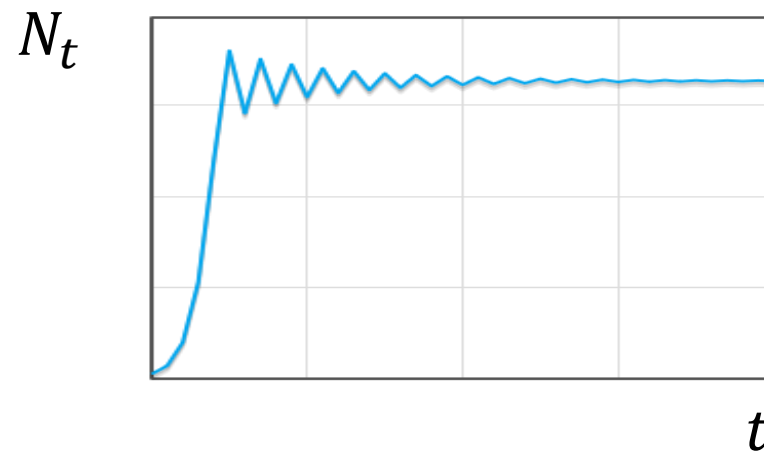
Модель Лотки

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= k_0 - k_1xy \\ \frac{dy}{dt} &= k_1xy - k_2y\end{aligned}$$



Дискретный аналог логистического уравнения

$$N_{t+1} = N_t \cdot e^{r\left(1 - \frac{N_t}{K}\right)}$$

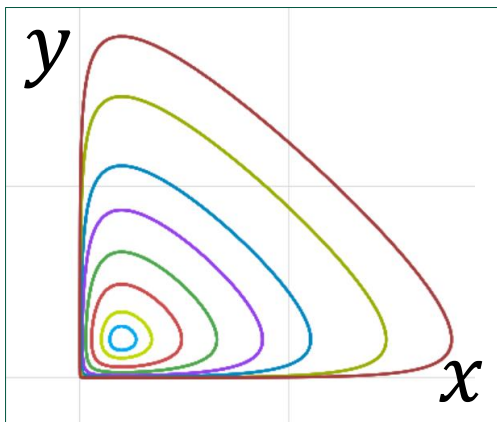


Рассмотренные типы колебаний

Незатухающие колебания

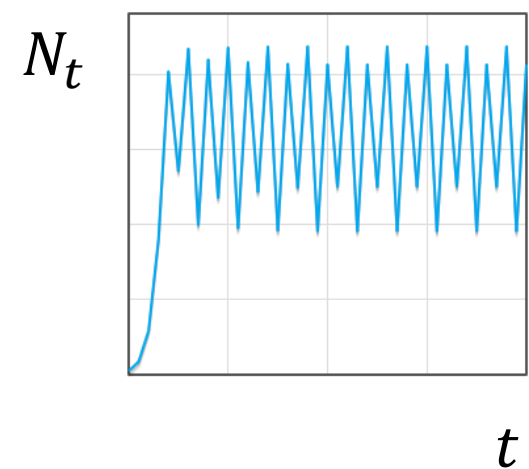
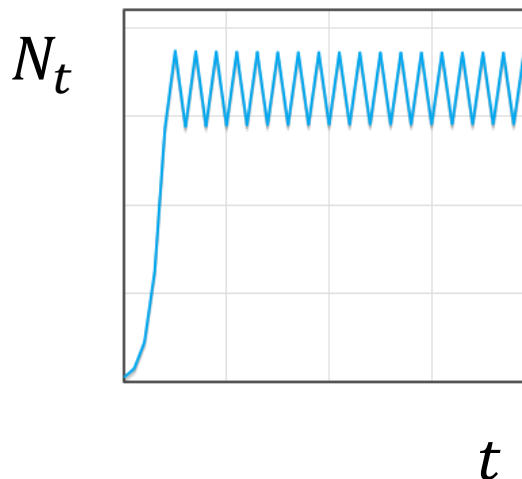
Модель Вольтерры

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= \varepsilon_x x - \gamma_{xy} xy \\ \frac{dy}{dt} &= \gamma_{yx} xy - \varepsilon_y y\end{aligned}$$



Дискретный аналог логистического уравнения

$$N_{t+1} = N_t \cdot e^{r\left(1 - \frac{N_t}{K}\right)}$$



Характеристики колебаний

Амплитуда
колебаний



Амплитуда *Максимальное отклонение переменной от положения равновесия*

Период *Время, через которое значения переменной начинают повторяться*

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

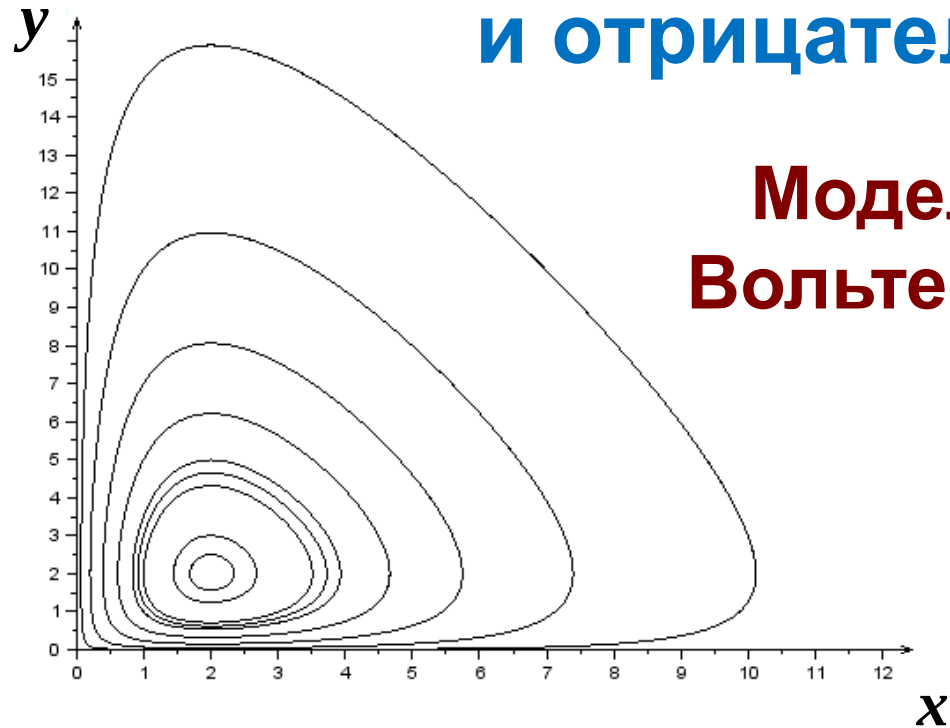
Обратная связь (feedback)

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.

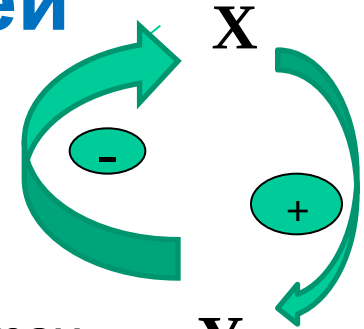
Положительная обратная связь усиливает изменение выходного сигнала. Системы с сильной положительной обратной связью проявляют тенденцию к **неустойчивости**, в них могут возникать **незатухающие колебания**

Биологические системы – сочетание положительных и отрицательных обратных связей



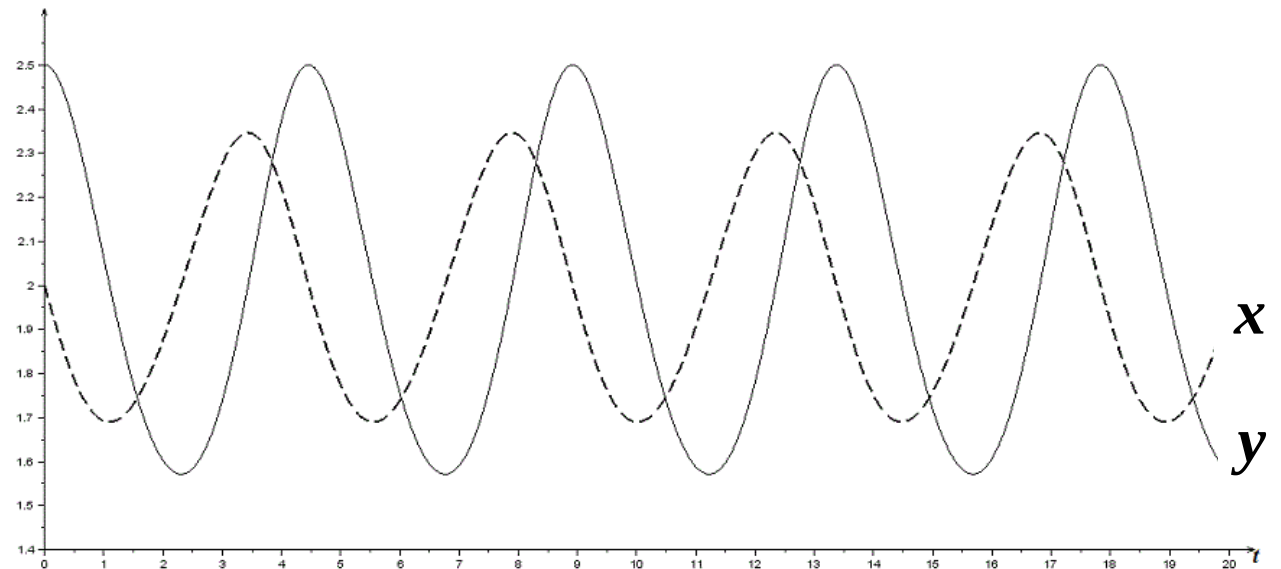
**Модель
Вольтерры**

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



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

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



Периодический процесс

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

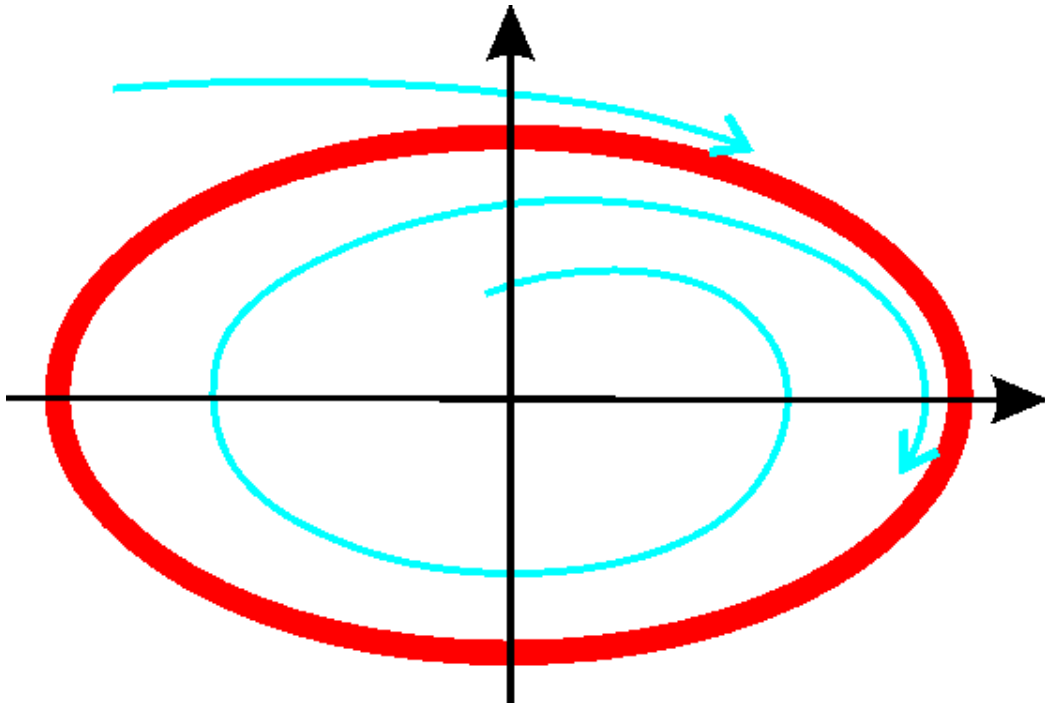
Решения:

$$x = x(t)$$

$$y = y(t)$$

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 .

