



Курс: «Физиологическая кибернетика»

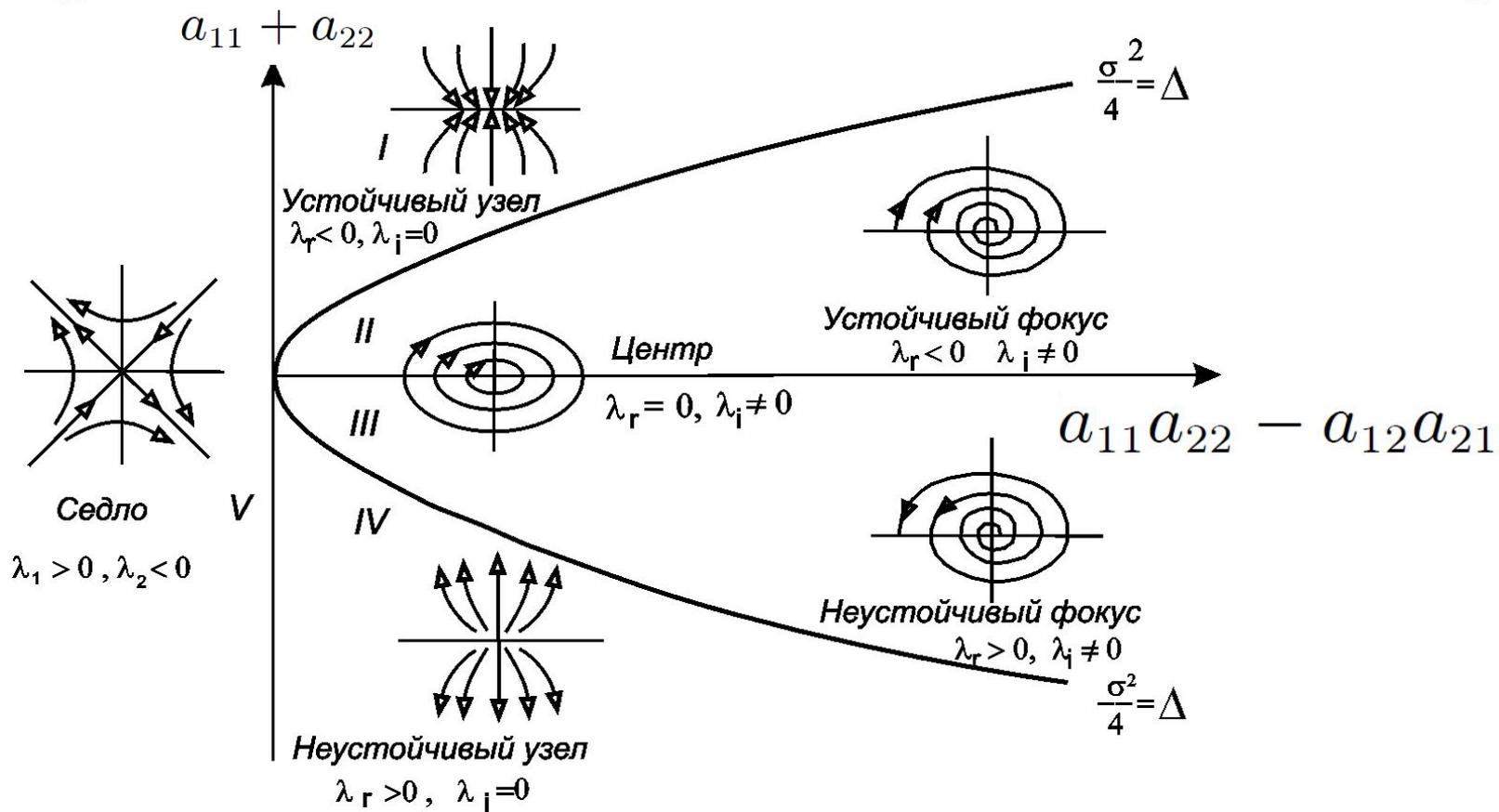
Лекция 05. 12 октября 2017



# ТРИГГЕРЫ И КОЛЕБАНИЯ В БИОЛОГИИ

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = f(x, y), \\ \frac{dy}{dt} = g(x, y), \end{cases} \quad \mathbf{J} = \begin{bmatrix} f_x(x^*, y^*) & f_y(x^*, y^*) \\ g_x(x^*, y^*) & g_y(x^*, y^*) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} a_{11} & a_{12} \\ a_{21} & a_{22} \end{bmatrix}$$

$$\lambda_{\pm} = \frac{1}{2} \left[ a_{11} + a_{22} \pm \sqrt{(a_{11} + a_{22})^2 - 4(a_{11}a_{22} - a_{12}a_{21})} \right]$$



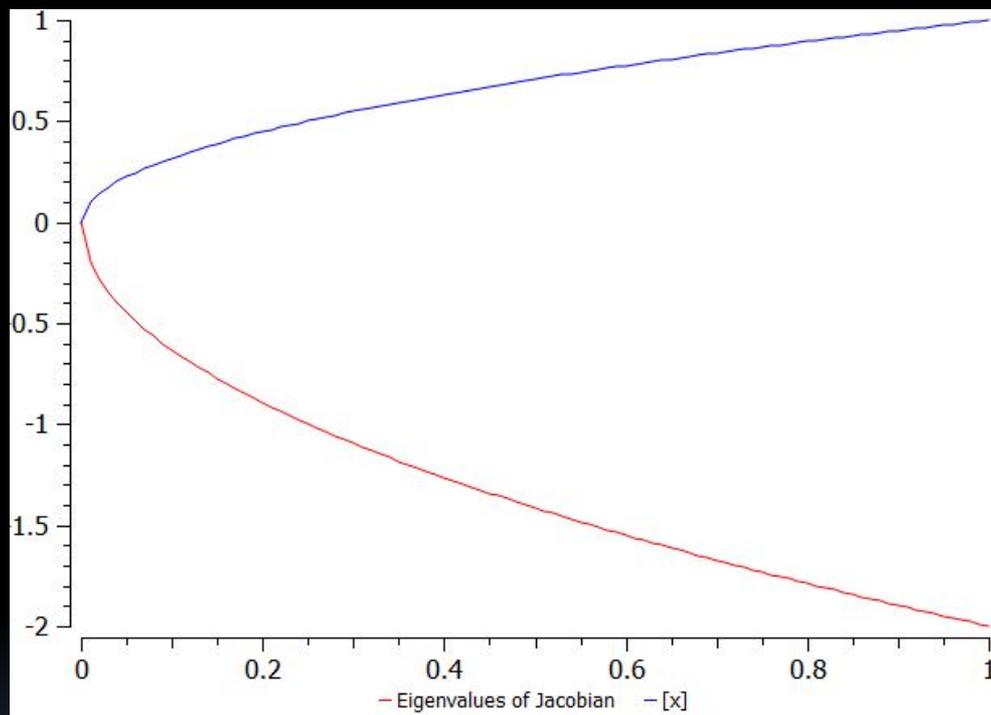
# Бифуркационный анализ

- Поиск качественных изменений в решении системы дифференциальных уравнений при изменении параметров системы
  - График зависимости стационарного состояния от бифуркационного параметра называется *бифуркационной диаграммой*
- Бифуркации стационарных состояний:
  - $\lambda$  (real)  $< 0 \rightarrow \lambda_r = 0 \rightarrow \lambda_r > 0$

# Бифуркации из $\lambda = 0$ : узел-седло

$$\frac{dx}{dt} = a - x^2$$

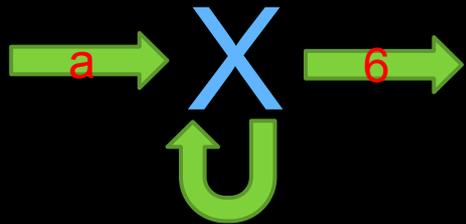
Бифуркация «узел-седло»



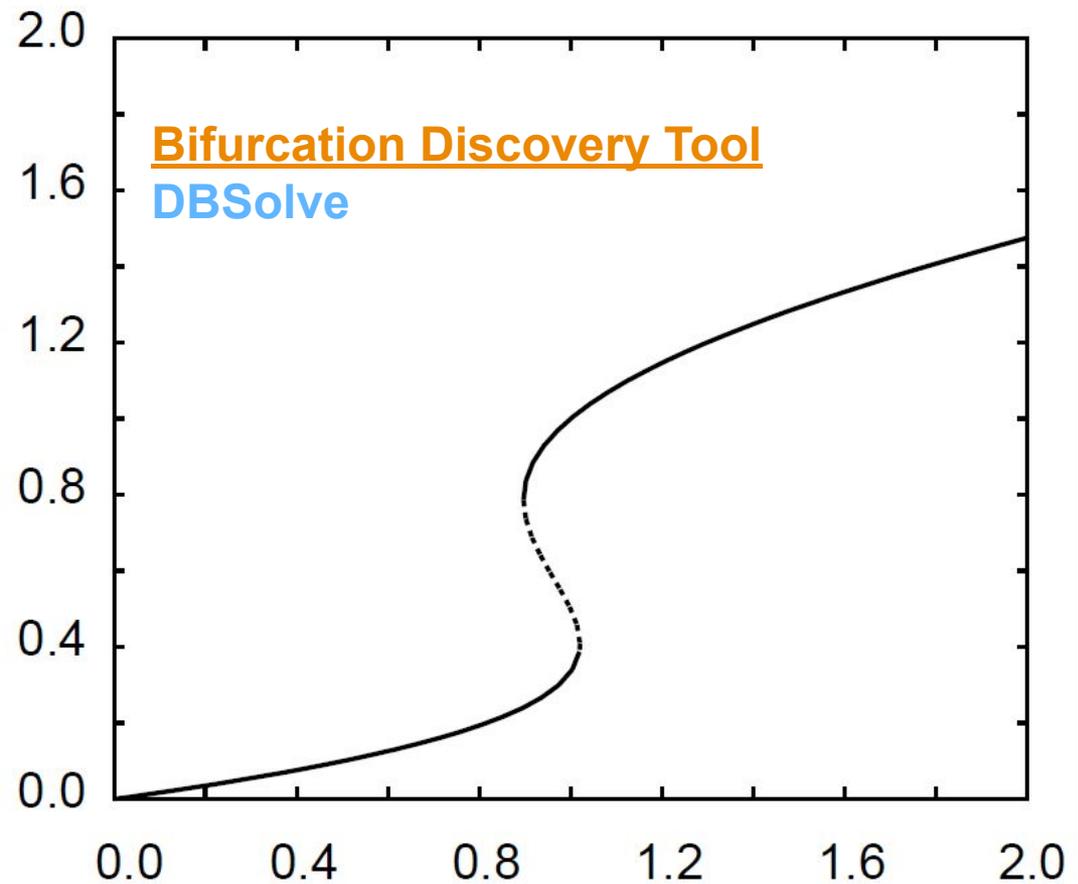
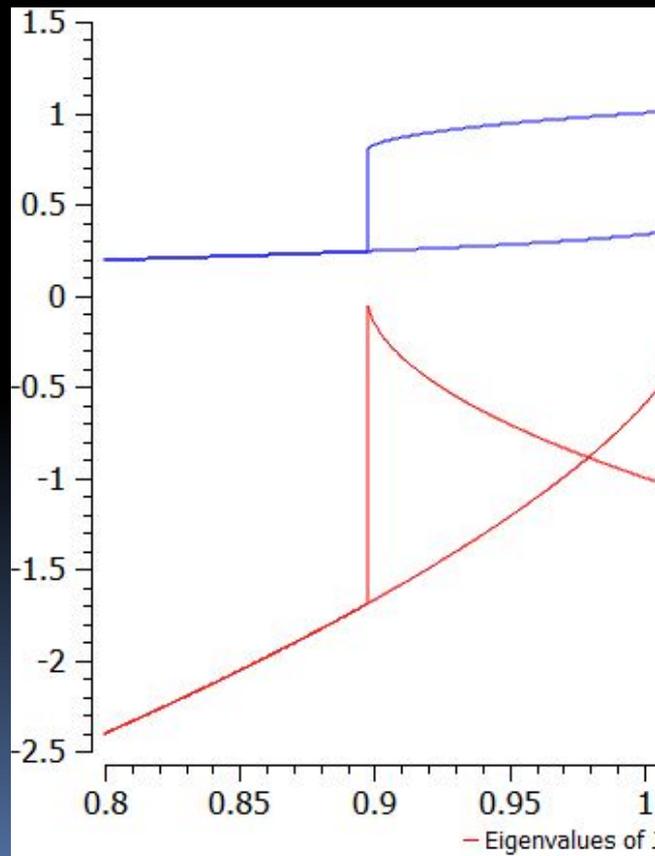
$$x_1 = \sqrt{a}, \lambda_{x_1} = -2\sqrt{a}$$

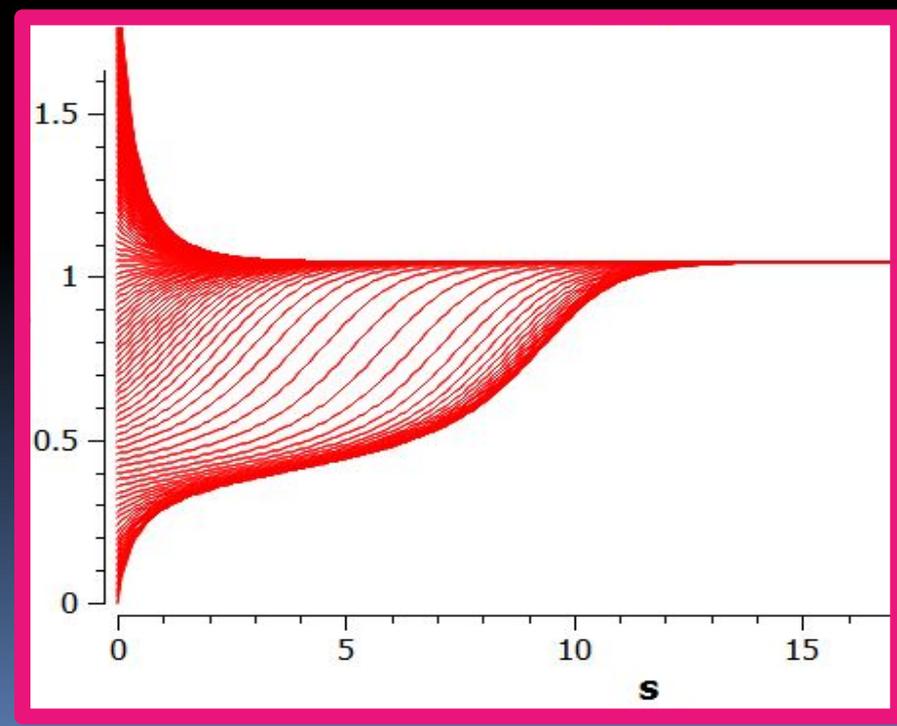
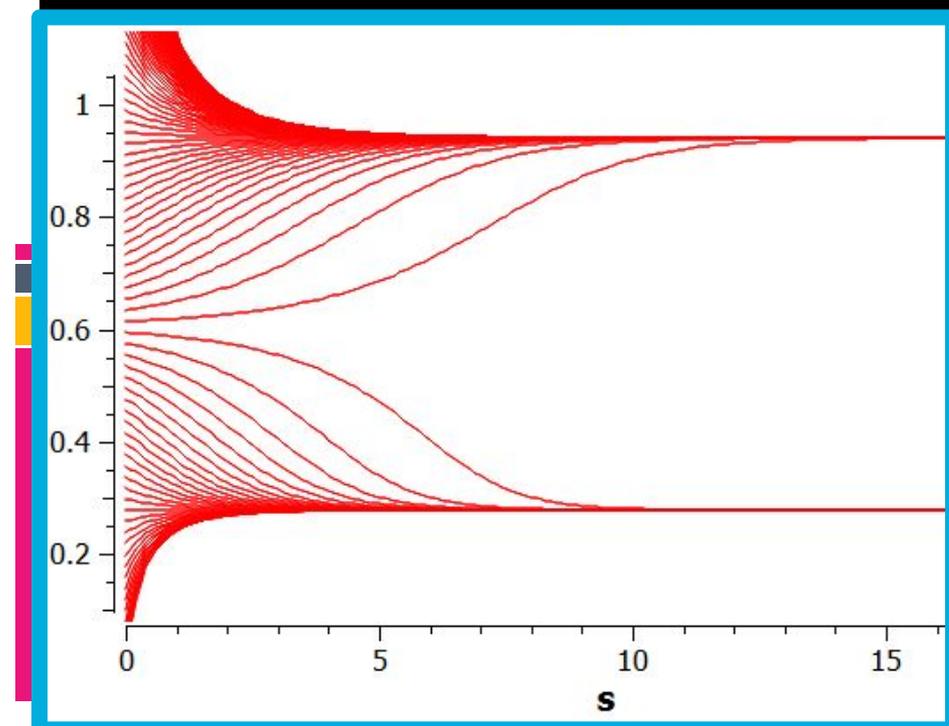
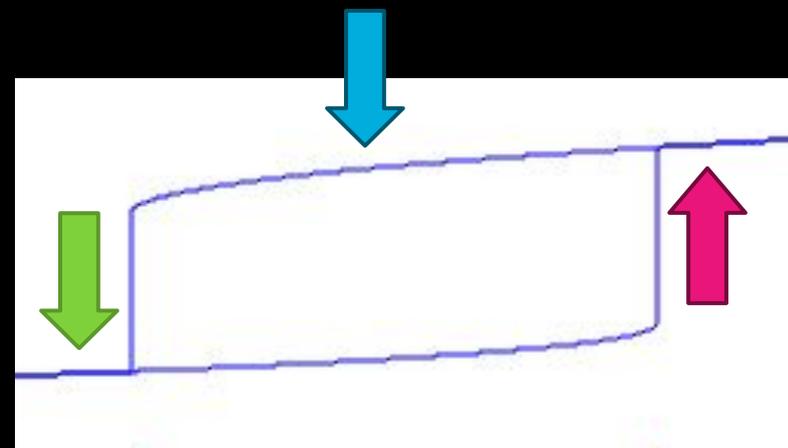
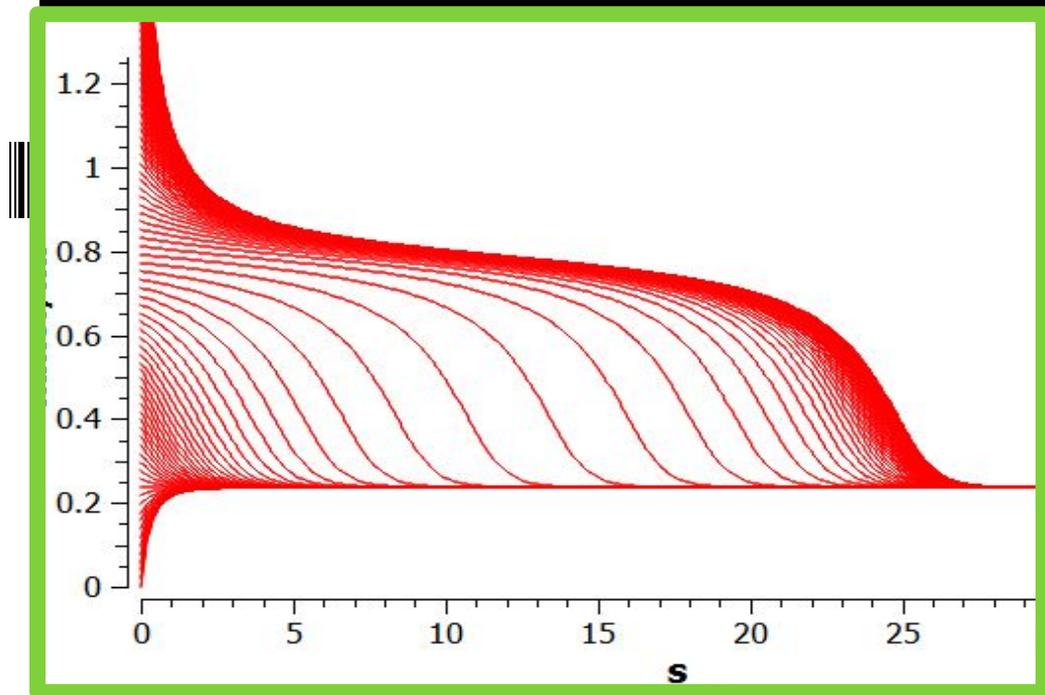
$$x_2 = -\sqrt{a}, \lambda_{x_2} = 2\sqrt{a}$$

