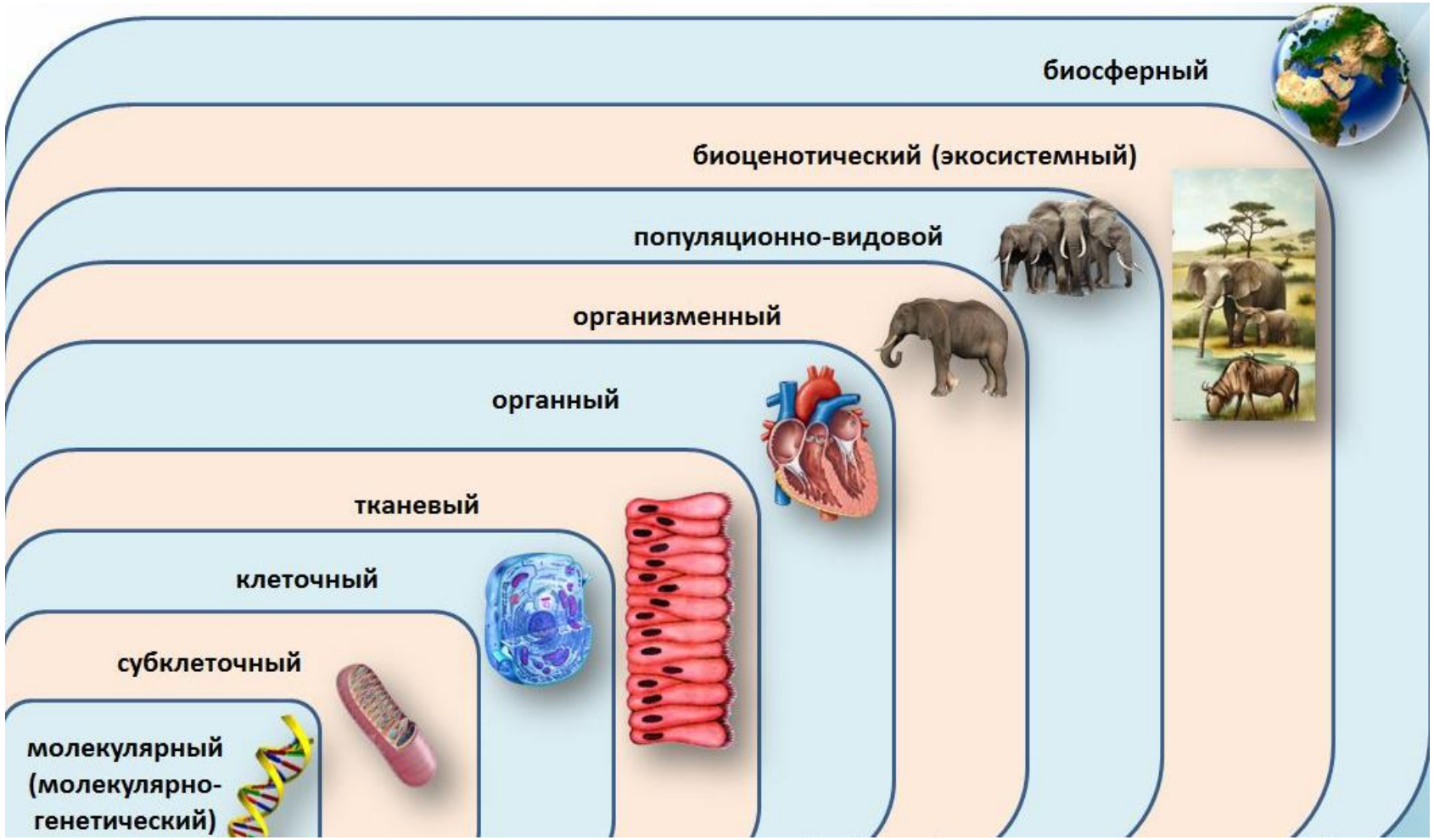


АВТОКОЛЕБАНИЯ В БИОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМАХ

Доц. Татьяна Юрьевна Плюснина

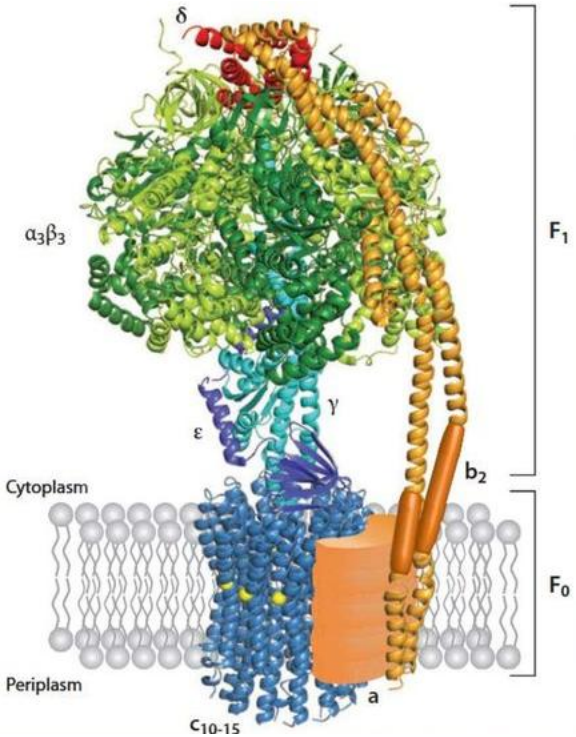
http://mathbio.ru

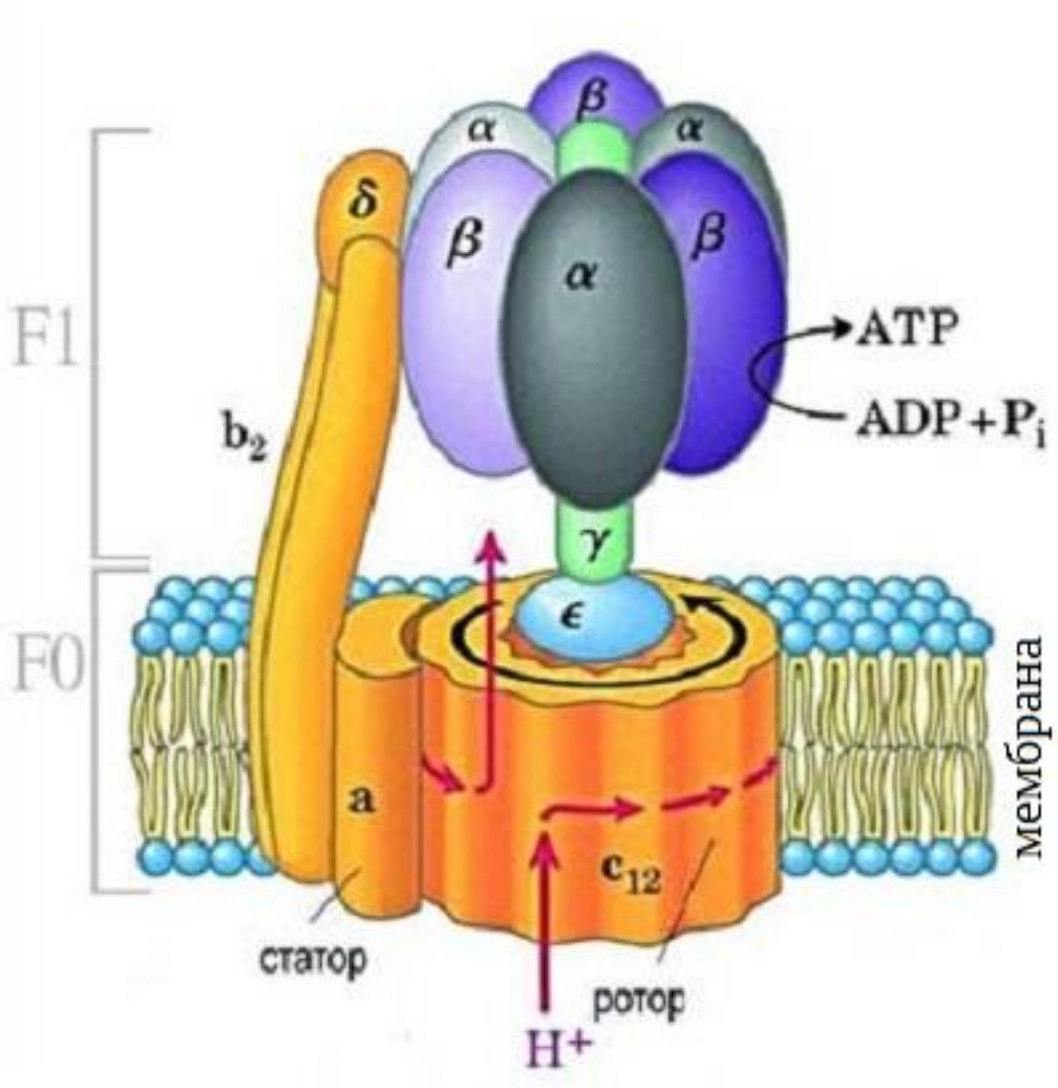
plusn@yandex.ru



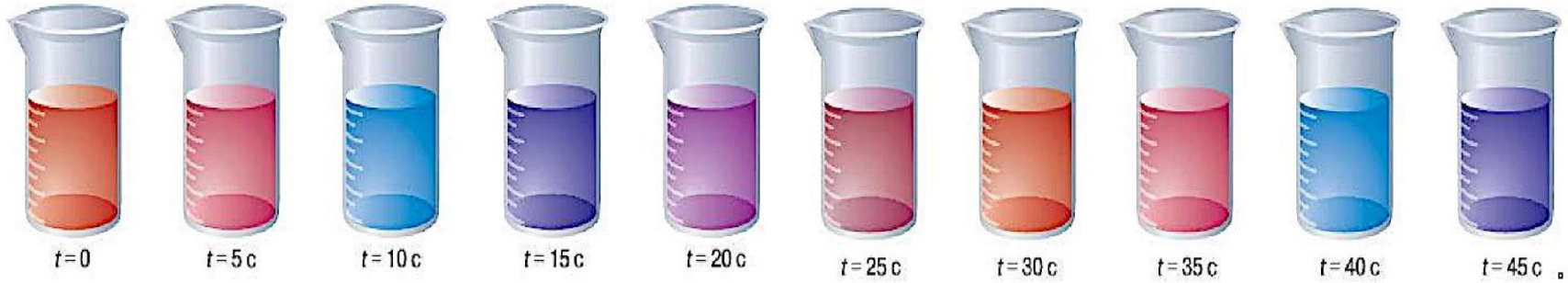
Колебательные процессы присутствуют на всех уровнях организации живой материи

Работа АТФ-синтазы



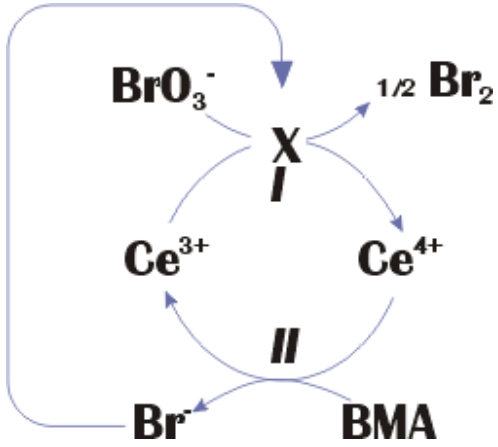


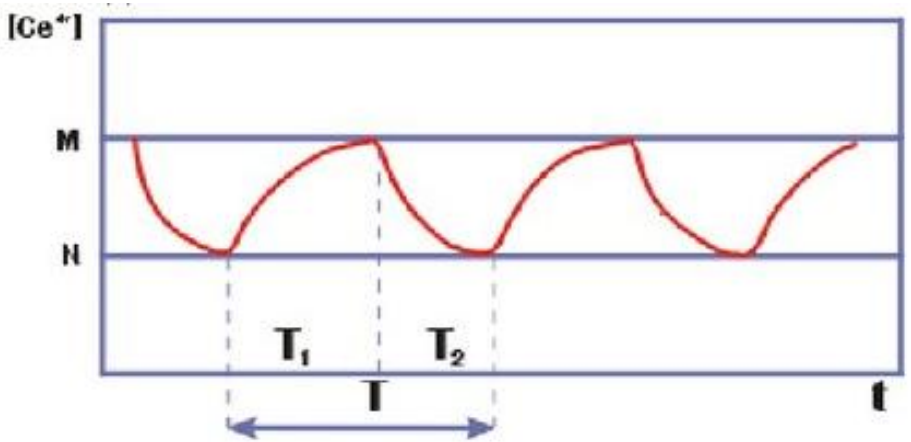
Реакция Белоусова-Жаботинского





Борис Павлович Белоусов (1893-1970)