Предельный цикл (автоколебания)

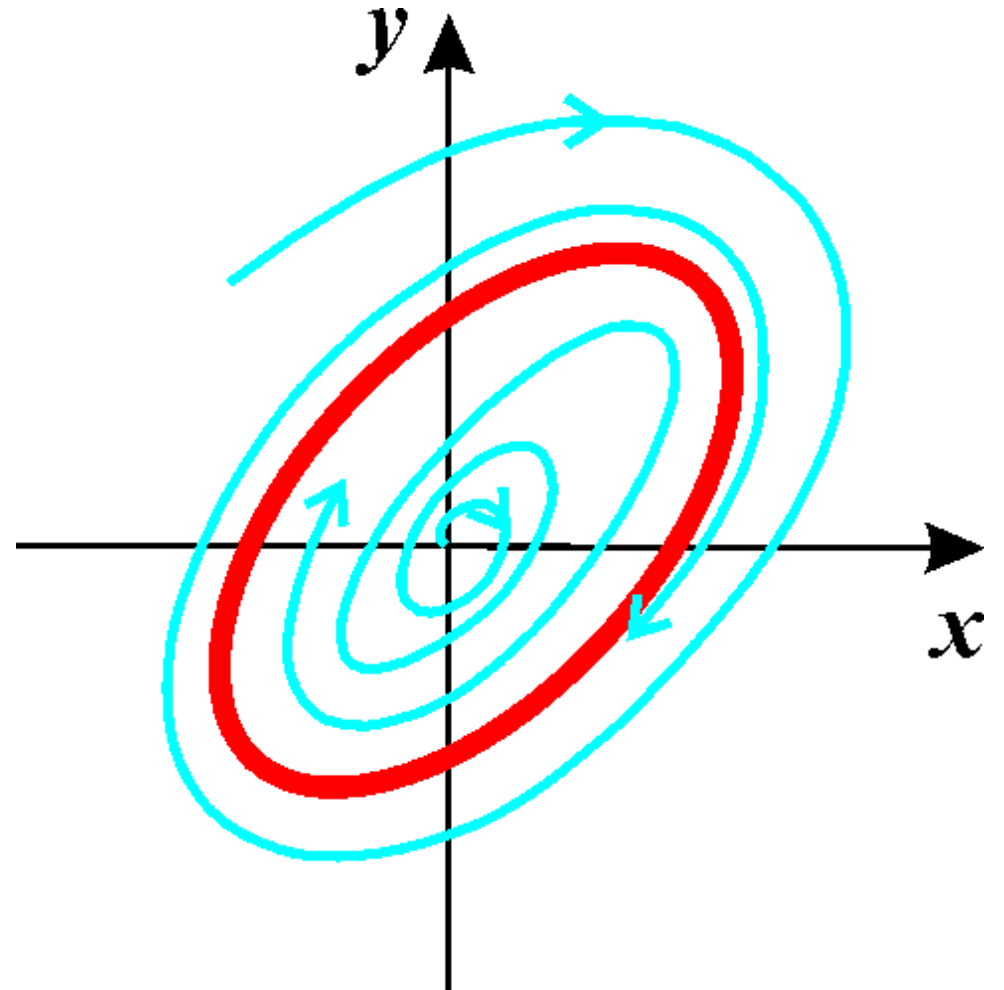


Предельным циклом называется изолированная замкнутая кривая на фазовой плоскости, к которой с внешней и внутренней стороны при $t \rightarrow +\infty$ (или при $t \rightarrow -\infty$) стремятся фазовые траектории, начинающиеся в ее ε -окрестности.

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

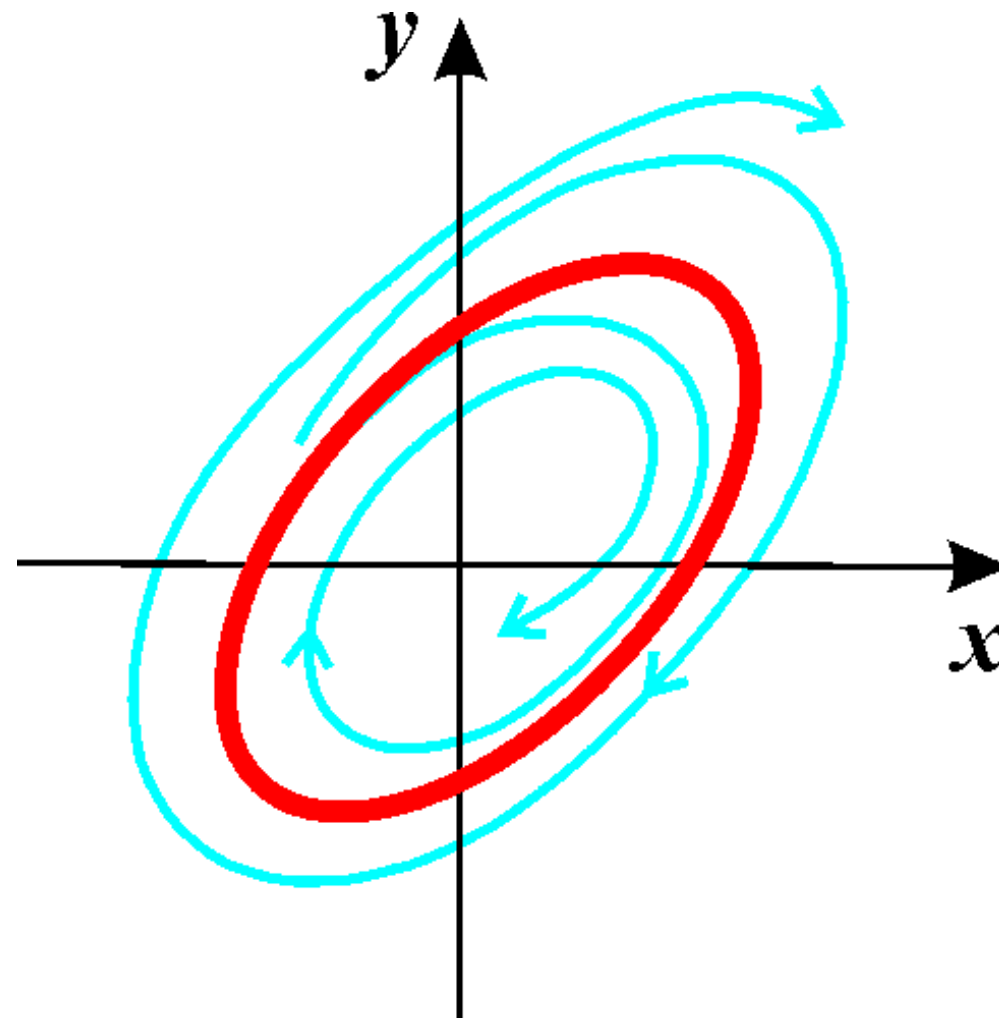
Устойчивый предельный цикл

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

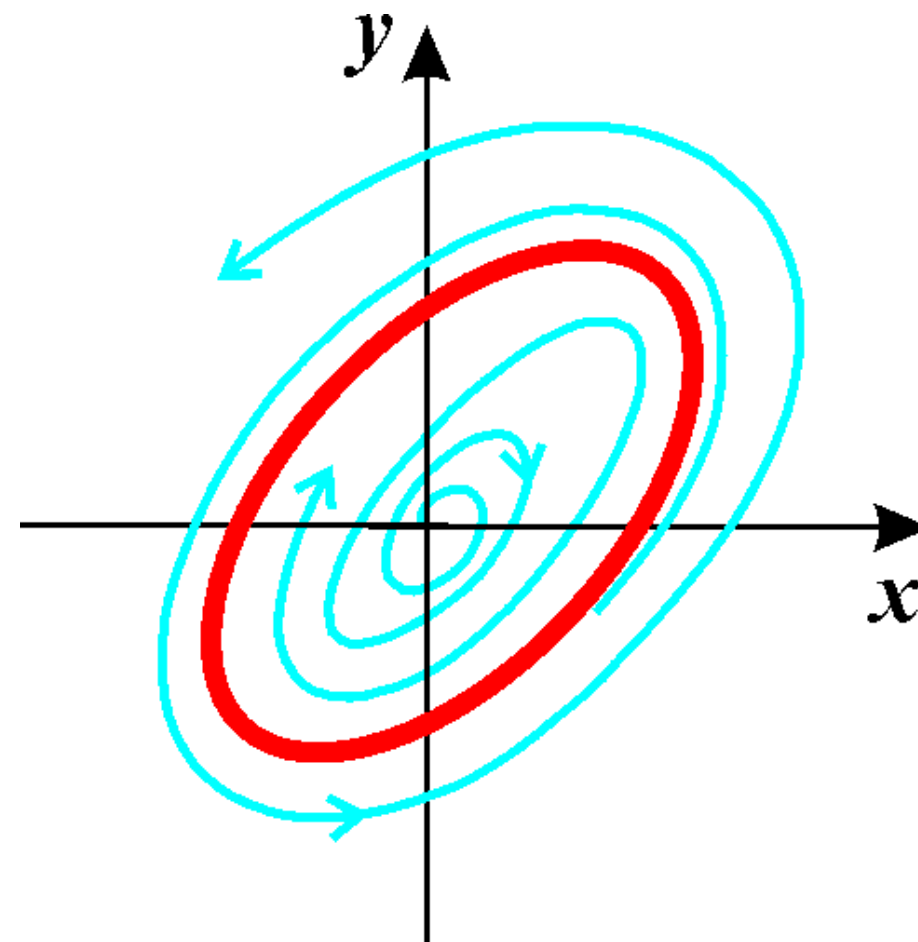
*Если же в любой сколь угодно малой окрестности ε предельного цикла существует по крайней мере одна фазовая траектория, не приближающаяся к предельному циклу при $t \rightarrow \infty$, то такой предельный цикл называется **неустойчивым**.*



«Полустойчивый» предельный цикл

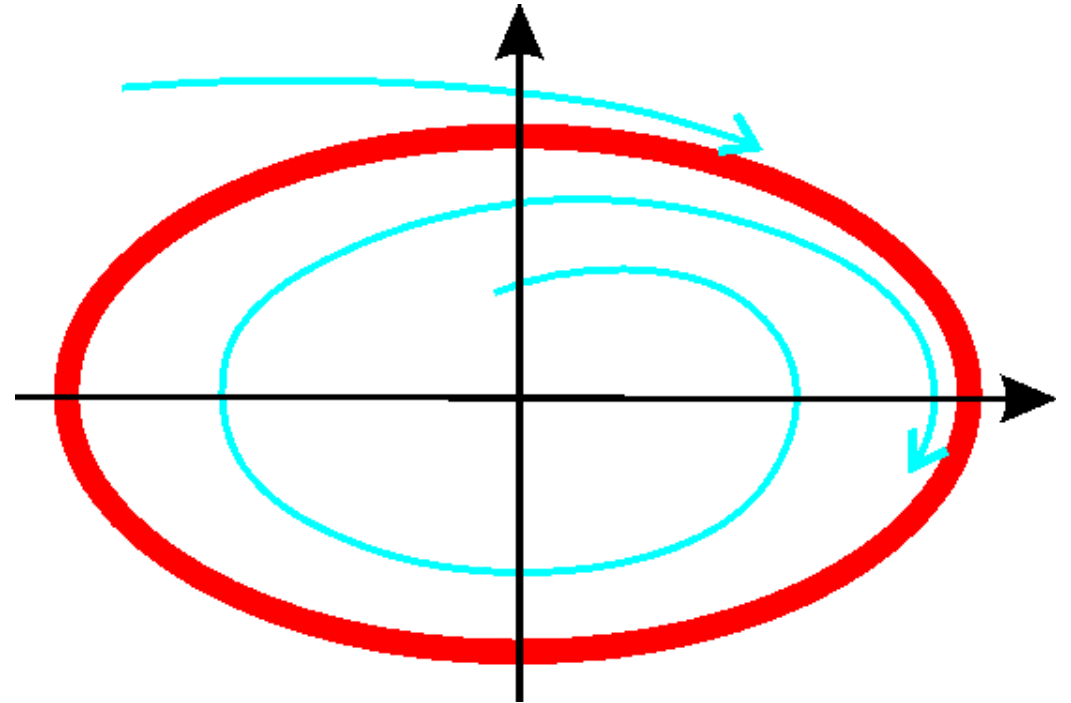
Такие циклы также называют двойными.

При некотором значении параметра они расщепляются на **два**, один из которых **устойчив**, а другой – **неустойчив**.



Как определить, есть ли в системе уравнений решение в виде предельного цикла?