# Автокаталитическая реакция в открытой системе



$$\frac{dx}{dt} = a - bx + \frac{10x^2}{1 + x^2}$$





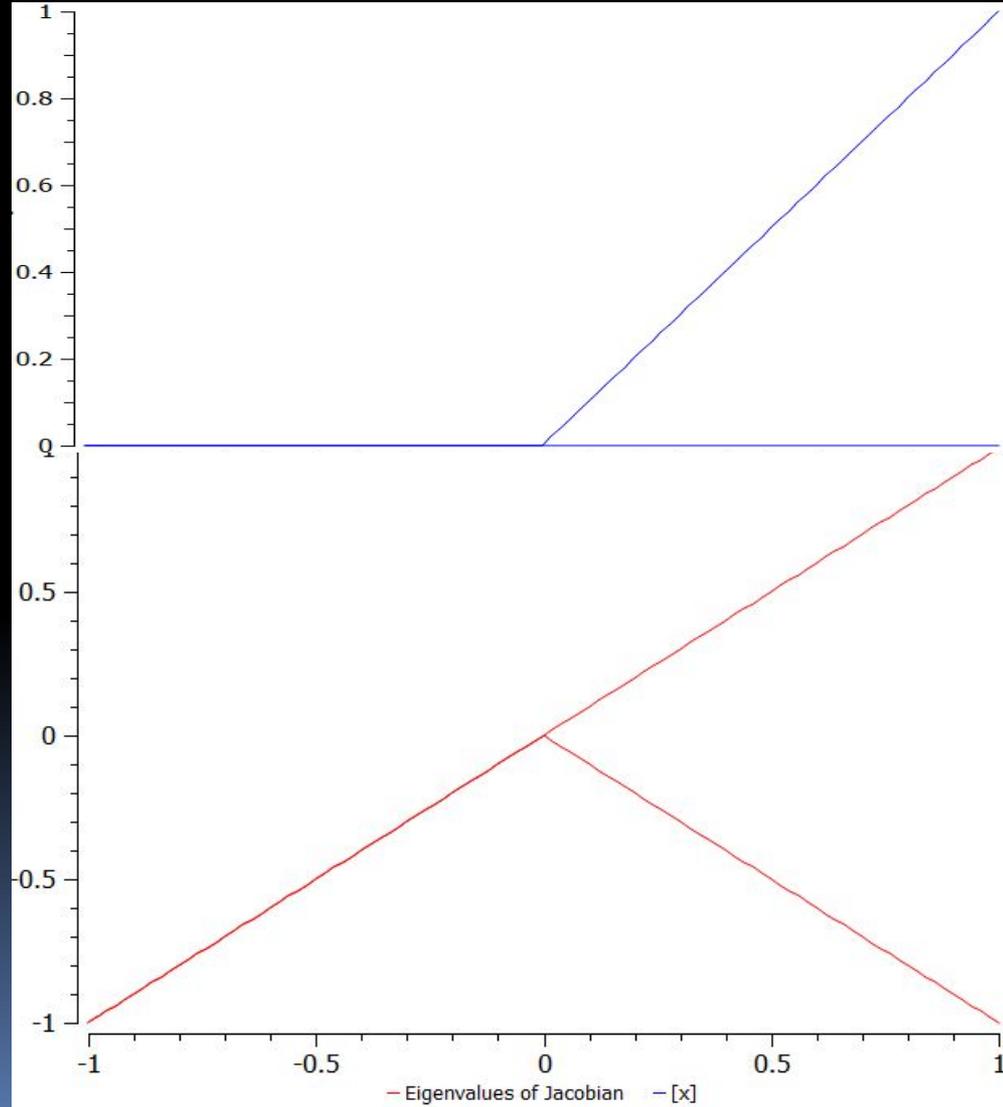
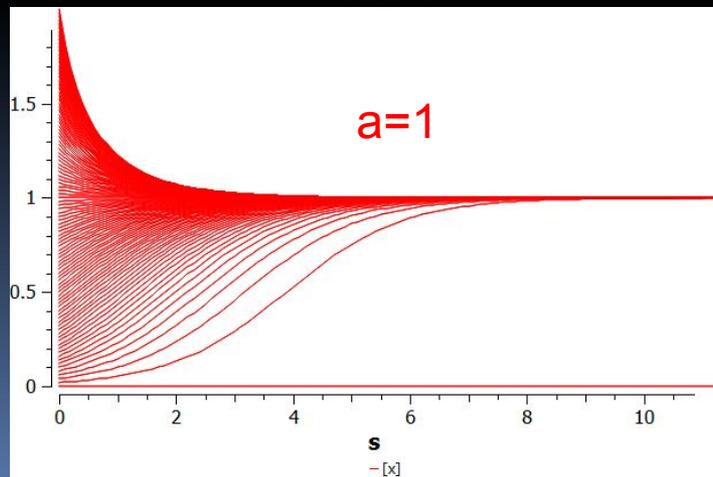
# Бифуркации из $\lambda = 0$ : транскритическая бифуркация

$$\frac{dx}{dt} = ax - x^2$$

$$x_1 = 0, \lambda_{x_1} = a$$

«тривиальное» стац. состояние

$$x_2 = a, \lambda_{x_2} = -a$$

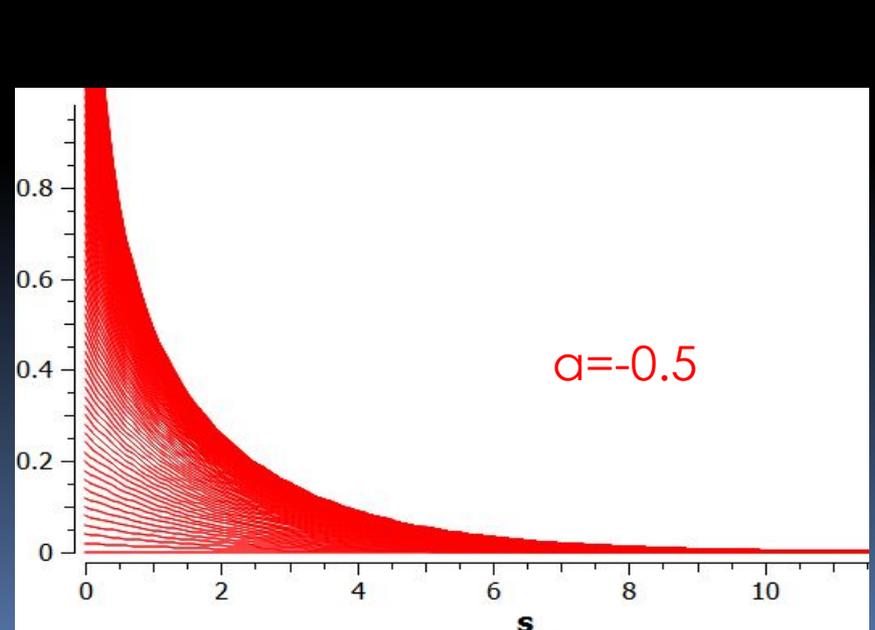
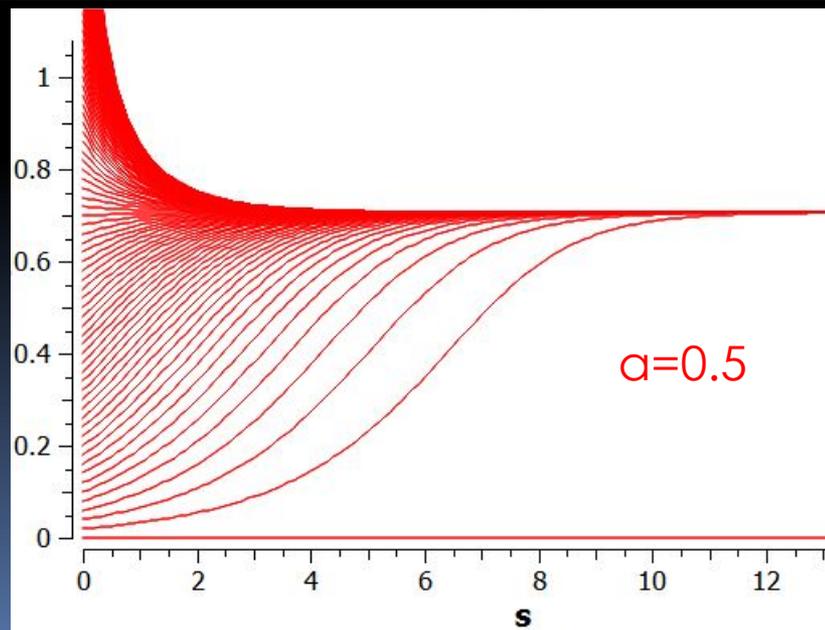
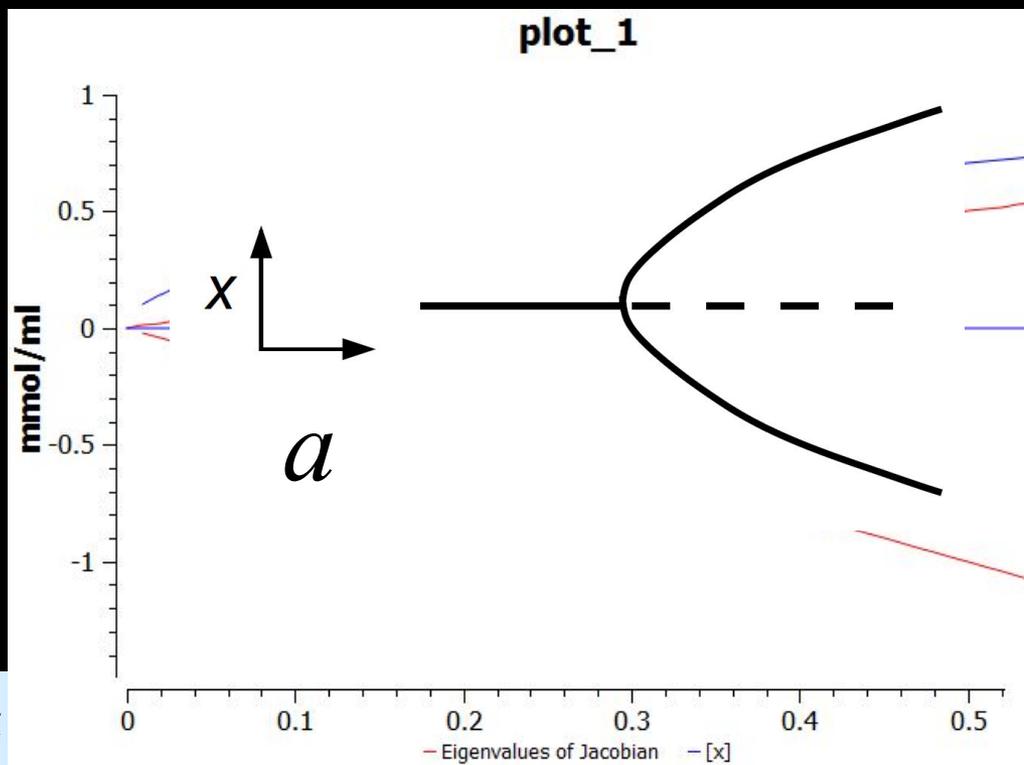


# Суперкритическая «вилка»

$$\frac{dx}{dt} = x(a - x^2)$$

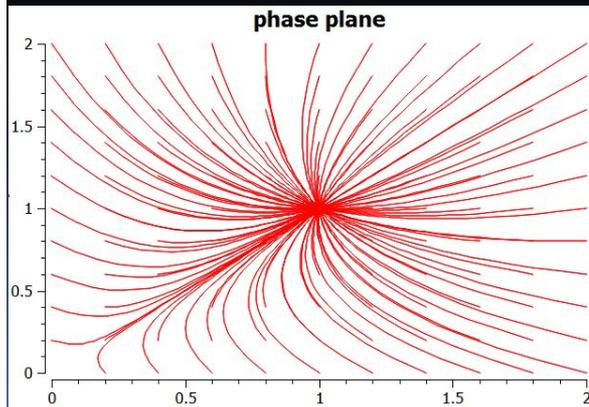
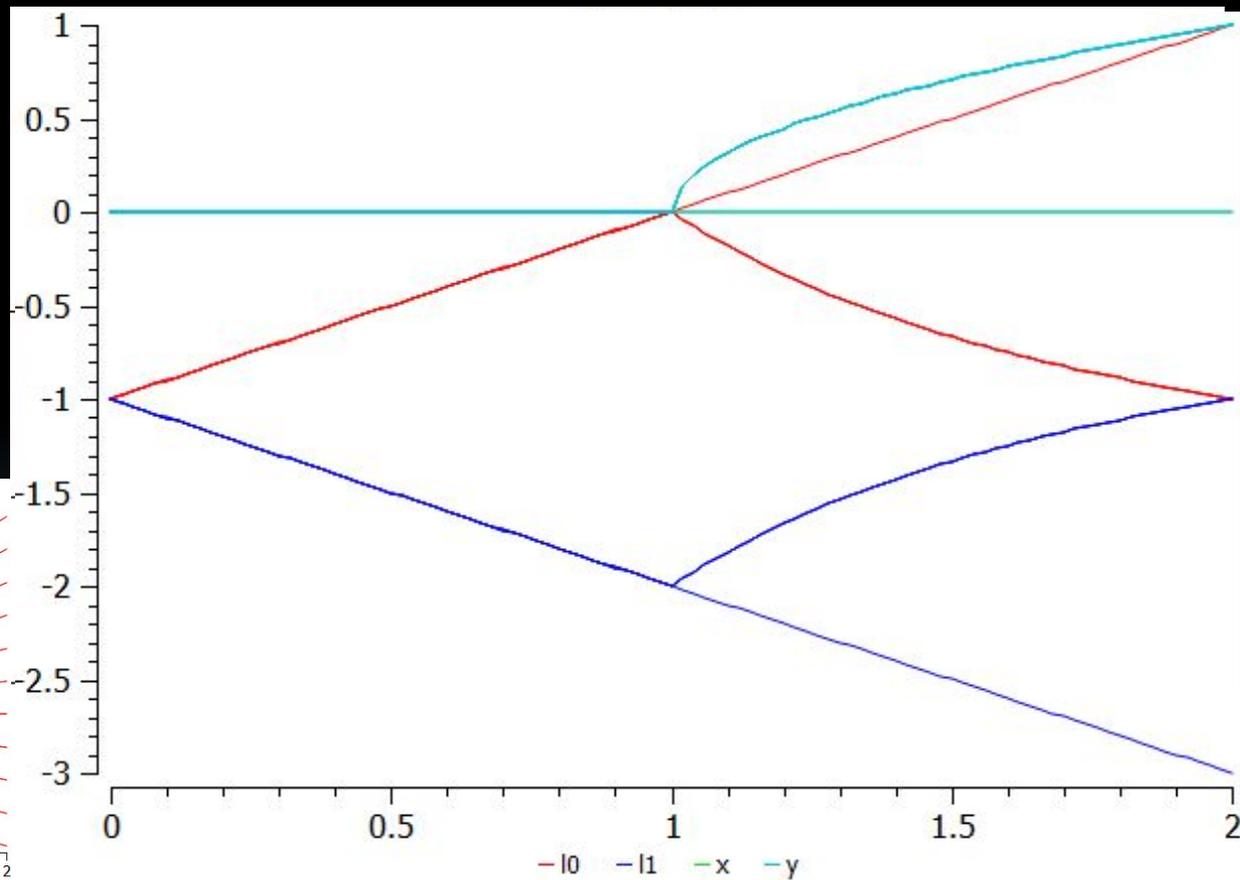
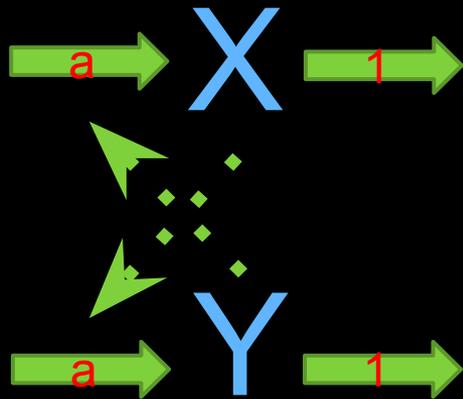
$$x_1 = 0, \lambda_{x_1} = a$$

$$x_{2,3} = \pm\sqrt{a}, \lambda_{x_{2,3}} = -2a$$

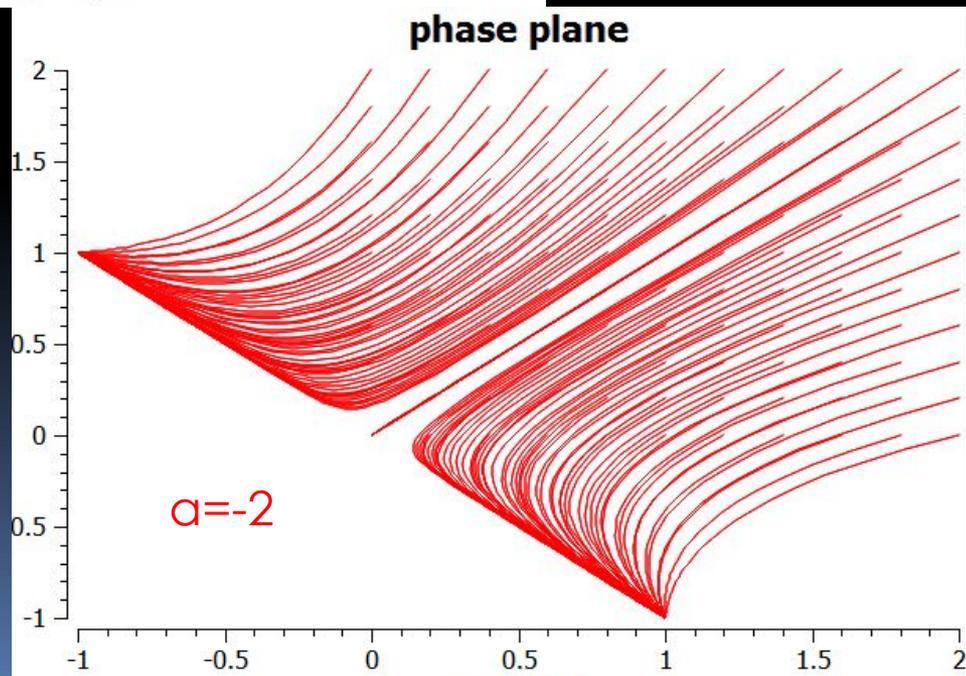
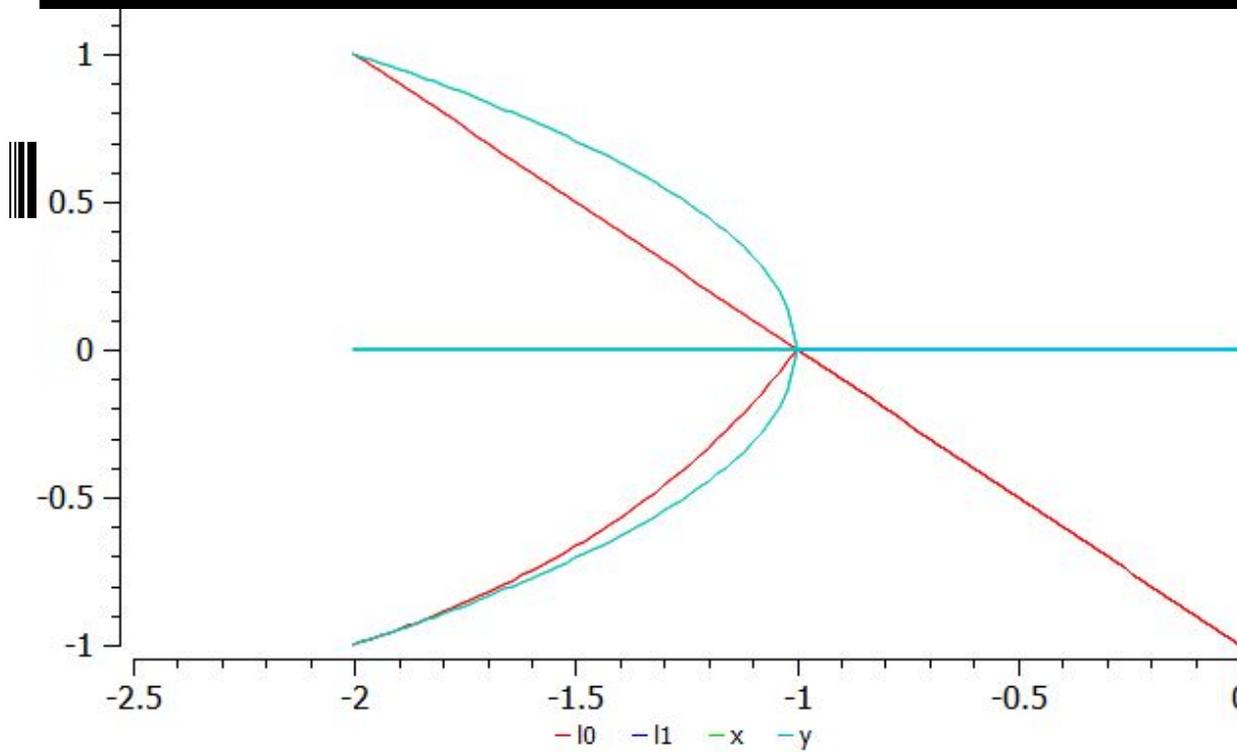


# Суперкритическая «вилка» в системе химических реакций

$$\frac{dx}{dt} = -x + a \frac{y}{1+y^2}, \quad \frac{dy}{dt} = -y + a \frac{x}{1+x^2}$$