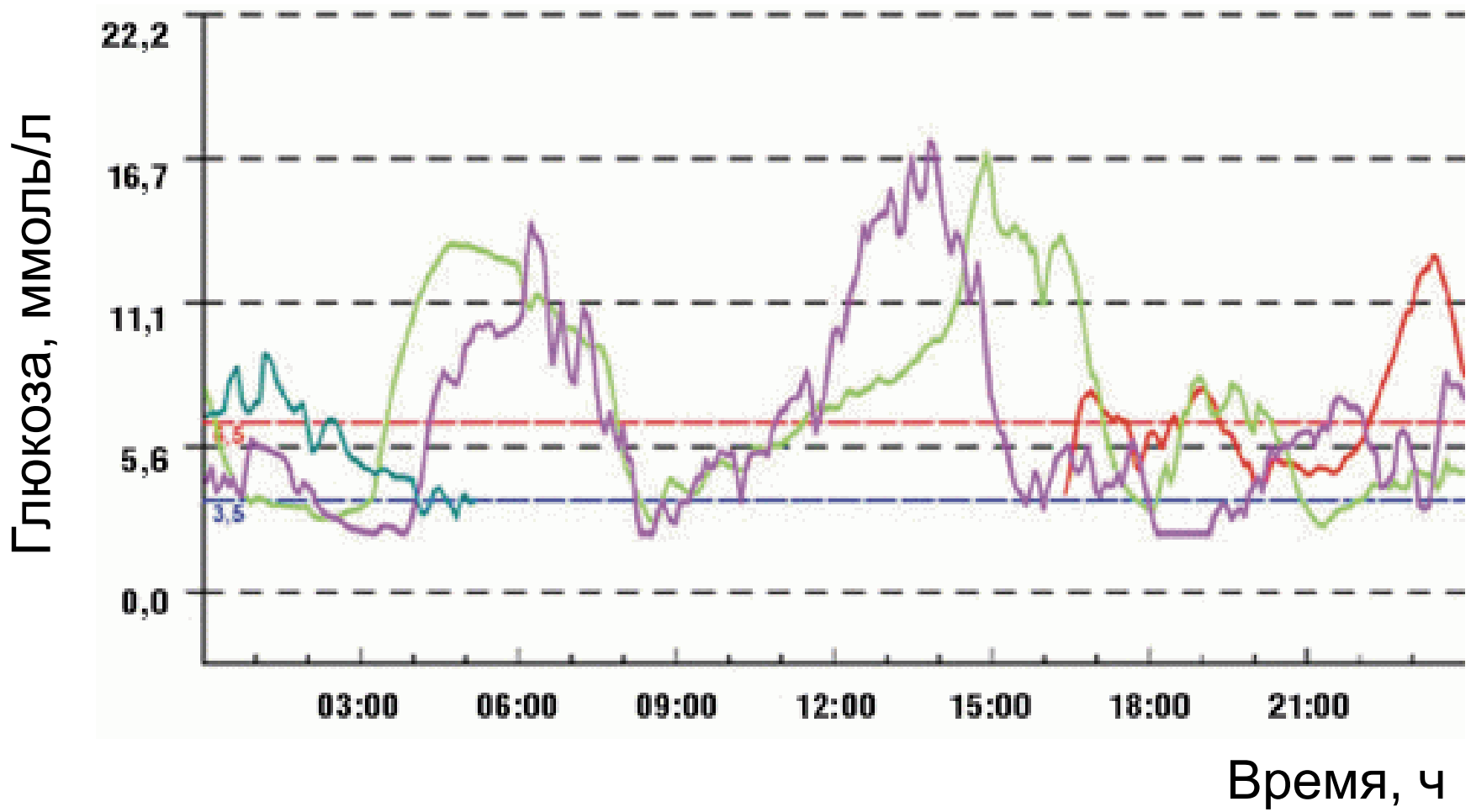




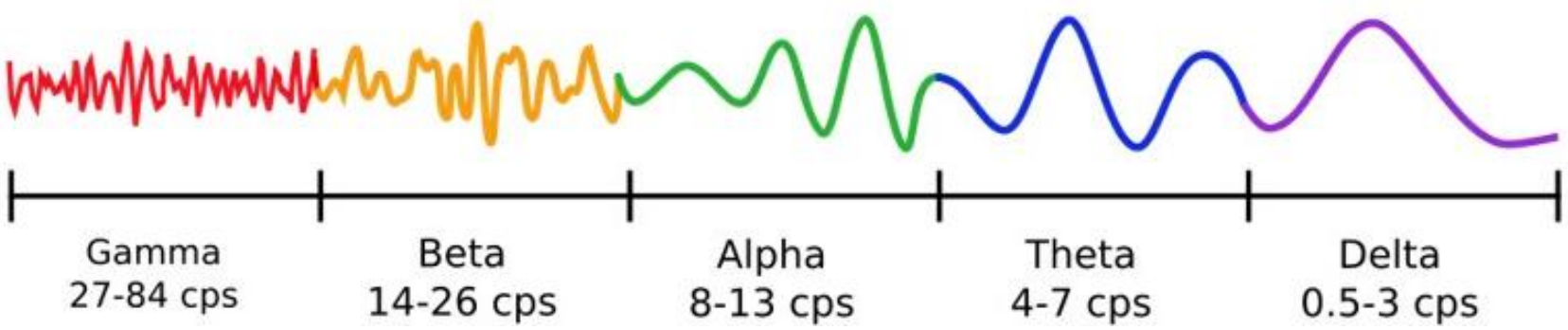


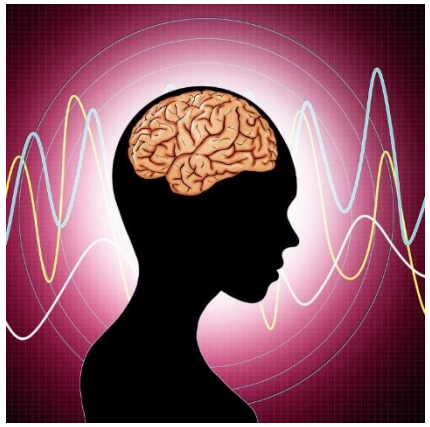
Анатолий Маркович Жаботинский (1938-2008)

Динамика уровня глюкозы в крови



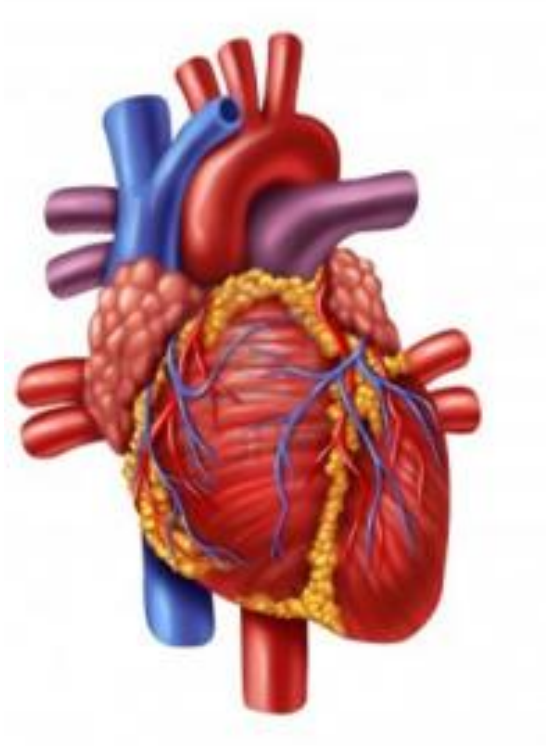
Ритмы мозга

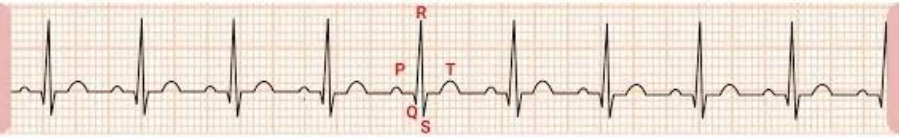
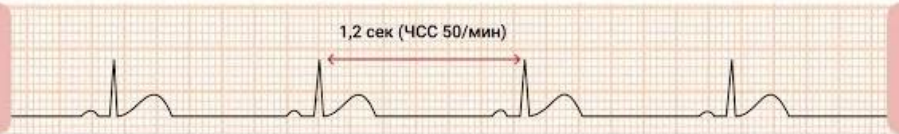




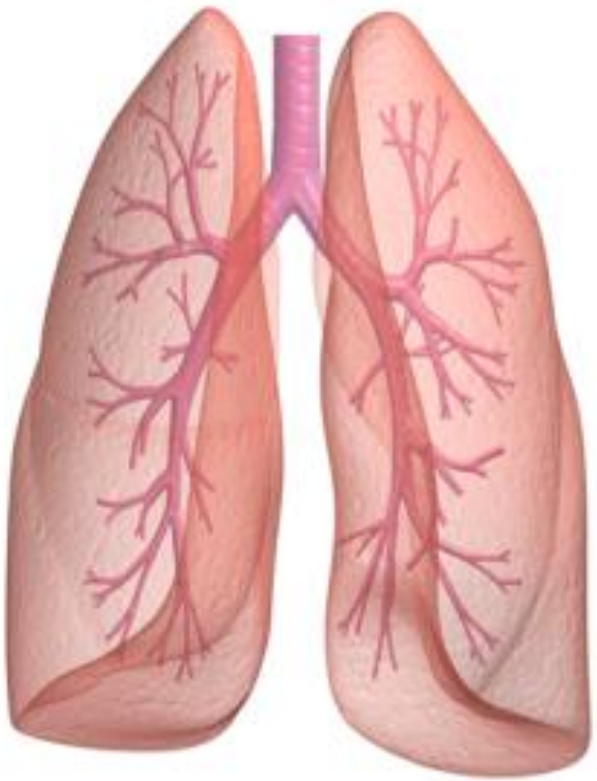
Название	Частотные диапазоны волн	Состояние
гамма	40-150 Гц	Максимум внимания, осознавание, инсайт
бета	14-40 Гц	Активное мышление, переживания,опасения
альфа	8-14 Гц	Спокойный тихий ум, безмыслие в состоянии бодрствования
тета	4-8 Гц	Сон со сновидениями
дельта	1-4 Гц	Глубокий сон без сновидений

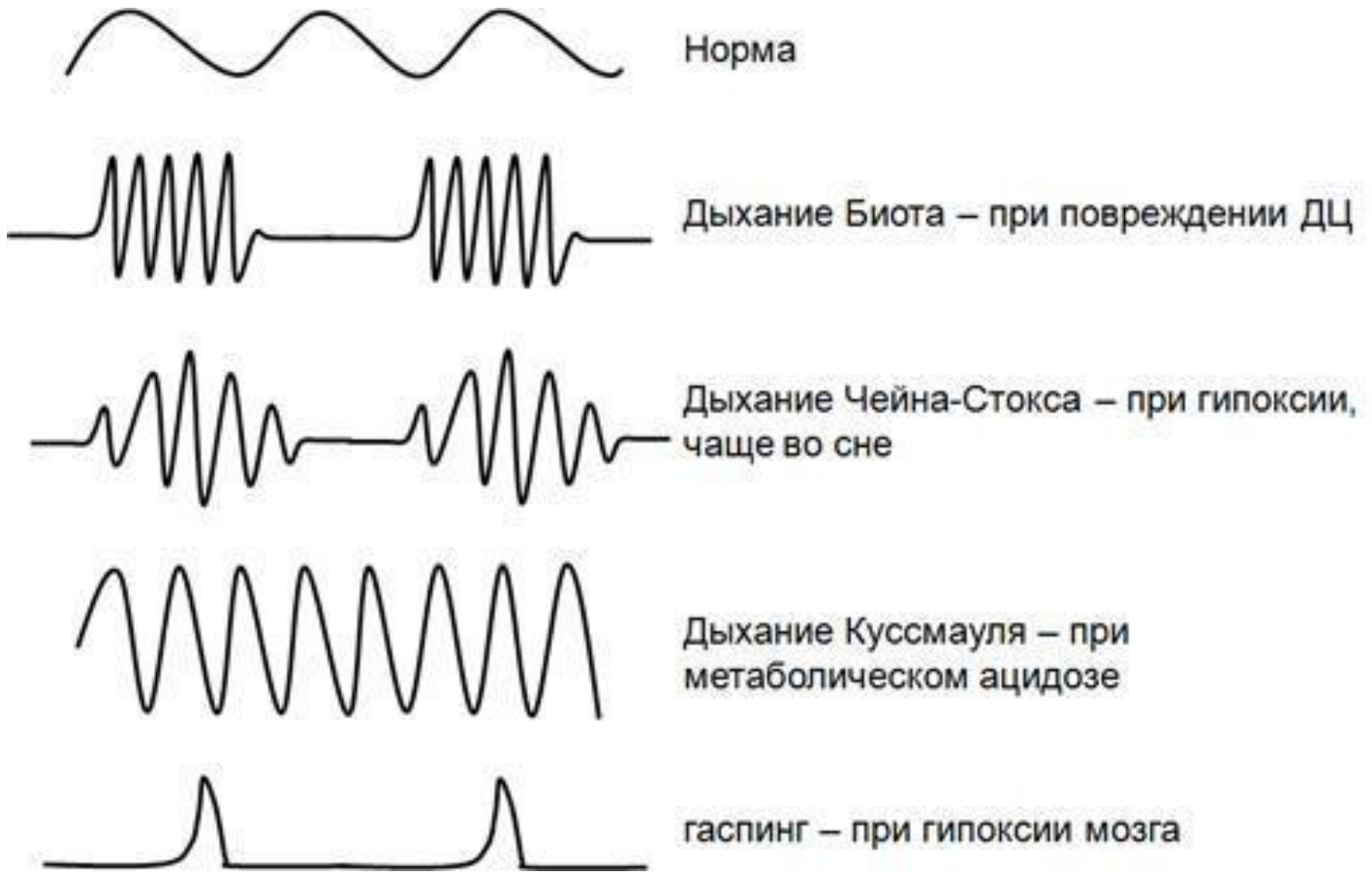
Ритмы сердца



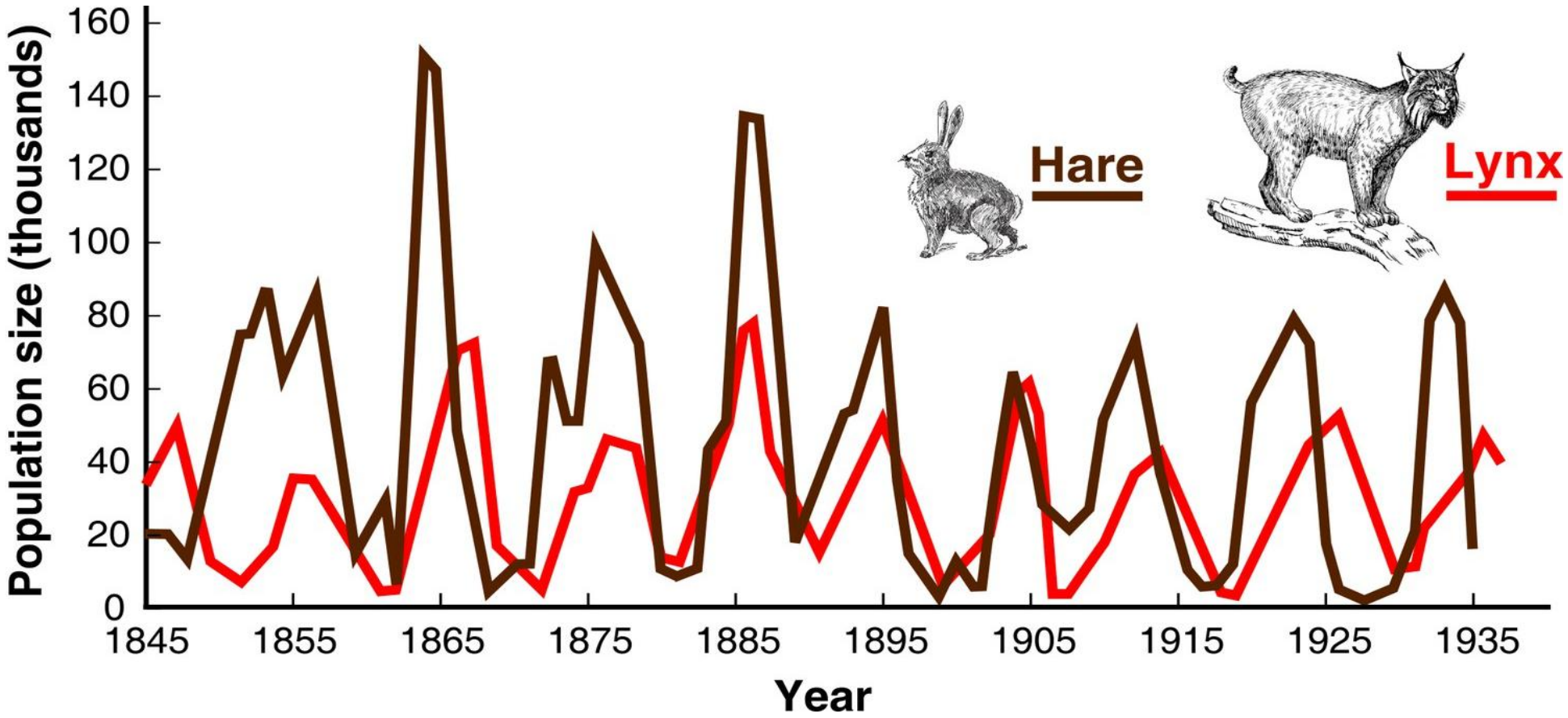
Нормальный синусовый ритм		Нормальный комплекс QRS
Синусовая тахикардия		Увеличение ЧСС > 90/мин
Синусовая брадикардия		Уменьшение ЧСС < 50/мин
Трепетание предсердий		Пилообразные волны F. Нет зубцов P
Фибрилляция предсердий		f-волны, отсутствие P, нерегулярный ритма
Трепетание желудочков		Частые и регулярные волны трепетания

Ритмы дыхания





Колебания в популяциях и сообществах



(по К. Вилли, В. Детье, 1974)

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

Обратная связь (feedback)

Обратная связь — это процесс, при котором выходной сигнал или результат работы системы возвращается обратно на её вход и влияет на дальнейшую работу этой системы.

