

УДК 62.501.1

А. В. ПЕРЕПЕЛИЦЫН, Л. И. ПЕНТЕГОВА,
Ю. М. РОМАНОВСКИЙ

**АВТОКОЛЕБАТЕЛЬНАЯ СИСТЕМА С ТРЕУГОЛЬНЫМ
ПРЕДЕЛЬНЫМ ЦИКЛОМ КАК ЭЛЕМЕНТ
ВОЗБУДИМОЙ СРЕДЫ**

В работе исследованы уравнения кинетики биохимической реакции гликолиза в релаксационном режиме. Показано, что отдельный объем, в котором идет такая реакция, представляет собой чувствительный элемент активной среды, а связанные через диффузию объемы — активную среду в целом.

В последнее время в различных областях биофизики и смежных к ней дисциплинах интенсивно изучаются активные среды, в которых могут осуществляться разнообразные автоволновые процессы. К таким средам прежде всего относятся нервные сети [1, 2], а также распределенные автоколебательные химические процессы, протекающие в гомогенных условиях [3—5].

В настоящей работе построена математическая модель элемента активной среды, исходя из кинетических уравнений автоколебательной химической системы со специальными свойствами. А именно такой автоколебательной системой может быть реакция с участием всего двух кинетических переменных x и y . Эта реакция обладает на плоскости (x, y) треугольным предельным циклом.

Прежде всего напомним основные положения теории активных сред [6].

Среда состоит из множества элементов x .

Каждый элемент среды может находиться в одном из трех состояний: возбуждения (время τ), рефрактерности (время R), т. е. нечувствительности к внешним воздействиям и состояния чувствительности к внешним воздействиям (время T_r).

При отсутствии внешних воздействий все состояния спонтанно повторяются с периодом $T_0 = \tau + R + T_r$ (обычно $\tau \ll T_0$).

Если во время состояния чувствительности на x подается внешнее воздействие, то генерируется импульс обычной формы длительностью τ .

Импульс, выработанный возбужденным элементом x , распространяется по множеству покоящихся элементов со скоростью $u(x)$.

В данной работе будет показано на примере системы Хиггинса, описывающей кинетику реакций гликолиза [7], что при определенных значениях параметров система с треугольным предельным циклом

близка к элементу возбудимой среды. В цепочках таких систем, связанных через диффузию, будут существовать режимы, близкие к изучаемым в теории активных сред.

Прежде всего, проведем исследование автономной системы Хиггинса. Уравнения Хиггинса приведены в [7]. В безразмерных концентрациях реагентов гликолиза x и y они выглядят так:

$$\begin{aligned} \dot{x} &= 1 - xy \\ \dot{y} &= p \left(xy - \frac{q+1}{q+y} y \right). \end{aligned} \quad (1)$$

$p, q > 0$

Если $p \geq q+1$, то единственная в первом квадранте особая точка $(1, 1)$ неустойчива, и у системы (1) существует в первом квадранте единствен-

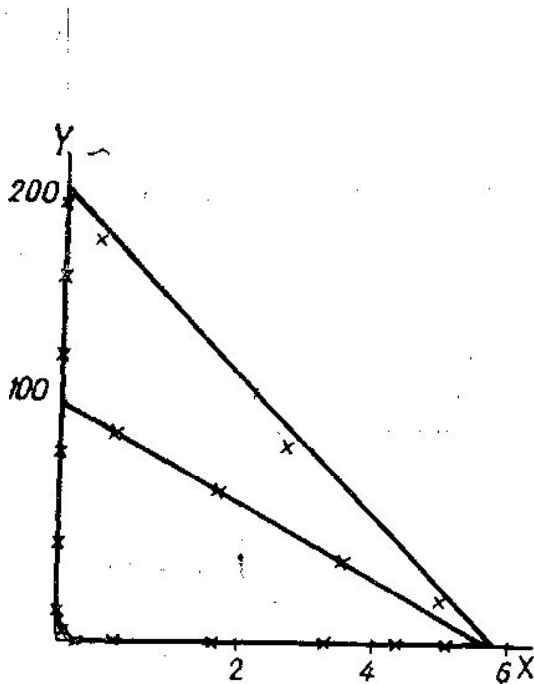


Рис. 1. Треугольный предельный цикл системы (1) с параметрами: $q = 0,5$, $p = 15$, $\rho = 35$