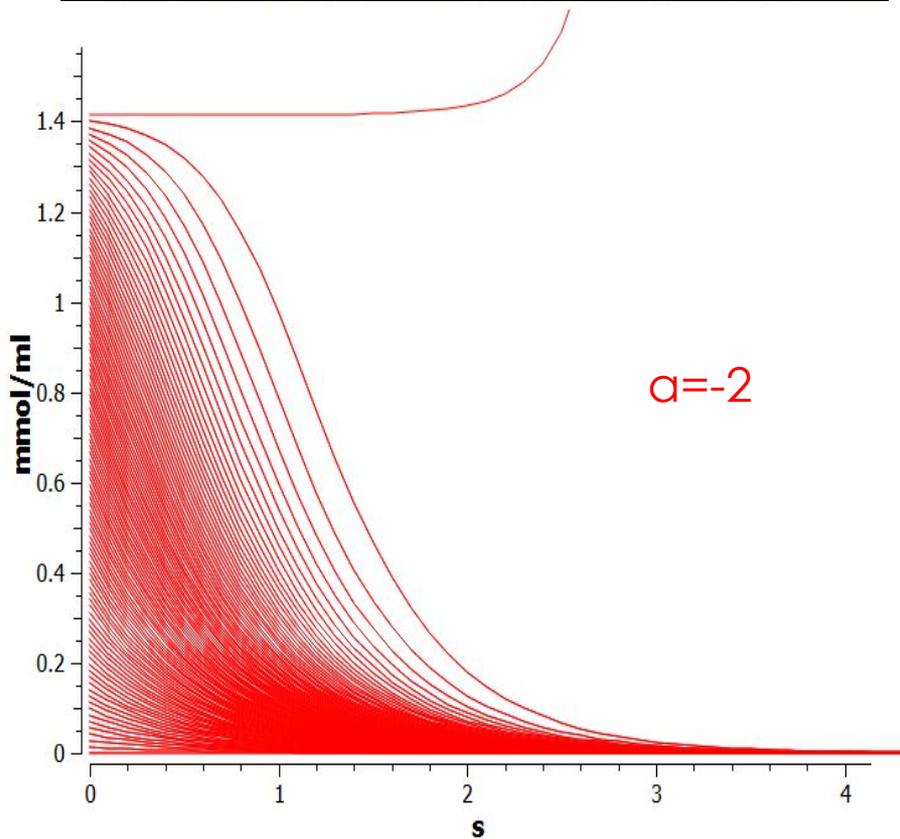
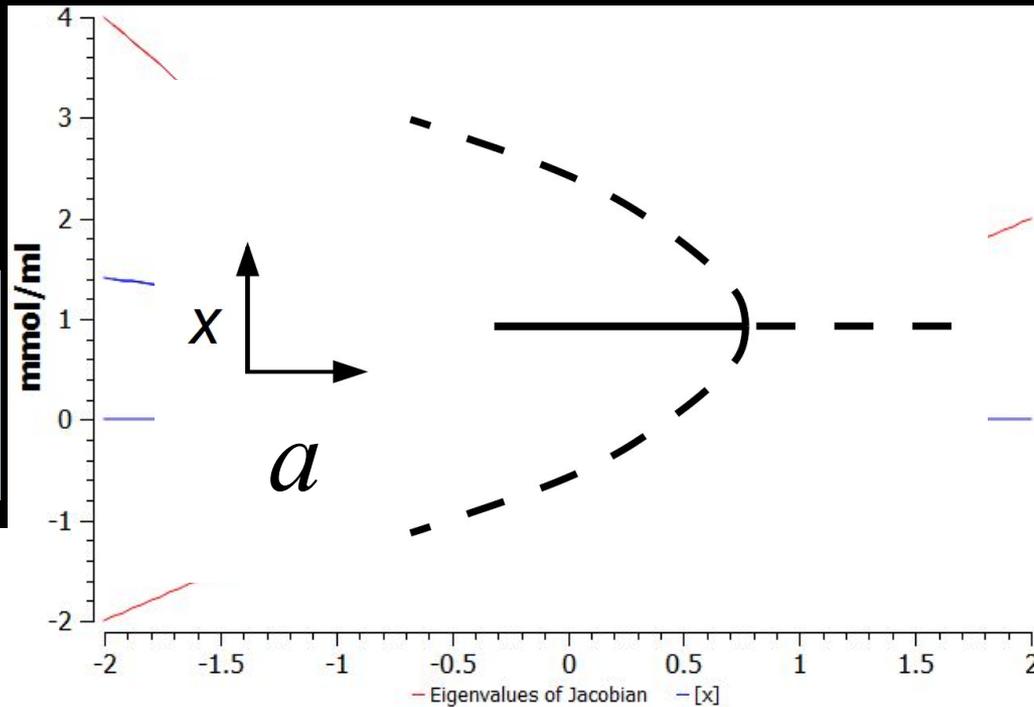


# Супер-критическая «вилка» в системе химических реакций - 2



# Субкритическая «вилка»

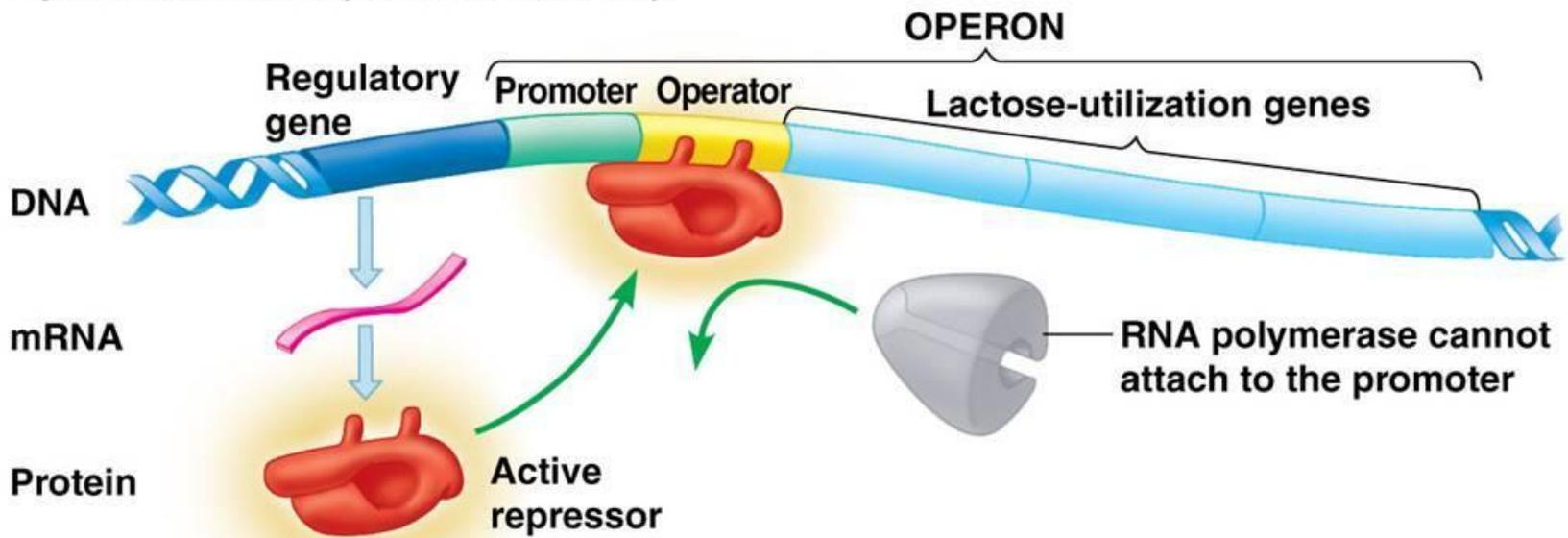
$$\frac{dx}{dt} = x(a + x^2)$$



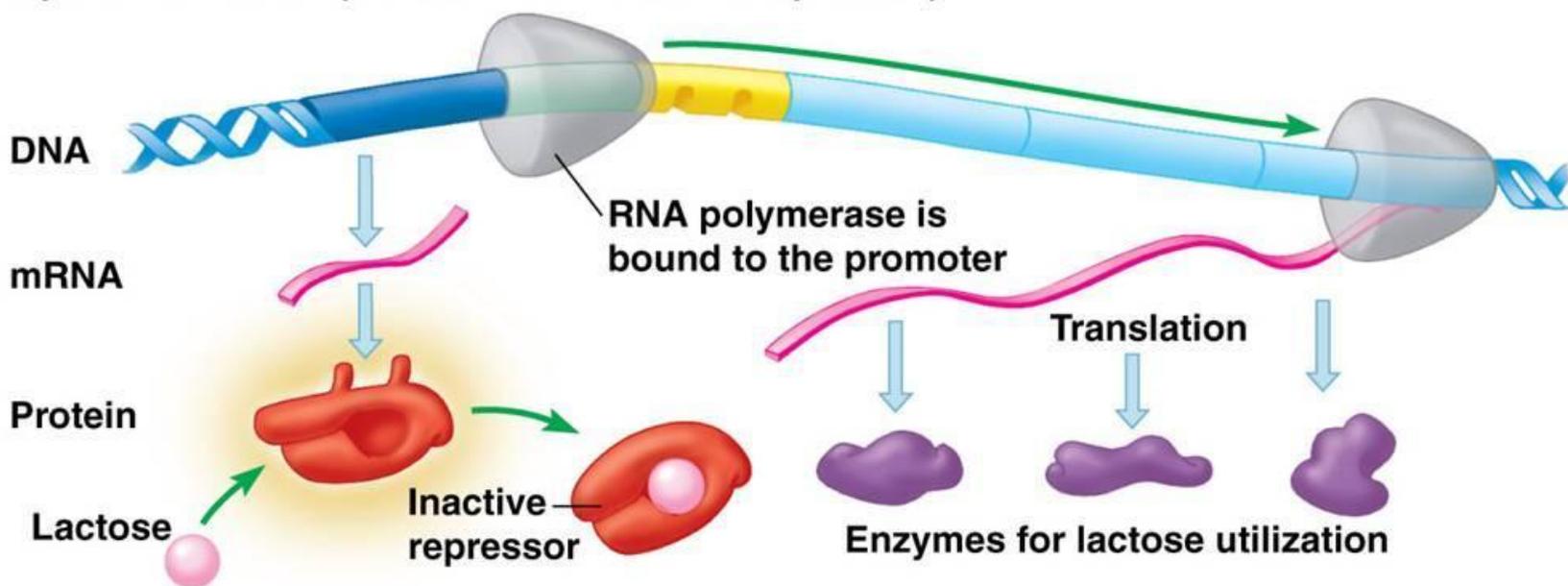
$$x_1 = 0, \lambda_{x_1} = a$$

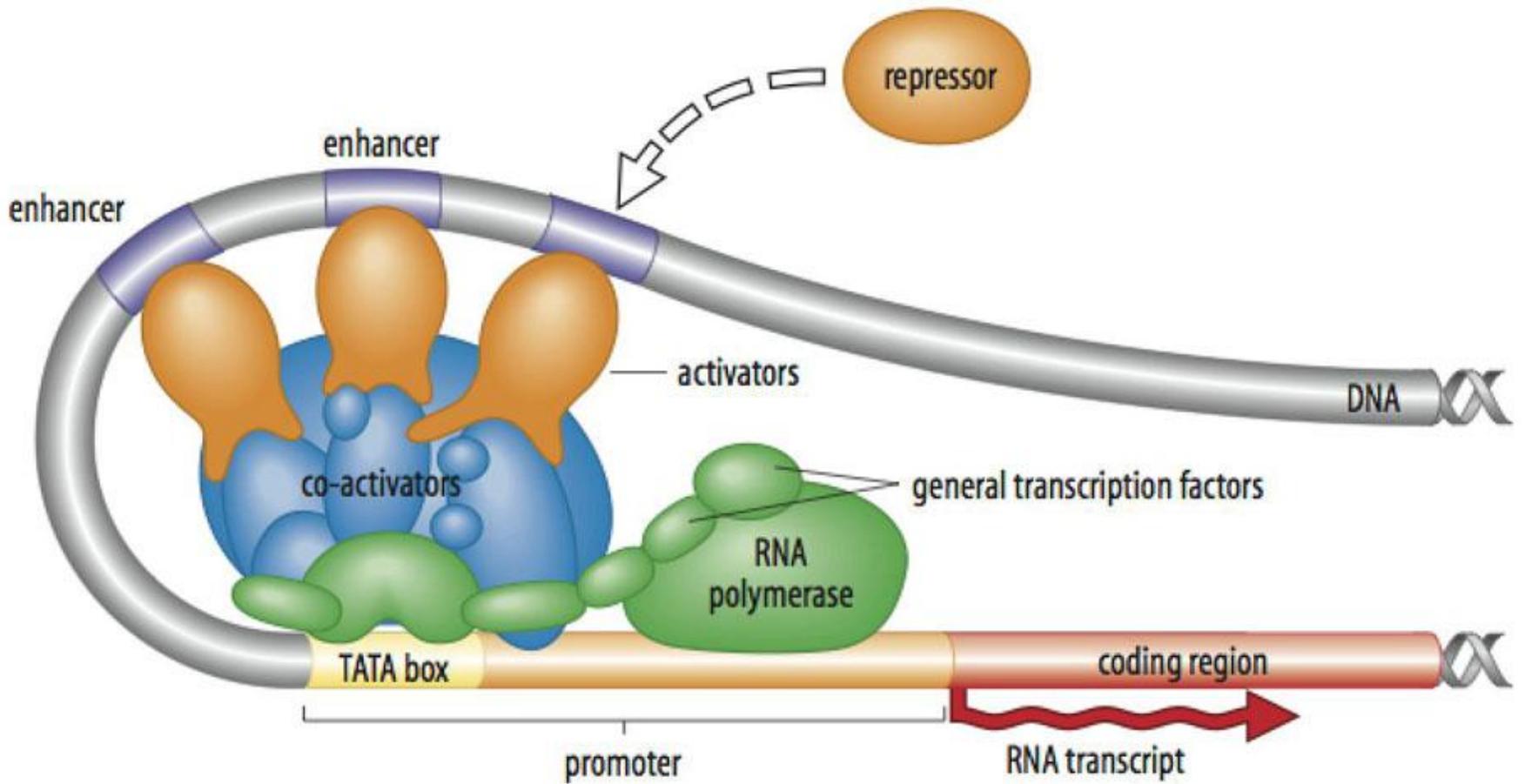
$$x_{2,3} = \pm\sqrt{-a}, \lambda_{x_{2,3}} = -2a$$

**Operon turned off (lactose is absent):**



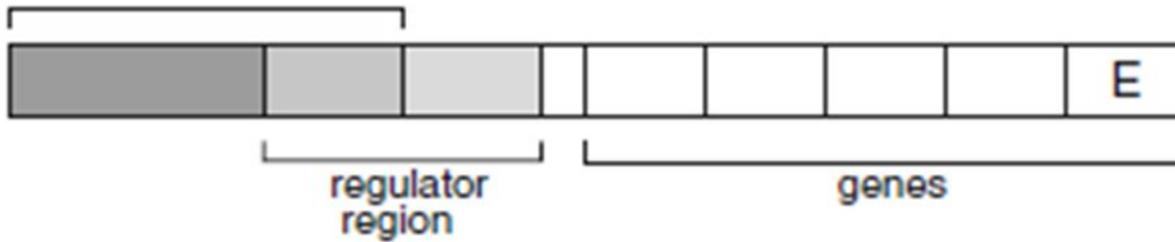
**Operon turned on (lactose inactivates the repressor):**



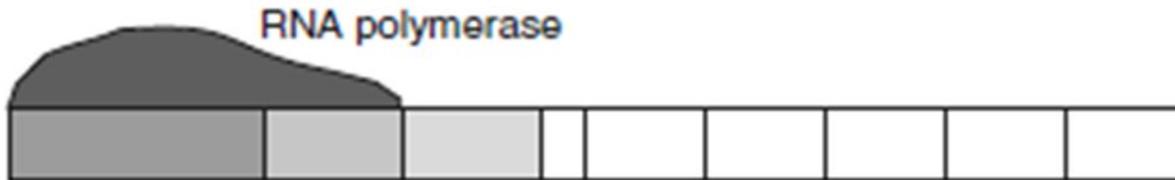


# *E. Coli trp* Repressor

RNA-polymerase binding site



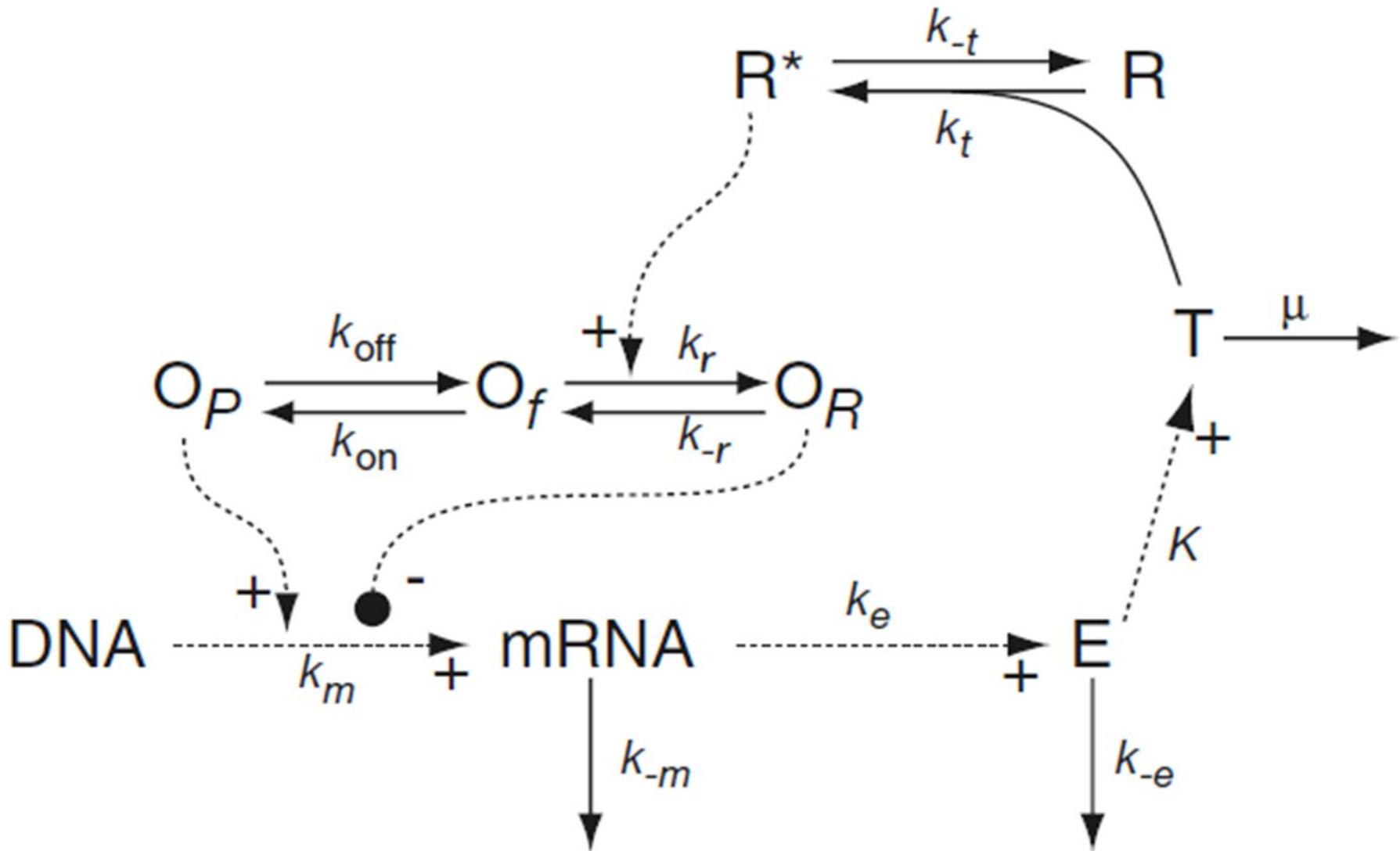
free operon  
state  $O_f$



bound by polymerase  
state  $O_p$



bound by repressor  
state  $O_R$



- Messenger RNA (M)
- Operon-polymerase
- Operon- repressor
  - $oP + of + oR = 1$
  - activated repressor
- Enzyme
- Trp