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



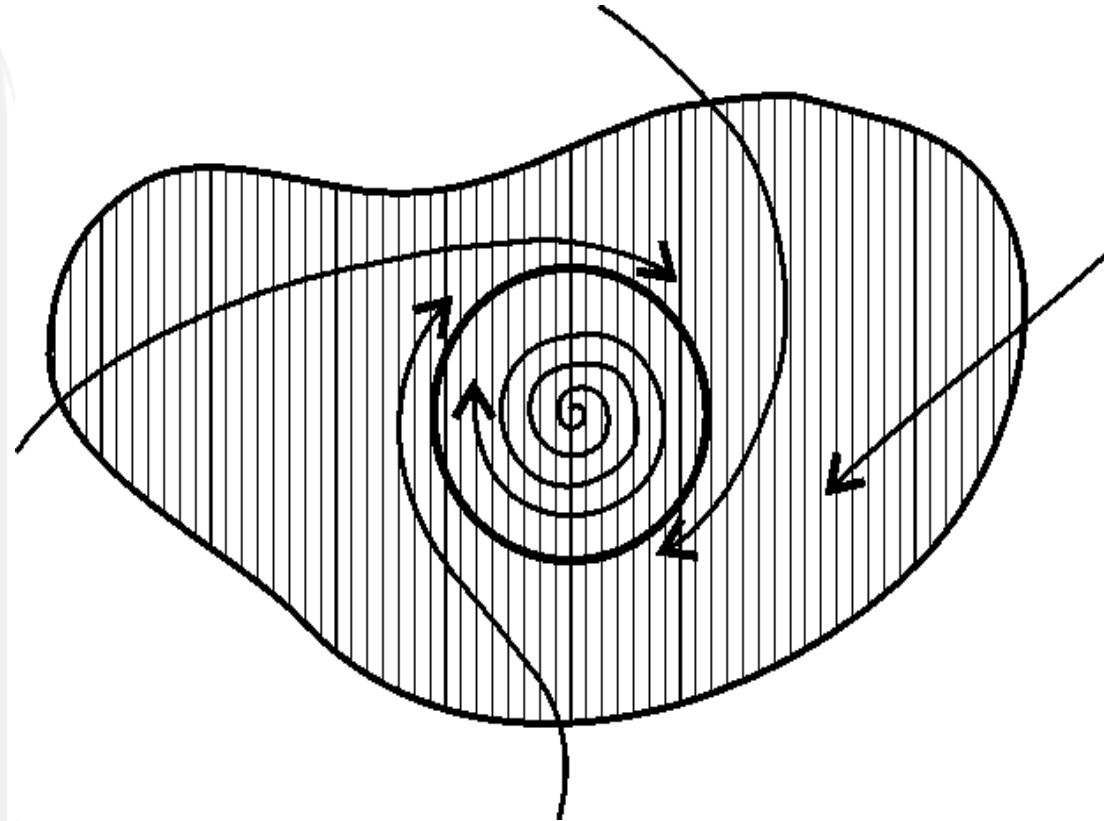
Теоремы существования предельного цикла

Теорема 1

Если на фазовой плоскости существует некоторая замкнутая область, такая, что

- 1. все фазовые траектории, пересекающие границу этой области, входят в нее,*
- 2. внутри этой области находится неустойчивая особая точка, отличная от седла,*

*то в этой области обязательно имеется хотя бы один **предельный цикл***



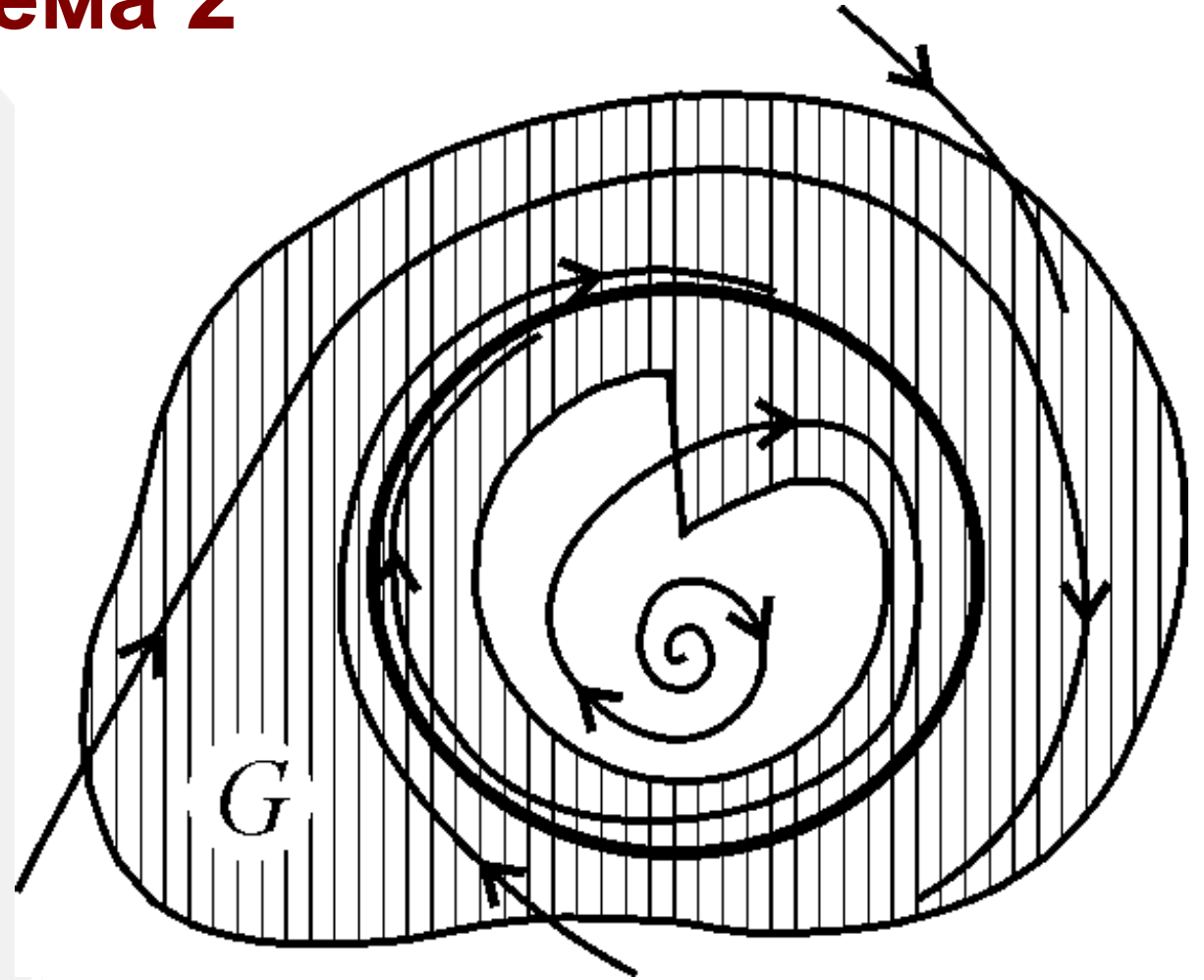
Теоремы существования предельного цикла

Теорема 2

Пусть на фазовой плоскости существует область,

- 1. из которой фазовые траектории не выходят,*
- 2. 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

- Если в системе не существует особых точек, то в ней не может быть и замкнутых фазовых траекторий.
- Если в системе существует только одна особая точка, отличная от узла, фокуса и центра (например, седло), то такая система не допускает замкнутых фазовых траекторий.
- 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.

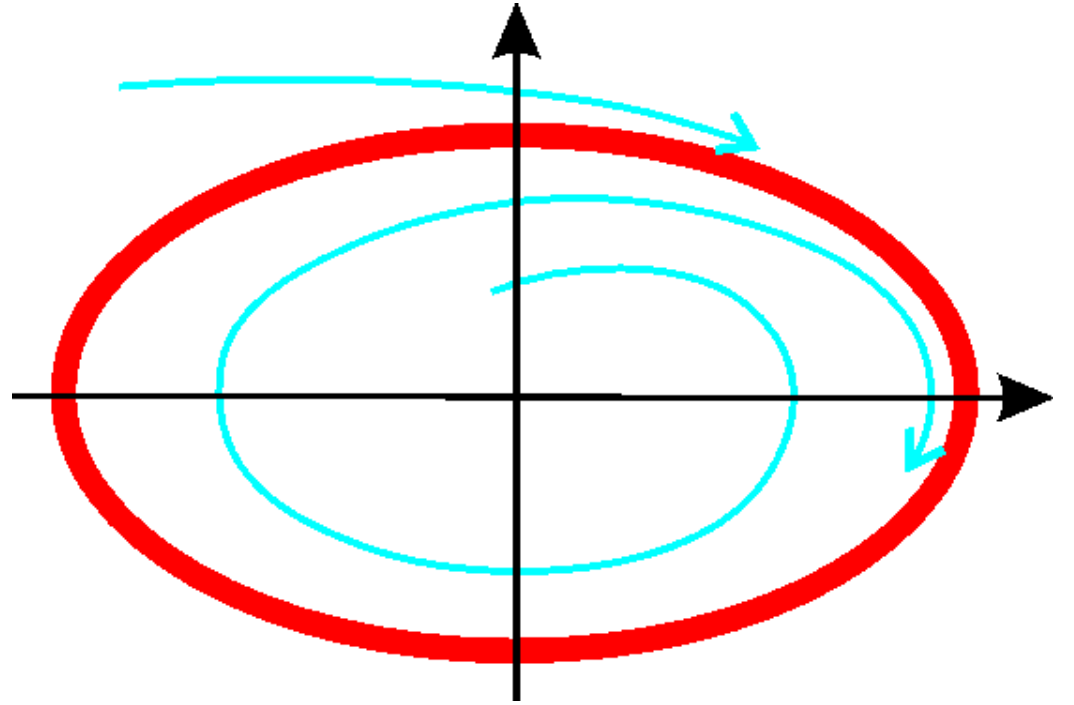
Устойчивость предельного цикла

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.

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



Предельные циклы возможны лишь в системе, правые части которой $P(x, y)$ $Q(x, y)$ представлены **нелинейными** функциями.

**Как возникают
автоколебания?**

Бифуркация – качественное изменение динамического поведения системы

Бифуркационные переходы:

седло $\leftrightarrow$ узел

седло-узловая бифуркация

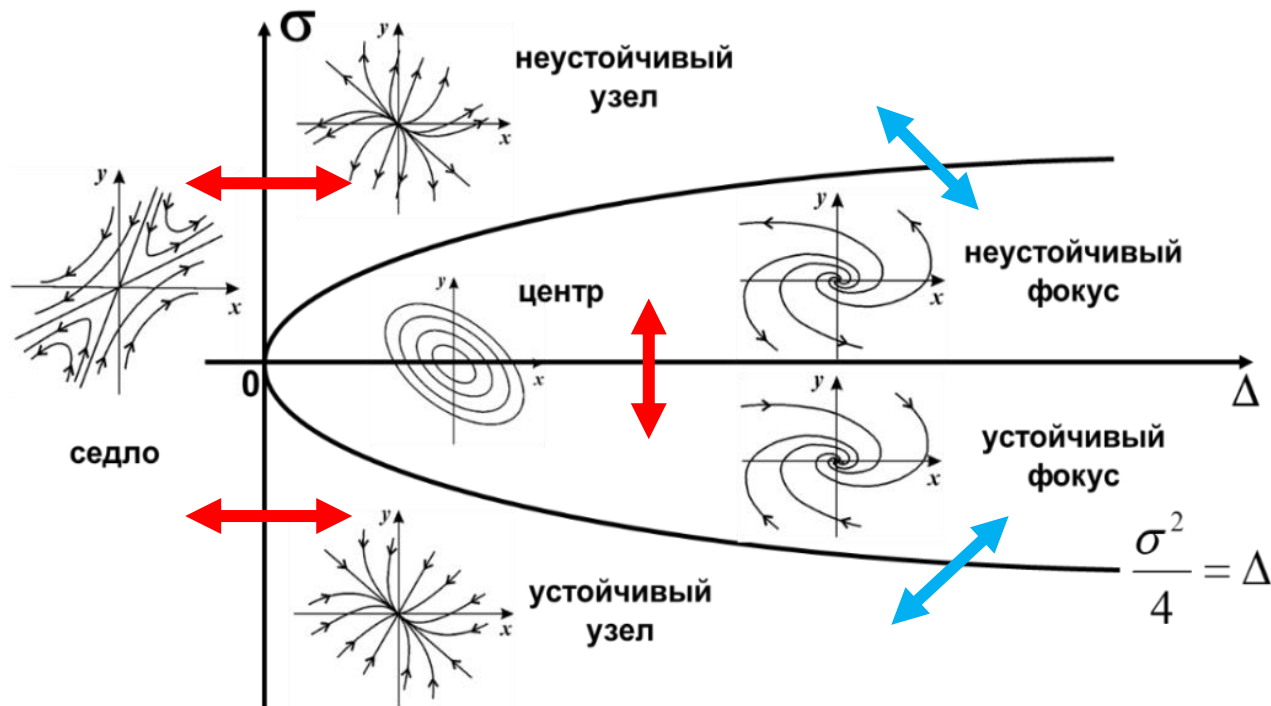
уст. фокус $\leftrightarrow$ неуст. фокус

бифуркация рождения цикла

Не являются бифуркациями:

неуст. фокус $\leftrightarrow$ неуст. узел

уст. фокус $\leftrightarrow$ уст. узел



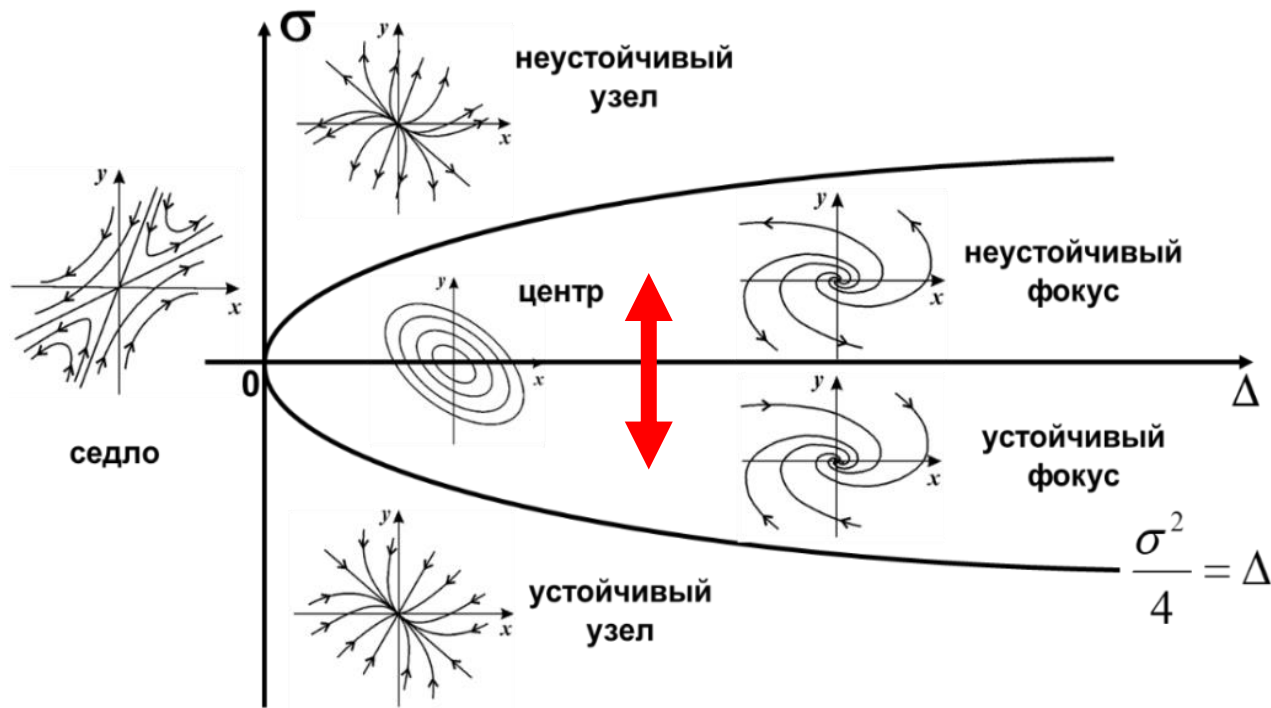
Бифуркационная диаграмма

Рождение предельного цикла Бифуркация Андронова-Хопфа

Два типа бифуркаций:

1. закритическая
(суперкритическая)

2. докритическая
(субкритическая)



Бифуркационная диаграмма

Рождение предельного цикла

Бифуркация Андронова-Хопфа



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



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

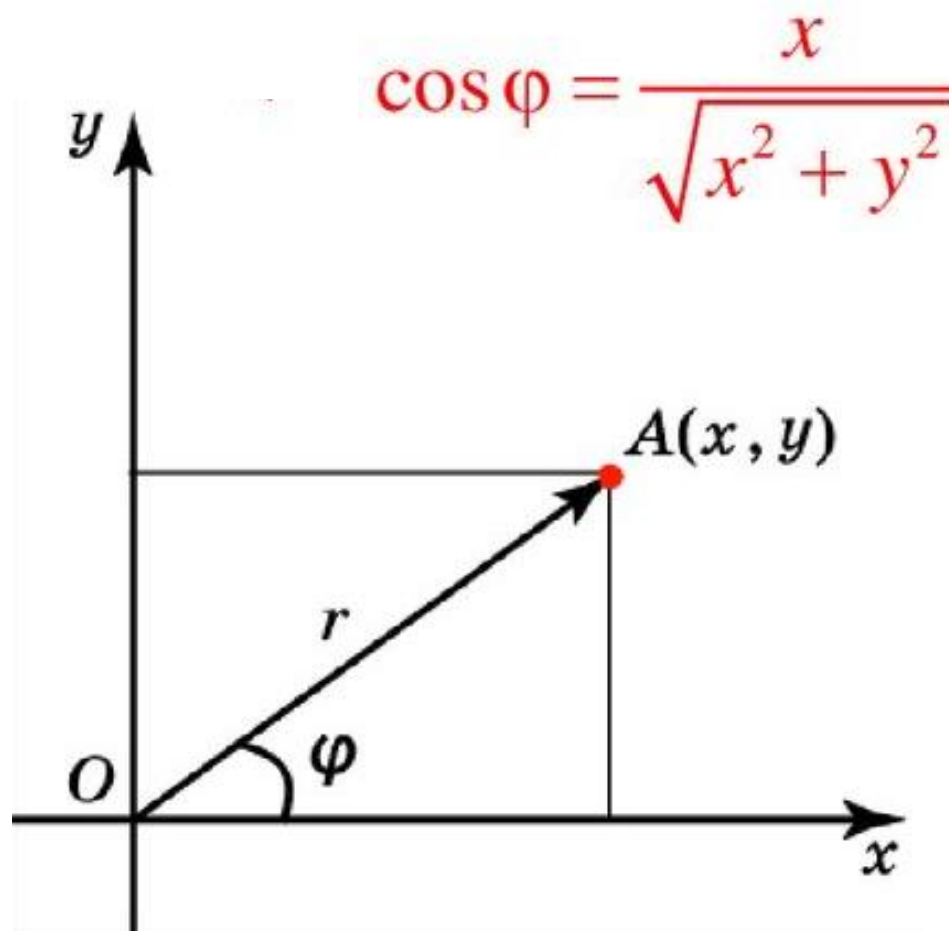
Бифуркация впервые была исследована А.А. Андроновым (1937) для случая 2-х переменных и обобщена Е. Хопфом (1942) на системы с произвольной размерностью. (Андронов А.А., Витт А.А., Хайкин С.Э. Теория колебаний. М., Наука, 1981)

Модельная система в полярных координатах

$$\frac{dr}{dt} = F(r, \varphi)$$
$$\frac{d\varphi}{dt} = 2\pi$$

$$x = r \cos \varphi$$

$$y = r \sin \varphi$$



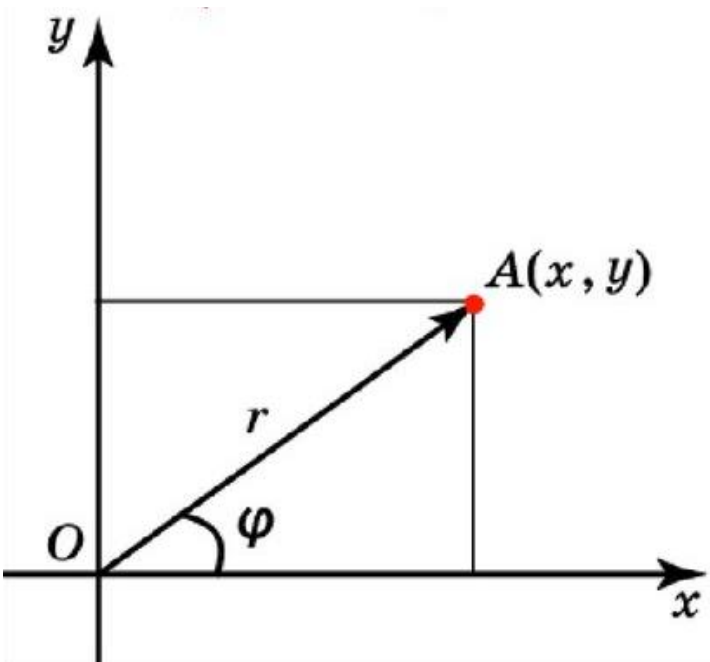
$$\cos \varphi = \frac{x}{\sqrt{x^2 + y^2}}$$

$$\sin \varphi = \frac{y}{\sqrt{x^2 + y^2}}$$

$$r = \sqrt{x^2 + y^2}$$

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

Модельная система в полярных координатах



Полярные
координаты

$$r = 0$$

$$r = c$$
$$(c \neq 0)$$

Устойчивость
(неустойчивость)
особой точки

Декартовы
координаты

точка

(окружность с нулевым
радиусом)

окружность

(предельный цикл)
с радиусом c

Устойчивость
(неустойчивость)
предельного цикла

Закритическая (суперкритическая) бифуркация

Мягкое возбуждение автоколебаний

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



$$\begin{aligned}\frac{dr}{dt} &= r(c - r^2) \\ \frac{d\varphi}{dt} &= 2\pi\end{aligned}$$

Стационарные решения

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

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

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

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

точка
(окружность с нулевым
радиусом)

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

окружность
(предельный цикл)
с радиусом $\sqrt{c}$

$$\bar{r}_3 = -\sqrt{c}$$

не подходит

Анализ устойчивости

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

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

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

Стационарные
решения

точка

$$\bar{r}_1 = 0 \quad \frac{\partial P}{\partial r} = c$$

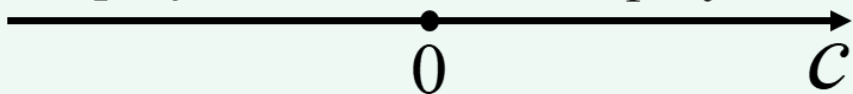
предельный цикл

$$\bar{r}_2 = \sqrt{c} \quad \frac{\partial P}{\partial r} = -2c$$

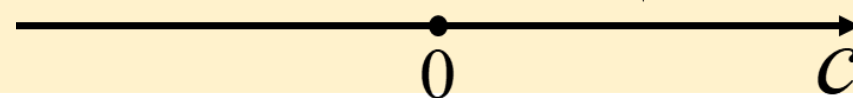
Параметрические
диаграммы

устойчивый
фокус

неустойчивый
фокус



устойчивый
предельный
цикл



Закритическая (суперкритическая) бифуркация

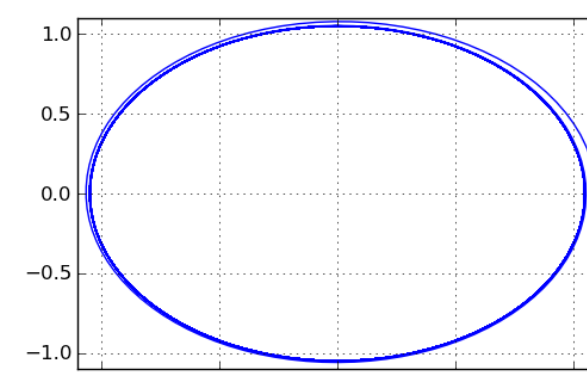
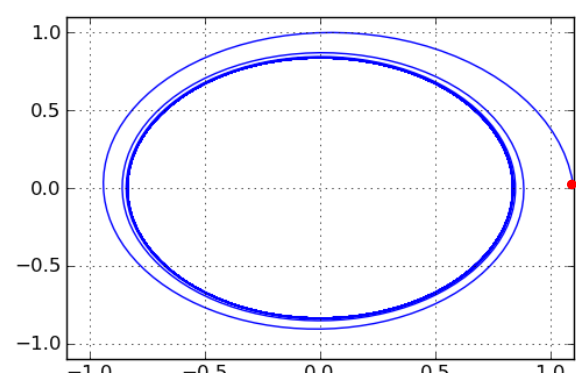
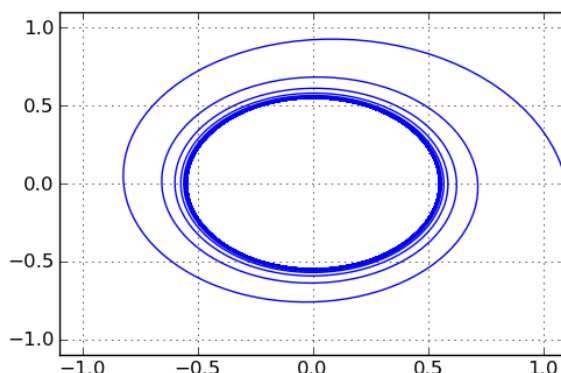
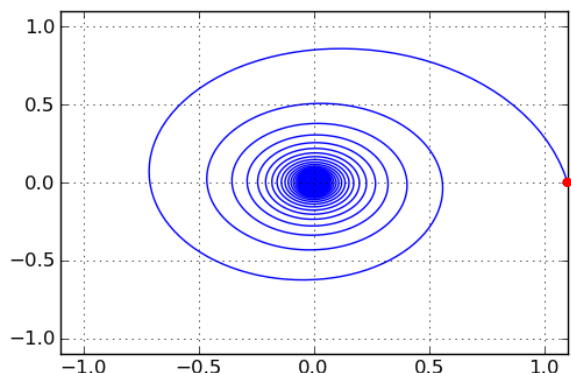
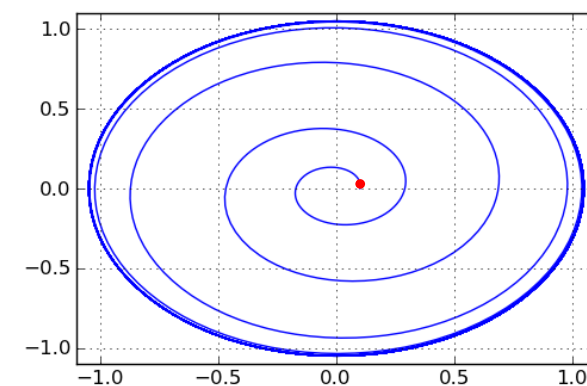
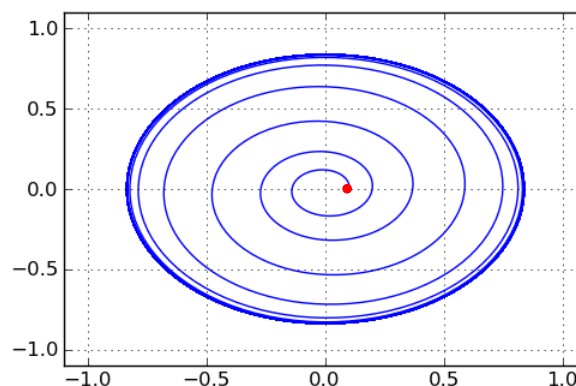
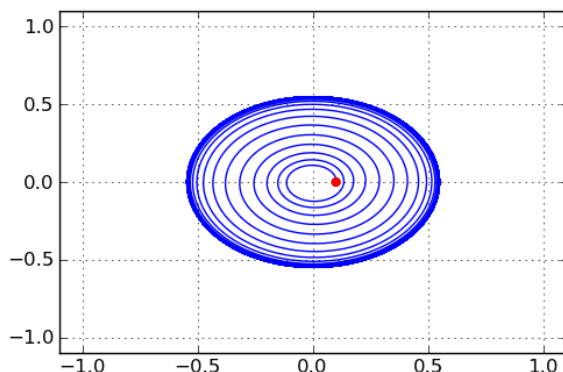
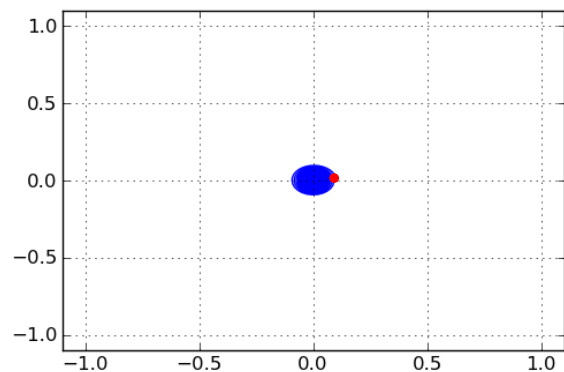
Мягкое возбуждение автоколебаний