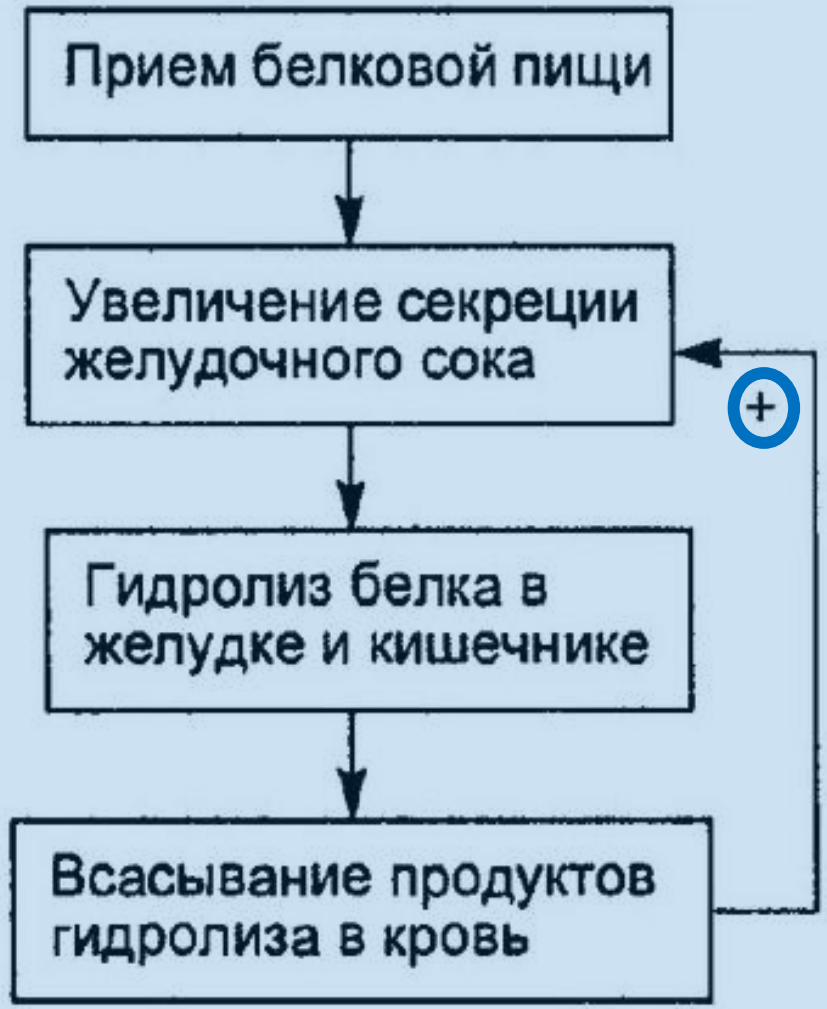


Обратная связь (feedback)

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**

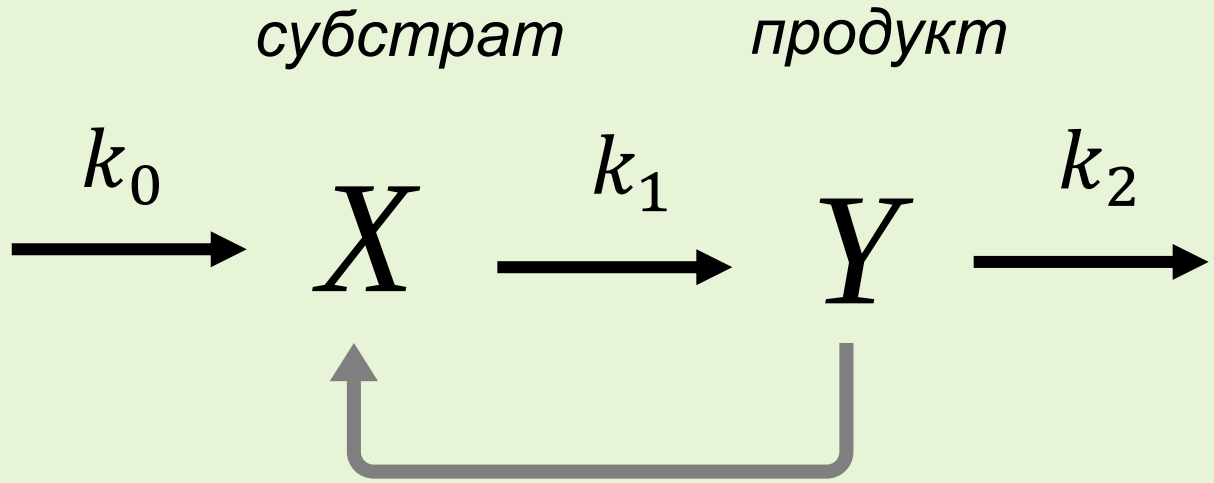
Положительная обратная связь



Отрицательная обратная связь



Модель Лотки

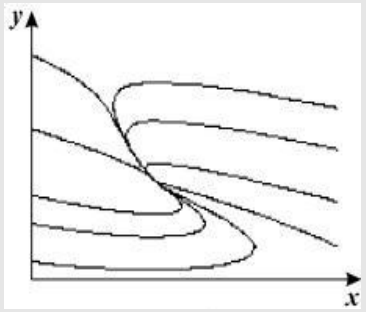


Активация продуктом

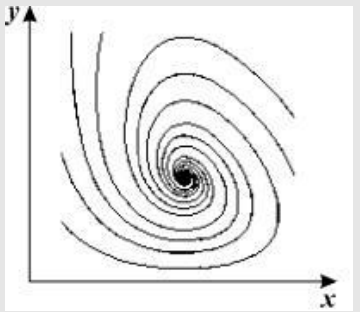
Отрицательная обратная связь

$$\frac{dx}{dt} = k_0 - k_1 xy$$

$$\frac{dy}{dt} = k_1 xy - k_2 y$$



Устойчивый узел



Устойчивый фокус

Модель Вольтерры

Положительная обратная связь

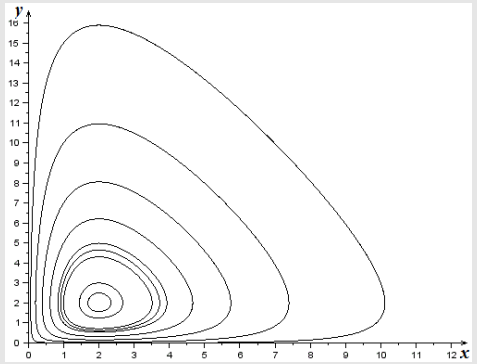
$$\frac{dx}{dt} = \varepsilon_x \cdot x - \gamma_{xy} \cdot x \cdot y$$

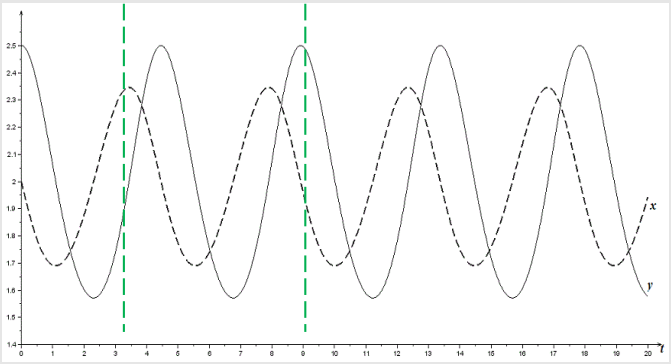
$$\frac{dy}{dt} = \gamma_{yx} \cdot x \cdot y - \varepsilon_y \cdot y$$

Отрицательная обратная связь

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

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





центр

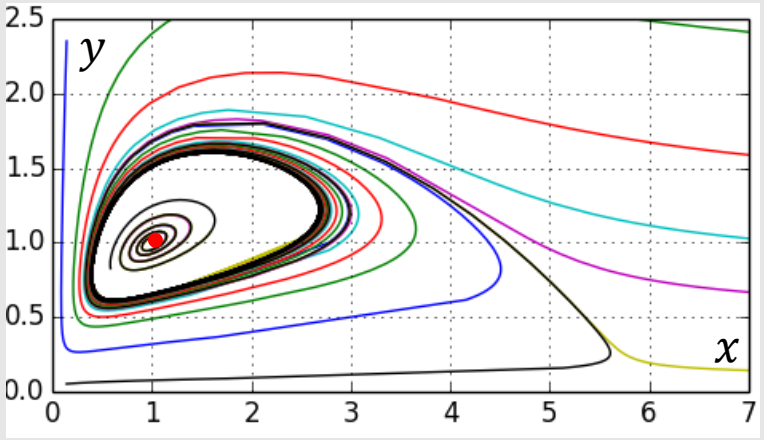
Модель Холлинга-Тэннера

Отрицательная обратная связь

$$\frac{dx}{dt} = rx - r\frac{x^2}{K} - c\frac{xy}{g+x}$$

$$\frac{dy}{dt} = sy - s\frac{y^2}{nx}$$

Положительная обратная связь



Предельный цикл

Периодический процесс

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

Решения:

$$x = x\,(t)$$
$$y = y\,(t)$$

Периодический процесс — это процесс, при котором состояние системы или значения физических величин повторяются через равные промежутки времени:

$$x(t + nT) = x(t),\ \ y(t + nT) = y(t),$$

где T — период (наименьший промежуток времени, через который происходит повторение состояния системы),
n — любое целое число.

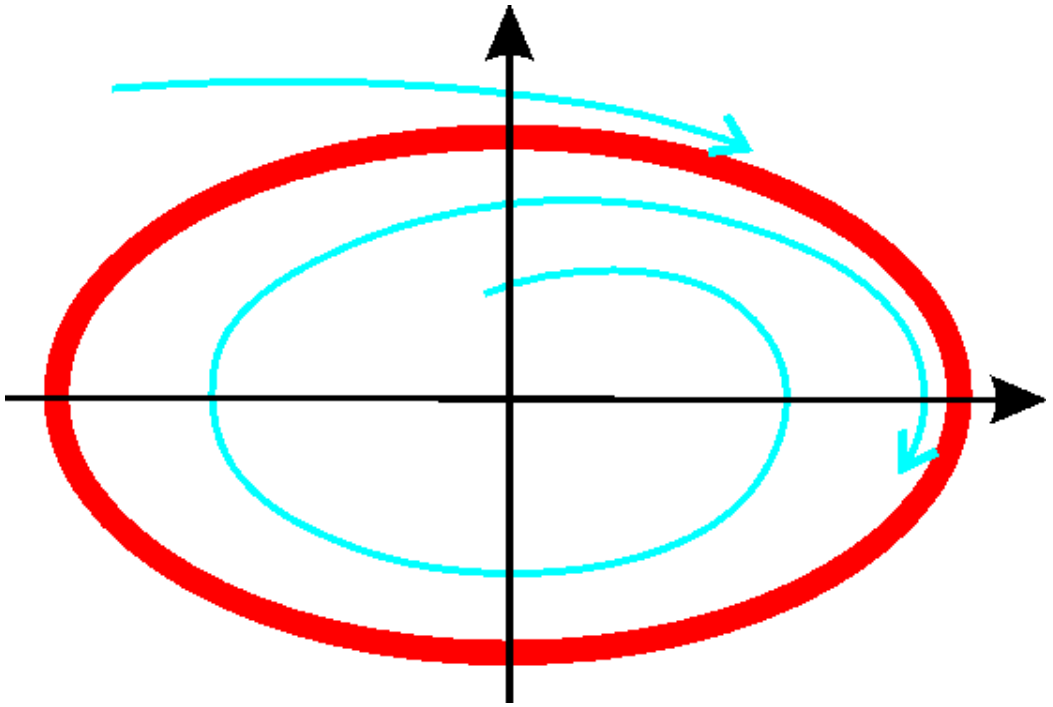
Характеристики колебаний



Амплитуда *Максимальное отклонение переменной от положения равновесия*

Период *Время, через которое значения переменной начинают повторяться*

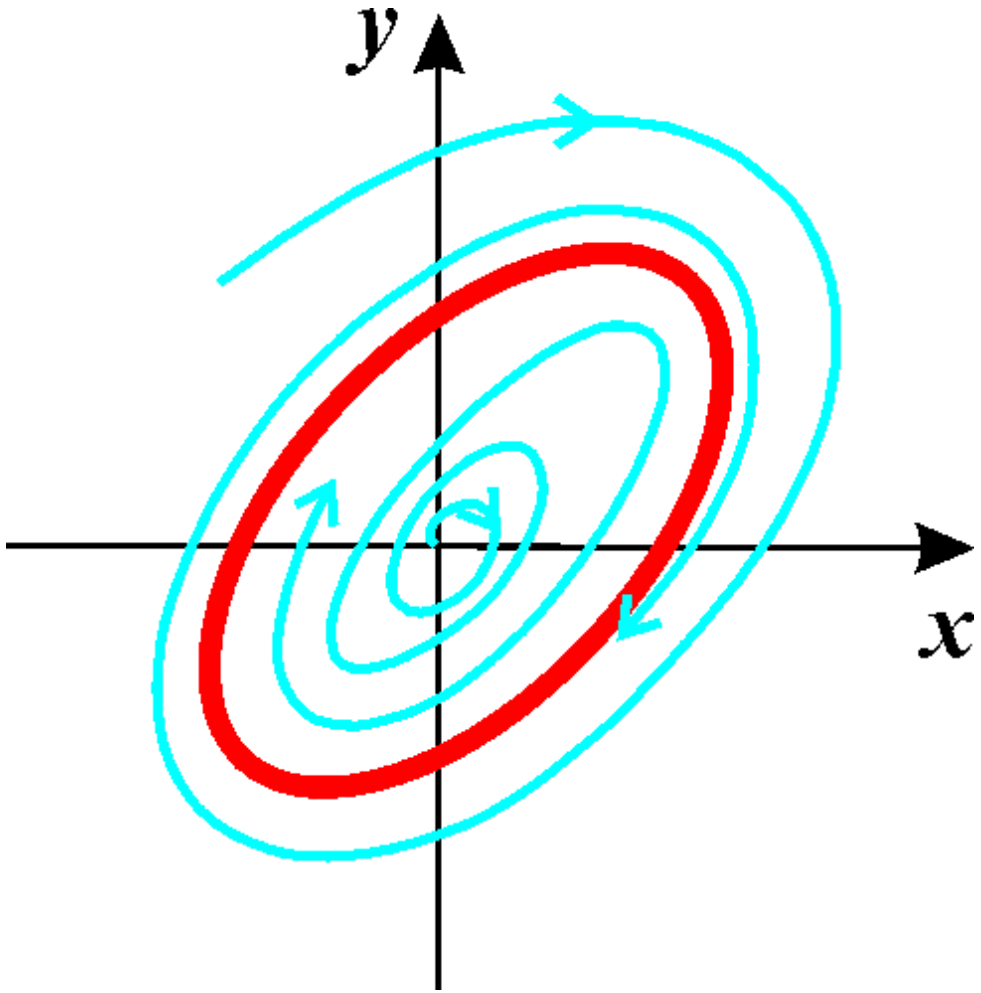
Предельный цикл
(автоколебания)