$$\frac{dM}{dt} = k_m oP - k_{-m} M.$$

$$\frac{doP}{dt} = k_{on} o_f - k_{off} oP,$$

$$\frac{doR}{dt} = k_r R^* o_f - k_{-r} oR.$$

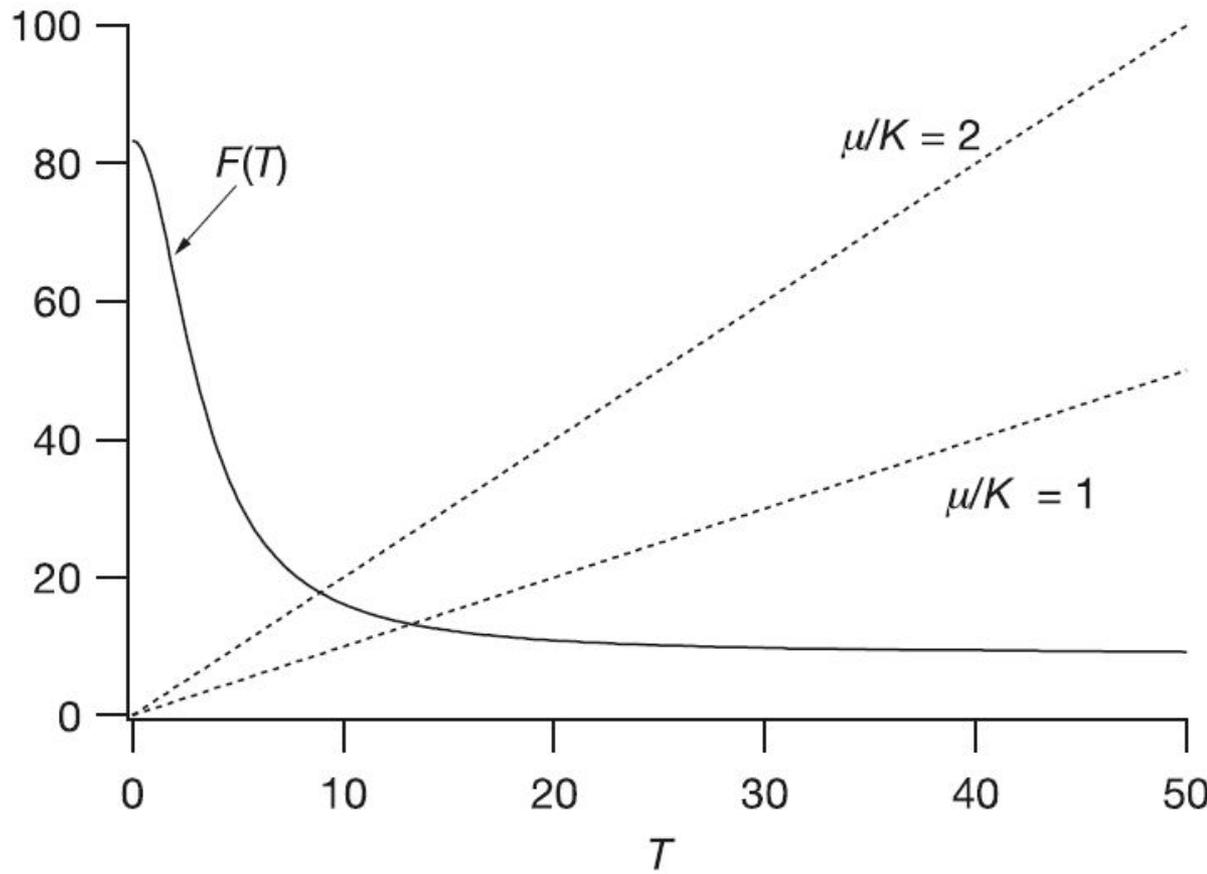
$$\frac{dR^*}{dt} = k_t T^2 (1 - R^*) - k_{-t} R^*$$

$$\frac{dE}{dt} = k_e M - k_{-e} E$$

$$\frac{dT}{dt} = KE - \mu T - 2 \frac{dR^*}{dt}$$

# Steady state

$$\frac{k_e}{k_{-e}} \frac{k_m}{k_{-m}} \frac{k_{on}}{k_{off}} \frac{1}{1 + \frac{k_{on}}{k_{off}} + \frac{k_r R^*(T)}{k_{-r}}} = \frac{\mu}{K} T, \quad R^*(T) = \frac{T^2}{\frac{k_{-t}}{k_t} + T^2}$$

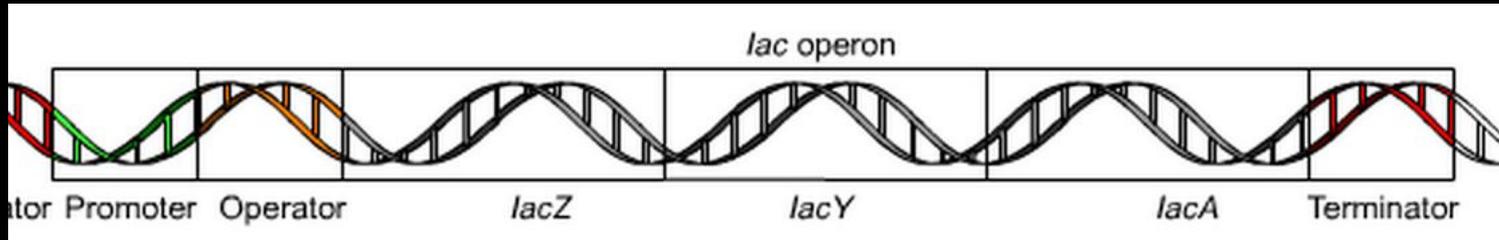


$$\frac{k_e}{k_{-e}} \frac{k_m}{k_{-m}} \frac{k_{on}}{k_{off}} = 500,$$

$$\frac{k_{on}}{k_{off}} = 5, \quad \frac{k_r}{k_{-r}} = 50,$$

$$\frac{k_{-t}}{k_t} = 100.$$

# *E. coli* Lac operon



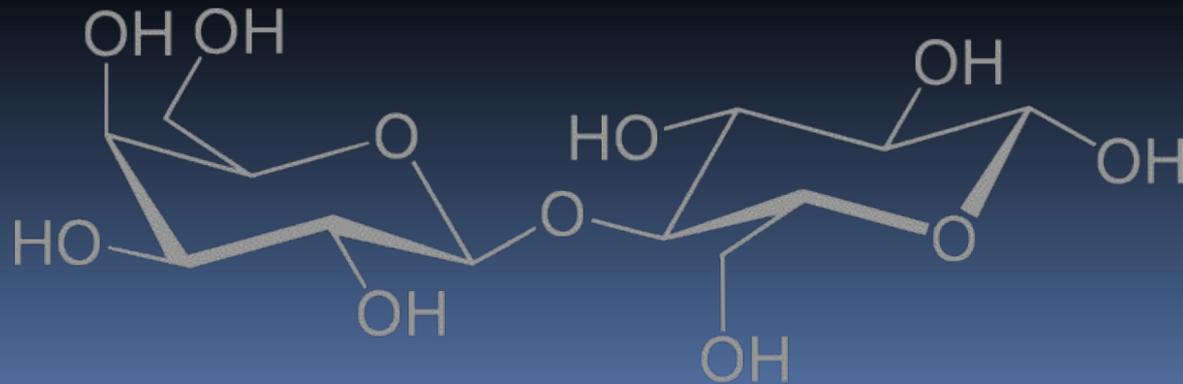
$\beta$ -galactosidase

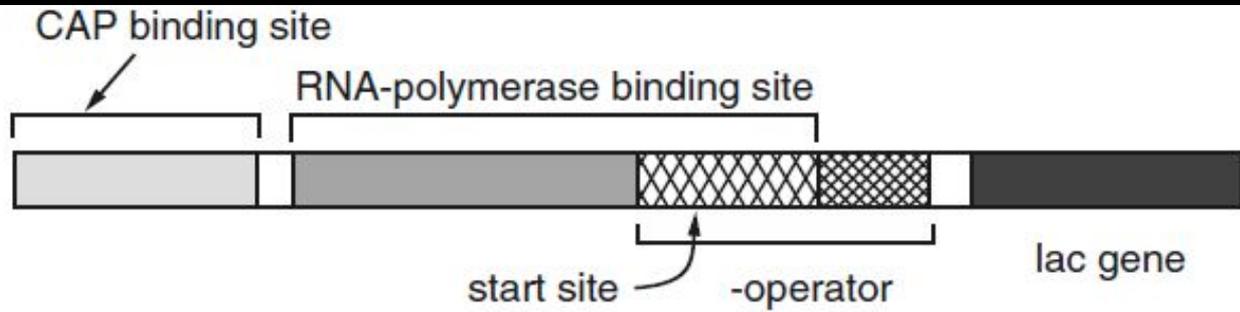
lactose  
permease

thiogalactoside  
transacetylase

расщепление  
лактозы

транспорт  
Лактозы в клетку



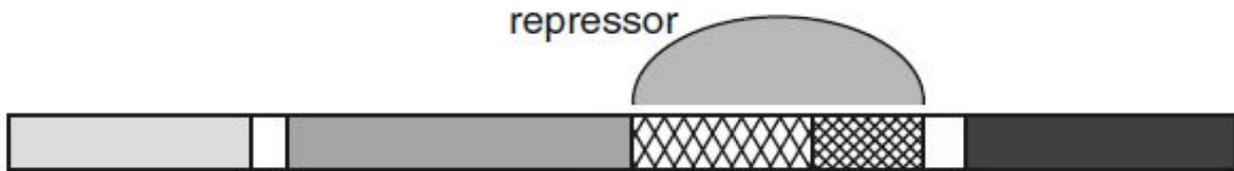


+ glucose  
+ lactose



operon off  
(CAP not bound)

+ glucose  
- lactose



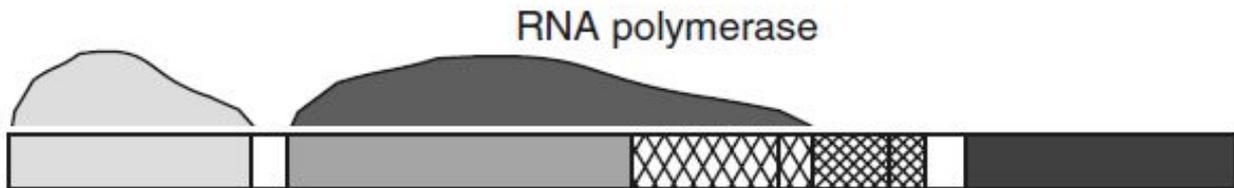
operon off  
(repressor bound)  
(CAP not bound)

- glucose  
- lactose

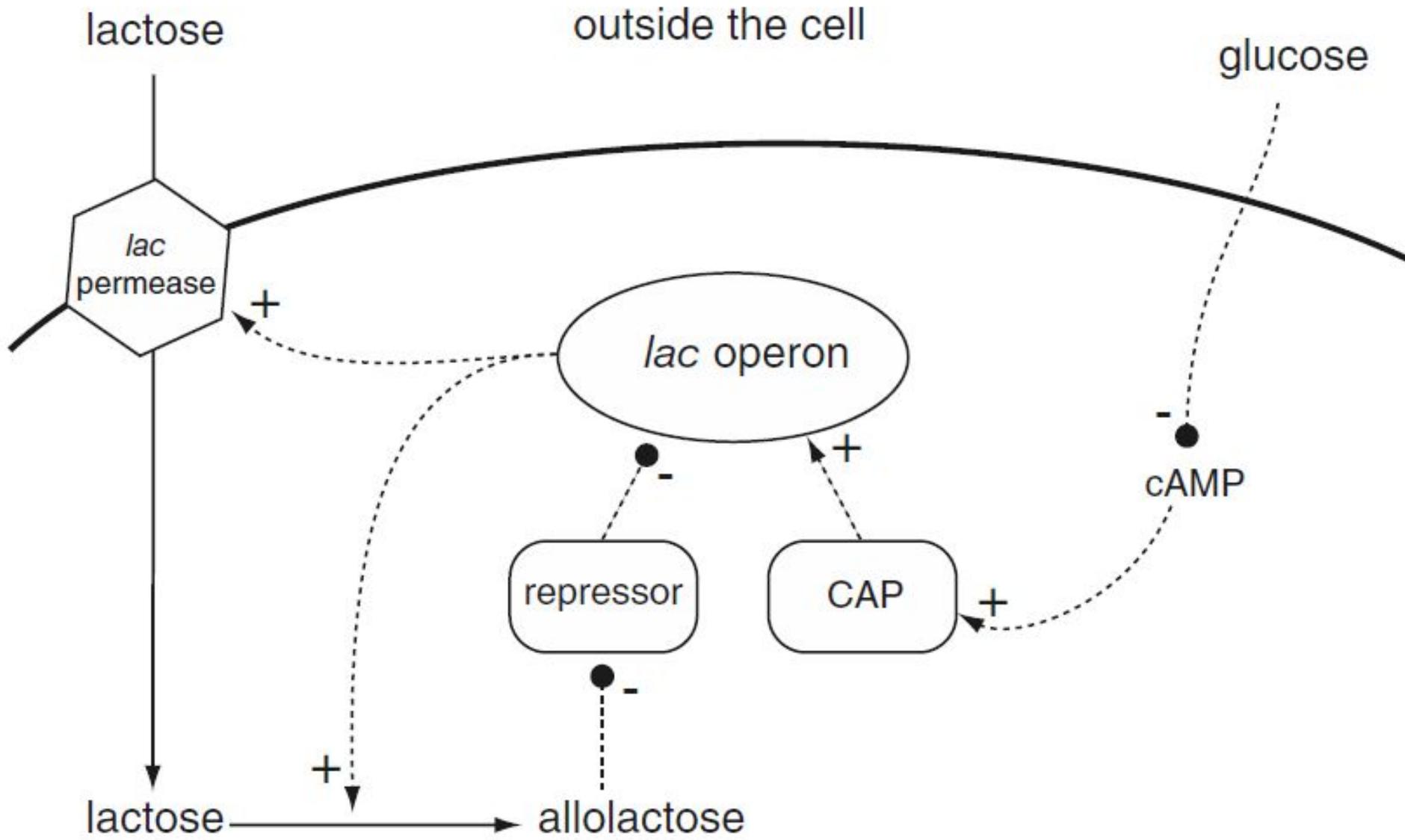


operon off  
(repressor bound)

- glucose  
+ lactose



operon on



- Allolactose (A), lactose (L), permease (P)
- $\beta$ -galactosidase (B), mRNA (M), repressor (R)
- Operon-repressor (or), operon-producing (op)

$$O_P + R^* \xrightleftharpoons[k_{-r}]{k_r} O_R. \quad \frac{do_p}{dt} = k_{-r}(1 - o_p) - k_r R^* o_p, \quad \text{Steady-state}$$

$$R^* + 2A \xrightleftharpoons[k_{-a}]{k_a} R. \quad \frac{dR^*}{dt} = k_{-a}R - k_a A^2 R^*, \quad \text{Steady-state}$$

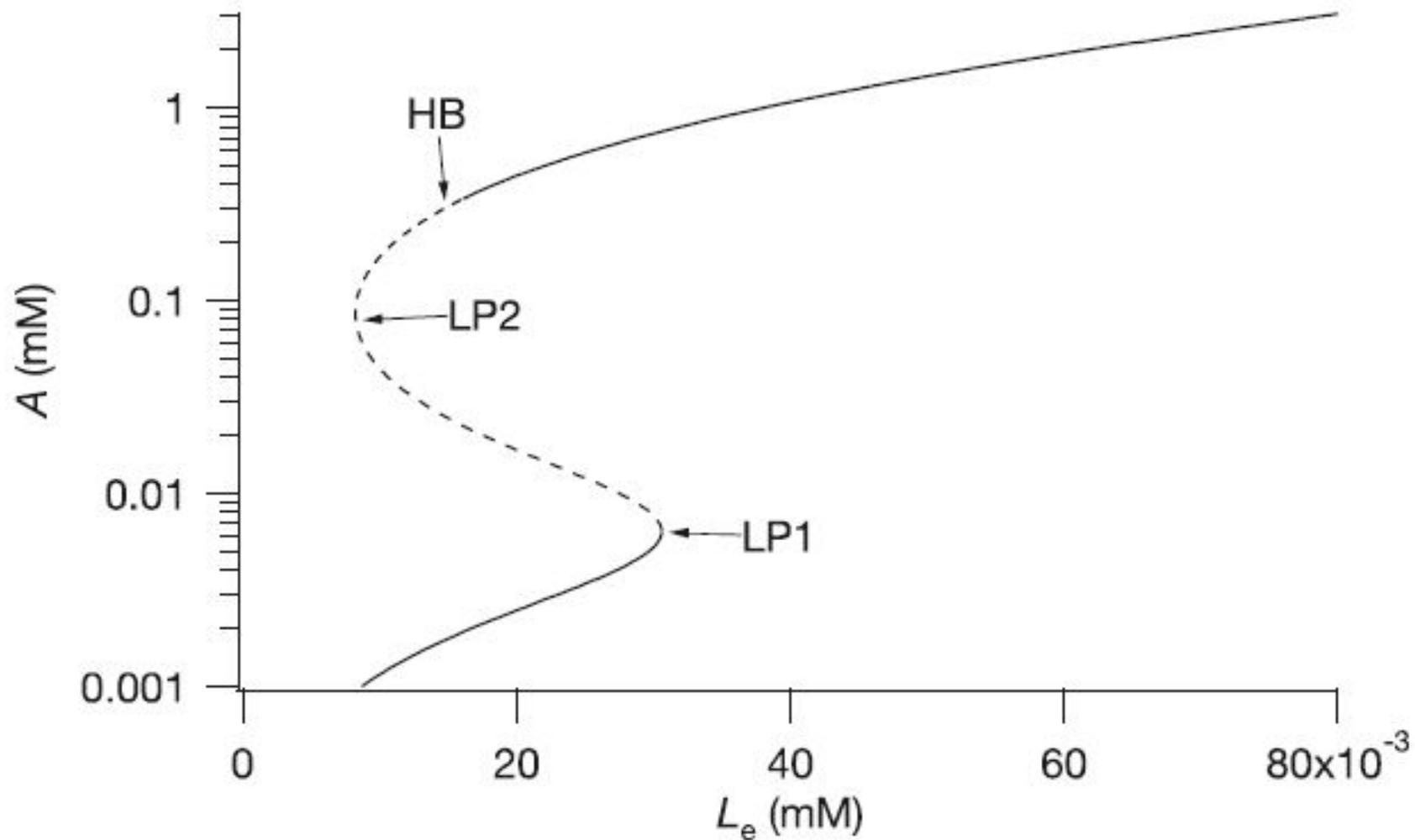
$$R = K_a R^* A^2, \quad R_t = R + R^* = R(1 + K_1 A^2)$$

$$o_R = K_r R^* o_P,$$

$$o_P = \frac{1}{1 + K_r R^*} = \frac{1 + K_a A^2}{1 + K_r R_t + K_a A^2} = \frac{1 + K_a A^2}{K + K_a A^2},$$

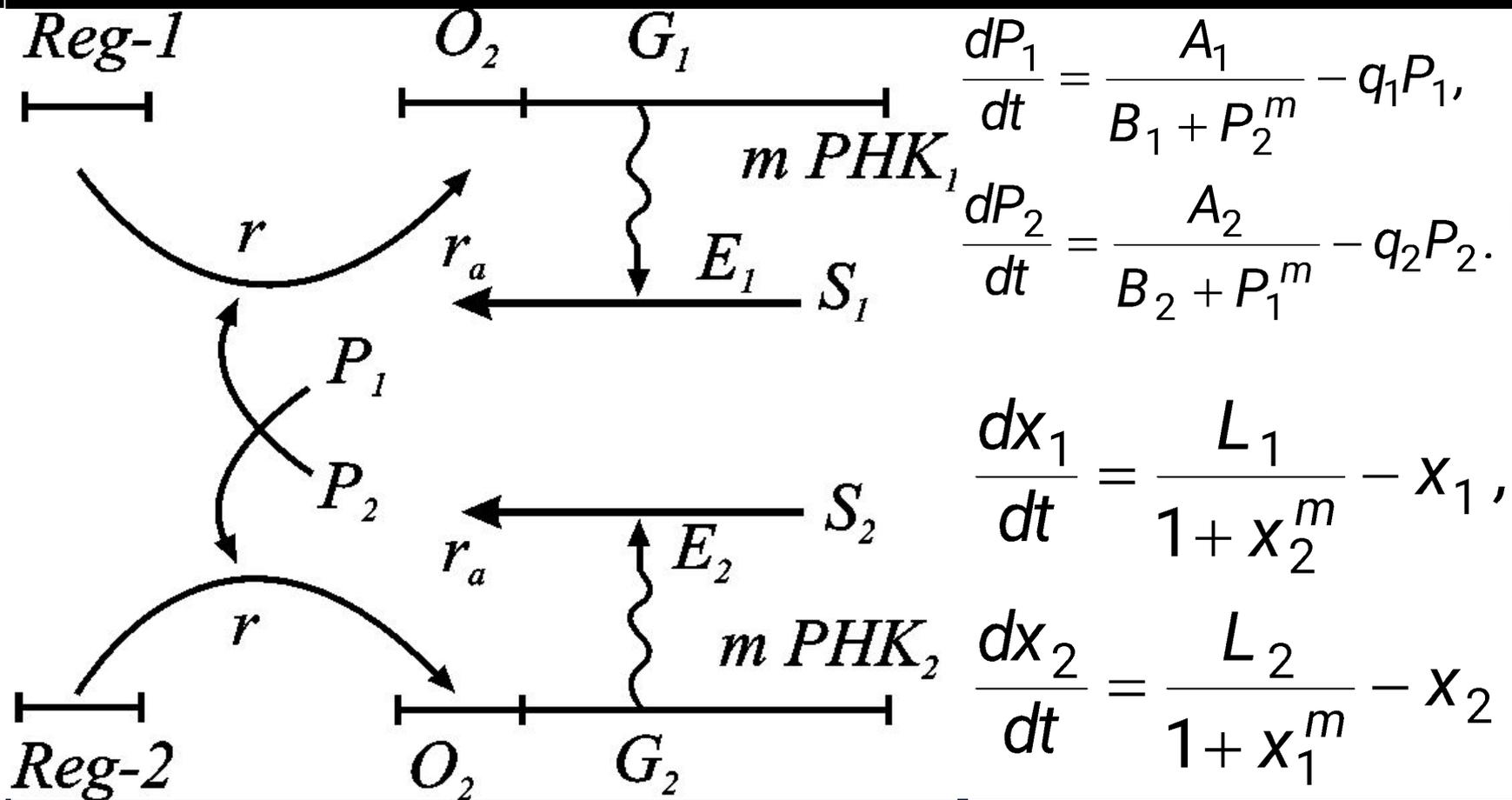
$$\frac{dM}{dt} = \alpha_M o_P - \gamma_M M = \alpha_M \frac{1 + K_a A^2}{K + K_a A^2} - \gamma_M M$$