$c = -0.1$

$c = 0.3$

$c = 0.7$

$c = 1.1$



Устойчивый
фокус

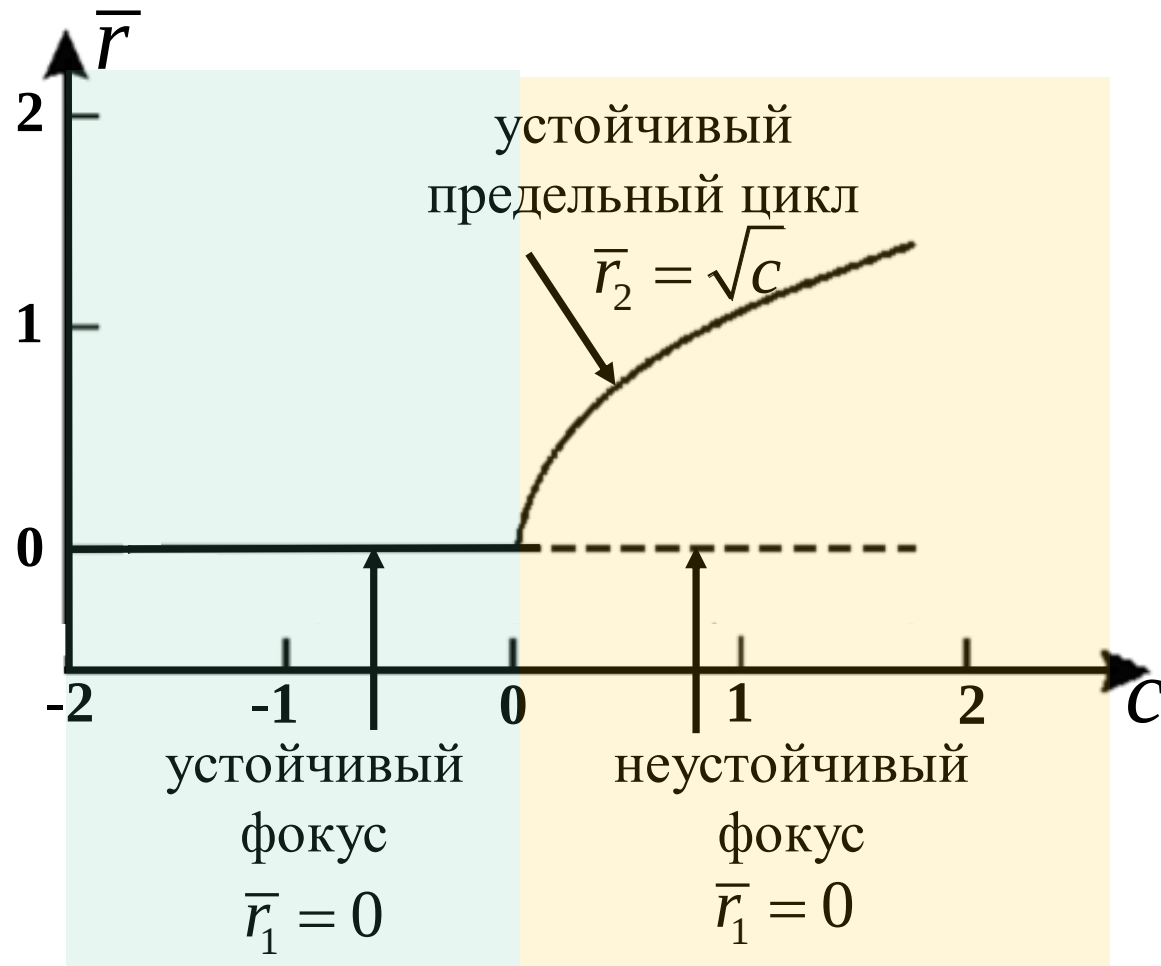
Неустойчивый
фокус

+ Предельный
цикл

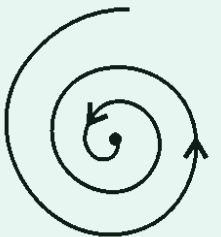
● начальные
условия

Закритическая (суперкритическая) бифуркация Мягкое возбуждение автоколебаний

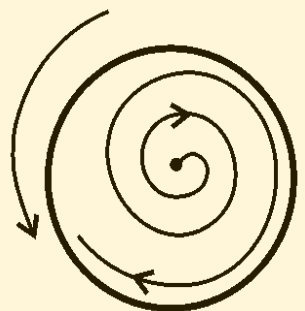
Фазопараметрическая диаграмма



$c < 0$
точка $\bar{r}_1 = 0$ –
устойчивый фокус



$c > 0$
точка $\bar{r}_1 = 0$ –
неустойчивый фокус,
возник предельный
цикл с радиусом $\sqrt{c}$



$c = 0$ бифуркация

Докритическая (субкритическая) бифуркация

Жесткое возбуждение автоколебаний

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



$$\begin{aligned}\frac{dr}{dt} &= r(c + 2r^2 - 4r^4) \\ \frac{d\varphi}{dt} &= 2\pi\end{aligned}$$

Стационарные решения

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

$$r(c + 2r^2 - r^4) = 0$$

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

точка

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

предельные
циклы

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

не подходит

Анализ устойчивости

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

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

$$\frac{\partial P}{\partial r} = c + 6r^2 - 5r^4$$

Стационарные решения

Точка

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

$$\frac{\partial P}{\partial r} = c$$

Предельный цикл

$$\bar{r}_2 = \sqrt{1 - \sqrt{1 + c}}$$

$$\frac{\partial P}{\partial r} = 4 \cdot \sqrt{1 + c} \cdot (1 - \sqrt{1 + c})$$

Предельный цикл

$$\bar{r}_3 = \sqrt{1 + \sqrt{1 + c}}$$

$$\frac{\partial P}{\partial r} = -4 \cdot \sqrt{1 + c} \cdot (1 + \sqrt{1 + c})$$

Параметрические диаграммы

устойчивый
фокус

неустойчивый
фокус

0

c

неустойчивый
предельный
цикл

-1

0

c

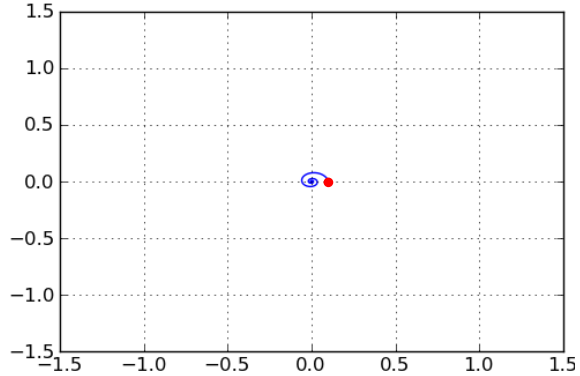
устойчивый
предельный
цикл

-1

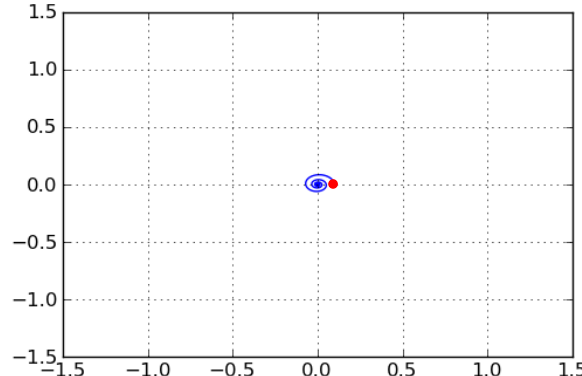
c

Докритическая (субкритическая) бифуркация Жесткое возбуждение автоколебаний

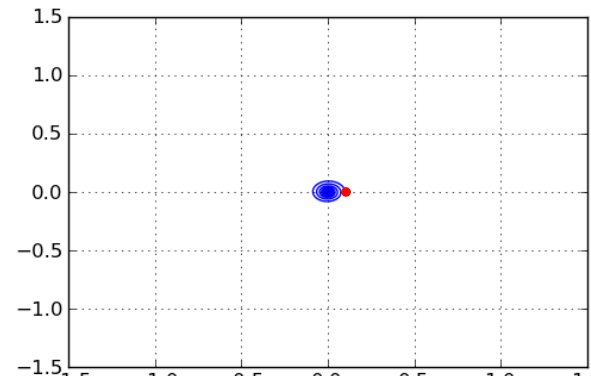
$c = -1.1$



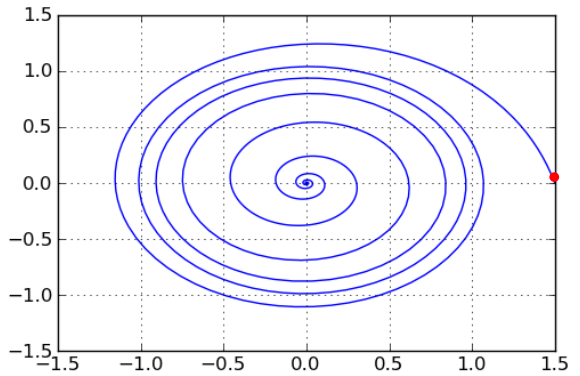
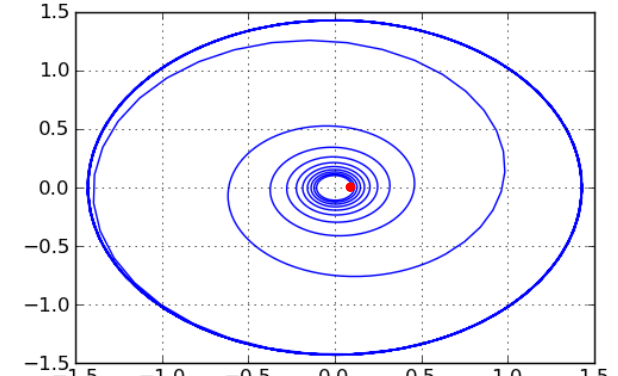
$c = -0.7$