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

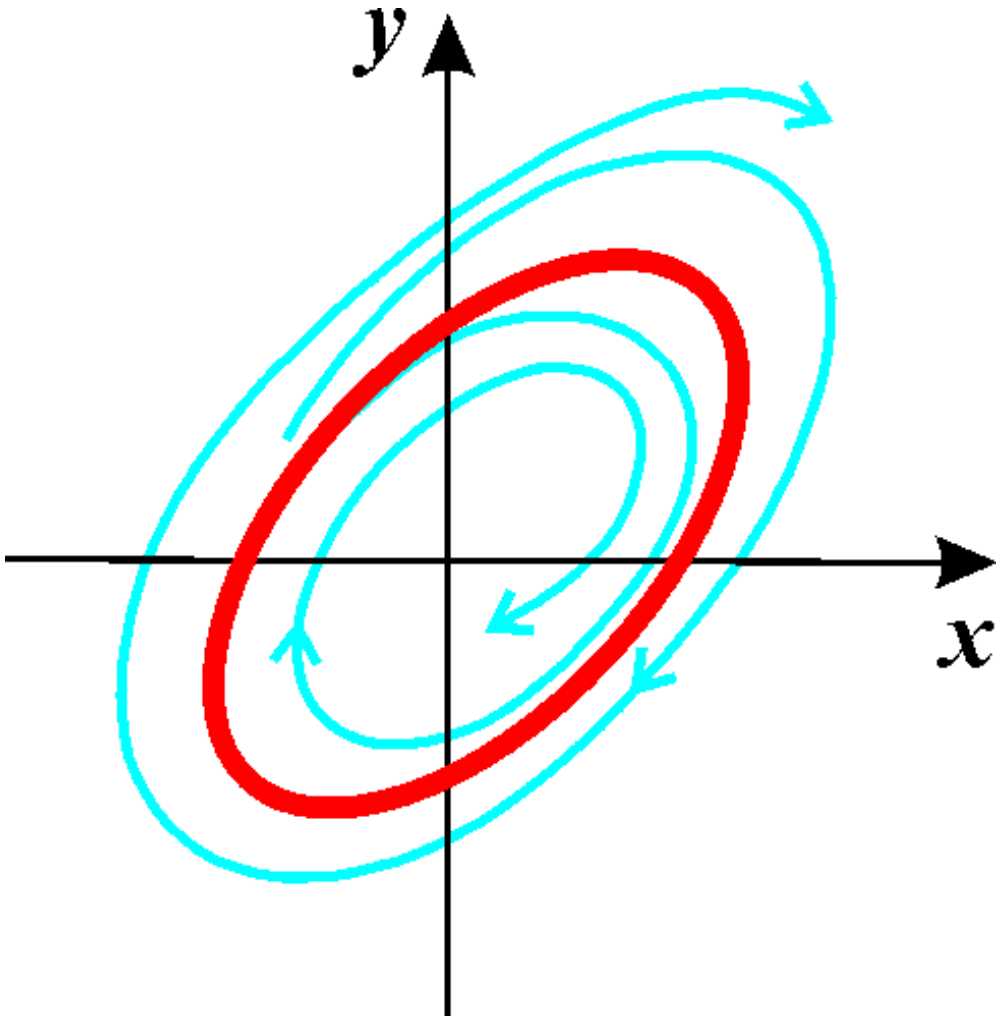
Устойчивый предельный цикл

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 $t \to \infty$ приближаются к предельному циклу.*



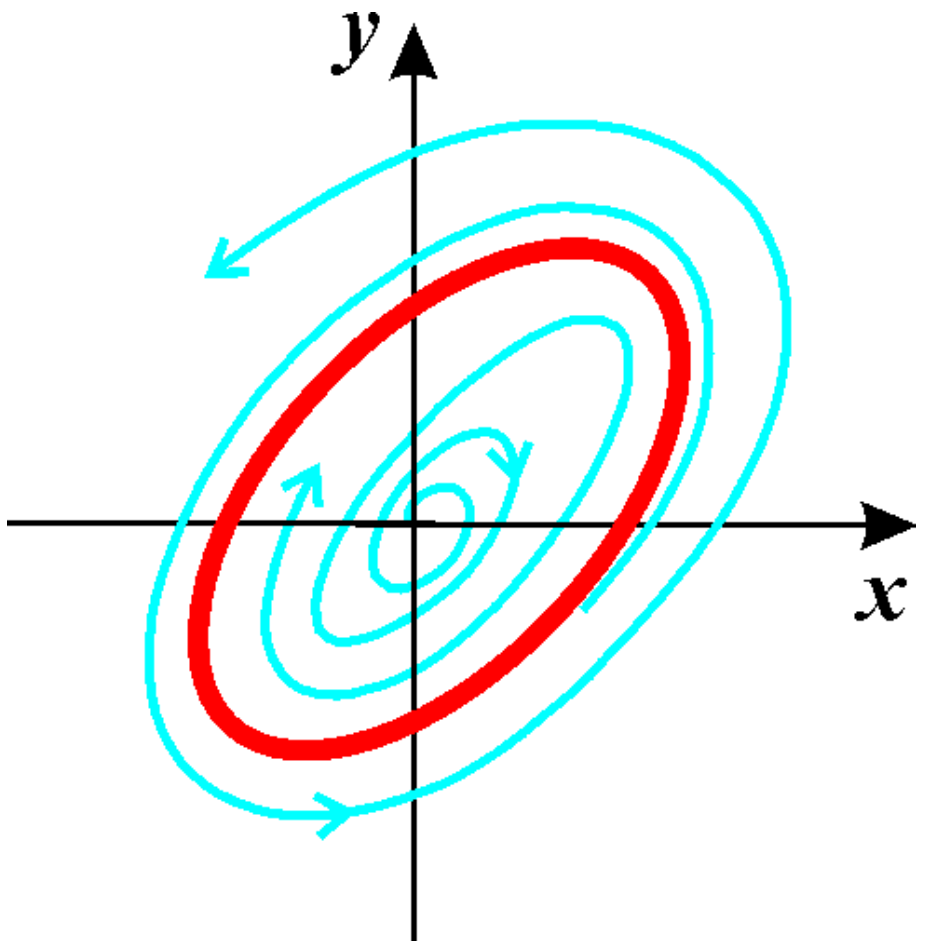
Неустойчивый предельный цикл

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



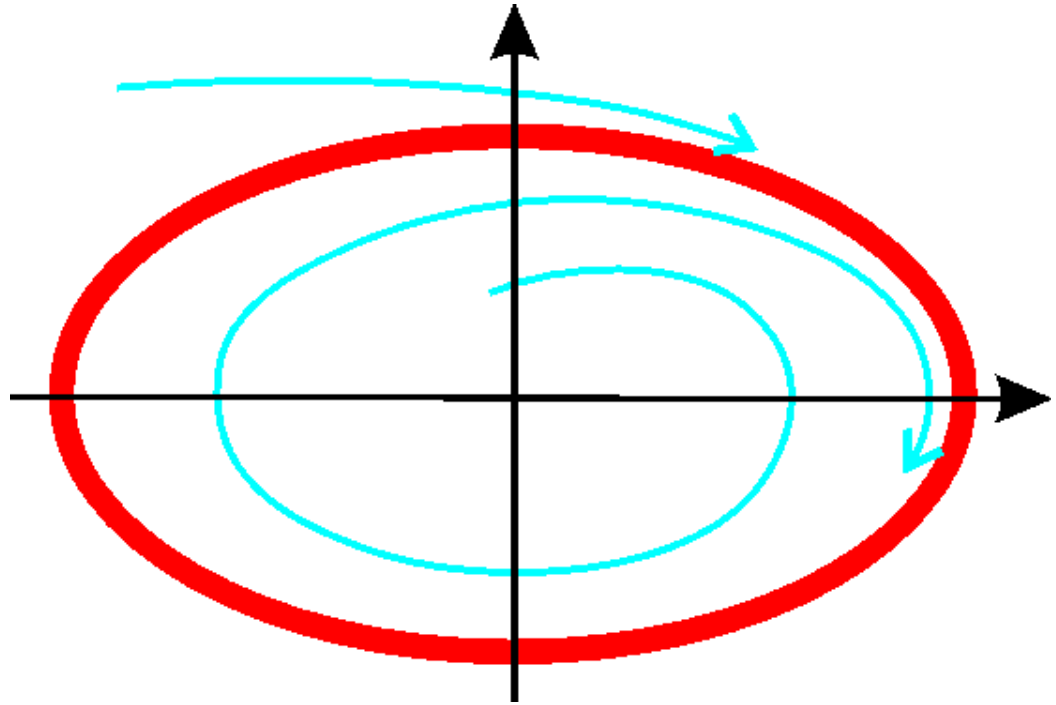
«Полуустойчивый» предельный цикл

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



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

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



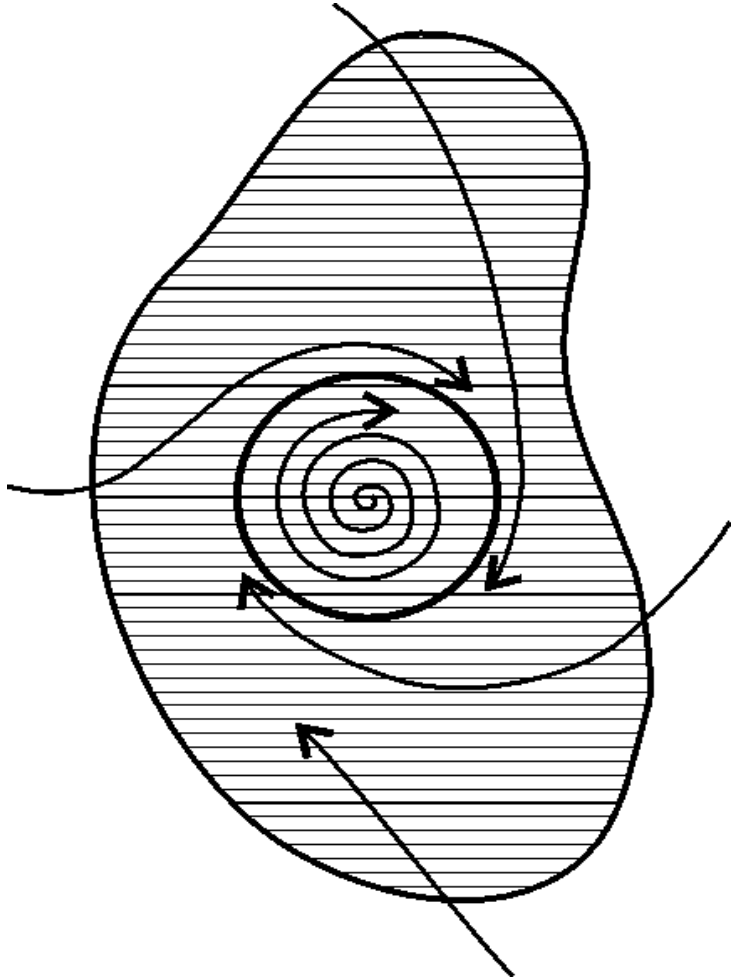
Теоремы существования предельного цикла

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***



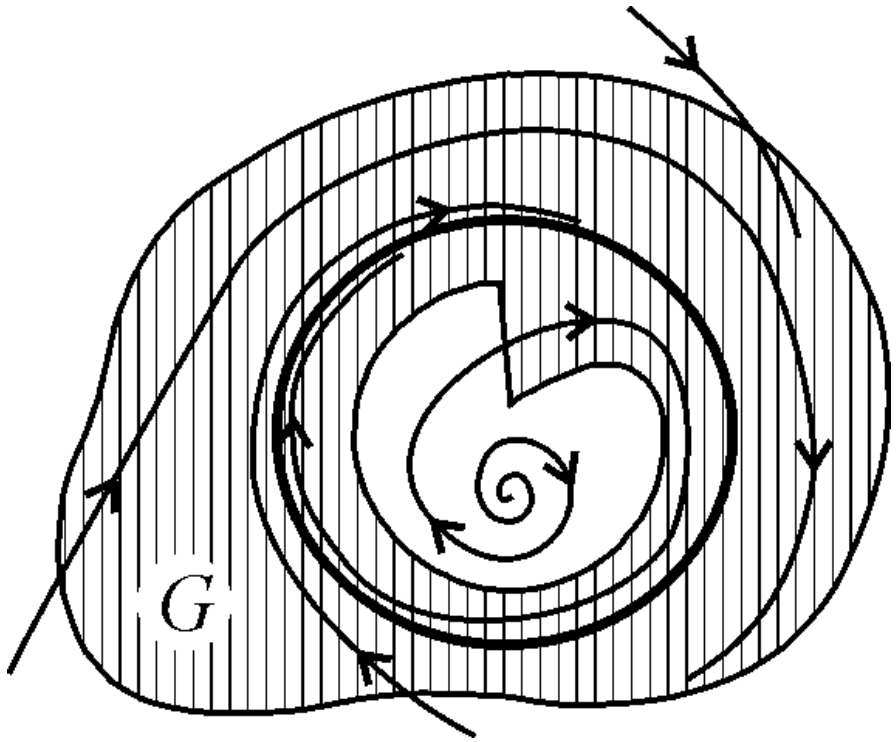
Теоремы существования предельного цикла

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.*



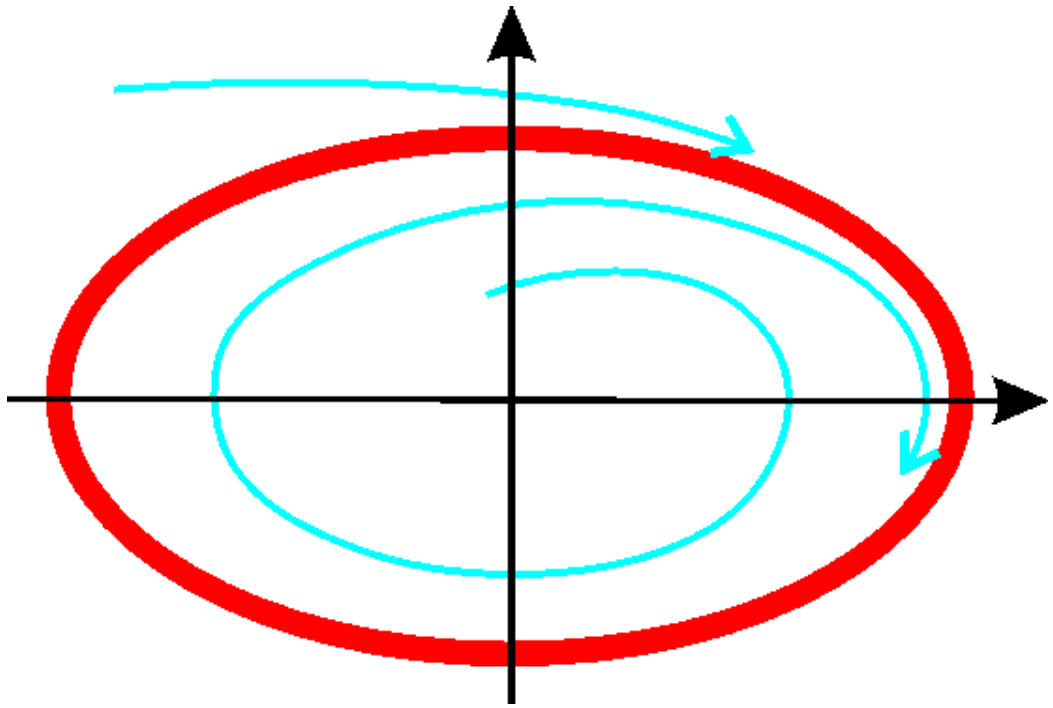
Критерии отсутствия замкнутых траекторий

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.