$$\frac{dP}{dL} = \alpha_D M - \nu_D P$$



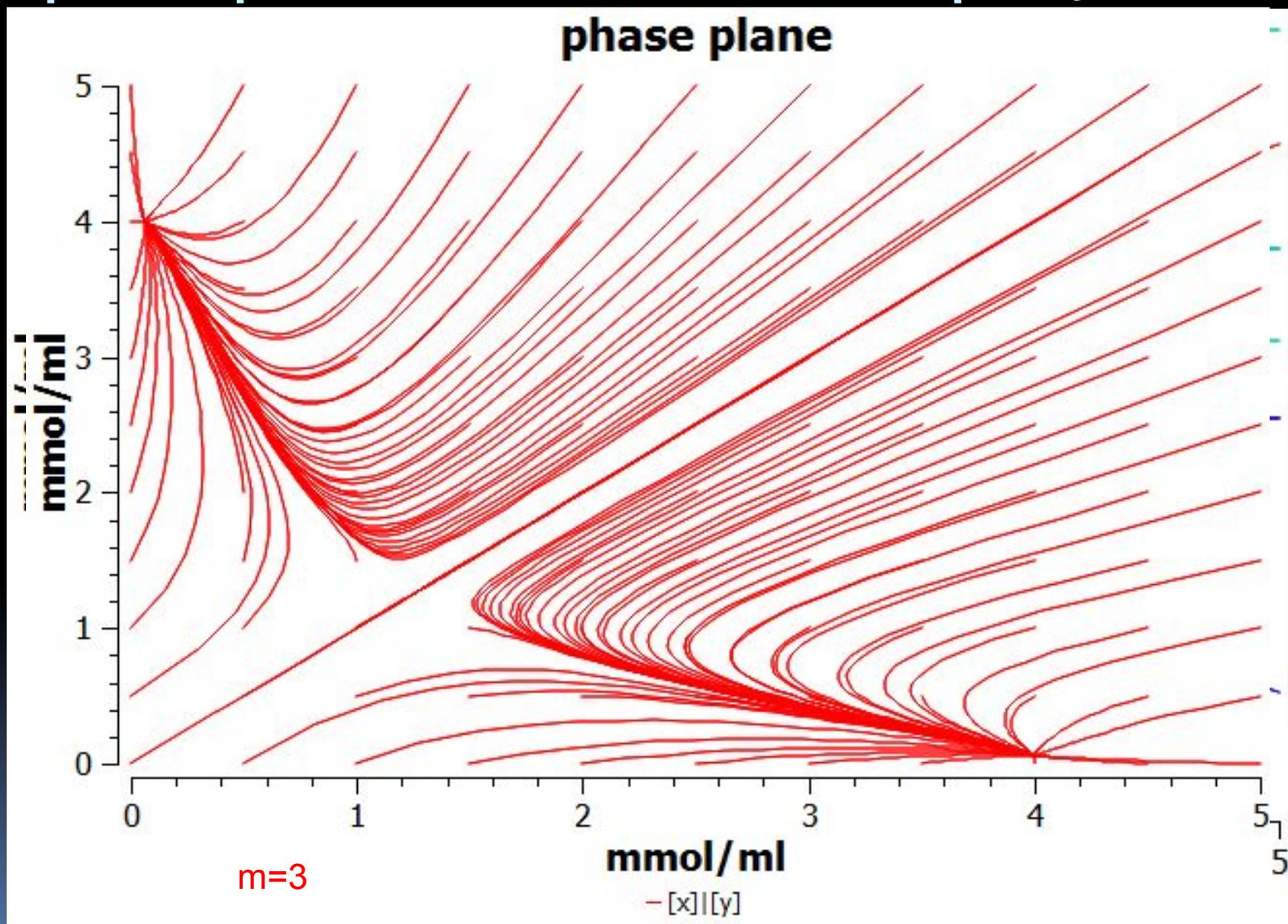
$K_A = 1.95 \text{ mM}$	$\bar{K}_L = 9.7 \times 10^{-7} \text{ mM}$
$K_{L1} = 1.81 \text{ mM}$	$K_{Le} = 0.26 \text{ mM}$

# Триггер Жакоба-Мано



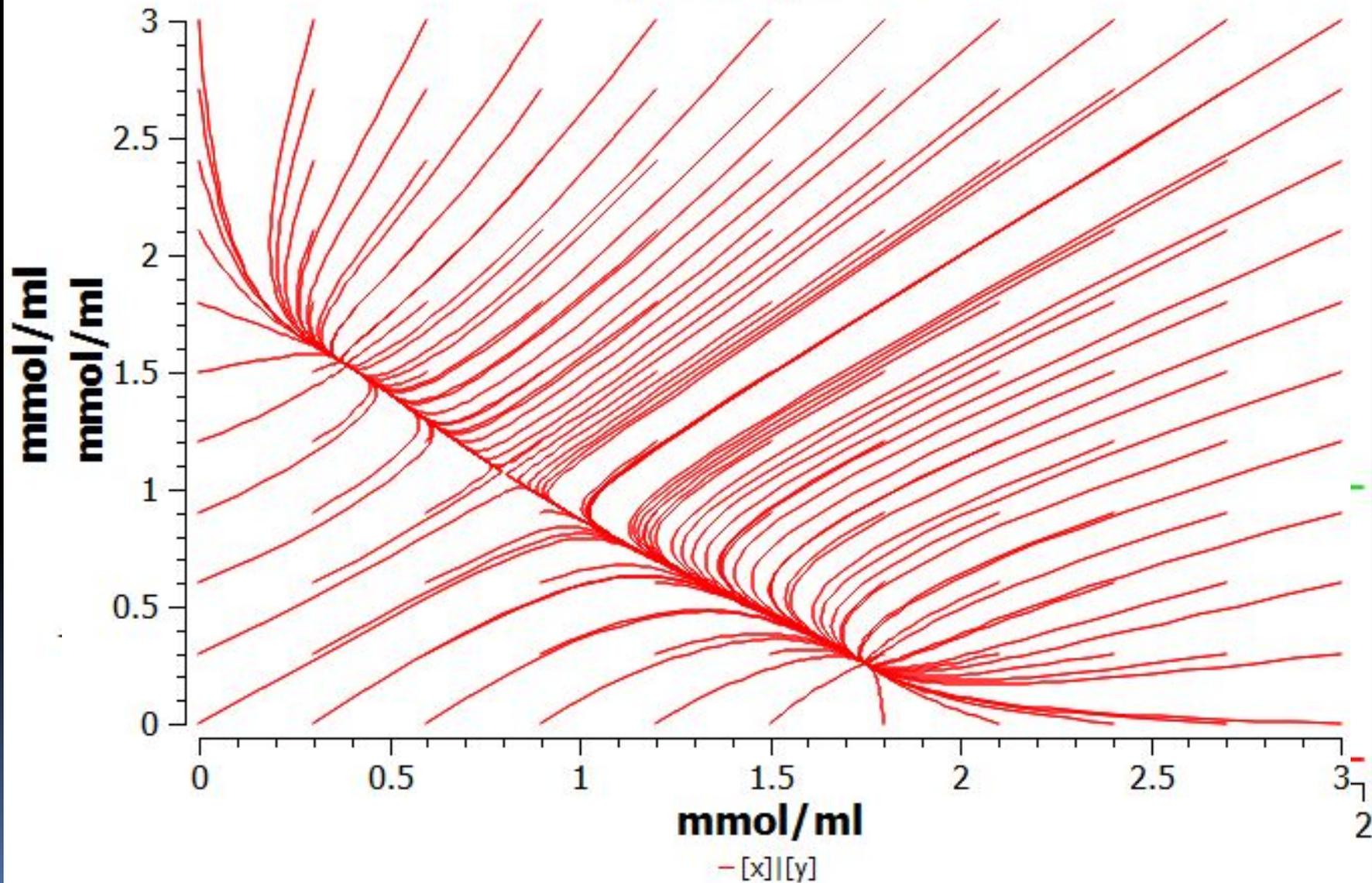
Параметры:  $m, \frac{L_1}{L_2} = \gamma$

# Триггер Жакоба-Мано: $\gamma=1$ ,



# Триггер Жакоба-Мано: $m=3$ ,

phase plane

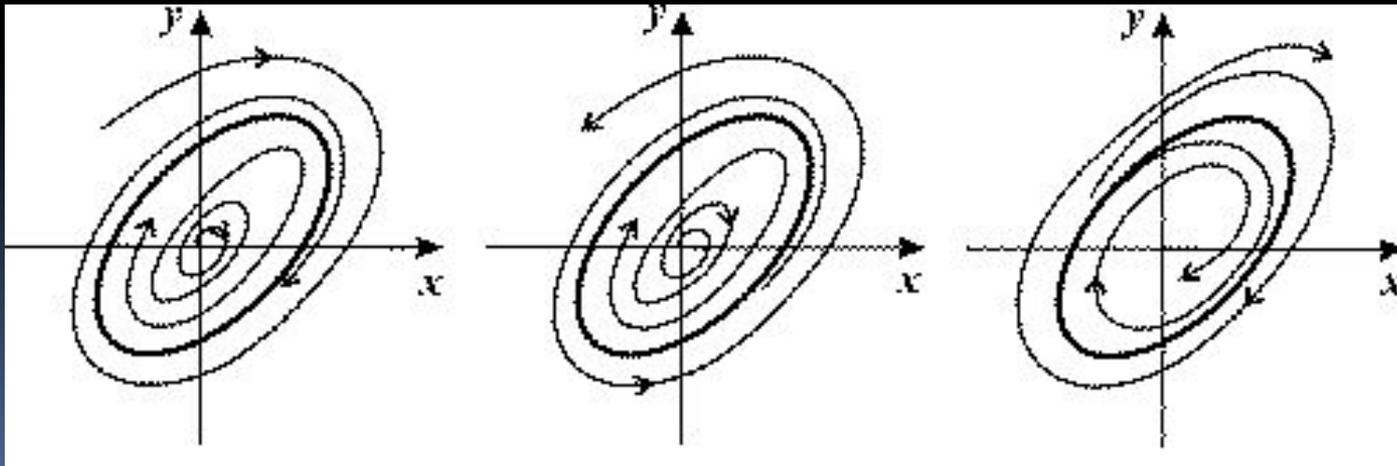


# Пределный цикл

- О1. Пределным циклом векторного поля на фазовой плоскости называется замкнутая (периодическая) траектория этого векторного поля, в окрестности которой нет других периодических траекторий.

# Предельный цикл

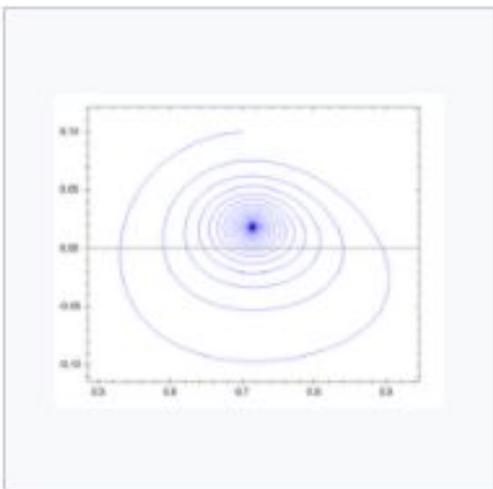
- С каждой из сторон предельный цикл является либо отталкивающим, либо притягивающим. Если поведение с обеих сторон одинаково — цикл называется соответственно отталкивающим или притягивающим. Если же с одной стороны происходит притяжение, а с другой отталкивание — говорят о полустойчивом цикле



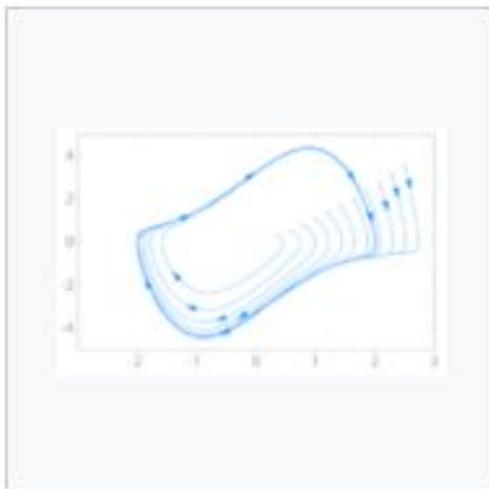
# Теорема Пуанкаре-Бендиксона

- $O_2$ . Предельное множество — это множество состояний, к которым объект неограниченно приближается при неограниченном возрастании (или убывании) времени.
- $T_1$ . Пусть задано  $C^1$ -гладкое векторное поле на плоскости или в некоторой области плоскости, имеющее лишь конечное число особых точек. Тогда  $\omega$ -предельное множество любой траектории — это либо (1) особая точка, либо (2) периодическая траектория, либо (3) полицикл (объединение особых точек и соединяющих их отрезков траекторий).

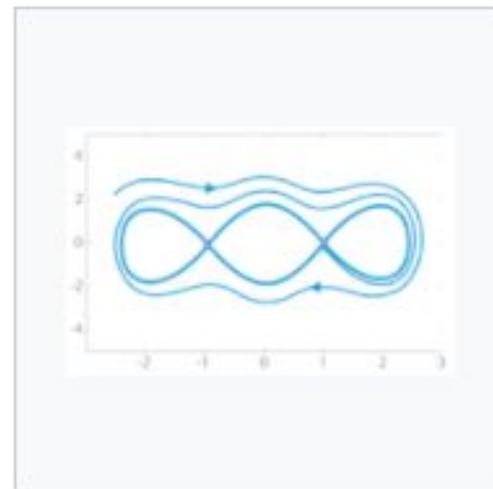
# Теорема Пуанкаре-Бендиксона



Пример случая 1.



Пример случая 2.



Пример случая 3.

# Критерий Бендиксона

- Если дивергенция векторного поля на плоскости знакопостоянна и отлична от нуля в некоторой односвязной области, то отсутствуют замкнутые фазовые кривые этого поля, целиком лежащие в этой области.

# Бифуркации из пары комплексно-сопряженных $\lambda$ : теорема Хопфа

$$\frac{d\mathbf{x}}{dt} = \mathbf{F}(\mathbf{x}, a), \quad \mathbf{F}(\mathbf{x}_0, a) = 0$$

Пусть  $\exists \varepsilon > 0 : \forall \delta \mathbf{x} : 0 < |\delta \mathbf{x}| < \varepsilon, \mathbf{F}(\mathbf{x}_0 + \delta \mathbf{x}, a) \neq 0$

Пусть  $\alpha(a) \pm i\omega(a)$  – *собств. зн.*  $\mathbf{J}(\mathbf{x}_0, a)$

Тогда если для некоего  $a_0$

1.  $\alpha(a_0) = 0;$

2.  $\omega(a_0) = \omega_0 > 0;$

3.  $\nu \equiv \left. \frac{\partial \alpha(a)}{\partial a} \right|_{a=a_0} \neq 0;$

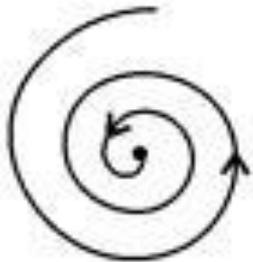
4. у  $\mathbf{J}(\mathbf{x}_0, a)$  нет других с.з. с  $\text{re} = 0$

Тогда в системе есть предельный цикл в области  $a_0$ , причем радиус цикла пропорционален  $\sqrt{|a - a_0|}$  и частота близка к  $\omega_0$ .

Цикл стабильный если  $\nu > 0$  и цикл существует при  $a > a_0$  либо если  $\nu < 0$  и цикл существует при  $a < a_0$ . В противном случае он нестабильный.

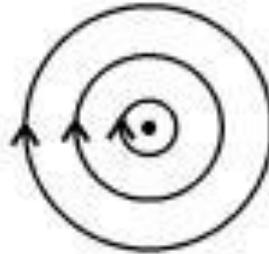
# Бифуркация Андронова-

Устойчивый фокус



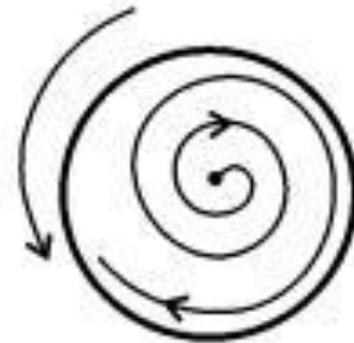
$$c < 0$$

Центр



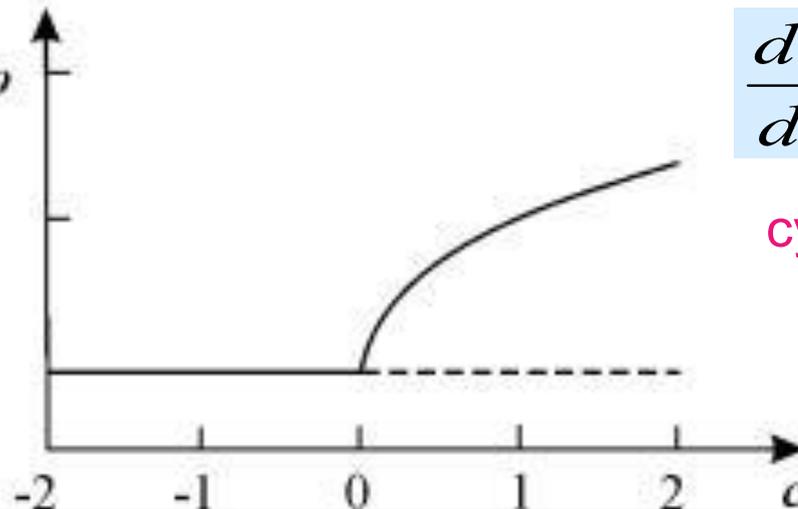
$$c = 0$$

Неустойчивый фокус +  
устойчивый предельный цикл



$$c > 0$$

радиус  
предельного  
цикла

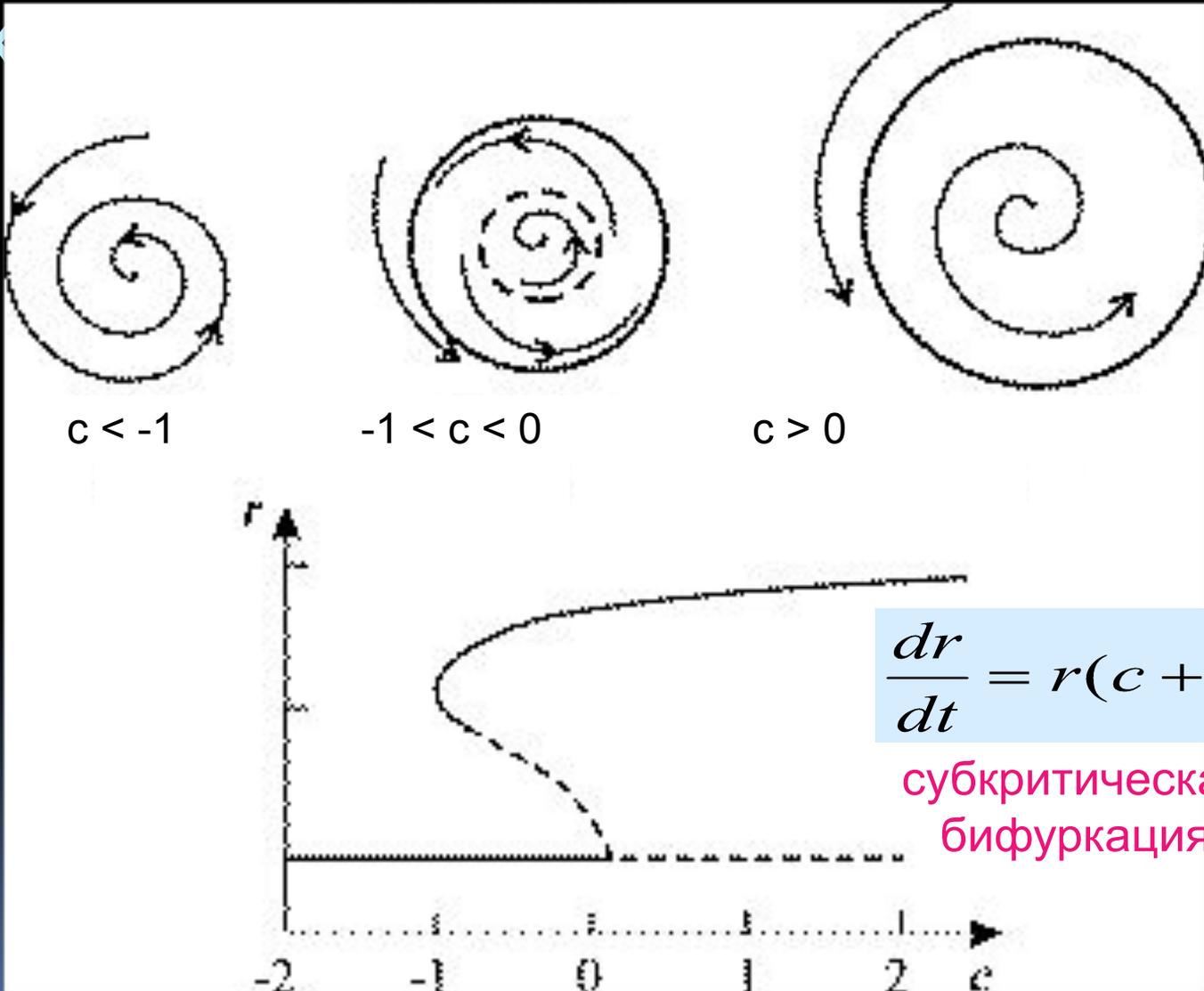


$$\frac{dr}{dt} = r(c - r^2)$$

суперкритическая  
бифуркация

# Бифуркация Андронова-

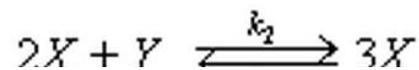
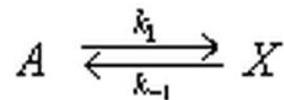
X