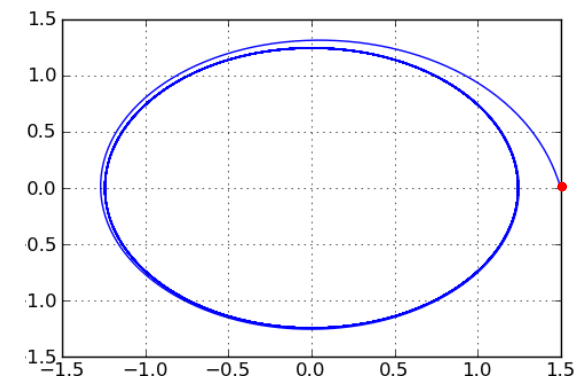
$c = -0.3$



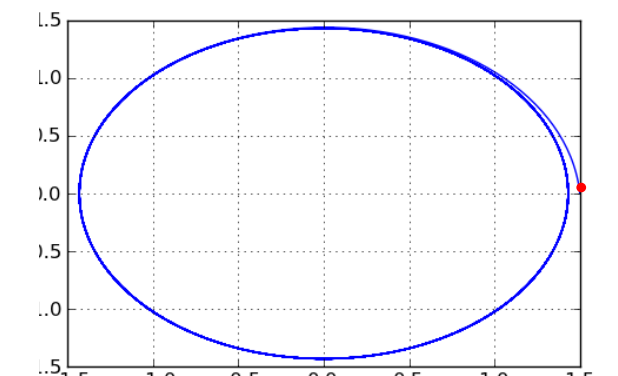
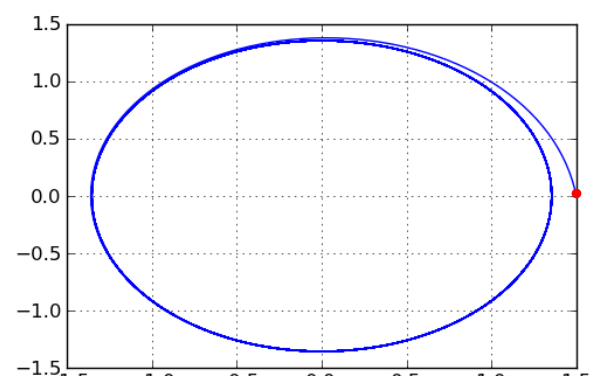
$c = 0.1$



у.ф.



у.ф.+н.пр.ц.+у.пр.ц.

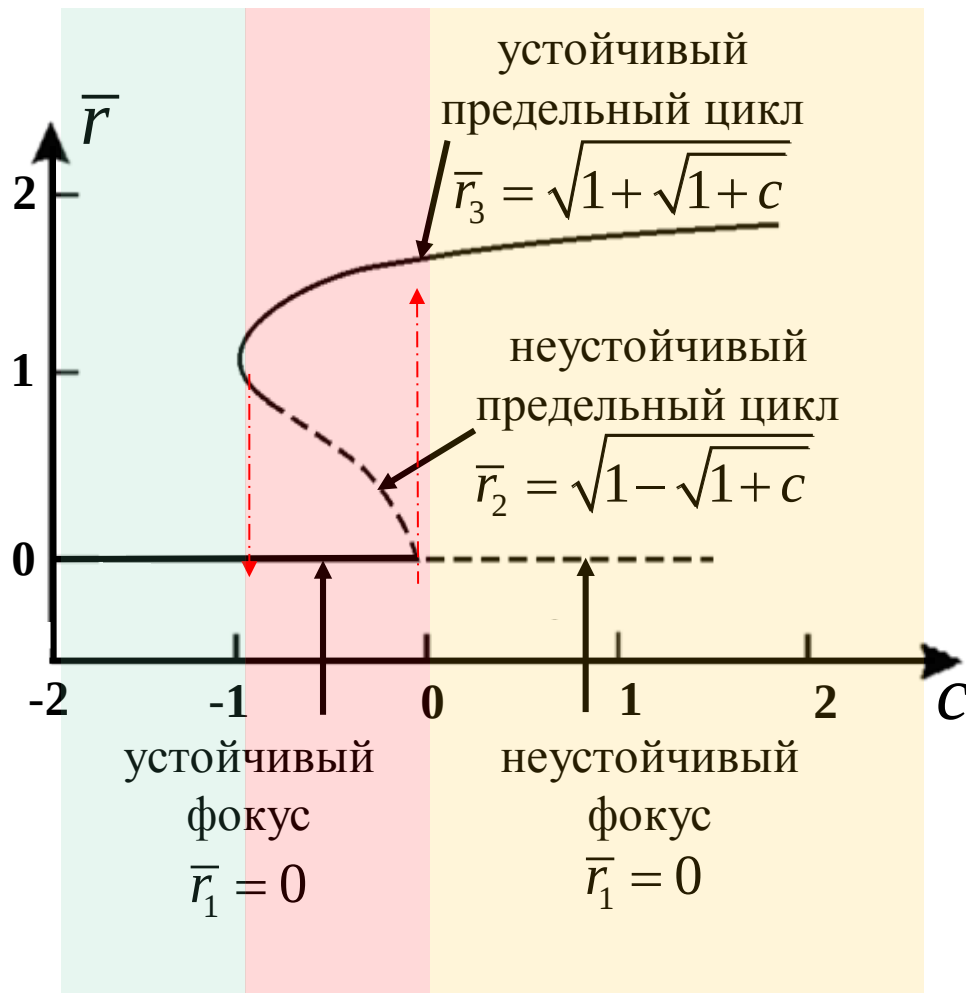


н.ф.+у.пр.ц.

● начальные условия

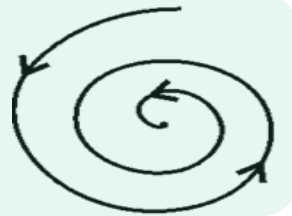
Докритическая (субкритическая) бифуркация Жесткое возбуждение автоколебаний

Фазопараметрическая диаграмма



$$c < -1$$

точка $\bar{r}_1 = 0$ – устойчивый фокус



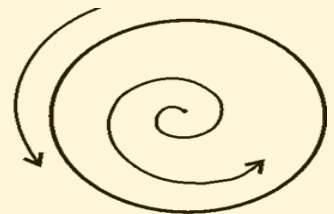
$$-1 < c < 0$$

точка $\bar{r}_1 = 0$ – устойчивый фокус
возникли неустойчивый и
устойчивый предельные циклы



$$c > 0$$

точка $\bar{r}_1 = 0$ – неустойчивый фокус,
Остается устойчивый предельный
цикл



$c = -1, 0$ бифуркации

Модель Брюсселятора (1965)



Илья Пригожин
(1917-2003)



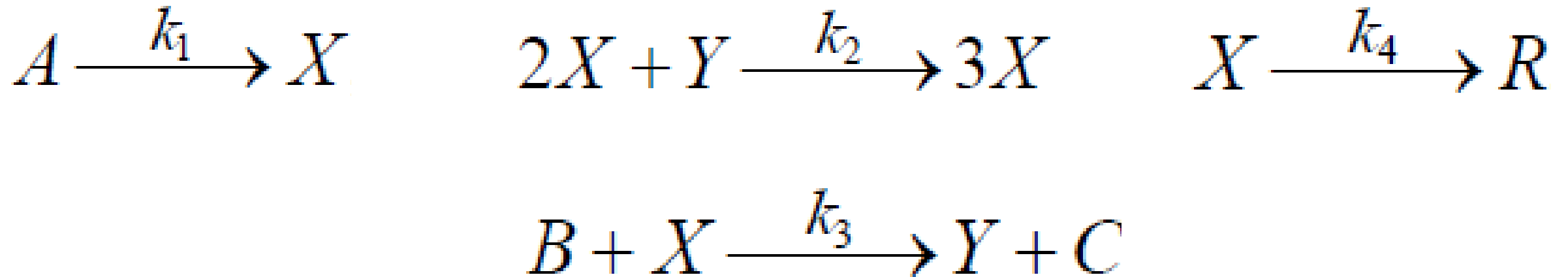
Рене Лефевр



Простейшая реализация кубической
нелинейности в химической реакции
(тримолекулярная реакция)

Закритическая (суперкритическая)
бифуркация

Схема реакций брюсселятора (тримолекулярная реакция)



Модель Брюсселятор



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

Модель Брюсселятор

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

**Стационарное
состояние**

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

Модель Брюсселятор

Коэффициенты линеаризации

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

$$P'_x(\bar{x}, \bar{y}) = -(B + 1) + 2\bar{x} \cdot \bar{y} = B - 1$$

$$P'_y(\bar{x}, \bar{y}) = \bar{x}^2 = A^2$$

$$Q'_x(\bar{x}, \bar{y}) = B - 2\bar{x} \cdot \bar{y} = -B$$

$$Q'_y(\bar{x}, \bar{y}) = -\bar{x}^2 = -A^2$$

Модель Брюсселятора

Характеристическое уравнение

$$\sigma = P'_x + Q'_y = B - 1 - A^2$$

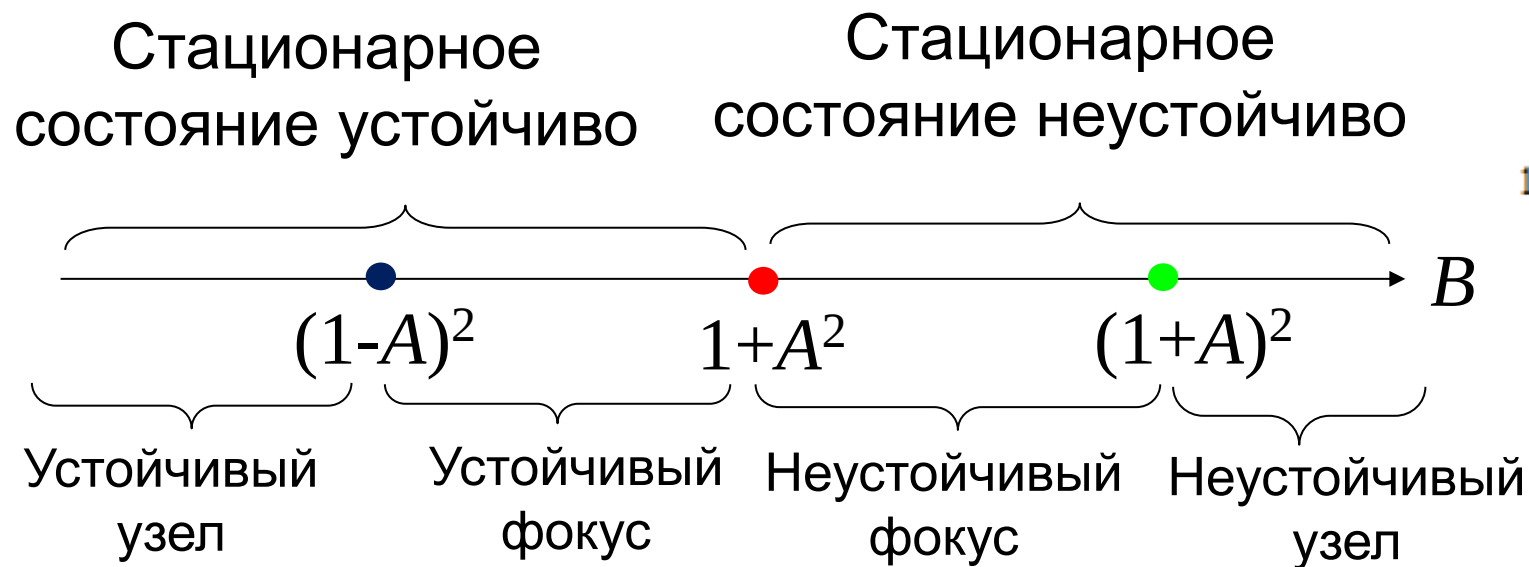
$$\Delta = P'_x \cdot Q'_y - P'_y \cdot Q'_x = -A^2(B - 1) + A^2B = A^2$$