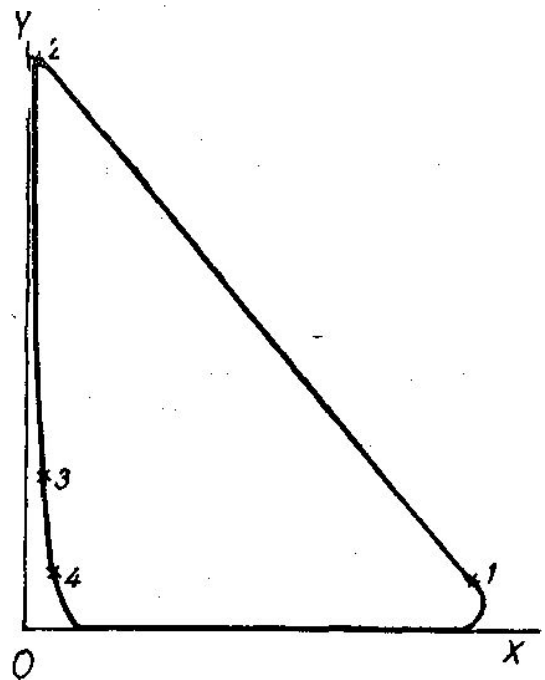


Рис. 2. Характерные точки предельного цикла системы (1) (см. формулы (8))

ный предельный цикл. При $p \geq q+1$ предельный цикл имеет форму, близкую к эллипсу [8].

В случае $p \gg q+1$ в системе (1) предельный цикл будет близок к треугольному (рис. 1 и 2).

Применим обычную процедуру построения асимптотических решений существенно нелинейных уравнений (1) [9]. Разобьем траекторию системы на отдельные участки, на каждом получим асимптотическое по параметру решение и сошьем их. Строгая реализация этой процедуры достаточно сложна и громоздка, поэтому ниже будет приведено только упрощенное, но достаточно полное решение.

Катет, прилегающий к оси x , находится в области $xy \ll 1$. Система (1) в ней имеет асимптотические решения

$$y = c_0 \exp \left[p \left(\frac{x^2}{2} - \frac{q+1}{q} x \right) \right], \quad (2)$$

причем

$$\dot{x} = 1. \quad (3)$$

Функция (2) симметрична относительно линии $x = \frac{q+1}{q}$, т. е. в окрестностях точек $x \sim 0$ и $x \sim 2 \frac{q+1}{q}$ функция (2) принимает одинаковые значения. При $x \sim 0$ решение (2) должно быть «сшито» с решением, описывающим вертикальный катет. Можно показать, что при этом $y \sim 1$. Следовательно, в окрестности точки $x \simeq 2 \frac{q+1}{q}$ решение (2) будет пересекать изоклины системы (1) и выходить в область $xy \gg 1$. Это позволяет оценить максимальное значение x :

$$x_{\max} = 2 \frac{q+1}{q}. \quad (4)$$

Учитывая (3), получаем оценку времени движения по этому катету

$$T_2 = 2 \frac{q+1}{q}.$$

В области $xy \gg 1$ из системы (1) выводится уравнение прямой — «гипотенузы» треугольного предельного цикла:

$$\frac{dy}{dx} = -\rho. \quad (5)$$

Время движения в этой области порядка $1/\rho$.