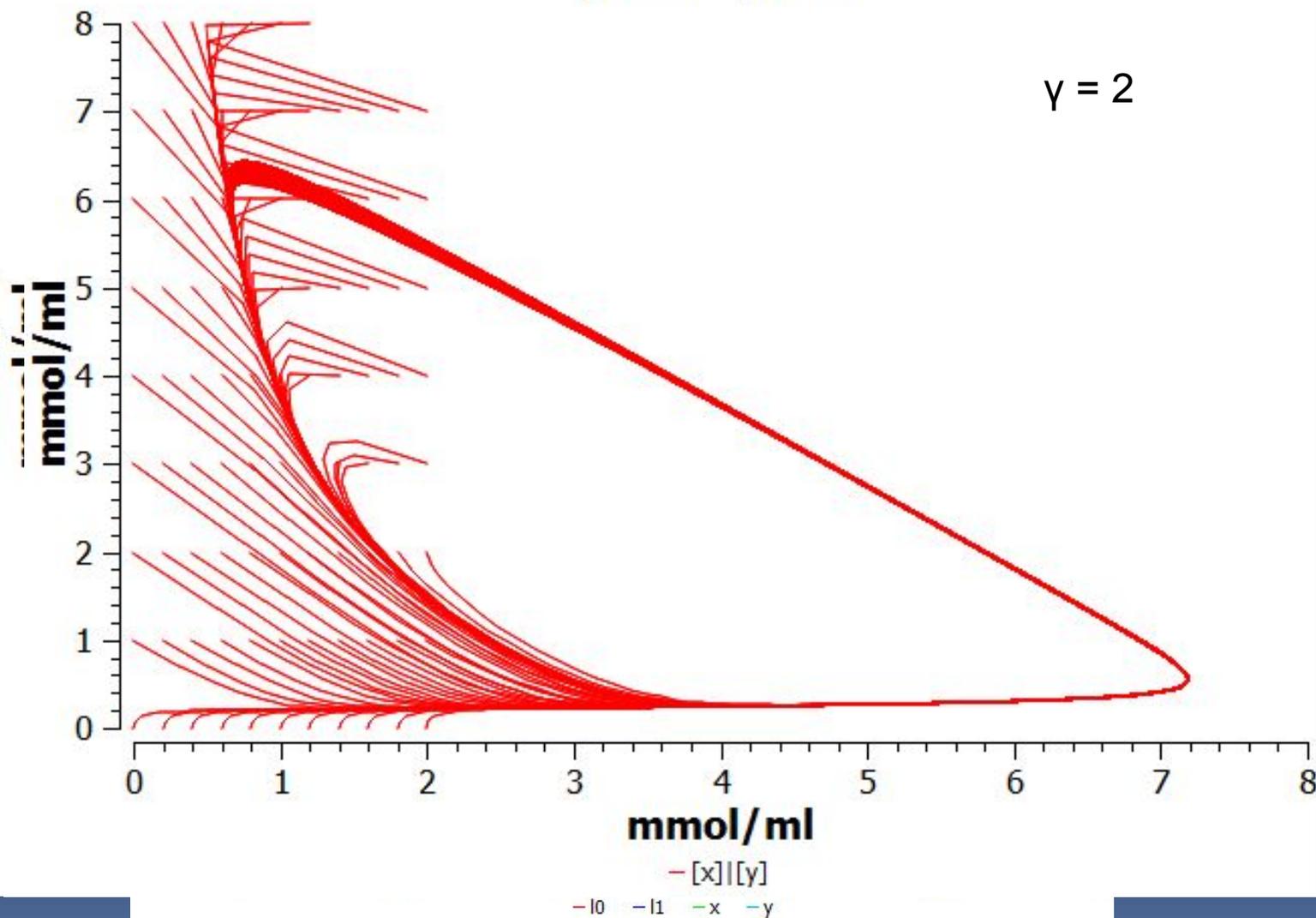
$$\frac{dr}{dt} = r(c + 2r^2 - r^4)$$

субкритическая  
бифуркация

# Брюсселятор

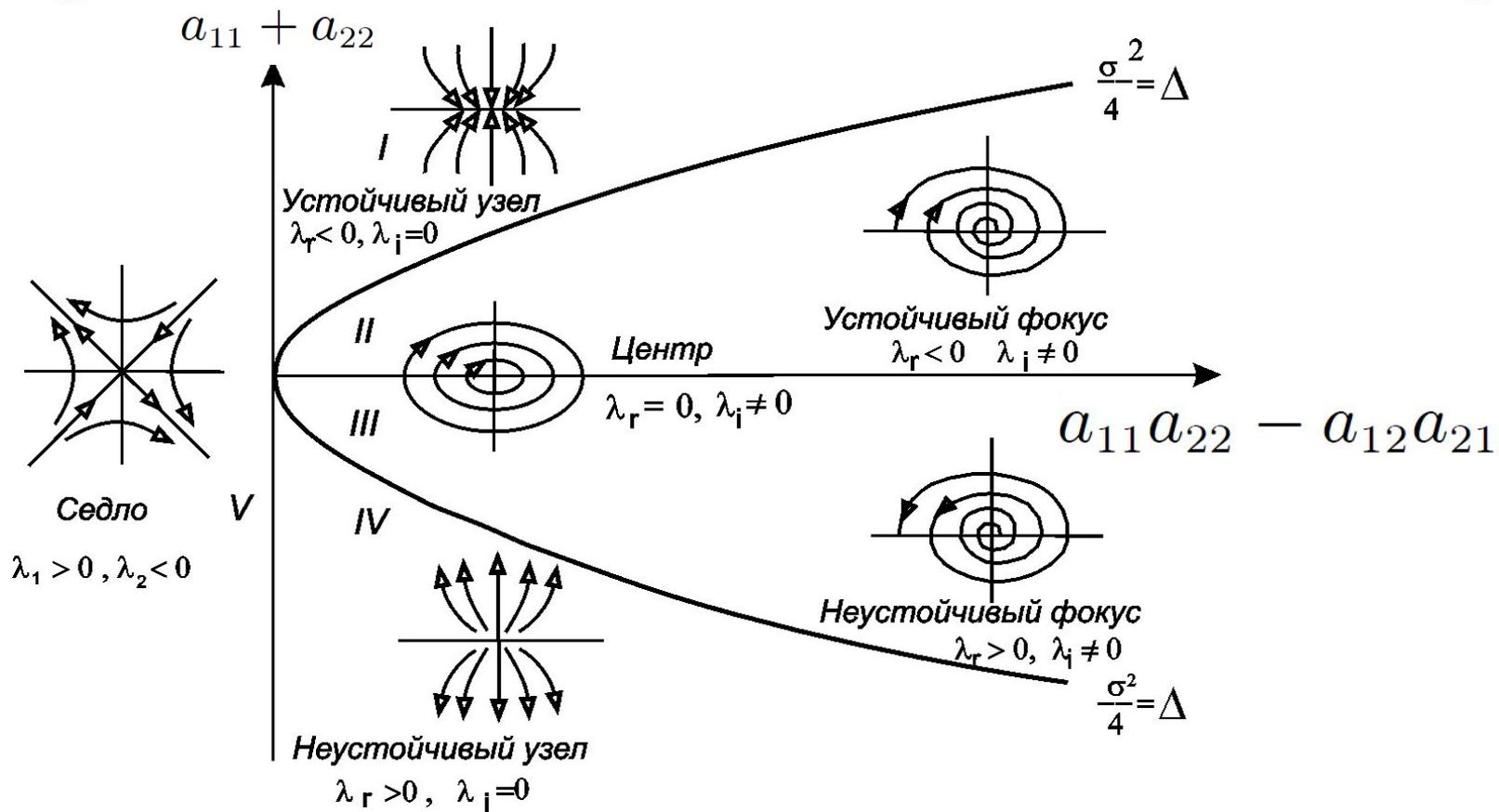


phase plane

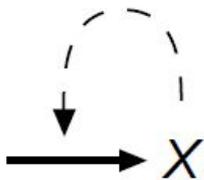


$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = f(x, y), \\ \frac{dy}{dt} = g(x, y), \end{cases} \quad \mathbf{J} = \begin{bmatrix} f_x(x^*, y^*) & f_y(x^*, y^*) \\ g_x(x^*, y^*) & g_y(x^*, y^*) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} a_{11} & a_{12} \\ a_{21} & a_{22} \end{bmatrix}$$

$$\lambda_{\pm} = \frac{1}{2} \left[ a_{11} + a_{22} \pm \sqrt{(a_{11} + a_{22})^2 - 4(a_{11}a_{22} - a_{12}a_{21})} \right]$$



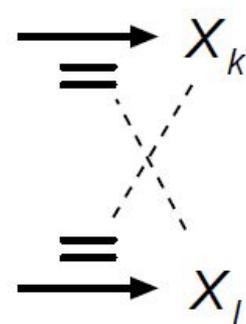
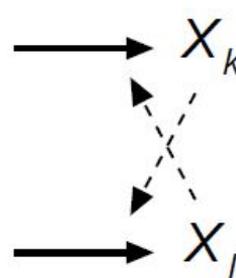
автокатализ



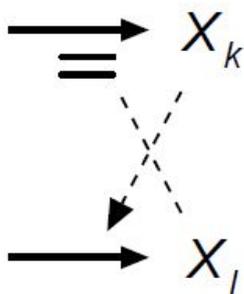
автоингибирование



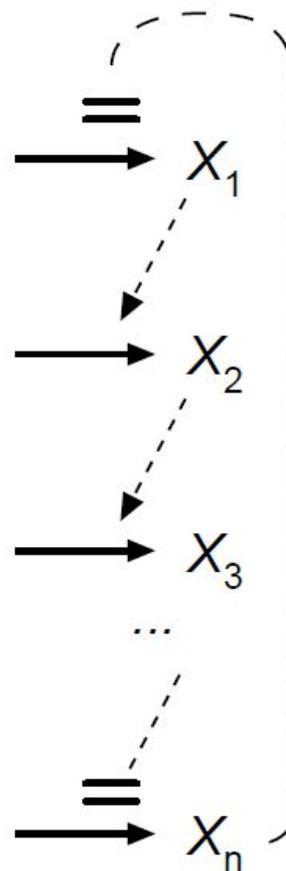
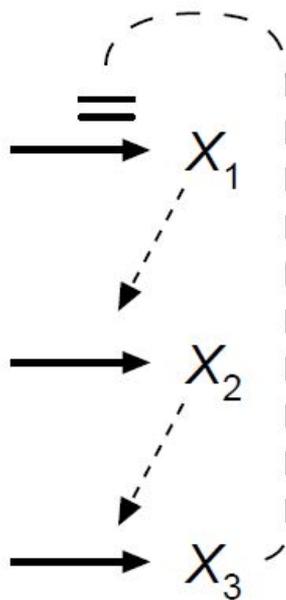
Положительная обратная связь



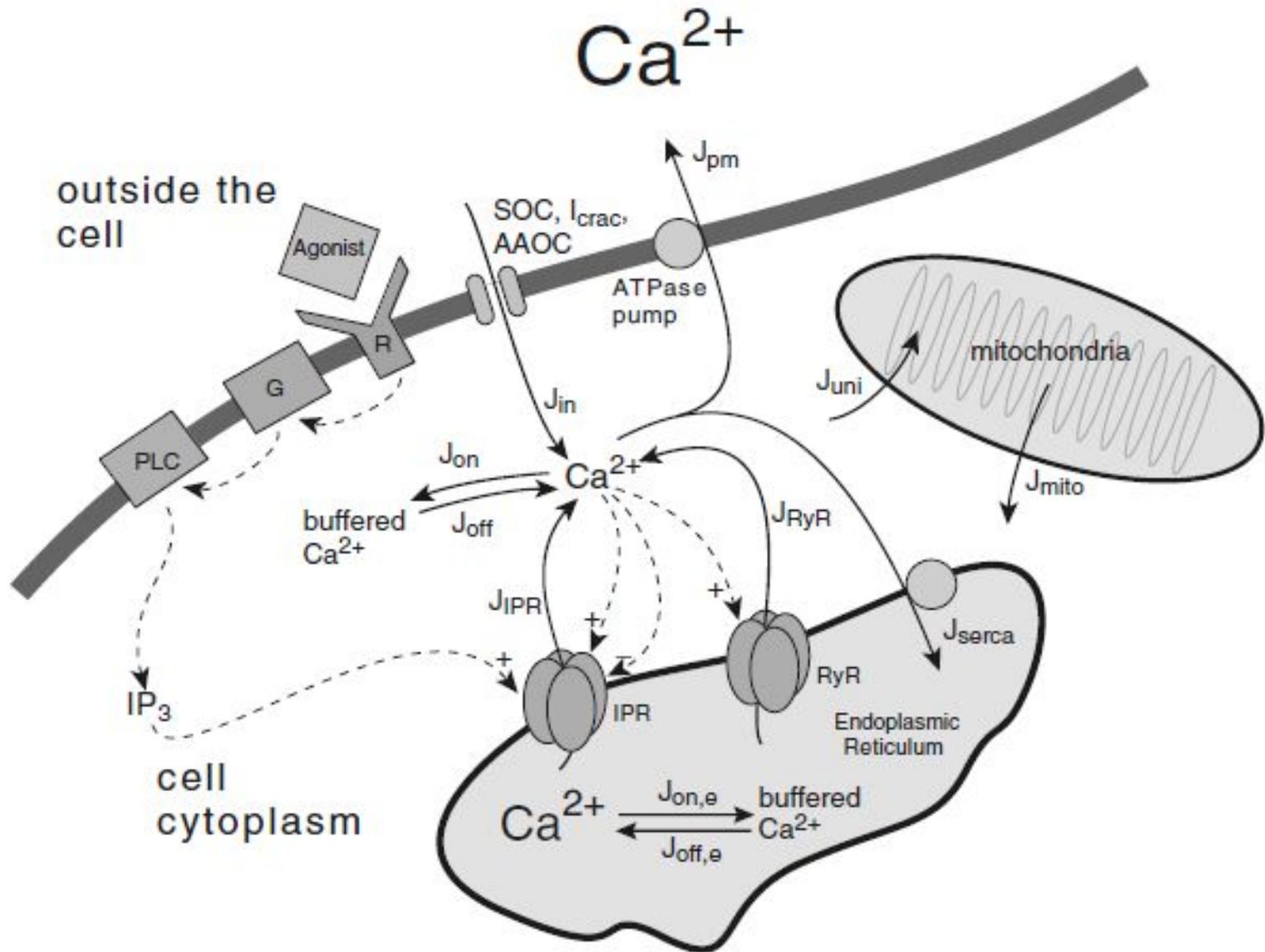
Отрицательная обратная связь

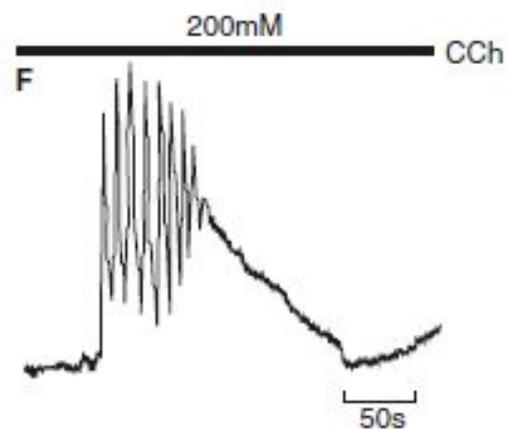
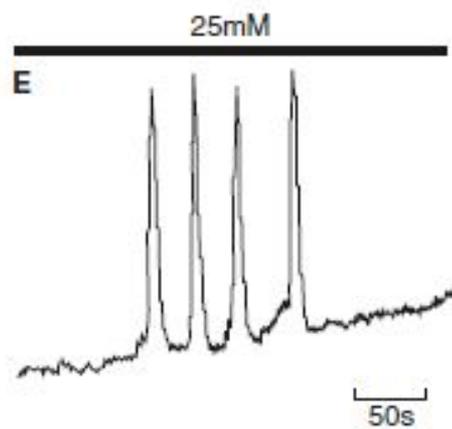
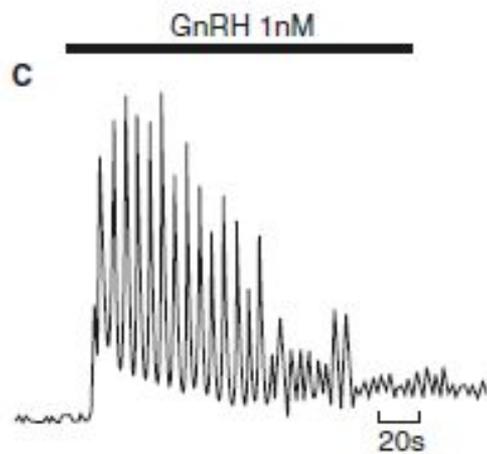
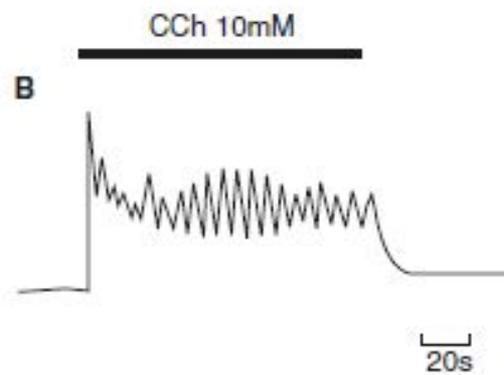
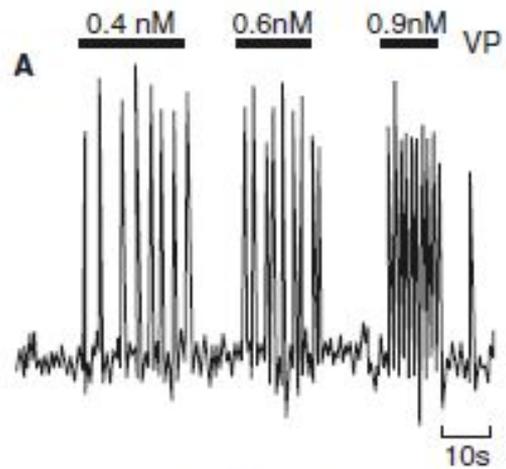