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

$$\lambda_{1,2} = \frac{B - 1 - A^2 \pm \sqrt{(B - 1 - A^2)^2 - 4A^2}}{2}$$

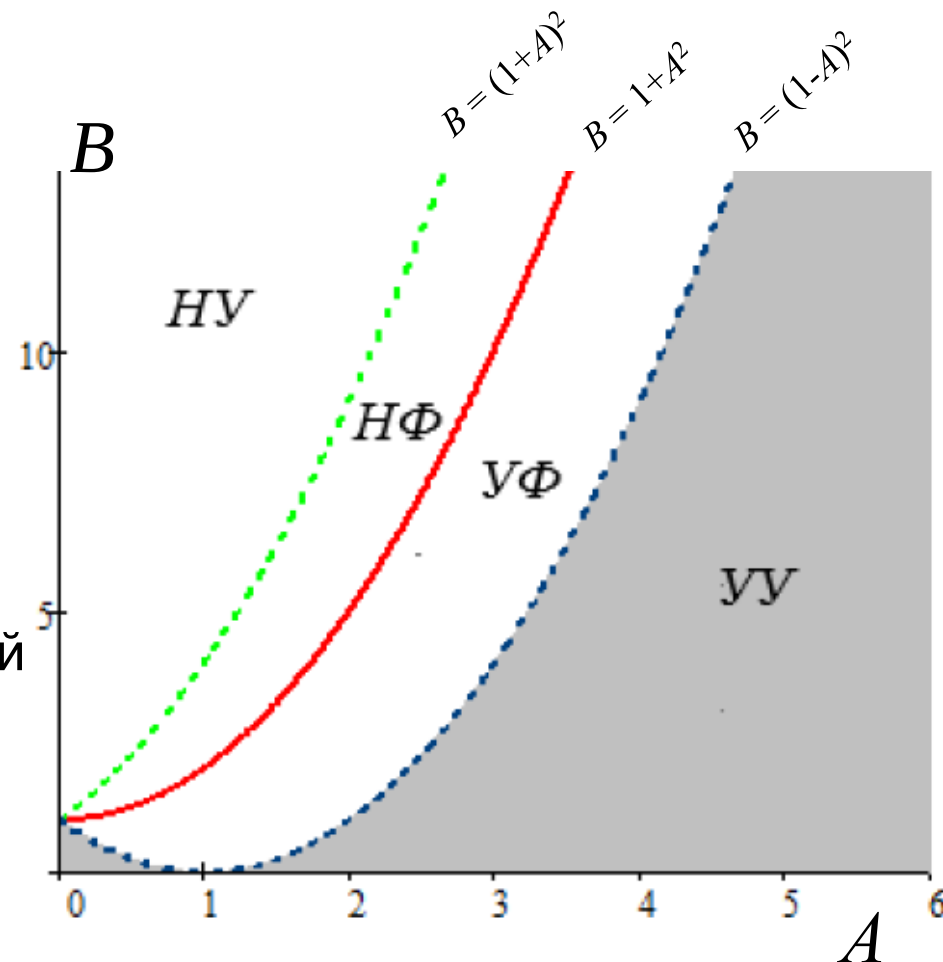
Модель Брюсселятор

Параметрическая диаграмма 1



Закритическая (суперкритическая)
бифуркация

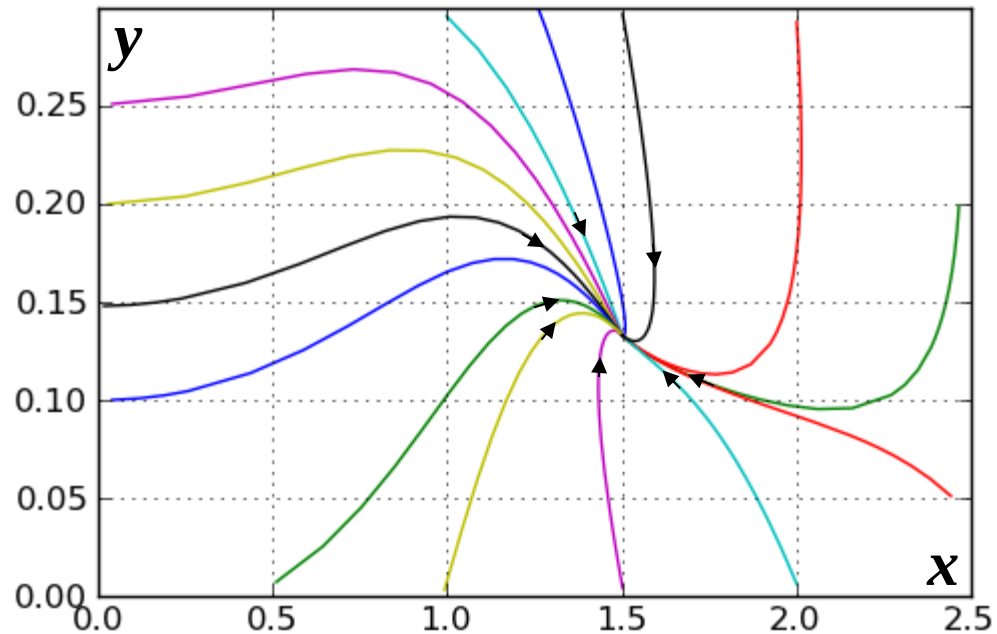
Параметрическая диаграмма 2



Модель Брюсселятор

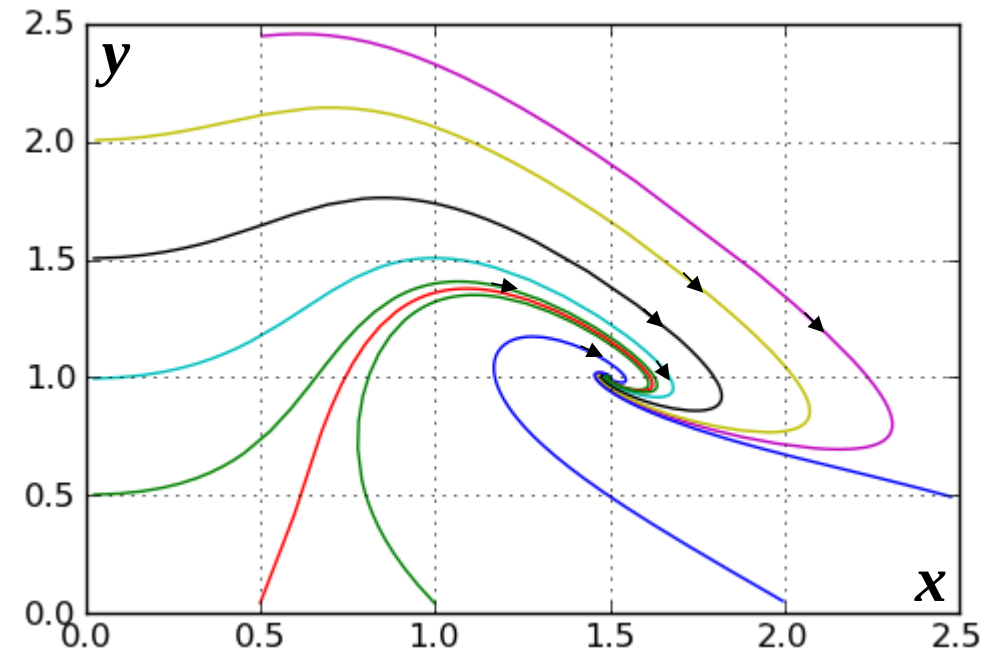
Фазовые портреты

$$B < (1-A)^2$$



Устойчивый узел

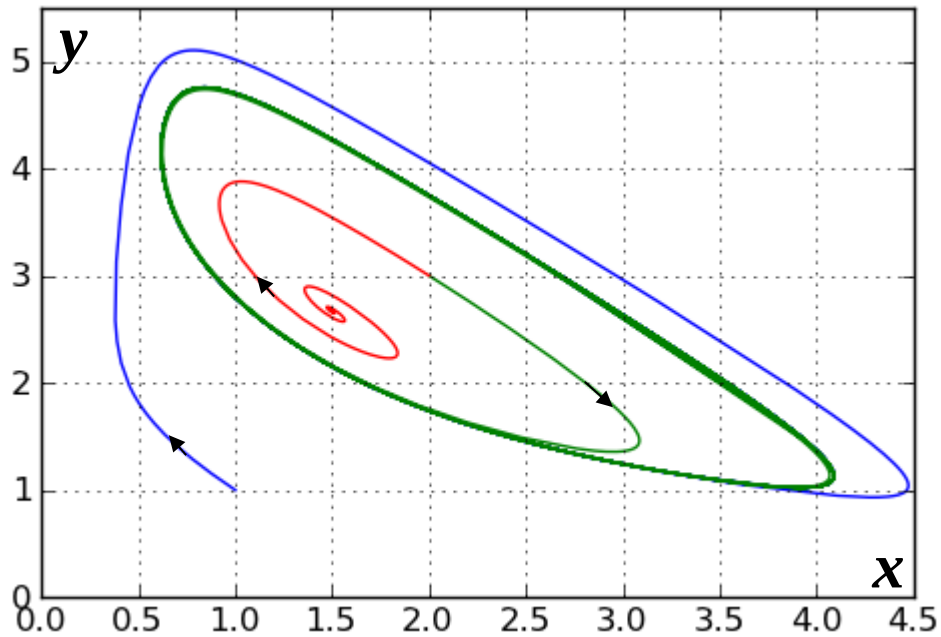
$$(1-A)^2 < B < 1+A^2$$



Устойчивый фокус

Модель Брюсселятор

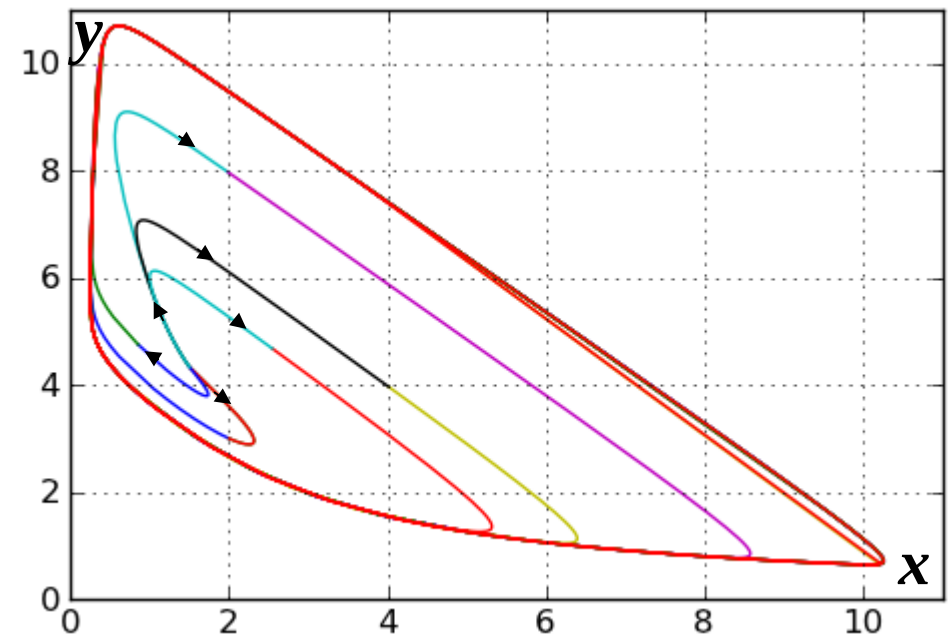
$$1+A^2 < B < (1+A)^2$$



Неустойчивый фокус +
устойчивый предельный цикл

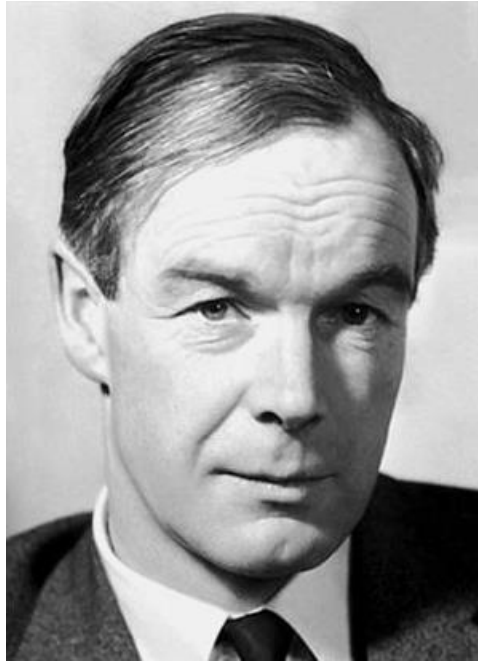
Фазовые портреты

$$B > (1+A)^2$$



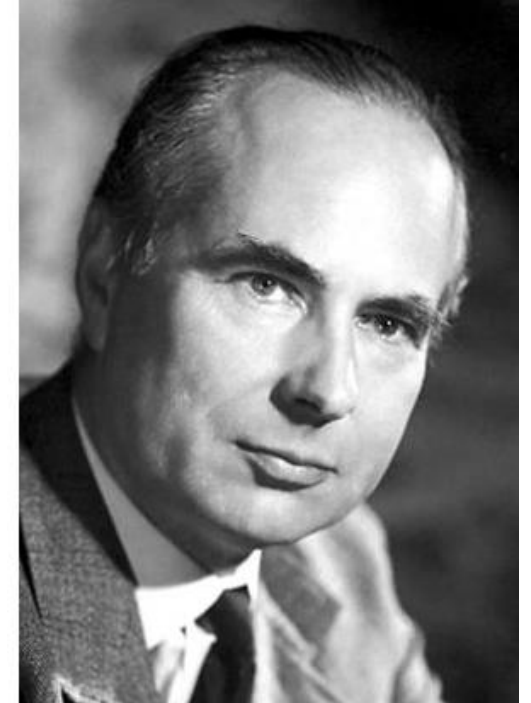
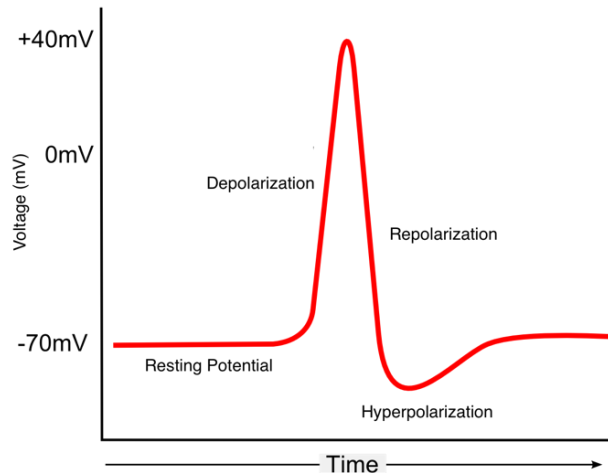
Неустойчивый узел +
устойчивый предельный цикл