Максимальное значение y оцениваем, используя (6):

$$y_{\max} = \rho x_{\max}. \quad (6)$$

«Катет», прижатый к оси x , разлагая систему (1) в области $xy \sim 1$, чрезвычайно близок к изоклине системы (1):

$$y = \frac{1}{x}. \quad (7)$$

Используя приближение (7), получим скорость движения изображающей точки вдоль оси y в данной области:

$$V = \frac{dy}{dt} \approx \rho q.$$

Время движения по вертикальному катету определим следующим образом:

$$T_1 = \frac{y_{\max}}{v} = 2 \frac{q+1}{q^2}.$$

Итак, оценены координаты определяющих точек треугольного предельного цикла с точностью до величины порядка $1/\rho$ (см. рис. 2).

$$y_1 \sim 1, y_3 \simeq q, x_5 \sim \frac{q+1}{q}; x_4 \sim 0, \quad (8)$$

$$x_1 \sim 2 \frac{q+1}{q}, y_2 \sim \rho x, y_5 \sim 0, x_3 \sim x_2 \sim 0.$$

Период колебаний оценен следующим образом:

$$T_0 = T_1 + T_2 = 2 \left(\frac{q+1}{q} \right)^2.$$

Скважность импульсов, генерируемых системой, будет

$$Q_y = \frac{T_0}{T_1} = q + 1; \quad Q_x = \frac{T_0}{T_2} = \frac{q+1}{q}.$$

Сделаем несколько замечаний относительно величины p . Где именно в предыдущем расчете использовалось, то что она много больше