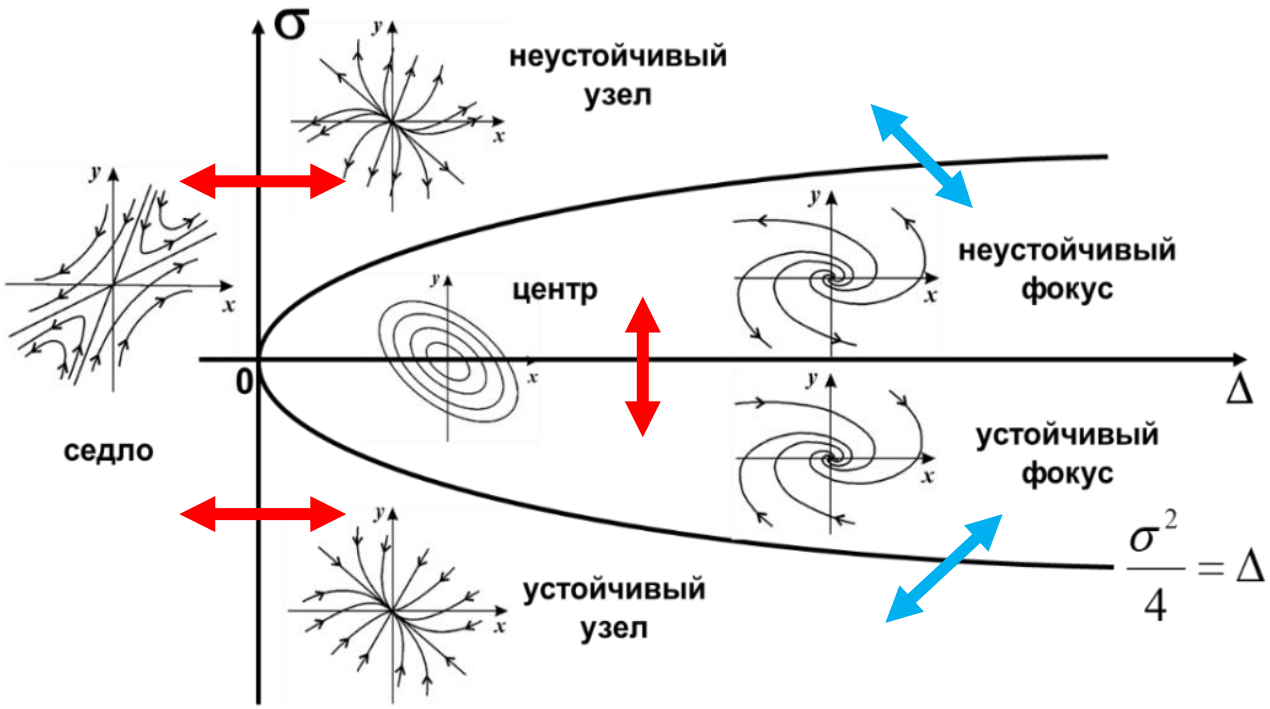
$$\begin{cases} \dfrac{dx}{dt} = P(x,y) \\ \dfrac{dy}{dt} = Q(x,y) \end{cases}$$



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



Бифуркационная диаграмма

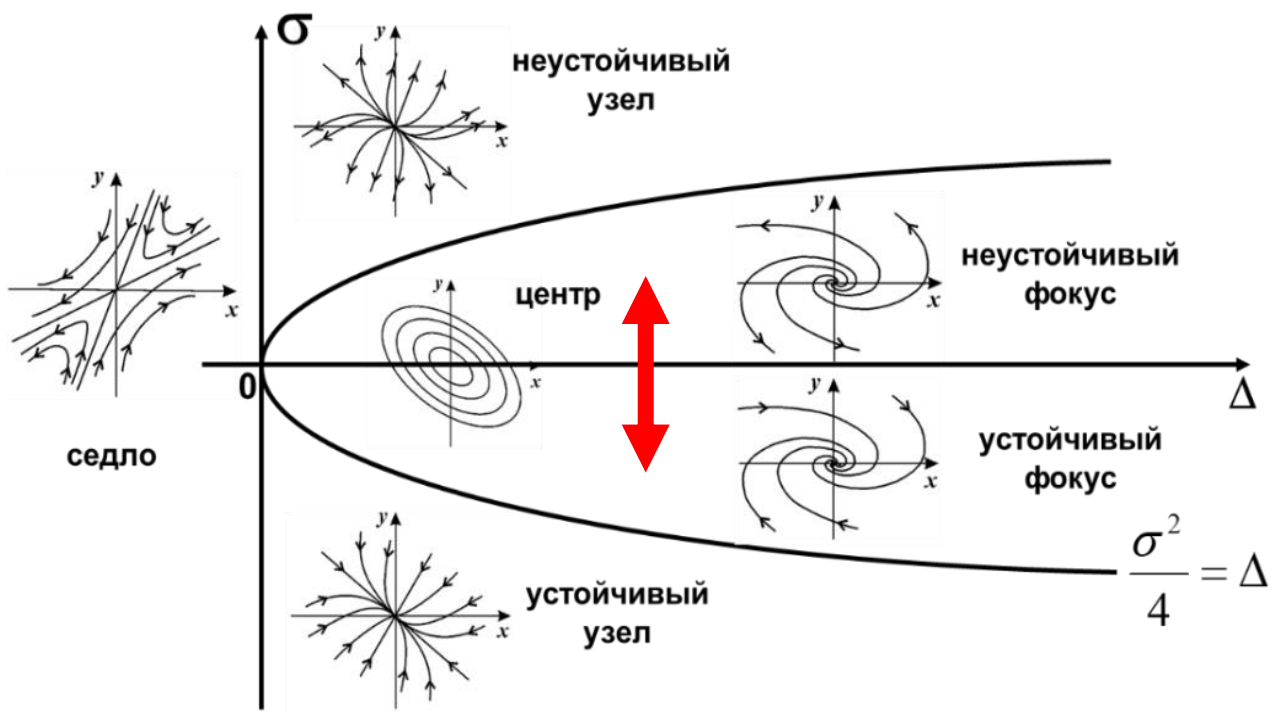
Бифуркационные переходы:

седло ↔ узел
седло-узловая бифуркация

уст. фокус ↔ неуст. фокус
бифуркация рождения цикла

Не являются бифуркациями:
неуст. фокус ↔ неуст. узел
уст. фокус ↔ уст. узел

Рождение предельного цикла
Бифуркация Андронова-Хопфа



Бифуркационная диаграмма

Два типа бифуркаций:

1. закритическая (суперкритическая)

2. докритическая (субкритическая)

Рождение предельного цикла
Бифуркация Андронова-Хопфа



Александр Александрович Андронов (1901-1952)



Эберха́рд Фредери́к Ферди́нанд Хо́пф (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)

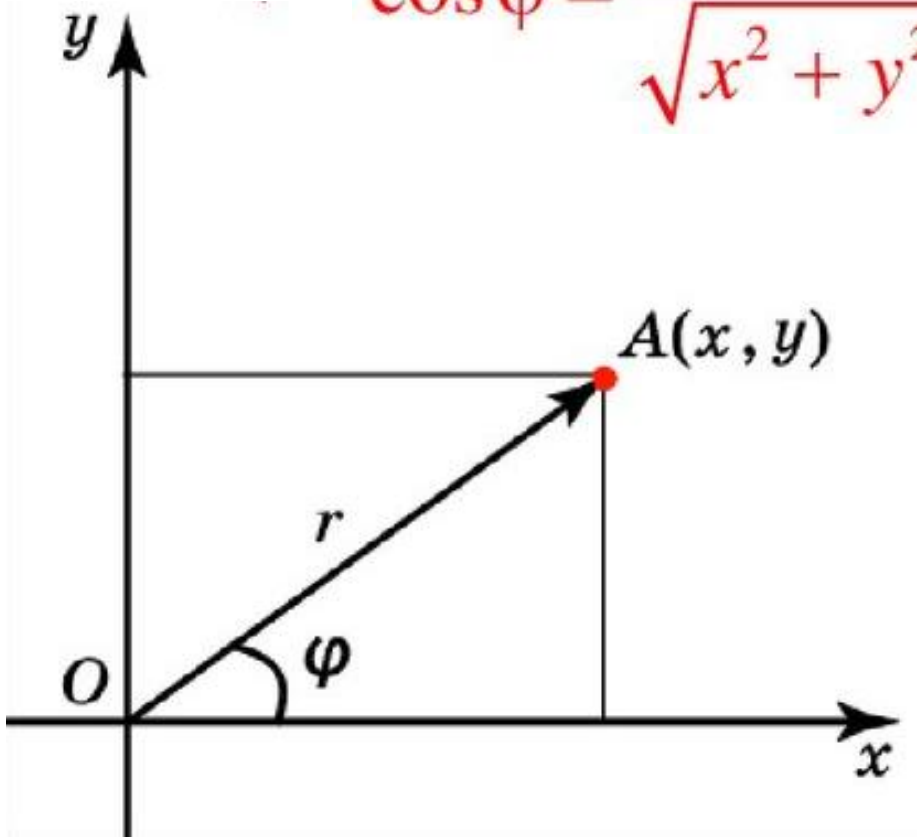
Модельная система в полярных координатах

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

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

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

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

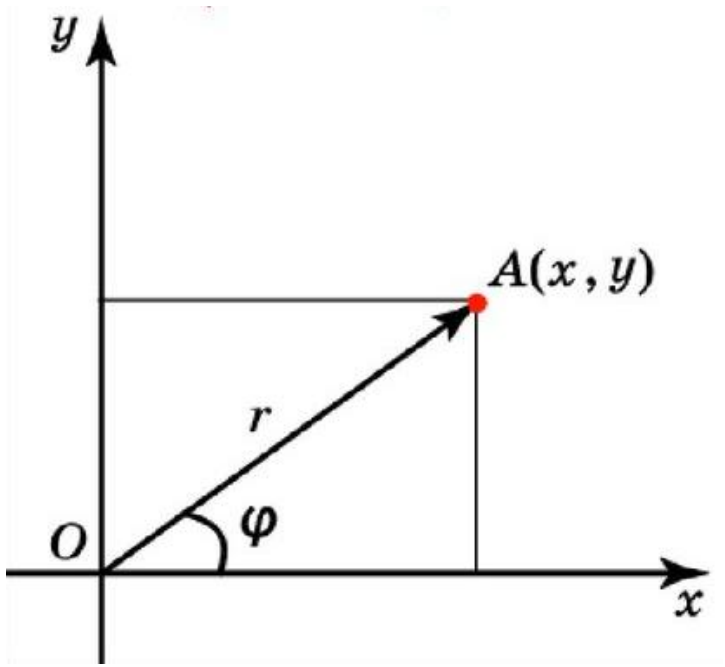


$$x = r\cos\varphi$$

$$y = r\sin\varphi$$

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

Модельная система в полярных координатах



Полярные координаты

$r = 0$

$r = c$

$(c \neq 0)$

Декартовы координаты

точка
(окружность с нулевым радиусом)

окружность
(предельный цикл)
с радиусом c

Устойчивость (неустойчивость) особой точки

Устойчивость (неустойчивость) предельного цикла

Закритическая (суперкритическая) бифуркация
Мягкое возбуждение автоколебаний

$$\frac{dx}{dt} = x\left(c - \left(x^2 + y^2\right)\right) - 2\pi y$$
$$\frac{dy}{dt} = y\left(c - \left(x^2 + y^2\right)\right) + 2\pi x$$



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

Стационарные решения

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

$$r\left(c - r^2\right) = 0$$

$\bar{r}_1 = 0$ — **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

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

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

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

Стационарные решения

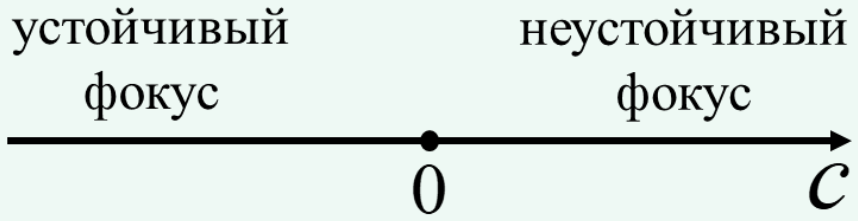
точка

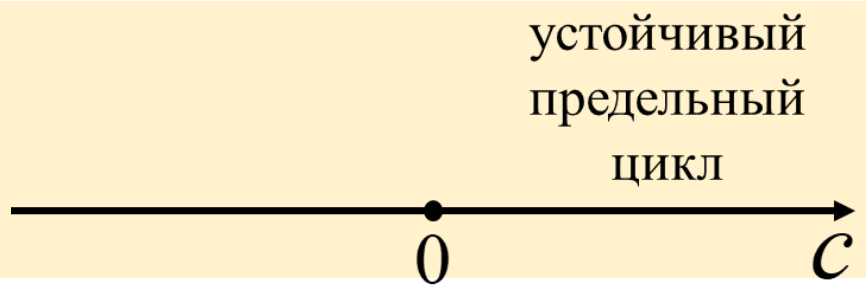
$$\bar{r}_1 = 0 \qquad \frac{\partial P}{\partial r} = c$$