Длинная обратная связь



# Кальциевая сигнализация





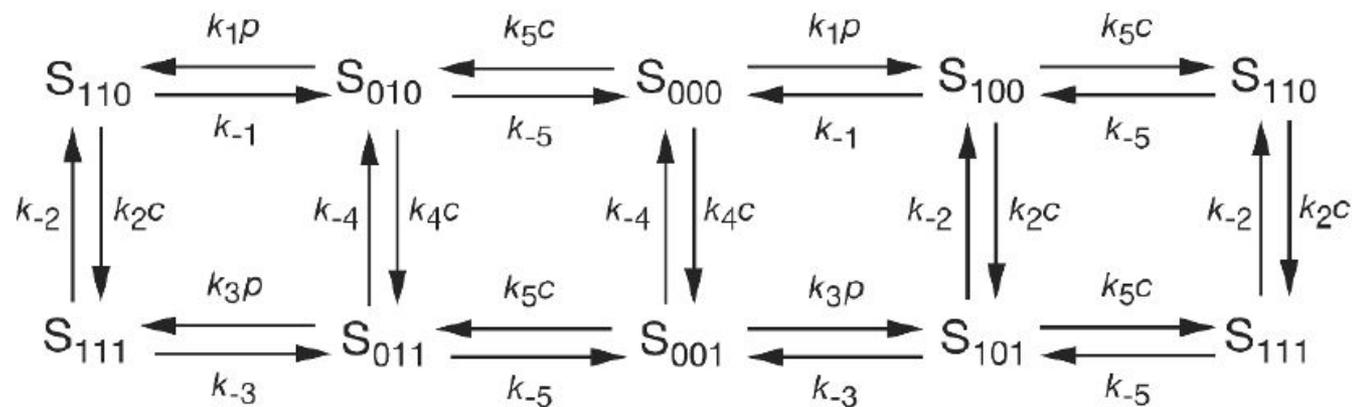
$$\frac{dc}{dt} = J_{\text{IPR}} + J_{\text{RyR}} + J_{\text{in}} - J_{\text{pm}} - J_{\text{serca}} - J_{\text{on}} + J_{\text{off}} + J_{\text{uni}} - J_{\text{mito}}$$

$$\frac{dc_e}{dt} = \gamma (J_{\text{serca}} - J_{\text{IPR}} - J_{\text{RyR}}) + J_{\text{off,e}} - J_{\text{on,e}}, \quad \gamma = \frac{v_{\text{cyt}}}{v_{\text{ER}}}$$

$$J_{\text{in}} = \alpha_1 + \alpha_2 p,$$

$$J_{\text{serca}} = \frac{V_p c^2}{K_p^2 + c^2}.$$

group I



group II

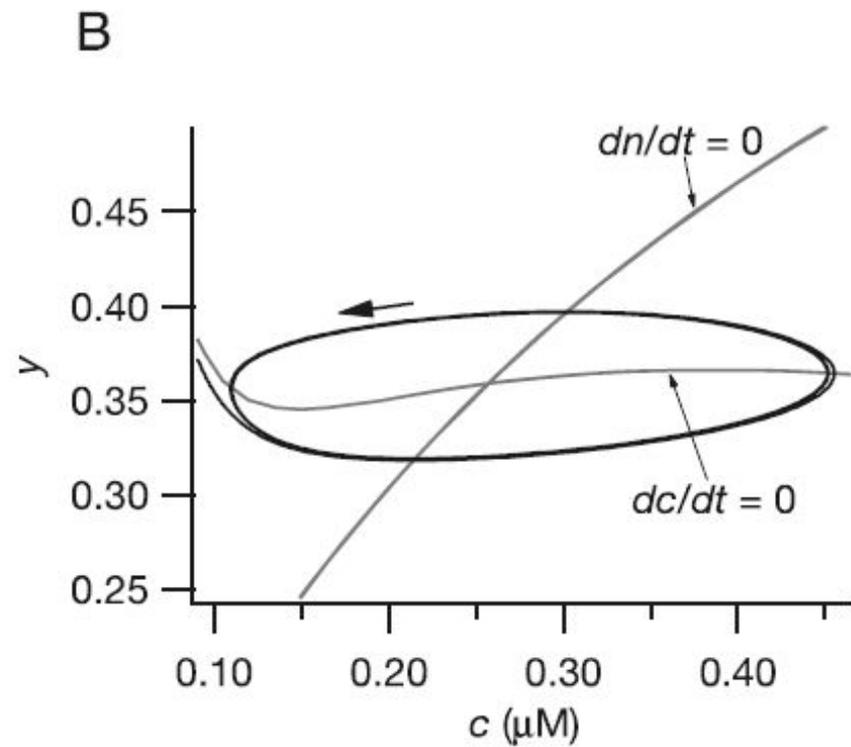
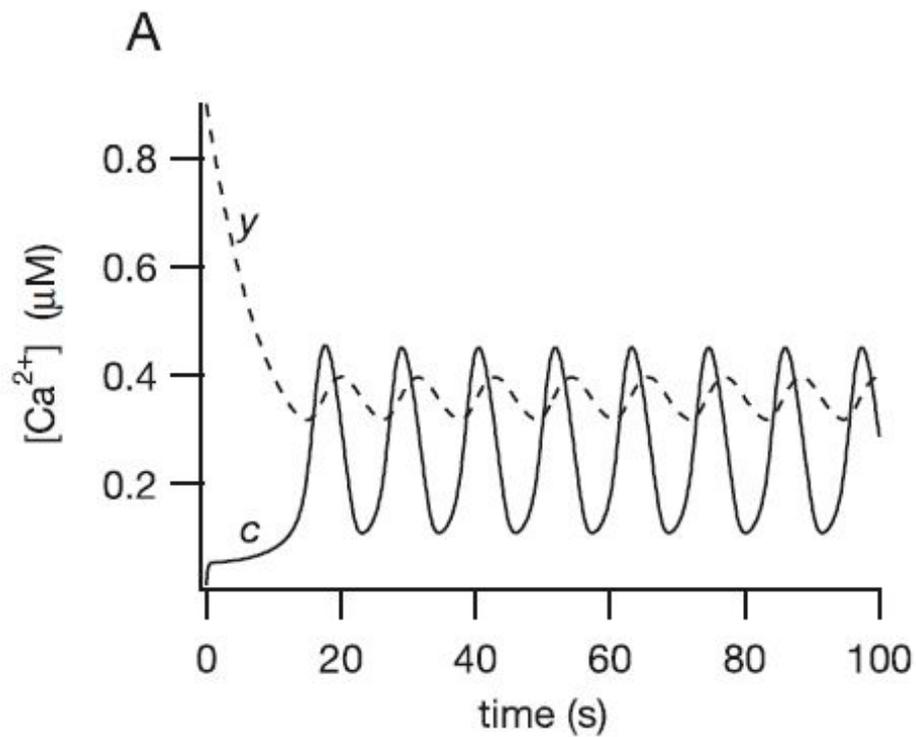
$$\frac{dc}{dt} = (k_f P_O + J_{er})(c_e - c) - J_{serca}$$

$$J_{serca} = \frac{V_p c^2}{K_p^2 + c^2}$$

$$P_O = \left( \frac{pc(1-y)}{(p+K_1)(c+K_5)} \right)^3,$$

$$\frac{dy}{dt} = \left[ \frac{(k_{-4}K_1K_2 + k_{-2}pK_4)c}{K_4K_2(p+K_1)} \right] (1-y) - \left( \frac{k_{-2}p + k_{-4}K_3}{p+K_3} \right) y.$$

$$y = x_{001} + x_{011} + x_{101} + x_{111}$$



# Открытая система

$$\frac{dc}{dt} = (k_f P_O + J_{er}) (c_e - c) - J_{serca} + J_{in} - J_{pm},$$
$$\frac{dc_e}{dt} = \gamma [J_{serca} - (k_f P_O + J_{er}) (c_e - c)],$$

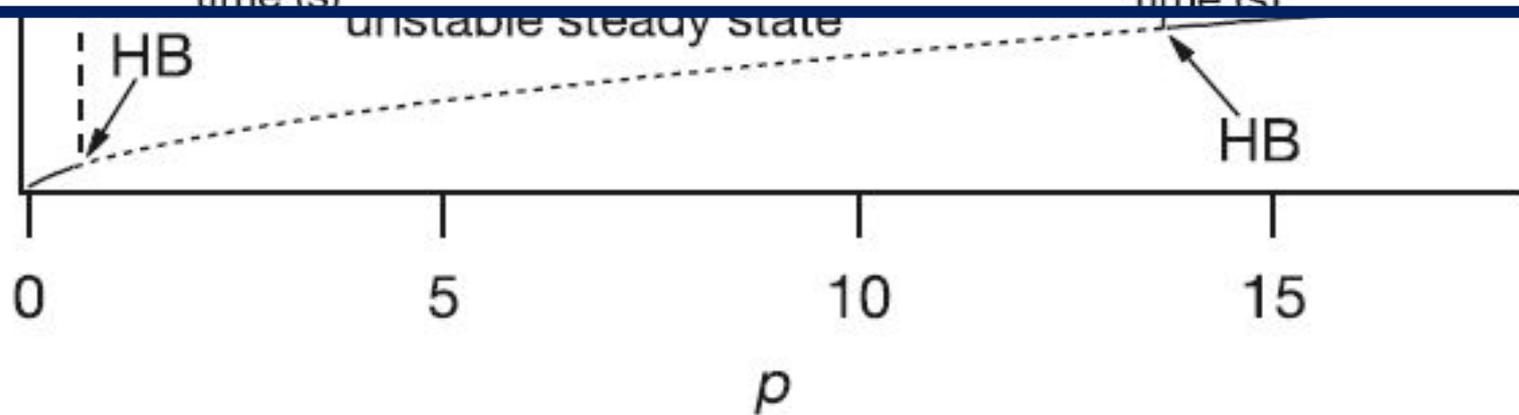
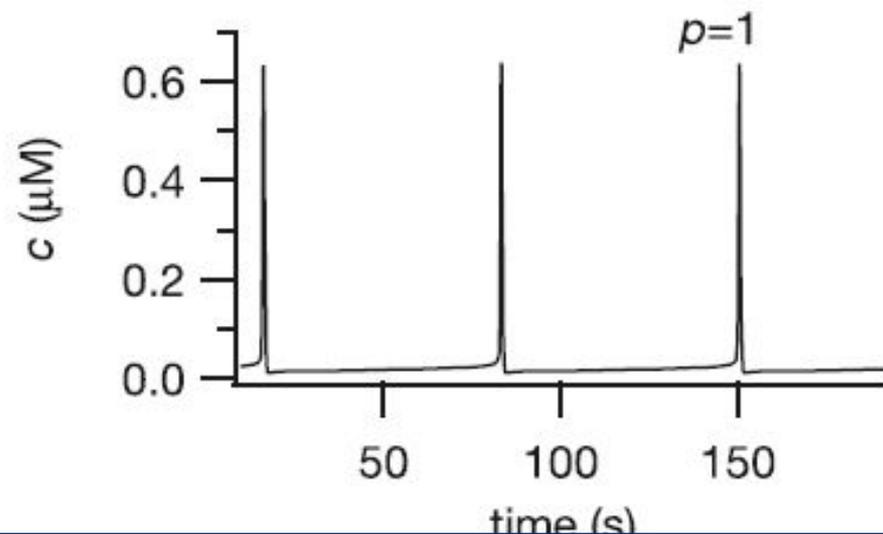
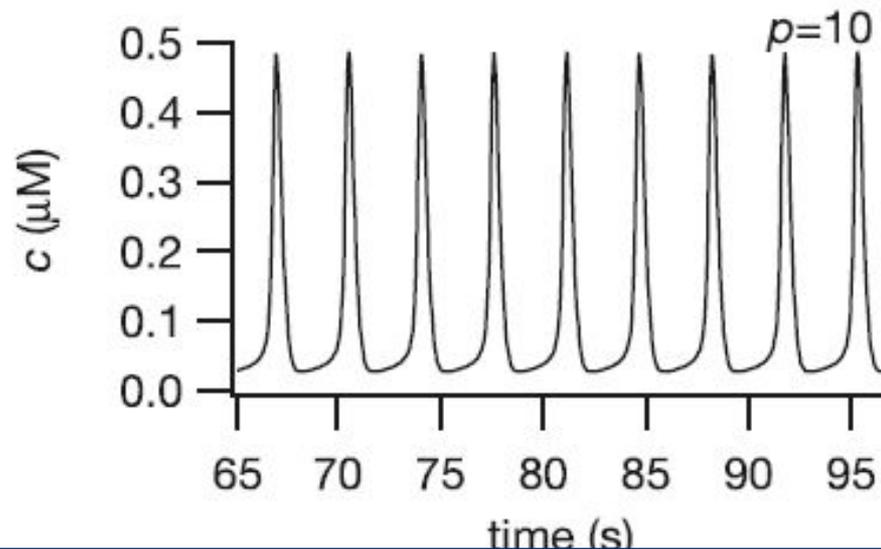
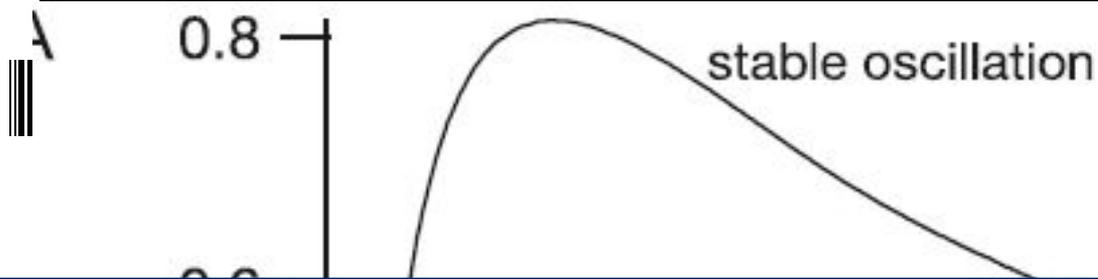
$$J_{serca} = \frac{c - \alpha_1 c_e}{\alpha_2 + \alpha_3 c + \alpha_4 c_e + \alpha_5 c c_e},$$

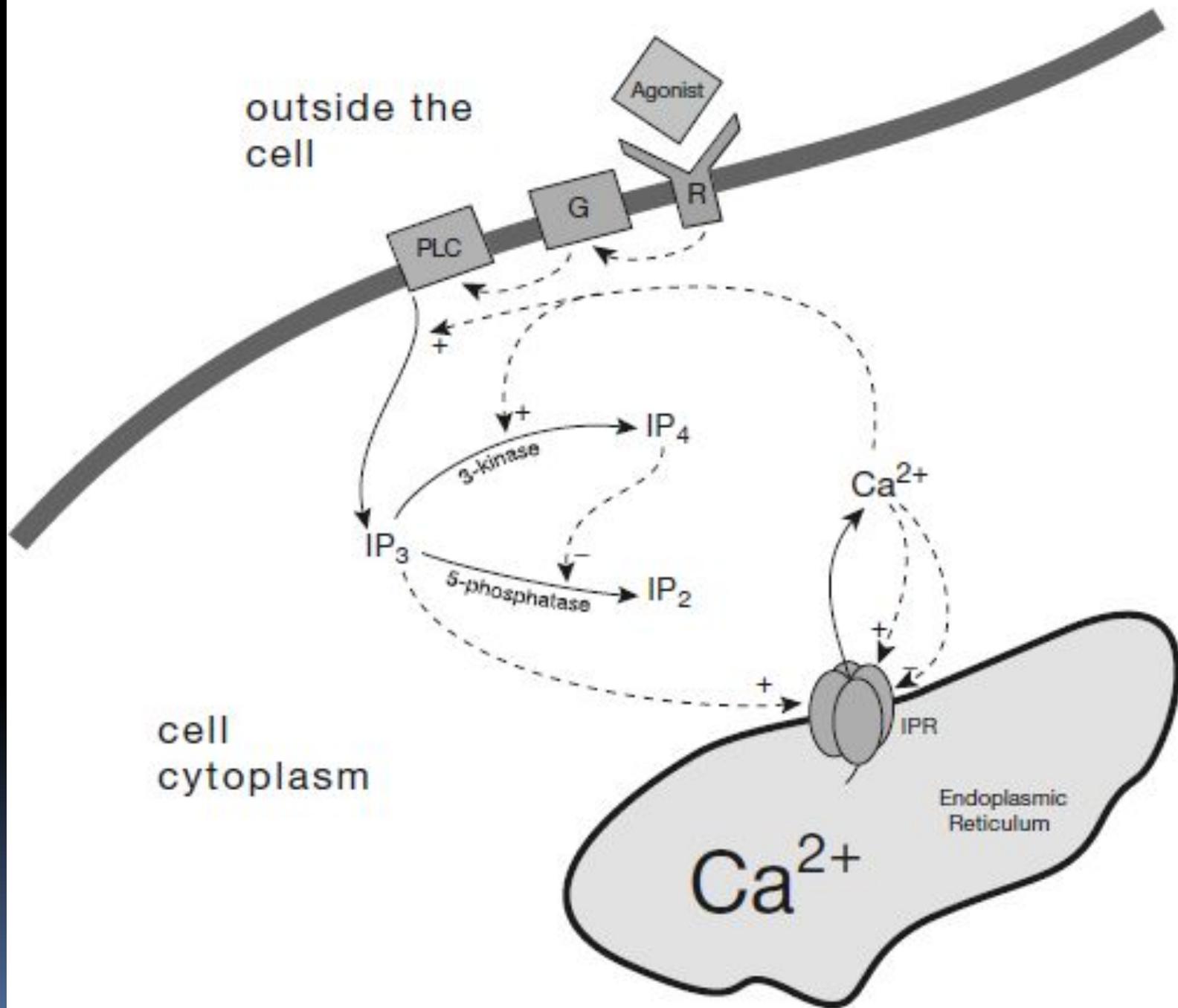
$$P_O = (0.1O + 0.9A)^4,$$

$$J_{pm} = \frac{V_p c^2}{K_p^2 + c^2},$$

$$J_{er} = \text{constant},$$

$$J_{in} = a_1 + a_2 p.$$

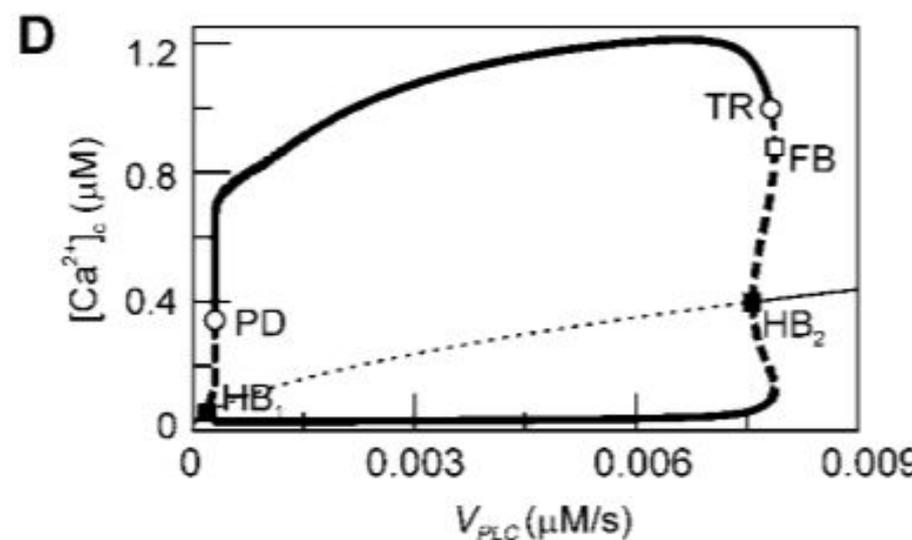
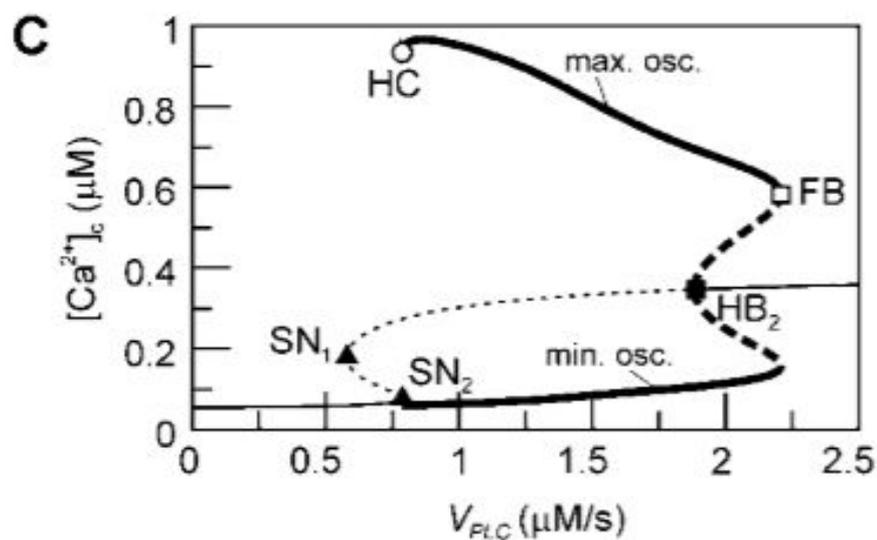
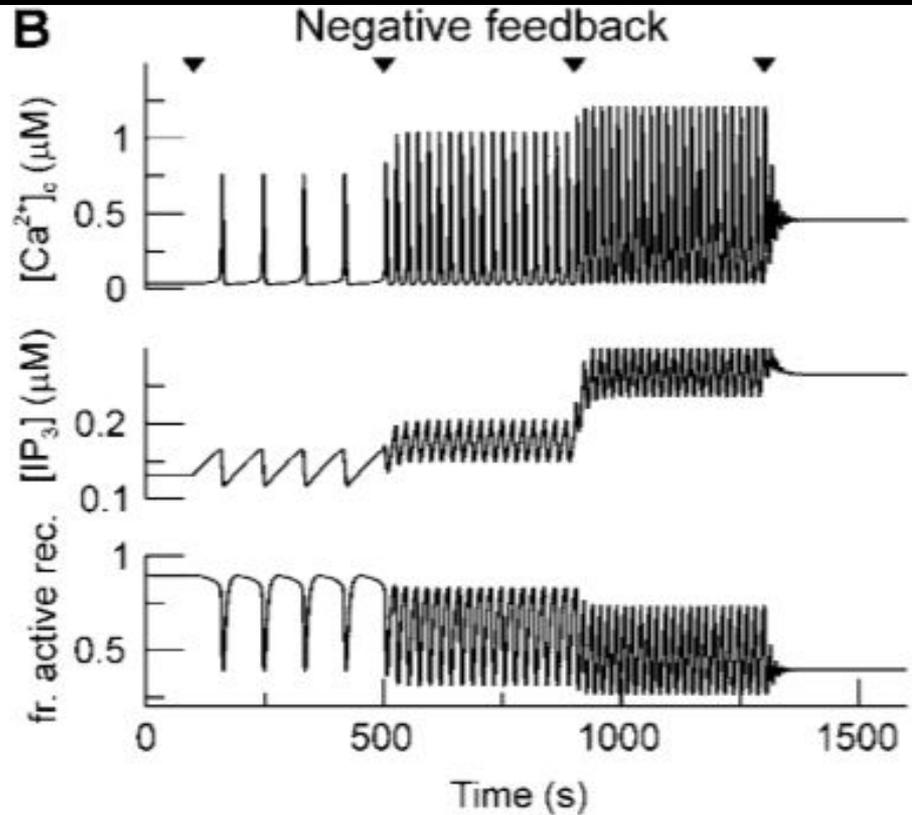
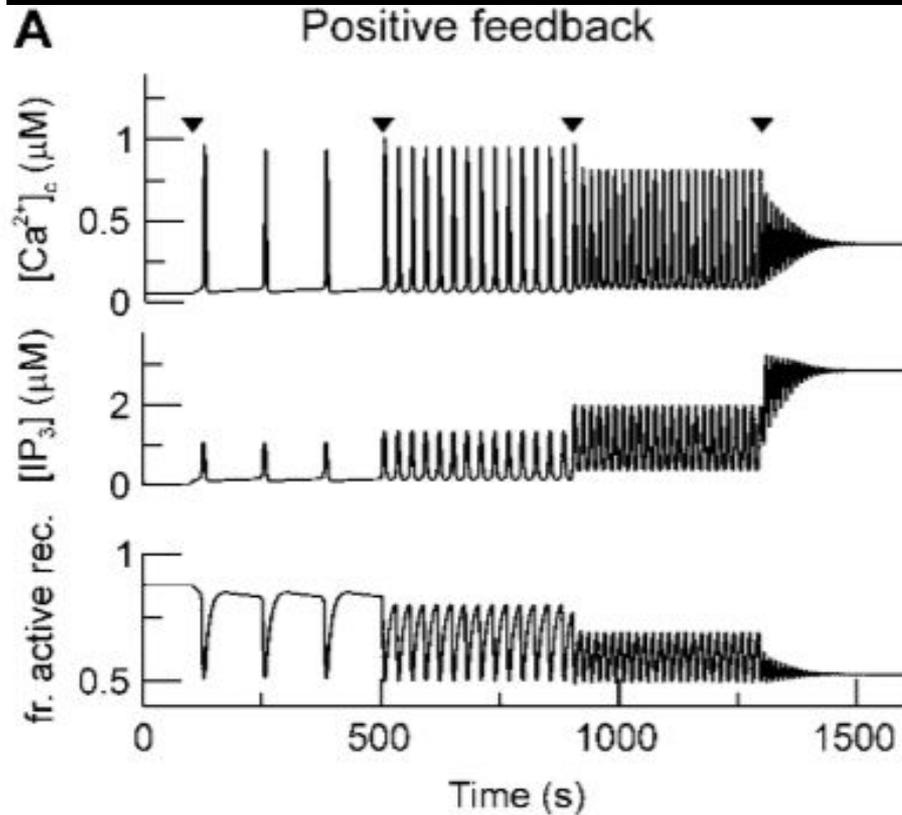