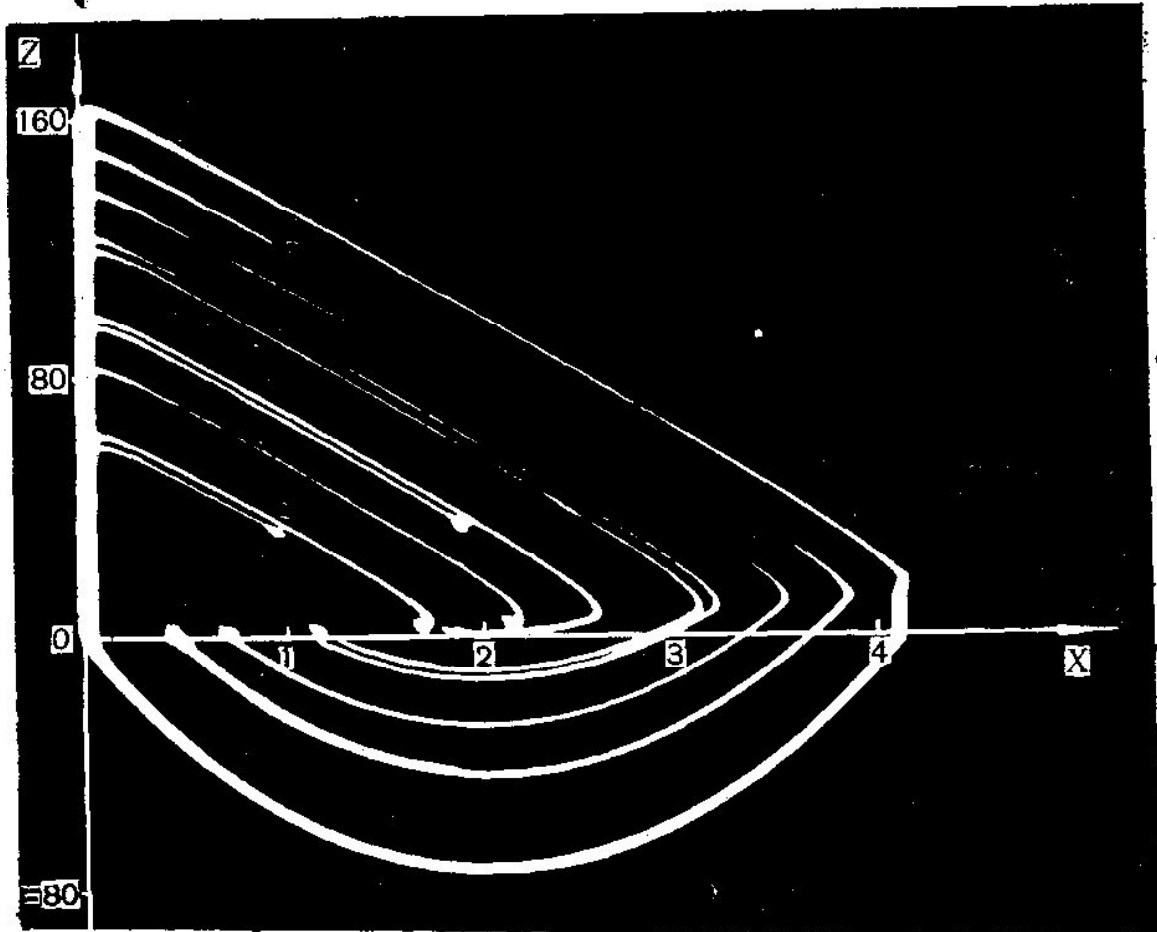


Рис. 3. Оциллограмма движений в системе (1) при различных начальных значениях переменных x и z

$(q+1)$? Оценим величину p , необходимую для получения релаксационных колебаний. Прежде всего, требуется, чтобы $y_{\max} = 2p \frac{q+1}{q}$ был много больше величины q . Откуда $p > \frac{q+1}{q}$. При таком p предельный цикл будет близок прямоугольному треугольнику¹.

¹ Строго говоря, расчет участка предельного цикла между точками 3 и 4 рис. 2 правилен лишь при небольших значениях q . Более точный способ сшивания решений укороченных уравнений на границах областей приводит к необходимости рассматривать сложную трансцендентную систему уравнений относительно констант c_1, c_2, c_3 и т. д. Однако, как показали расчеты, проведенные М. С. Поляковой, основные параметры предельного цикла получаются те же, что и при описанном способе сшивания. Это объясняется тем, что «истинный предельный цикл» проходит между координатными осями и изоклиной $y=1/x$, которая близко прижимается к оси OY почти на всем своем протяжении. Поэтому при больших величинах p , а

Система (1) была проинтегрирована на ЭВМ методом Рунге — Кутты с шагом $0,01 \div 0,001$. Параметры p и q выбирались так, чтобы получался релаксационный режим. Были исследованы малые и большие значения q ($q \approx 0,5$ и $q \approx 10$). С точностью 10—20% данные соответствуют теоретическому расчету. На рис. 1 сплошная линия изображает результат теоретического расчета. Крестиками показан результат интегрирования на ЭВМ.

Система (1) была также промоделирована на аналоговой машине (см. рис. 3). Учитывая, что траектория системы очень близко подходит к оси x , было проведено преобразование системы (1) к новой переменной z :

$$z = y + \ln y.$$

Величина z для малых y будет близка к $\ln y$, а для больших y к самой величине y . На осциллограмме (рис. 3) представлены движения при различных начальных значениях x и y , что позволяет судить о влиянии на систему (1) внешних воздействий, а тем самым и о поведении цепочек связанных генераторов.

Прежде чем исследовать два связанных генератора, рассмотрим воздействие короткого положительного импульса ($t_n \ll \frac{q+1}{q}$), проходящего в тот момент, когда система находится на участке $y \sim 0$, $x > \frac{q+1}{q}$. Воздействие будем считать только на второе уравнение системы (1):

$$\dot{x} = 1 - xy, \tag{9}$$

$$\dot{y} = p \left(xy - \frac{q+1}{q+y} y \right) + f(t).$$

Из уравнений, аппроксимирующих на этом участке систему (9),

$$\dot{x} = 1; \dot{y} = py \left(x - \frac{q+1}{q} \right) + f(t)$$

видно, что предельный цикл здесь квазинеустойчив, т. е. отклонение от предельного цикла с течением времени увеличивается. На рис. 3 это соответствует тому, что система переходит с нижней параболы предельного цикла на одну из верхних. Как видно из рис. 3, происходит сокращение времени пребывания в области $y \sim 0$. В области быстрых движений $xy \gg 1$ система движется по одной из параллельных прямых семейства, определяемого уравнением (4).