предельный цикл

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

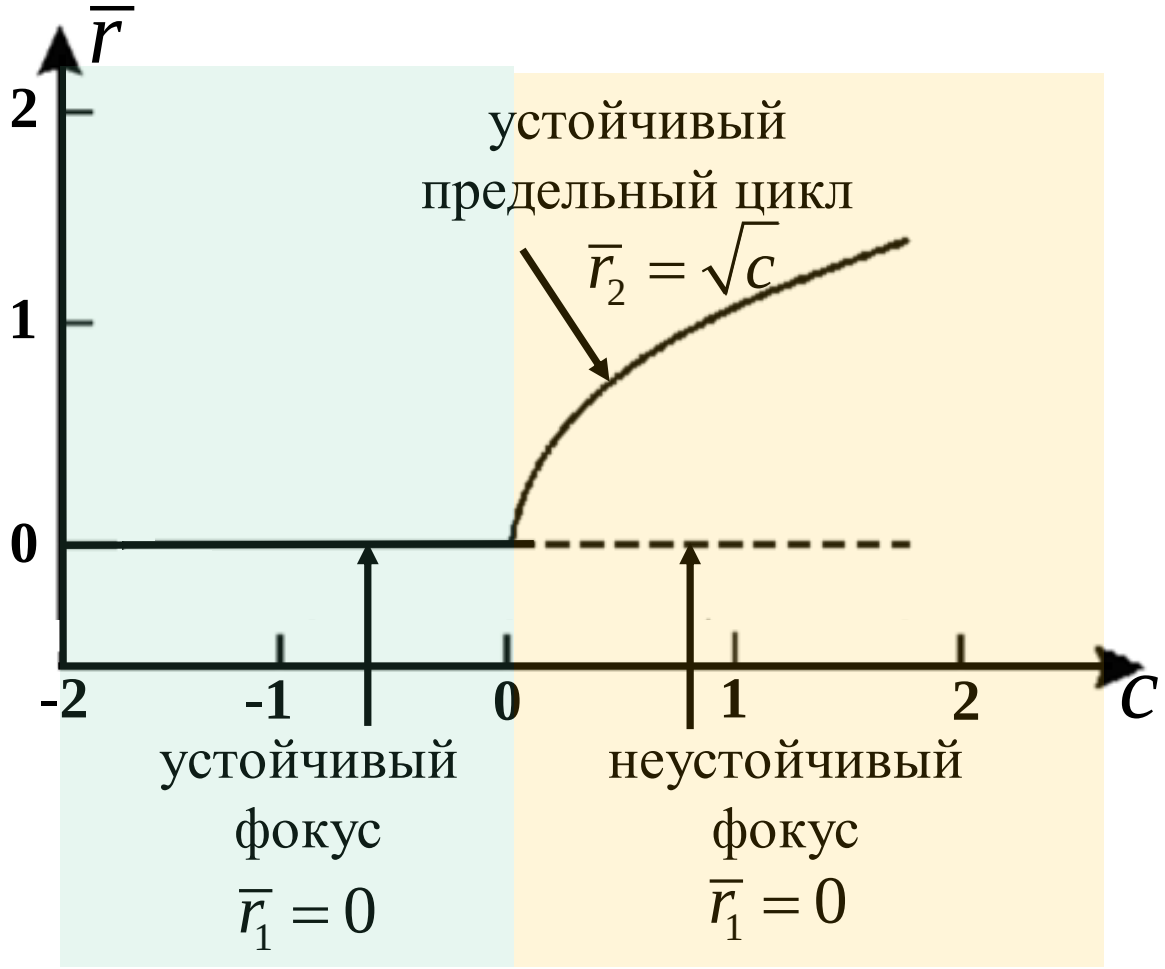
Параметрические диаграммы





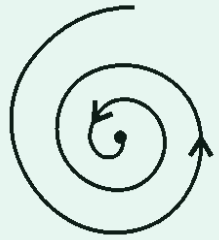
Закритическая (суперкритическая) бифуркация
Мягкое возбуждение автоколебаний

Фазопараметрическая диаграмма



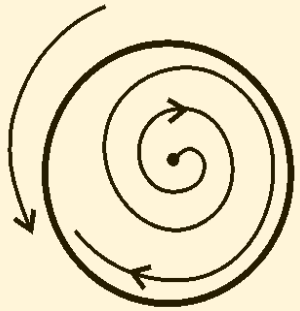
$c < 0$

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



$c > 0$

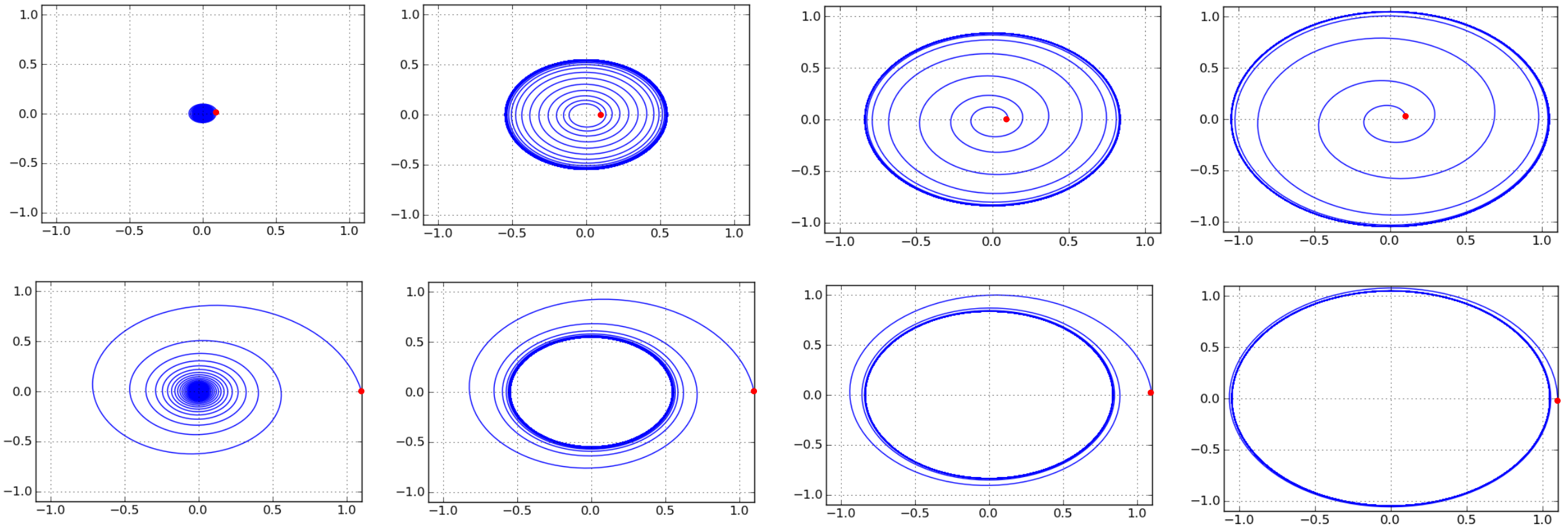
точка $\bar{r}_1 = 0$ – неустойчивый фокус, возник предельный цикл с радиусом $\sqrt{c}$



$c = 0$ бифуркация

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

Докритическая (субкритическая) бифуркация
Жесткое возбуждение автоколебаний

$$\frac{dx}{dt} = x\left(c + 2\left(x^2 + y^2\right) - \left(x^2 + y^2\right)^2\right) - 2\pi y$$

$$\frac{dy}{dt} = y\left(c + 2\left(x^2 + y^2\right) - \left(x^2 + y^2\right)^2\right) + 2\pi x$$



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

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

Стационарные решения

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

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

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

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

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

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

Стационарные решения

Точка

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

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

Предельный цикл

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

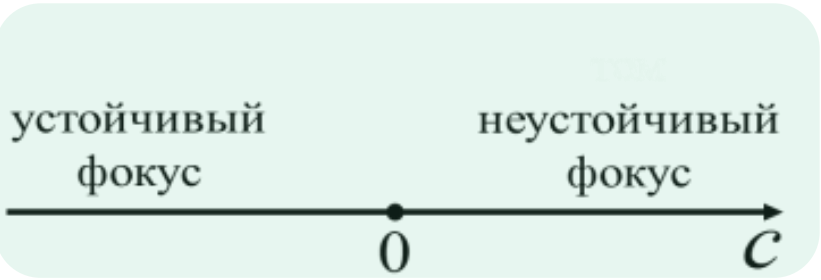
$$\frac{\partial P}{\partial r} = 4 \cdot \sqrt{1 + c} \cdot \left(1 - \sqrt{1 + c}\right)$$

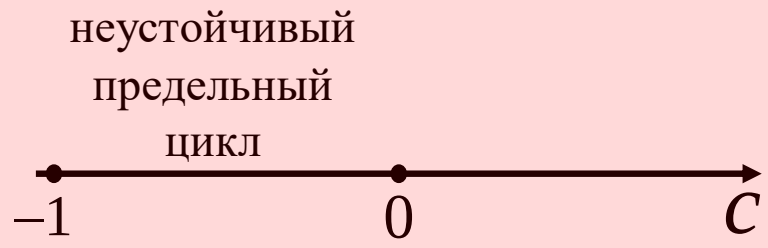
Предельный цикл

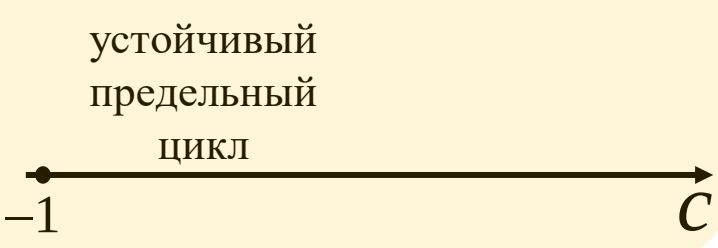
$$\bar{r}_3 = \sqrt{1 + \sqrt{1 + c}}$$

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

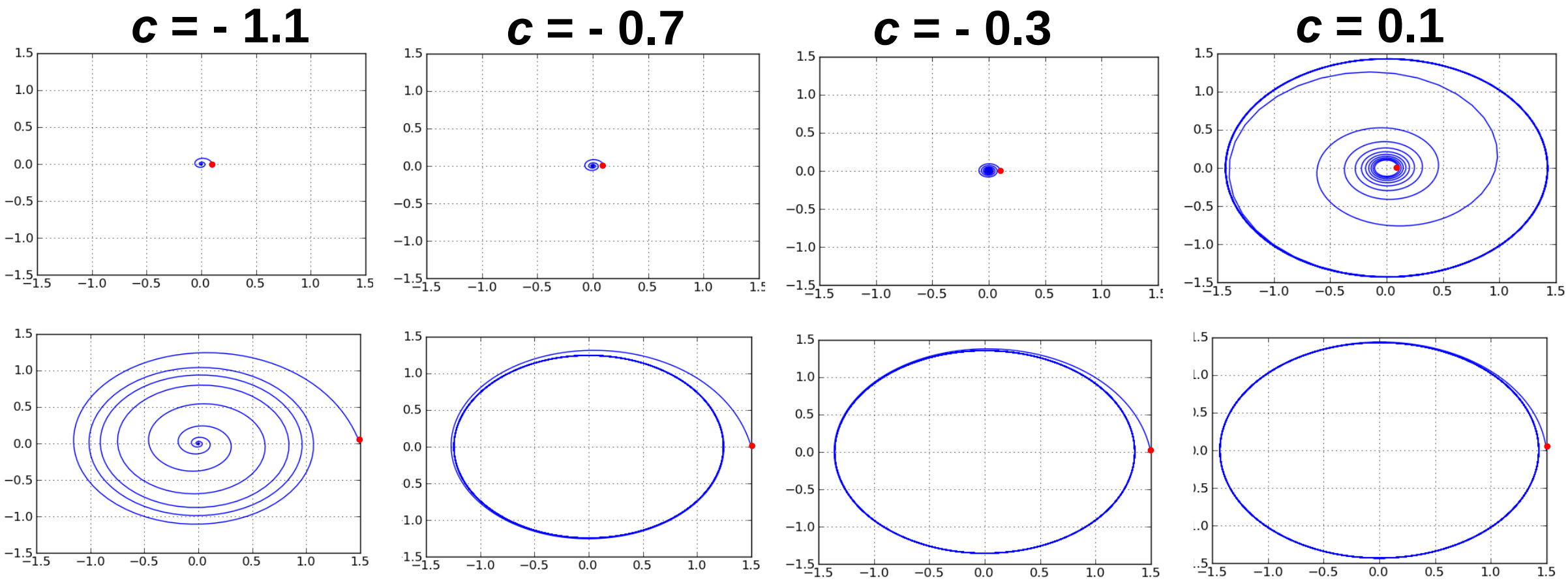
Параметрические диаграммы





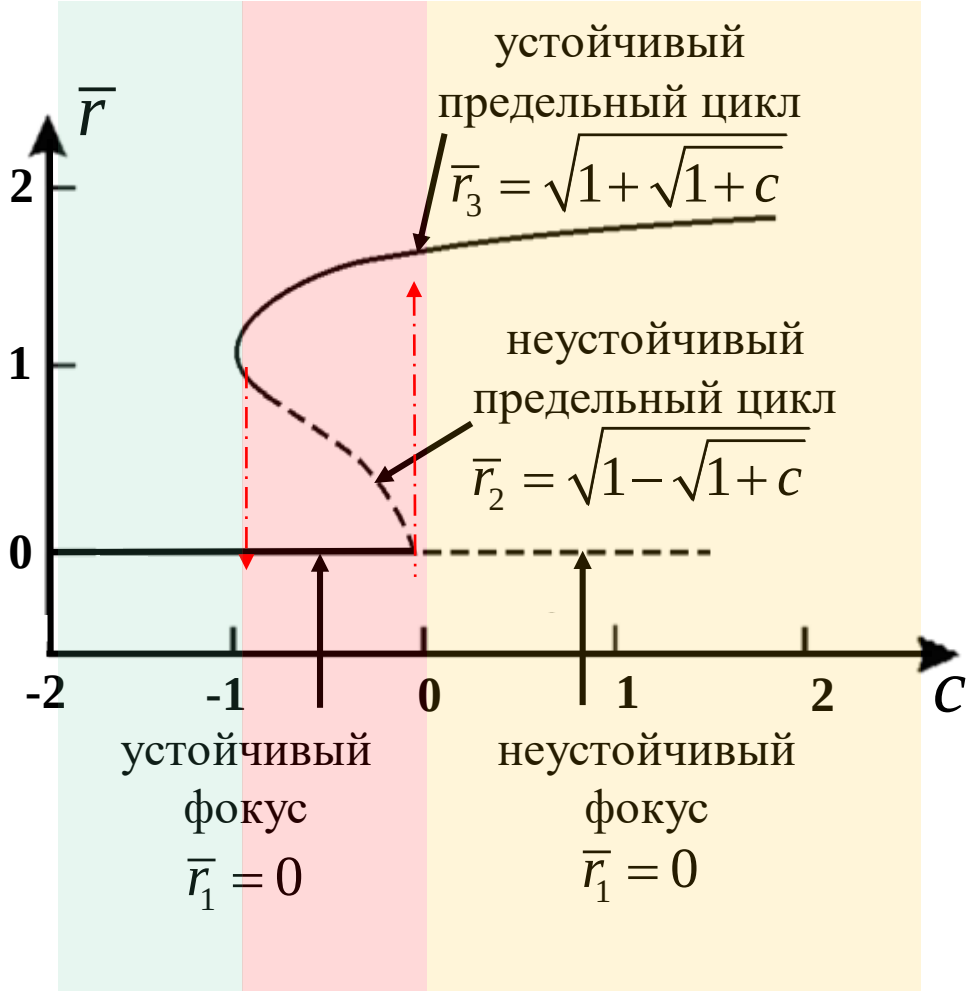


Докритическая (субкритическая) бифуркация
Жесткое возбуждение автоколебаний



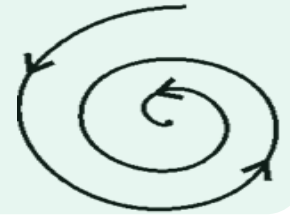
Докритическая (субкритическая) бифуркация
Жесткое возбуждение автоколебаний