Модель Ходжкина-Хаксли



Алан Ллойд
Ходжкин
(1914-1998)

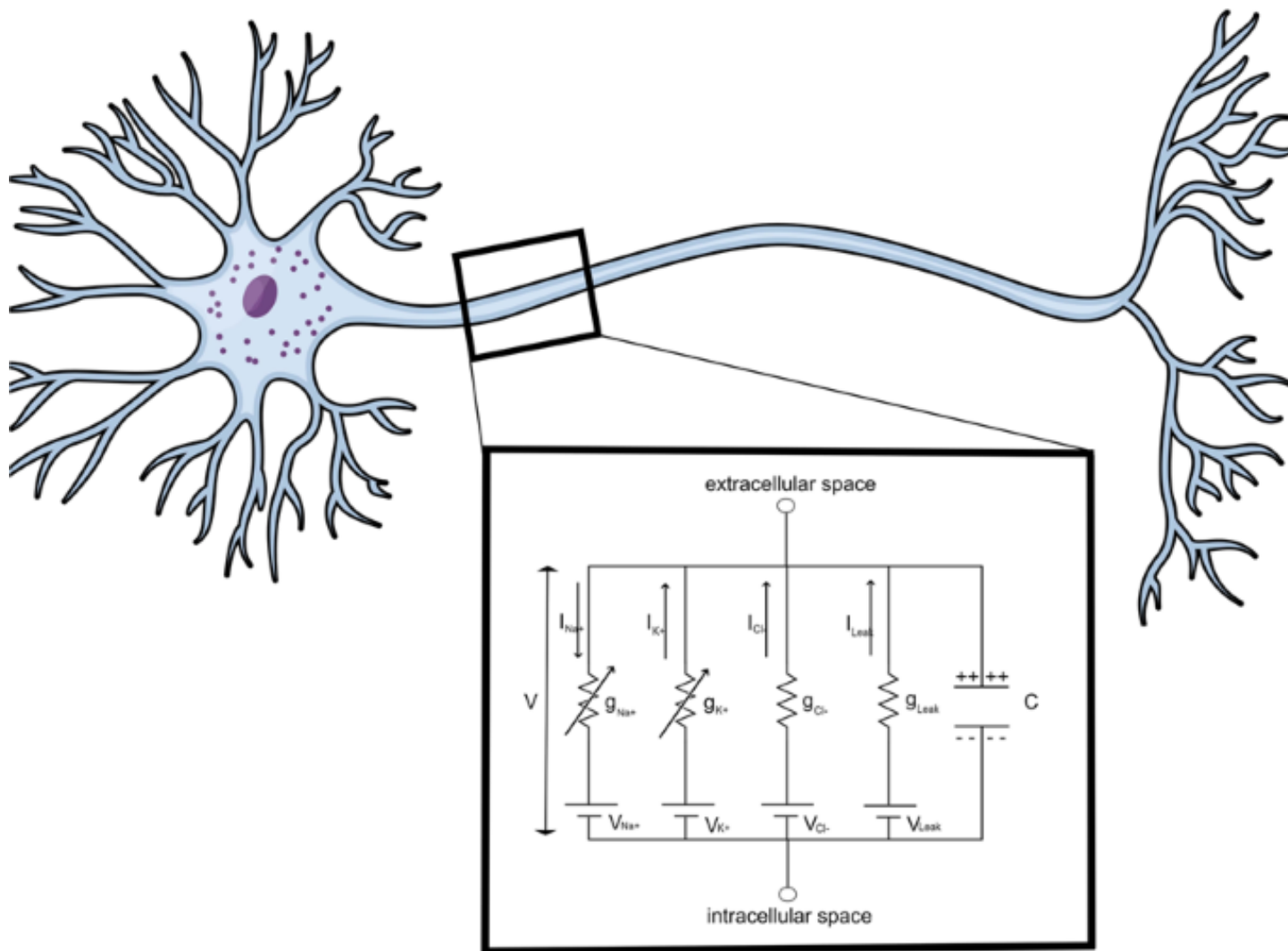
Возникновение нервного импульса (1952)



Эндрю Филдинг
Хаксли
(1917-2012)

Докритическая (субкритическая)
бифуркация

Модель Ходжкина-Хаксли



Модель Ходжкина-Хаксли

Уравнение, связывающее изменение мембранного потенциала V , ионные токи через мембрану I_i и внешний стимулирующий ток I_{ex} :

$$C \frac{dV}{dt} + I_i = I_{ex}$$

V – потенциал на мембране,
 C - емкость мембраны,

Выражение для ионного тока I_i :

$$I_i = I_{Na} + I_K + I_l = G_{Na} (V - V_{Na}) + G_K (V - V_K) + G_l (V - V_l)$$

I_{Na} – натриевый ток, I_K – калиевый ток и I_l – ток "утечки", обусловленный токами других ионов через мембрану, V_{Na} , V_K , V_l – равновесные потенциалы.

$$G_{Na} = g_{Na} m^3 h, G_K = g_K n^4, G_l = g_l.$$

g_{Na} , g_K , g_l – максимальные проводимости мембраны для соответствующих типов ионов, величины

m , n , h – переменные (в исходной модели, так называемые воротные частицы, влияющие на проводимость), которые изменяются от 0 до 1.

Модель Ходжкина-Хаксли

$$\frac{dV}{dt} = -\frac{1}{C} [g_{Na} m^3 h (V - V_{Na}) + g_K n^4 (V - V_K) + g_l (V - V_l) - I_{ex}]$$

Медленная
переменная

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(V)(1 - m) - \beta_m(V)m$$

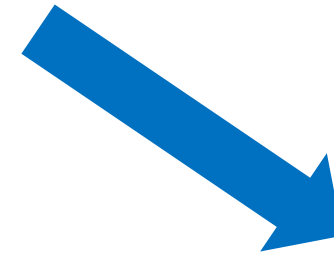
Быстрая
переменная

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(V)(1 - h) - \beta_h(V)h$$

Быстрая
переменная

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n$$

Медленная
переменная



$$\alpha_m = 0.1 \frac{V+40}{1 - e^{-\frac{V+40}{10}}}, \alpha_h = 0.07 e^{-\frac{V+65}{20}}, \alpha_n = 0.01 \frac{V+55}{1 - e^{-\frac{V+55}{10}}},$$

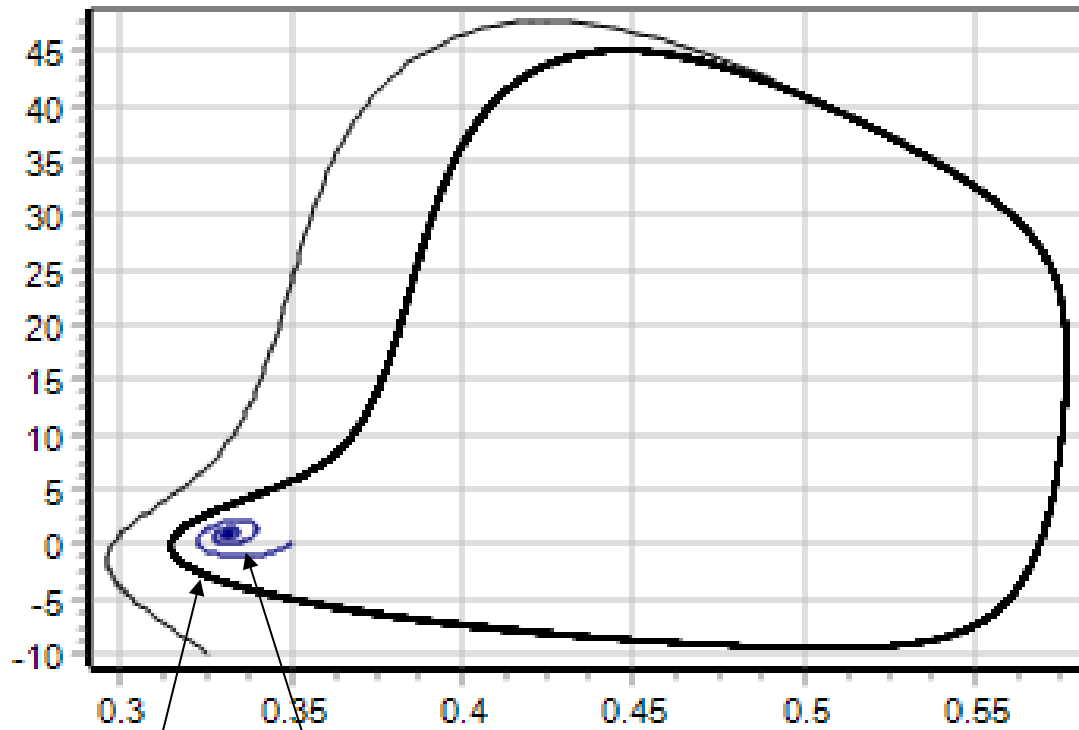
$$\beta_m = 4 e^{-\frac{V+65}{18}}, \beta_h = \frac{1}{1 + e^{-\frac{V+35}{10}}}, \beta_n = 0.125 e^{-\frac{V+65}{80}}.$$

$$\frac{dV}{dt} = P(V, n)$$

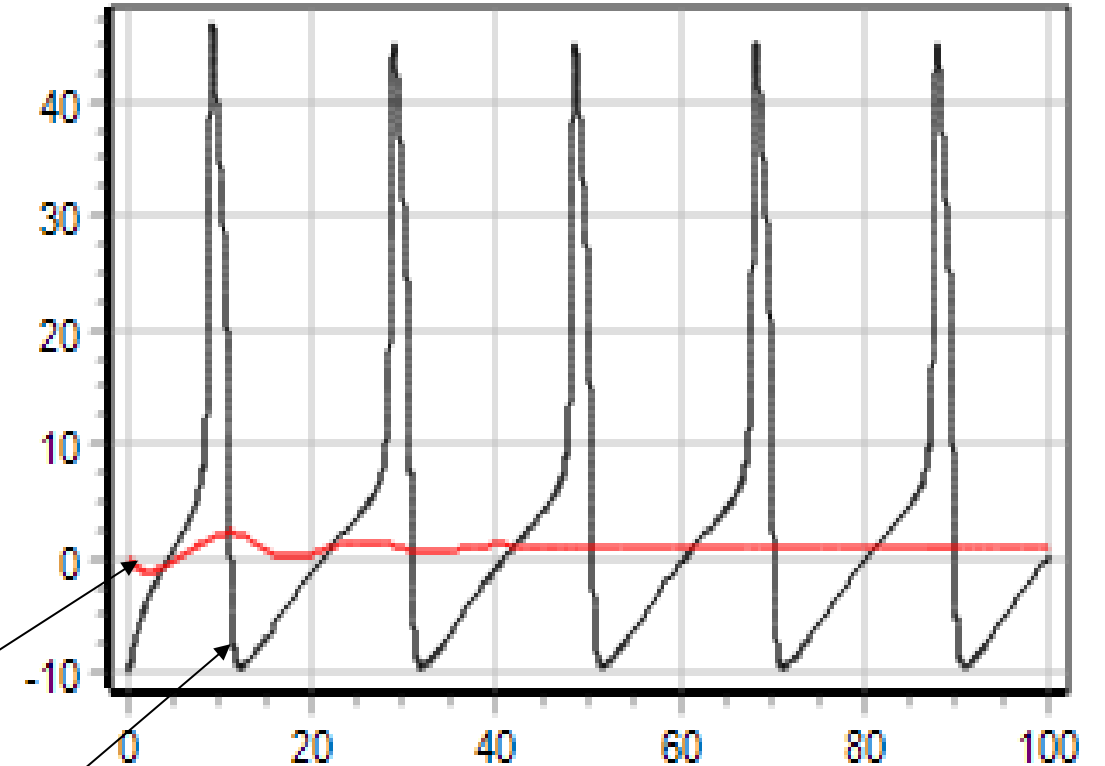
$$\frac{dn}{dt} = Q(V, n)$$

Модель Ходжкина-Хаксли

Докритическая (субкритическая) бифуркация



Устойчивый фокус и
устойчивый предельный цикл



разделены неустойчивым
предельным циклом