$$\frac{dc}{dt} = \underbrace{\left( k_1 \left( r \frac{c}{K_a + c} \frac{p}{K_p + p} \right)^3 + k_2 \right) (s - c)}_{V_{\text{rel}}} - \underbrace{V_{\text{serca}} \frac{c^2}{K_{\text{serca}}^2 + c^2}}_{V_{\text{serca}}} + \underbrace{\varepsilon \left( v_0 + \phi \bar{V}_{\text{PLC}} - V_{\text{pm}} \frac{c^2}{K_{\text{pm}}^2 + c^2} \right)}_{v_{\text{in}} - v_{\text{out}}}. \quad (6)$$

$$\frac{ds}{dt} = \frac{1}{\beta} \left[ V_{\text{serca}} \frac{c^2}{K_{\text{serca}}^2 + c^2} - \left( k_1 \left( r \frac{c}{K_a + c} \frac{p}{K_p + p} \right)^3 + k_2 \right) (s - c) \right]$$

$$\frac{dr}{dt} = v_{\text{rec}} - v_{\text{inac}} = \frac{1}{\tau_r} \left( 1 - r \frac{K_i + c}{K_i} \right).$$



# Гликолиз – «истощение субстрата»

упрощенная схема



$$\frac{dx}{dt} = k - x \frac{x}{(K_{mx} + x)} \frac{y}{(K_{my} + y)}$$

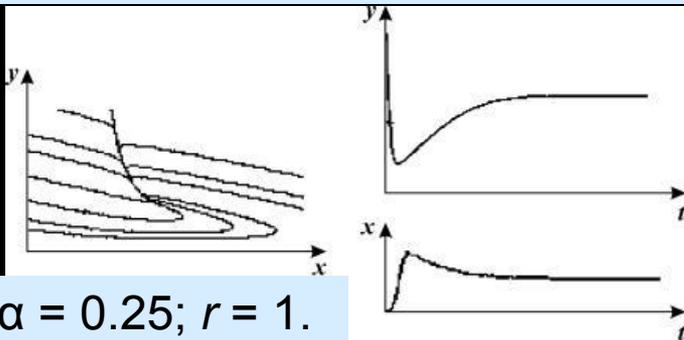
$$\frac{dy}{dt} = x \frac{x}{(K_{mx} + x)} \frac{y}{(K_{my} + y)} - q \frac{y}{(K'_{my} + y)}$$

$K_{mx} \gg x$   
 $K_{my} \gg y$

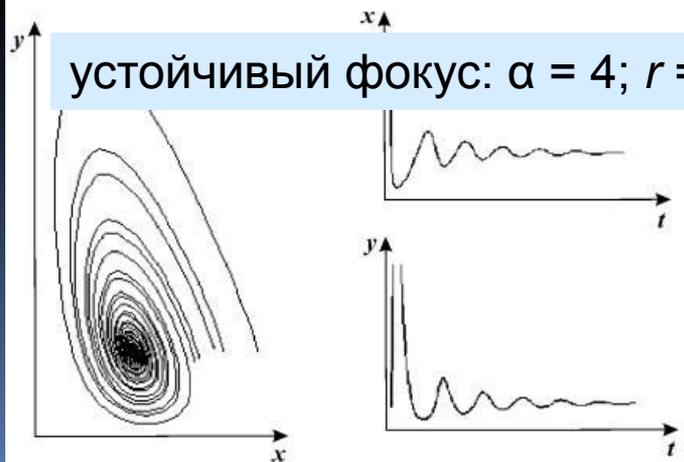
$\xrightarrow{\quad}$

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

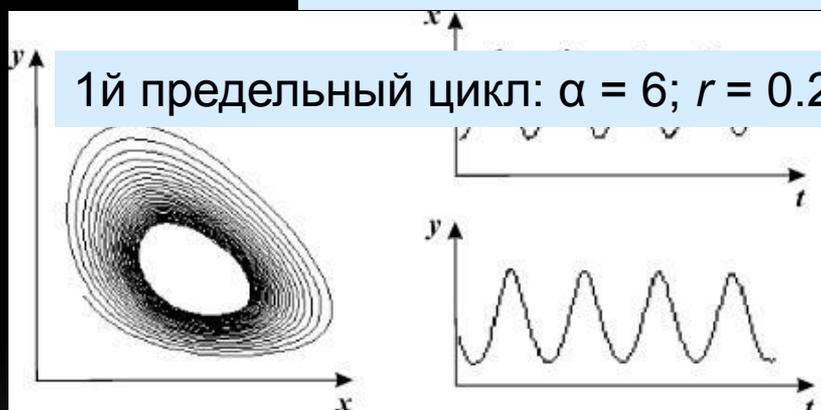
$$\frac{dy}{dt} = \alpha y \left( x - \frac{1+r}{1+ry} \right)$$



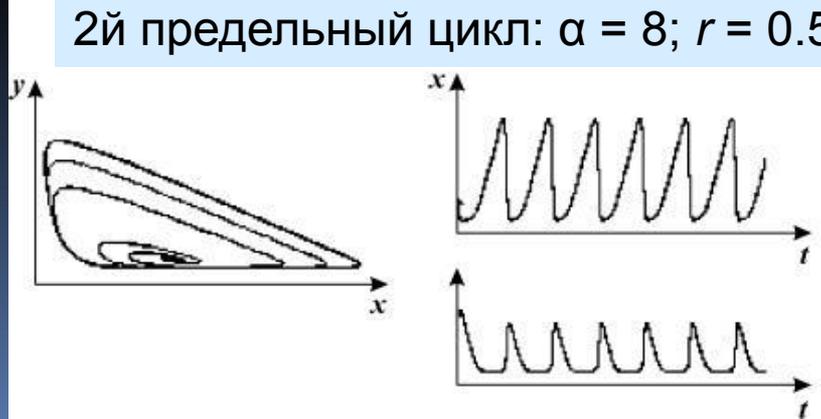
узел:  $\alpha = 0.25; r = 1.$



устойчивый фокус:  $\alpha = 4; r = 0.2$

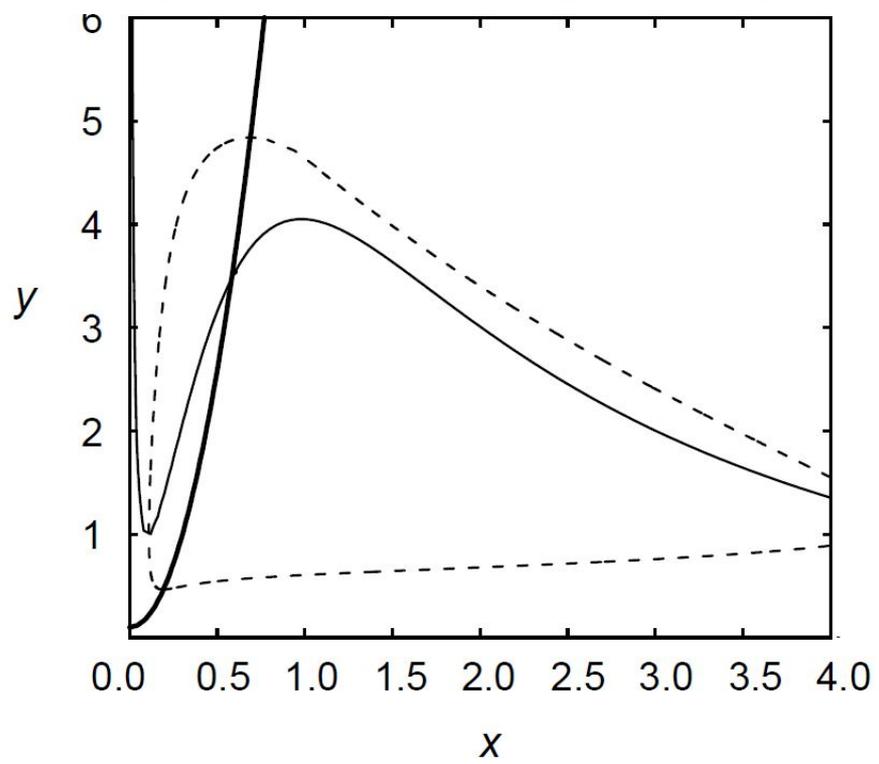


1й предельный цикл:  $\alpha = 6; r = 0.2$

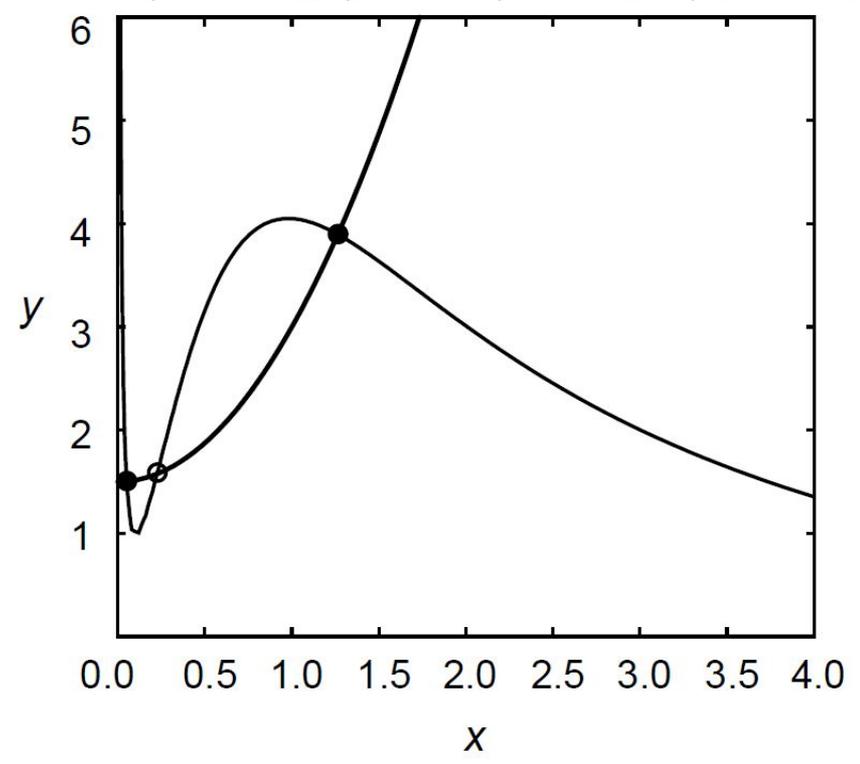


2й предельный цикл:  $\alpha = 8; r = 0.5$

$a = 0.1, b = 0.1, c = 100, \epsilon = 0.1, \tau = 5$

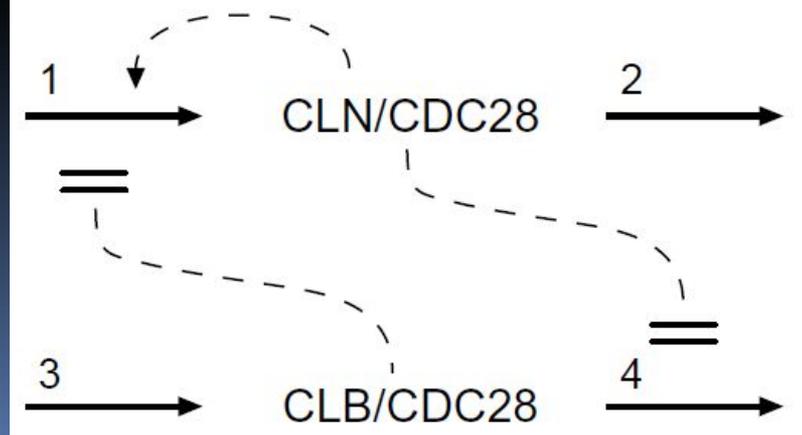


$a = 0.1, b = 1.5, c = 1, \epsilon = 0.1, \tau = 5$



$$\frac{dx}{dt'} = \frac{\epsilon^2 + x^2}{1 + x^2} \cdot \frac{1}{1 + y} - ax,$$

$$\tau \frac{dy}{dt'} = b - \frac{y}{1 + cx^2},$$



# Осциллятор Гудвина - отрицательная обратная связь

$$\frac{d[X_1]}{dt} = \frac{v_0}{1 + ([X_3]/K_m)^p} - k_1[X_1],$$

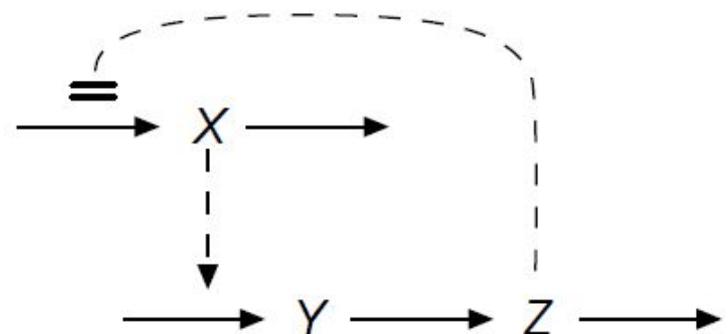
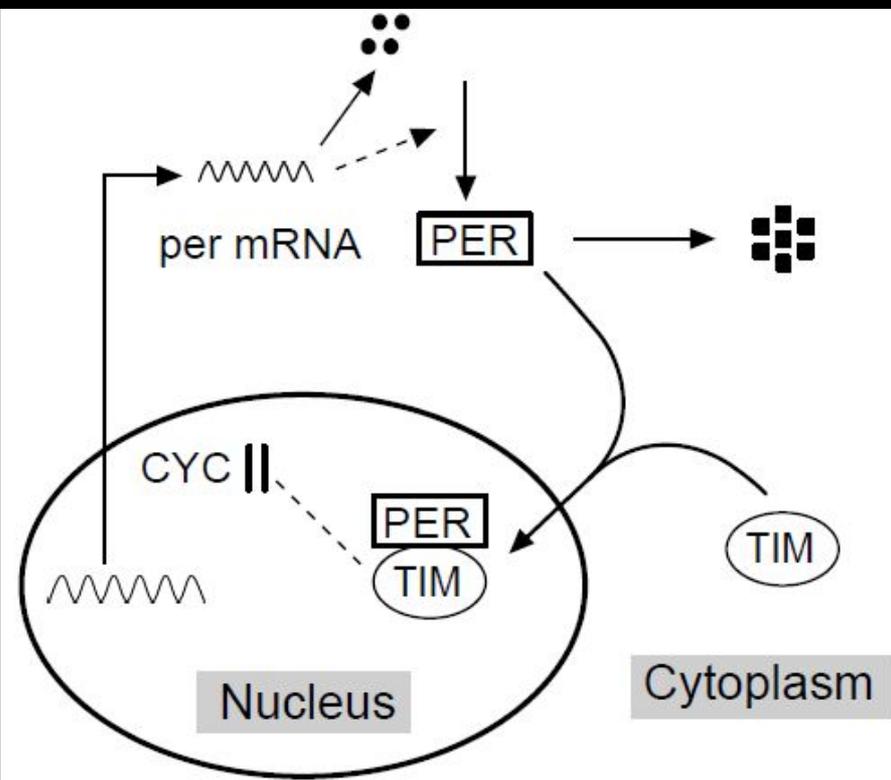
$$\frac{d[X_2]}{dt} = v_1[X_1] - k_2[X_2],$$

$$\frac{d[X_3]}{dt} = v_2[X_2] - k_3[X_3].$$

$$\frac{dx_1}{dt'} = \frac{1}{1 + x_3^p} - b_1x_1,$$

$$\frac{dx_2}{dt'} = b_2(x_1 - x_2),$$

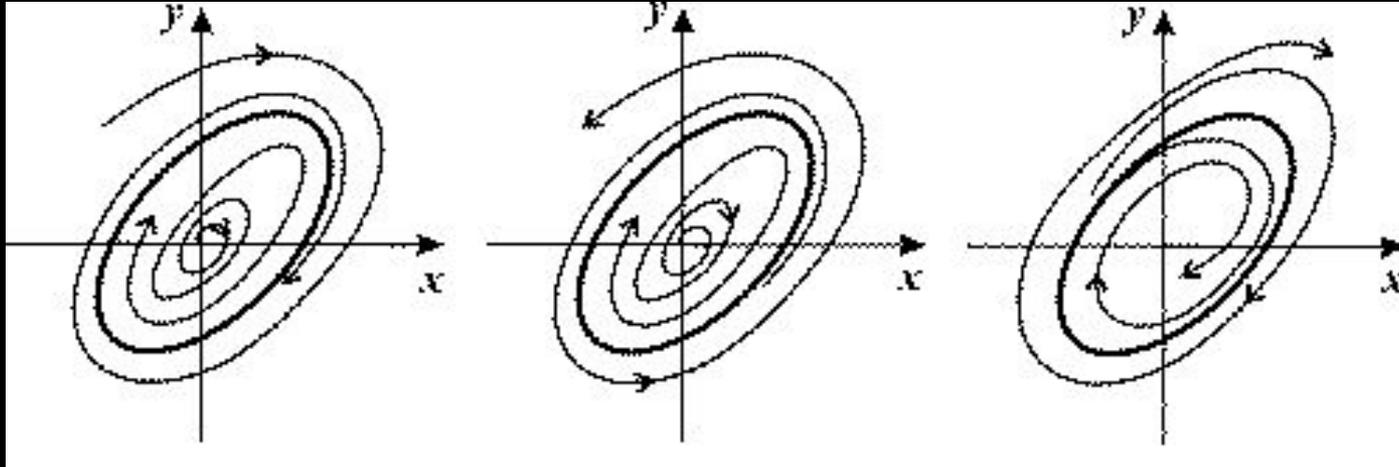
$$\frac{dx_3}{dt'} = b_3(x_2 - x_3),$$





Спасибо за внимание!

# Предельный цикл



**Теорема 1.** 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.

**Теорема 2.** 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, то в этой области обязательно имеется хотя бы один предельный цикл