Фазопараметрическая диаграмма



$c < -1$

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



$-1 < c < 0$

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

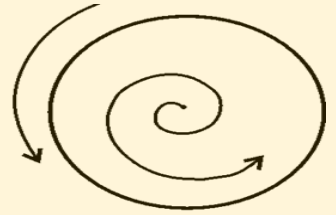
возникли неустойчивый и устойчивый предельные циклы



$c > 0$

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

Остается устойчивый предельный цикл



$c = -1, 0$ бифуркации

Модель Брюсселятор

(1965)



Илья Пригожин
(1917-2003)

$$2X + Y \rightarrow 3X$$



Рене Лефевр

Простейшая реализация кубической нелинейности в химической реакции (тримолекулярная реакция)

Закритическая (суперкритическая) бифуркация

Схема реакций брюсселятора (тримолекулярная реакция)

$$A \xrightarrow{k_1} X \qquad 2X + Y \xrightarrow{k_2} 3X \qquad X \xrightarrow{k_4} R$$

$$B + X \xrightarrow{k_3} Y + C$$

Модель Брюсселятор

$$A \xrightarrow{k_1} X, \quad 2X + Y \xrightarrow{k_2} 3X, \quad B + X \xrightarrow{k_3} Y + C, \quad X \xrightarrow{k_4} R.$$

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

$$\frac{dy}{dt} = x(B - xy)$$

Модель Брюсселятор

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

$$\frac{dy}{dt} = x(B - xy)$$

Стационарное состояние

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

Модель Брюсселятор

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

Коэффициенты линеаризации

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

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

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

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

Модель Брюсселятор

Характеристическое уравнение

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

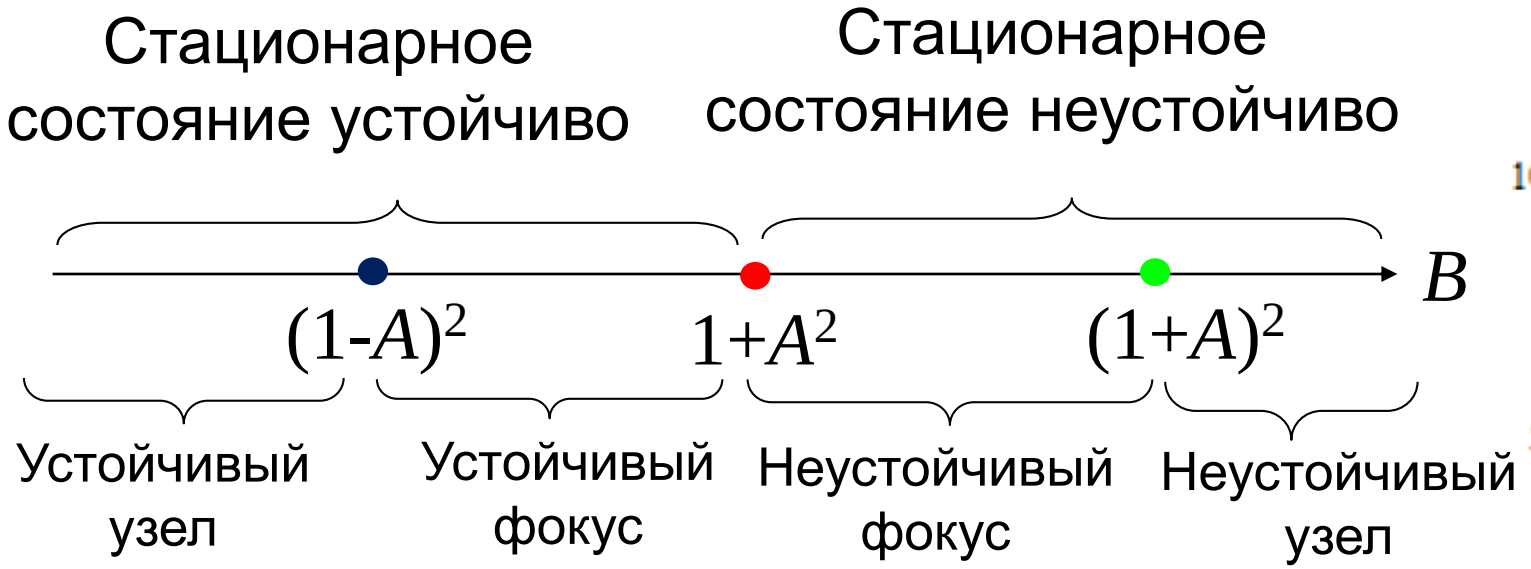
$$\Delta = P'_x \cdot Q'_y - P'_y \cdot Q'_x = -A^2(B-1) + A^2 B = A^2$$