Движение по вертикальному катету не зависит от того, по какой именно прямой семейства параллельных прямых происходит выход на этот участок предельного цикла (см. уравнение (2)). Отклонение от предельного цикла на этом участке с течением времени убывает. Система выходит на предельный цикл. Если

$$\int_t^{t+t_n} f(t) dt > \frac{1}{x}. \tag{10}$$

следовательно, при больших амплитудах y_{\max} любые приближения эквивалентны. Решения, соответствующие нижнему катету цикла и его гипотенузе, получаются во всех случаях одинаковыми.

то система заведомо выйдет в область быстрых движений и будет генерировать импульс $y_{\max} = px(t)$ через время $x_1(t) + \frac{px}{q} + 2 \frac{q+1}{q}$ после предыдущего. Соотношение (10) дает в силу неустойчивости участка траектории в области $x > \frac{q+1}{q}$, $y \sim 0$ верхнюю оценку площади импульса f , необходимого для немедленной генерации импульса $y(t)$. В области $y \sim 0$, $x < \frac{q+1}{q}$ траектория квазиустойчива, кроме того, здесь величина $1/x$ естественно больше, чем в предыдущей области, поэтому и площадь импульса $f(t)$ должна быть значительно больше, чем на участке $x > \frac{q+1}{q}$. Это позволяет сопоставить вышеописанные свойства системы (1) с треугольным предельным циклом со свойствами элемента активной среды, назвать участок $x > \frac{q+1}{q}$, $y \sim 0$ зоной чувствительности и участок $x < \frac{q+1}{q}$, $y \sim 0$ зоной нечувствительности.

Влияние $f(t)$ на участках вертикального катета и гипотенузы пренебрежимо мало, так как здесь $y \sim p$. Воздействие на первое уравнение системы (1), как легко видеть, не даст подобного эффекта в силу устойчивости вертикального катета (см. уравнение (3)) и поэтому нами рассматриваться не будет.

Два объема, связанных через диффузию и описываемых в автономном случае системой (1), будут описываться системой

$$\begin{aligned} \dot{x}_1 &= 1 - x_1 y_1; \quad \dot{x}_2 = 1 - x_2 y_2; \\ \dot{y}_1 &= p_1 \left(x_1 y_1 - \frac{q_1 + 1}{q_1 + y_1} y_1 \right) + k (y_2 - y_1); \\ \dot{y}_2 &= p_2 \left(x_2 y_2 - \frac{q_2 + 1}{q_2 + y_2} y_2 \right) + k (y_1 - y_2). \end{aligned} \quad (11)$$

Пусть параметры уравнений (11) будут:

$$q_1 \gg 1; \quad q_2 < q_1.$$

При этом в автономном режиме ($k=0$) первый генератор (высокочастотный) будет выдавать короткие (порядка $1/q_1$) импульсы с периодом следования $T_1 \sim 2$.

Второй генератор (низкочастотный) будет выдавать более длительные импульсы с большим периодом следования. Исследуем режим ведущего высокочастотного генератора (объема). Взаимное положение импульсов, генерируемых системой (11), показано на рис. 4.

В этом режиме параметры импульсов, генерируемых низкочастотным генератором, будут

$$T_{н2} = \frac{2}{q_2 + 1}; \quad T_2 = \frac{2q_2}{q_2 + 1}.$$

Учтем, что короткие импульсы первого генератора должны приходить в зону чувствительности второго генератора, т. е. $T_2 > \frac{q_2 + 1}{q_2}$. Следовательно, период автономных колебаний второго генератора T_{02} должен находиться в пределах

$$T_{01} < T_{02} < 2T_{01}. \quad (12)$$

Критическое значение коэффициента связи k можно определить, исходя из того, что параметры импульса, генерируемого первым генератором, будут:

$$T_{н1} = \frac{2}{q_1}; \quad y_{1\max} = 2p_1.$$

Запишем значение координаты x_2 в момент прихода импульса, учитывая, что в области $y \sim 0$ $x \simeq 1$:

$$x_2 = T_2 = \frac{2q_2}{q_2 + 1}.$$

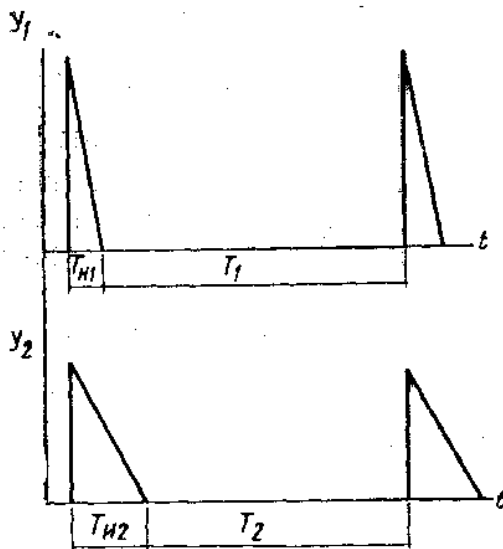


Рис. 4. Взаимное расположение импульсов, генерируемых двумя генераторами, связанными через диффузию. Режим ведущего высокочастотного генератора

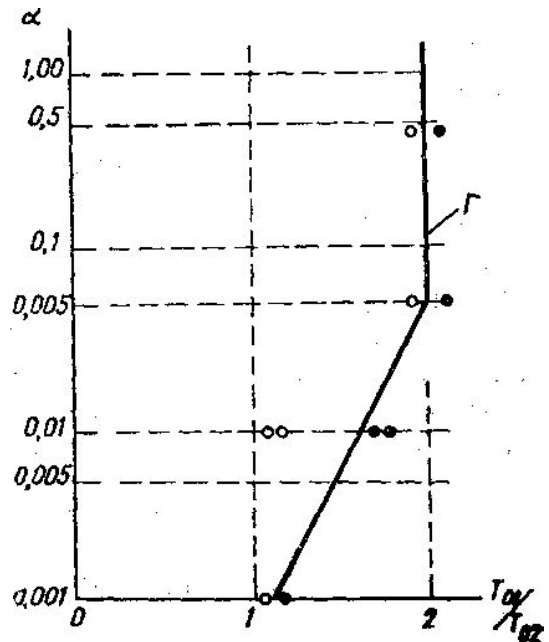


Рис. 5. Область существования режима ведущего высокочастотного генератора на плоскости переменных $(k, T_1/T_2)$

Отсюда получаем значение коэффициента связи k :

$$k > \frac{q_1}{p_1} \frac{q_2}{q_2 + 1}. \quad (13)$$

При таких условиях (см. (12) и (13)) в системе будет осуществляться режим ведущего высокочастотного генератора. На рис. 5 представлена область существования такого режима. Черными точками обозначены те значения параметров, при которых наблюдается режим биений. Границы области построены на основании формул (12) и (13).

Рассмотрим распределенную модель системы гликолиза, а именно одномерный реактор длины $2l[-l, +l]$, в каждой точке которого протекает реакция, описываемая моделью типа (I).

Вдоль оси ξ идет диффузия вещества y с коэффициентом диффузии D_y . Будем для простоты считать $D_x \equiv 0$.

Разберем сначала случай постоянных параметров p и q , не зависящих от ξ . Пусть в точке $\xi = 0$ процесс находится в фазе, когда $x(t)$ приближается к x_{\max} , а во всех других точках реактора фаза автоколебаний такова, что $x_i(t)$ приближается к границе зоны чувствительности.