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

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

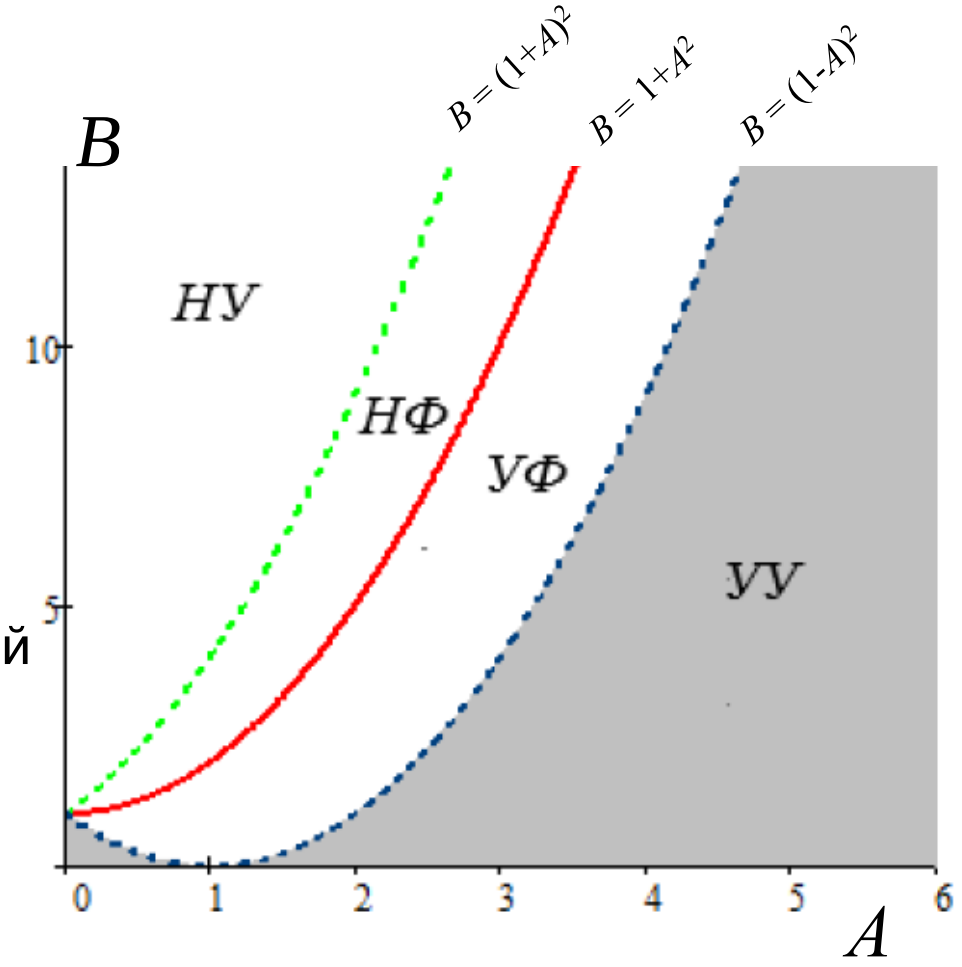
Модель Брюсселятор

Параметрическая диаграмма 1



Закритическая (суперкритическая) бифуркация

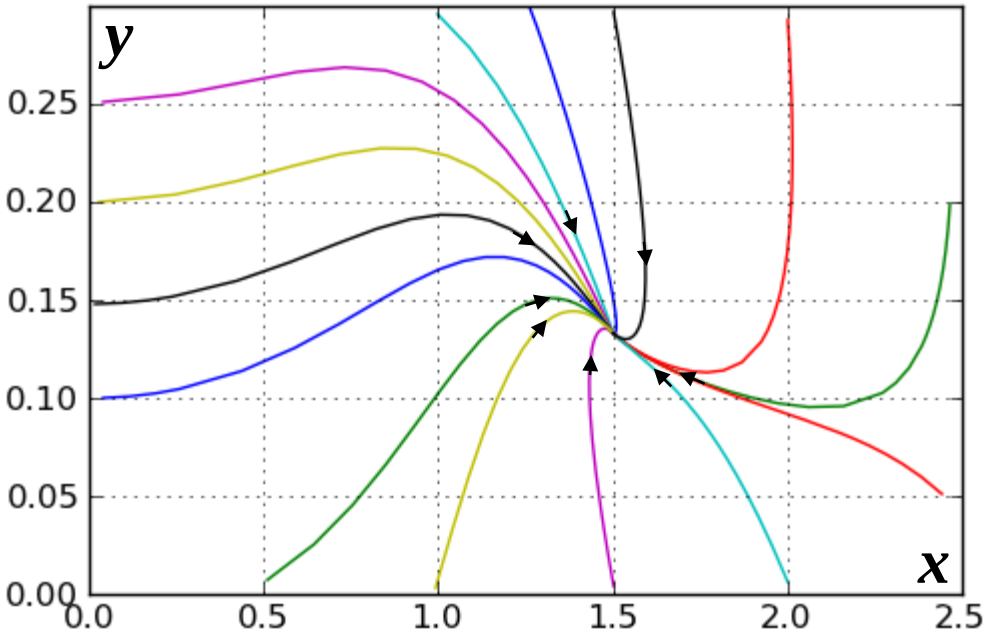
Параметрическая диаграмма 2



Модель Брюсселятор

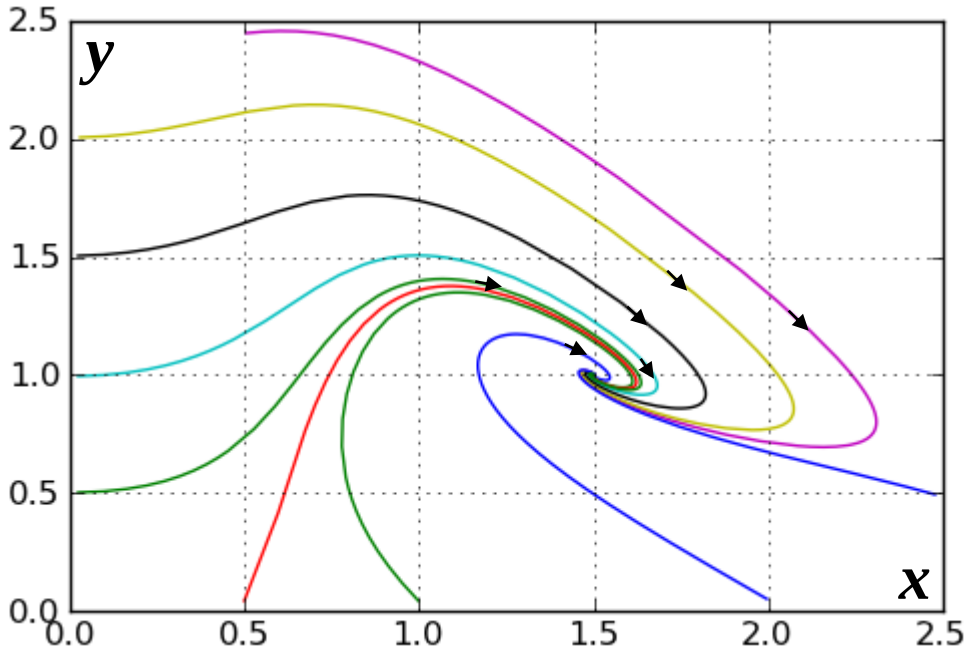
Фазовые портреты

$B < (1-A)^2$



Устойчивый узел

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

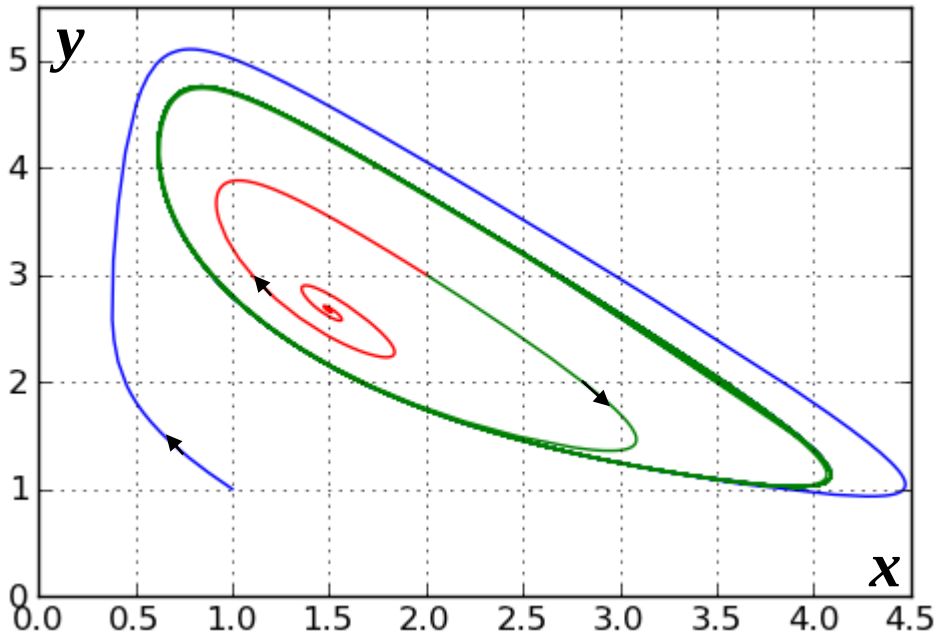


Устойчивый фокус

Модель Брюсселятор

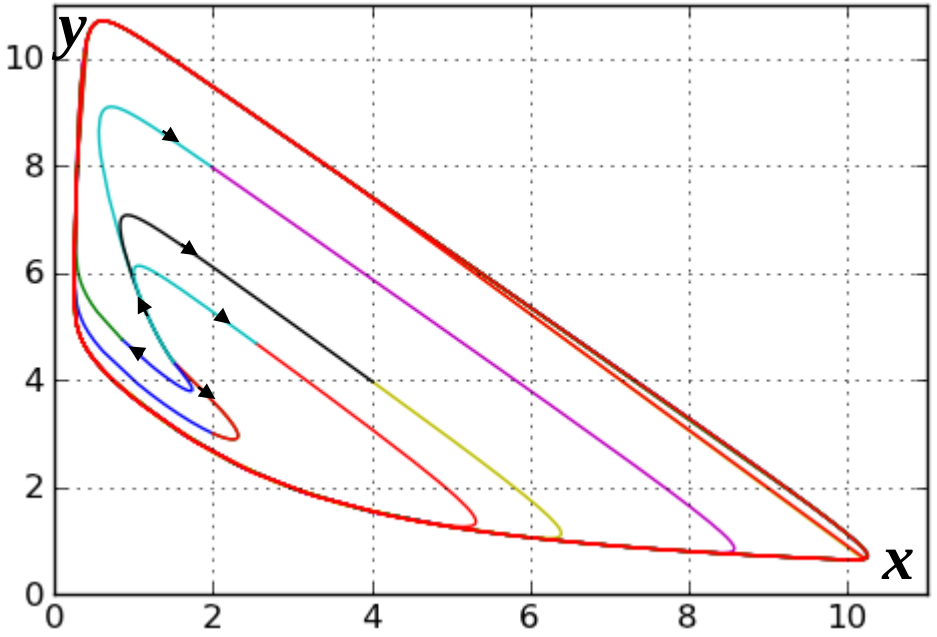
Фазовые портреты

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



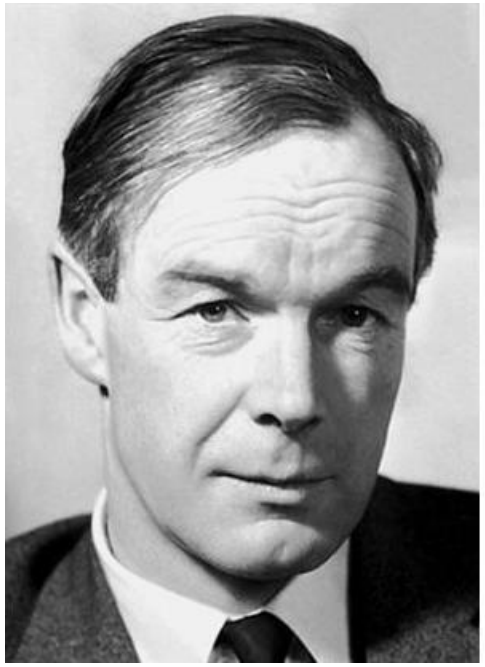
Неустойчивый фокус +
устойчивый предельный цикл

$B > (1+A)^2$



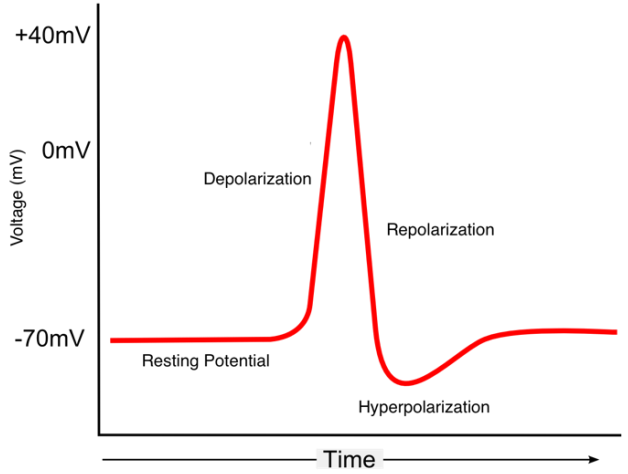
Неустойчивый узел +
устойчивый предельный цикл

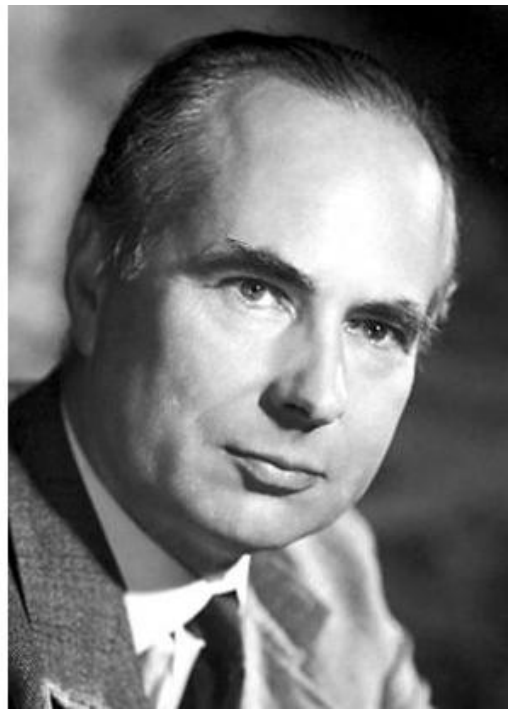
Модель Ходжкина-Хаксли



Алан Ллойд Ходжкин (1914-1998)

Возникновение нервного импульса (1952)

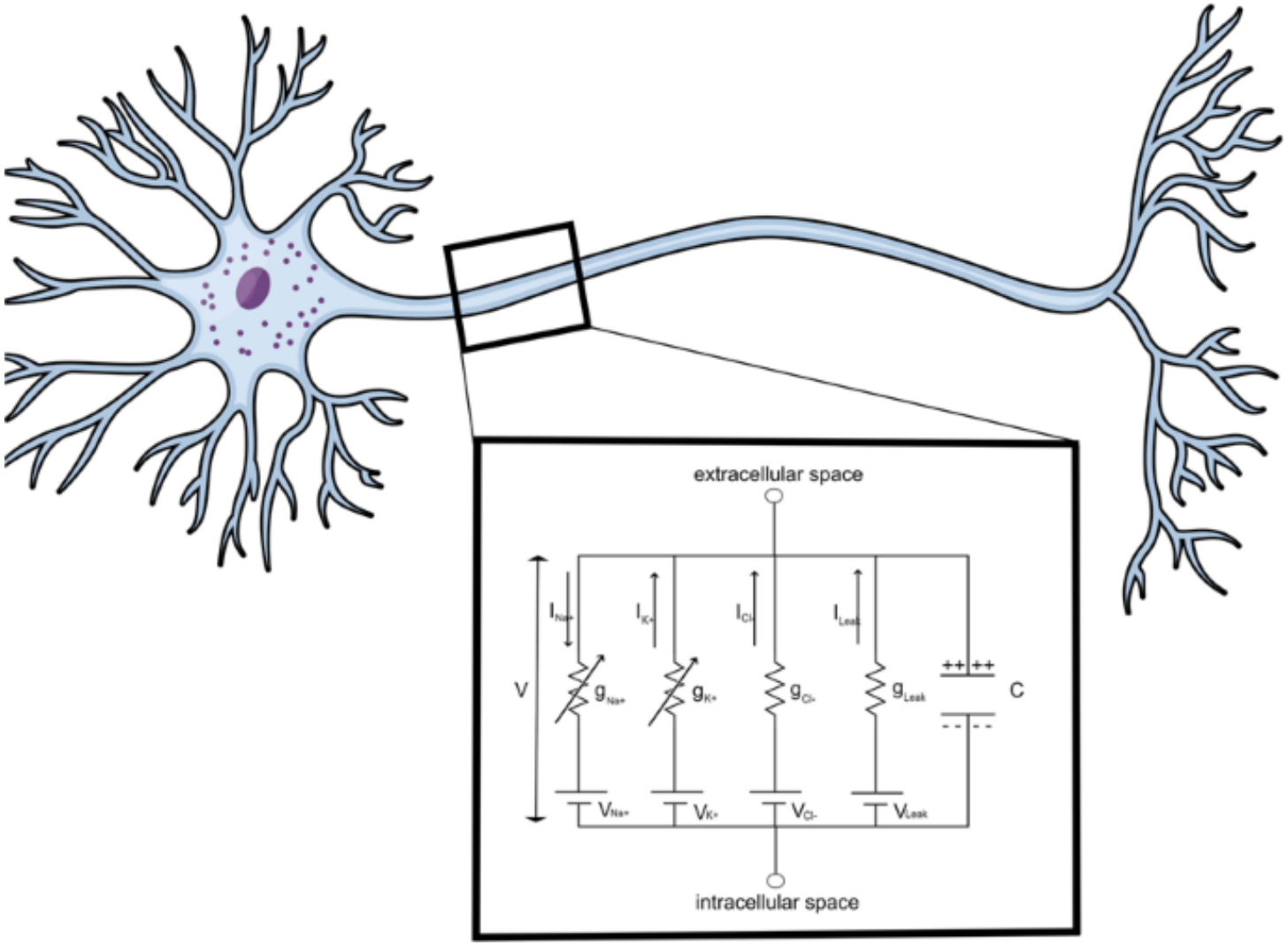




Эндрю Филдинг Хаксли (1917-2012)

Докритическая (субкритическая) бифуркация

Модель Ходжкина-Хаксли



Модель Ходжкина-Хаксли

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

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

V – потенциал на мембране,
C - емкость мембраны,

Выражение для ионного тока I_i:

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

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.

$\boldsymbol{G_{Na} = g_{Na}m^3h,\ G_K = g_Kn^4,\ G_l = g_l}$.

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

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

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

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

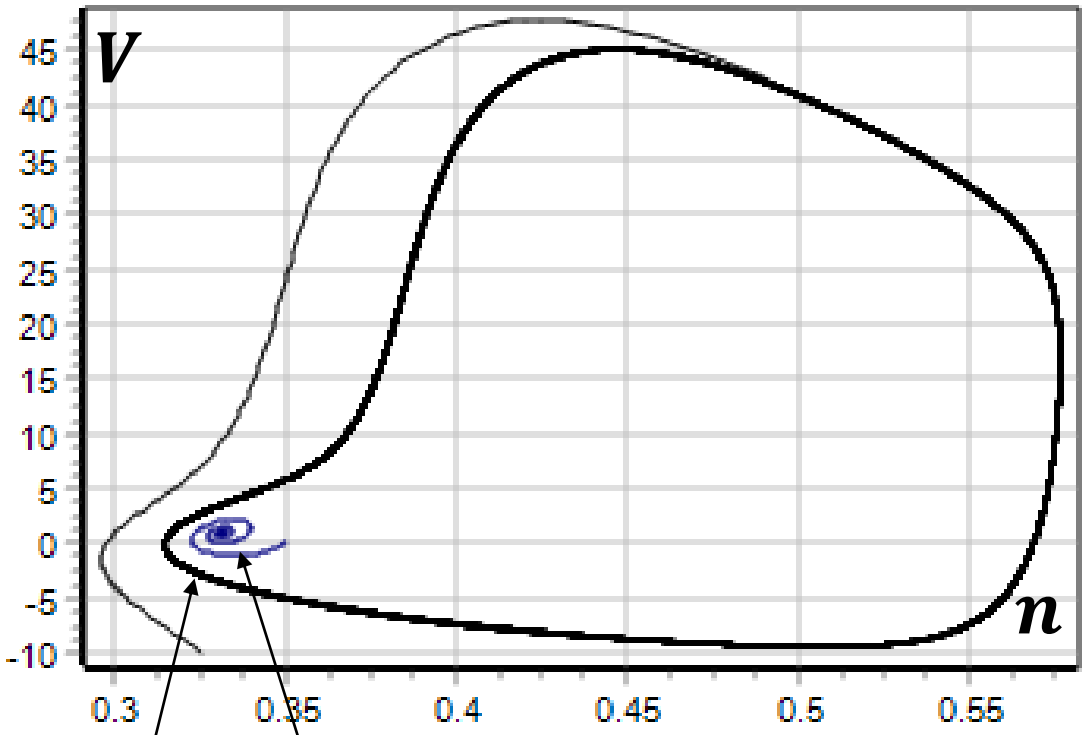
$$\beta_m = 4e^{-\frac{V+65}{18}},\ \beta_h = \frac{1}{1+e^{-\frac{V+35}{10}}},\ \beta_n = 0.125e^{-\frac{V+65}{80}}.$$

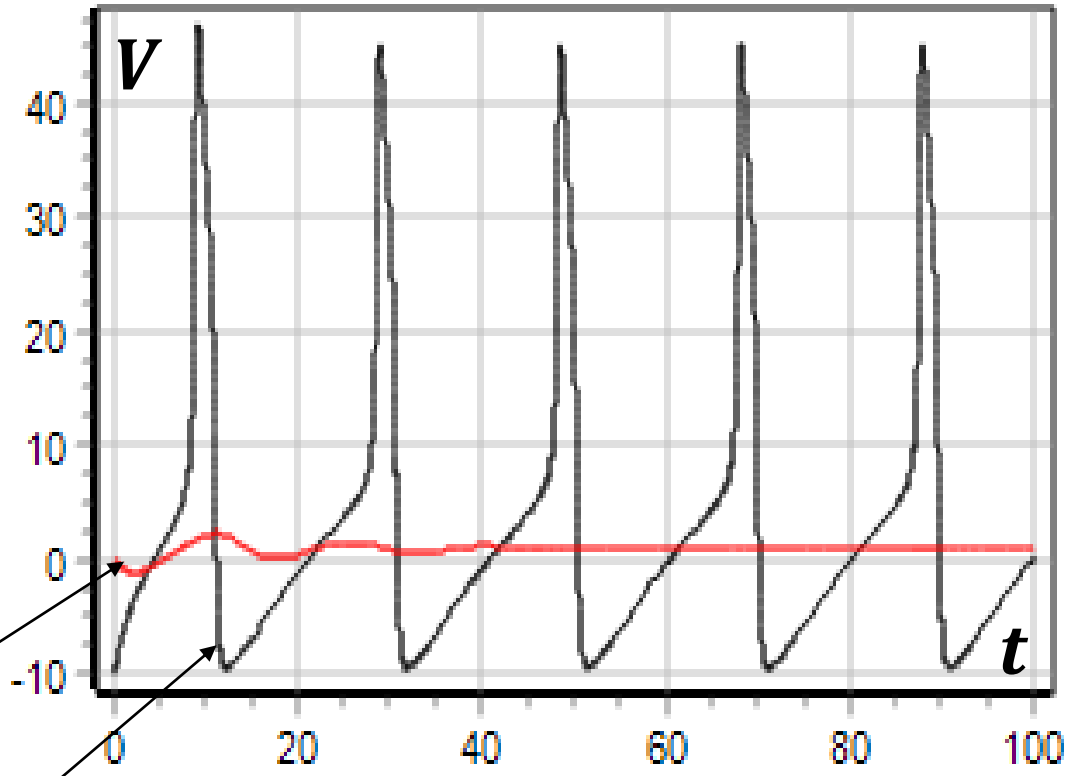
$$\frac{dV}{dt} = P(V, n)$$

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

Модель Ходжкина-Хаксли

Докритическая (субкритическая) бифуркация





Устойчивый фокус и устойчивый предельный цикл разделены неустойчивым предельным циклом