Когда в точке $\xi=0$ начинает резко нарастать импульс $y(0, t) \left(\frac{\partial y}{\partial t} \approx p \right)$, то от точки начала координат в обе стороны пойдет волна возбуждения со скоростью

$$v \approx \sqrt{D_y \cdot p}. \quad (14)$$

Эта волна будет распространяться до тех пор, пока не достигнет координат $\xi = \pm r$. Расстояние r определяется из равенства¹:

$$r = v \frac{T_2}{2} = v \frac{q+1}{q} \approx v.$$

В точках $\xi = \pm r$ распространяющийся импульс встретится с импульсом спонтанно и синхронно генерируемым во всех точках пространства

$$\xi \in [-l, +l], \text{ где } |\xi| > r.$$

Описанная картина является лишь качественной. В ней не учтено обратное влияние точек, где в данный момент происходит генерация импульса, на точки, где уже волна прошла ($\xi_2 < \xi_1$). Импульс в точке ξ_1 не может вызвать генерацию в «соседней» точке $\xi_2 < \xi_1$, так как в ней процесс находится в стадии рефрактерности. Однако в результате диффузии вещества y из ξ_1 в ξ_2 процесс уменьшения $y(t, \xi_2)$ будет замедленным. Это вызовет уменьшение разности фаз в точках ξ_1 и ξ_2 . Поэтому следует ожидать, что если в $\xi=0$ произошла флуктуация фазы, то от $\xi=0$ распространится несколько волн на расстояние порядка r , после чего все пространство будет колебаться синхронно. Опыты Жаботинского, а также машинный эксперимент, поставленный Поляковой и Васильевым, вполне подтверждают это обстоятельство [10].

Таким образом, в гомогенной однородной системе, точечной математической моделью которой являются уравнения (1), устойчивых ведущих центров возникнуть не может.

Легко построить модель неоднородной системы с устойчивым ведущим центром. Для этого следует считать, что в точке $\xi=0$ параметры p_0 и q_0 таковы, что частота автоколебаний в ней выше, а период T_0 ниже, чем во всех других точках пространства $\xi \in [-l, +l]$, где период $T_{0\xi} > T_0$.

Таким образом, в активной среде, точечной моделью которой является возбудимый элемент — автоколебательная система с треугольным предельным циклом, — могут распространяться волны со скоростью, определяемой величинами D_y , p . Параметры же кинетических моделей могут быть определены из физических характеристик среды. В этом отношении кинетические модели предпочтительнее формализованных моделей возбудимых сред.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вйнер Н., Розенблат А. «Кибернетический сборник», вып. 3. М., 1968.
2. Цетлин М. Л. Исследование по теории автоматов и моделированию биологических систем. М., 1969.
3. Берестовский Г. Н. Биофизика клетки. М., 1965, стр. 186.
4. Маркин В. С. «Биофизика», 15, 120—129 и 681—689, 1970.

¹ Для реакции гликолиза с безразмерными параметрами $p=400$ и $q=10$, размерным периодом 100 с и коэффициентом межмолекулярной диффузии $D_y \approx 10^{-5}$ см²/с, $v=10^{-2}$ см/с и $r=0,5$ см. Такие величины r вполне можно оценить экспериментально в опытах in-vitro.

5. Пригожин И., Николис Ж. «Успехи физических наук», 109, 517, 1973.
6. Кринский В. Н. В сб.: «Колебательные процессы в химических и биологических системах». Пущино-на-Оке, 1971.
7. Романовский Ю. М., Степанова Н. В., Чернавский Д. С. Что такое математическая биофизика. М., 1971.
8. Перепелицин А. В., Романовский Ю. М. «Вестн. Моск. ун-та», «физ., астрон.», 15, 611, 1974.
9. Боголюбов Н. Н., Митропольский Ю. А. Асимптотические методы в теории нелинейных колебаний. М., 1958.
10. Жаботинский А. М., Заикин А. П. В сб. «Колебательные процессы в химических и биологических системах». Пущино-на-Оке, 1971.

Поступила в редакцию
2.7 1973 г.

Кафедра
общей физики
для мехмата