ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК: 519.21

MSC 2010: 37H20, 60H10

Анализ стохастической возбудимости в простой кинетической модели гликолиза

И. А. Башкирцева

В работе рассматривается модель Селькова, описывающая гликолитические колебания субстрата и продукта. Выделена параметрическая зона равновесных режимов, где в зависимости от начальных данных наблюдаются два типа переходных процессов. Показано, что в этой зоне система является высокочувствительной даже к малым случайным возмущениям. В работе демонстрируется и изучается явление стохастической генерации большеамплитудных осцилляций в зоне равновесных режимов. В ходе исследования вероятностных распределений случайных траекторий показано, что это явление связано с некоторой стохастической P -бифуркацией. Соответствующая деформация частотных характеристик подтверждена исследованием спектральной плотности. Показано, что в режиме стохастического возбуждения устойчивого равновесия доминирующая частота генерируемых шумом большеамплитудных колебаний практически совпадает с частотой детерминированных релаксационных колебаний, наблюдаемых после бифуркации Андронова – Хопфа.

Ключевые слова: гликолиз, модель Селькова, стохастическая возбудимость, генерация большеамплитудных колебаний, бифуркации, спектральная плотность

Получено 10 ноября 2016 года

После доработки 21 декабря 2016 года

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 16-11-10098).

Башкирцева Ирина Адольфовна

irina.bashkirtseva@urfu.ru

Уральский федеральный университет

620000, Россия, г. Екатеринбург, пр. Ленина, д. 51

1. Введение

Математическое моделирование и анализ колебательных режимов в биологических системах привлекает внимание исследователей еще со времен ранних работ Лотки и Вольтерры по динамике популяций. На клеточном уровне осцилляции также играют важную роль. Исследование механизмов возникновения колебаний в реакции гликолиза было начато Хиггинсом [14] и продолжено в работах многих других авторов [3–5, 10–12, 17]. Математический анализ соответствующих динамических моделей, в силу их нелинейности, опирается на современную теорию бифуркаций [13, 18].

Одной из первых моделей, описывающих колебания субстратов и продуктов гликолиза, стала минимальная модель Селькова [17]. В книге [18] она использовалась как классический пример, в котором переход от равновесного к колебательному режиму объясняется бифуркацией Андронова–Хопфа потери устойчивости равновесия и рождения устойчивого предельного цикла. Для доказательства существования такого цикла использовалась теорема Пуанкаре–Бендиксона.

Как известно, случайные возмущения, неизбежно сопровождающие любую химическую реакцию, существенно влияют на динамику ее компонентов. Стохастические модели гликолитических осцилляций рассматривались в работах [6, 8, 9, 16, 19]. В нелинейных системах даже малые случайные возмущения могут радикально изменить режим функционирования [1]. Особый интерес вызывает явление стохастической возбудимости [15], при котором весьма слабый фоновый шум может перевести систему из равновесного режима в колебательный с большеамплитудными всплесками (спайками). Классическими примерами таких возбудимых систем являются модели нейронной активности. Однако такой тип поведения может наблюдаться и в достаточно простых моделях гликолитических реакций. Целью данной работы является исследование явления стохастической возбудимости в реакции гликолиза на примере модели Селькова [17, 18].

Во второй части работы дается краткое параметрическое описание режимов динамики исходной детерминированной модели. Здесь обсуждаются особенности фазовых портретов и выделяется зона, где в зависимости от отклонения начальных данных от устойчивого равновесия наблюдается два типа переходных процессов.

Третья часть посвящена анализу динамики модели в указанной зоне возбудимости при воздействии случайных возмущений. Здесь демонстрируется и изучается параметрически явление стохастической генерации большеамплитудных осцилляций в зоне, где исходная детерминированная система имеет единственным аттрактором устойчивое равновесие. Для наглядного описания этого явления проводится анализ вероятностного распределения состояний системы в сечении Пуанкаре. Качественное изменение формы плотности вероятностного распределения этих состояний трактуется как некоторая стохастическая P -бифуркация [7]. Проведенный вероятностный анализ изменений в распределении амплитуд дополняется исследованием деформаций частотных характеристик этой гликолитической модели с помощью спектральной плотности.

2. Анализ детерминированной модели

Рассмотрим модель Селькова [17, 18], описывающую фосфофруктокиназную фазу гликолитической реакции с колебаниями субстратов и продуктов:

$$\begin{aligned}\dot{x} &= -x + ay + x^2y, \\ \dot{y} &= b - ay - x^2y.\end{aligned}\tag{2.1}$$

Здесь переменные x и y — концентрации, соответственно, продукта (АДФ) и субстрата (АТФ), a и b — положительные кинетические параметры.

Система (2.1) имеет одну точку покоя с координатами $\bar{x} = b$, $\bar{y} = \frac{b}{a+b^2}$. Матрица Якоби J для равновесия $(\bar{x}, \bar{y})$ имеет след

$$\text{tr } J = -\frac{b^4 + (2a-1)b^2 + a + a^2}{a + b^2}$$

и определитель

$$\det J = a + b^2.$$

В плоскости параметров (a, b) линия, разделяющая области устойчивости (А) и неустойчивости (В) равновесия $(\bar{x}, \bar{y})$ (см. рис. 1), отвечает условию $\text{tr } J = 0$ и задается формулой

$$b^2 = \frac{1 - 2a \pm \sqrt{1 - 8a}}{2}.$$

В области, где равновесие неустойчиво, в системе наблюдается устойчивый предельный цикл. На границе между областями А и В происходит бифуркация Андронова–Хопфа.

Рис. 1. Параметрический портрет детерминированной системы (2.1).

В зоне $a > 0.125$ при любых значениях параметра b , задающего скорость притока субстрата, в системе наблюдается устойчивое равновесие, отвечающее установившимся значениям концентраций реагентов. Автоколебательный режим возможен только в зоне $a < 0.125$.

При этом для малых значений притока b ($b < b_1(a) = \sqrt{\frac{1 - 2a - \sqrt{1 - 8a}}{2}}$) автоколебаний нет — концентрации стремятся к равновесию $(\bar{x}, \bar{y})$.

Возникновение автоколебаний возможно только с увеличением притока, когда b становится больше, чем $b_1(a)$. Автоколебательный режим наблюдается в диапазоне $b_1(a) < b < b_2(a) = \sqrt{\frac{1 - 2a + \sqrt{1 - 8a}}{2}}$. При дальнейшем увеличении притока, когда b становится больше, чем $b_2(a)$, система вновь возвращается в равновесный режим. При уменьшении параметра a диапазон $(b_1(a), b_2(a))$ параметра b , отвечающий режиму автоколебаний, расширяется.

Рис. 2. Фазовые портреты детерминированной системы Селькова для $a = 0.01$ и различных значений b : (a) $b = 0.1$, (b) $b = 0.104$, (c) $b = 0.7$, (d) $b = 1$.

Здесь и далее мы зафиксируем параметр $a = 0.01$ и будем изучать динамику системы в зависимости от параметра b . Для $a = 0.01$ имеем $b_1 = 0.10206$, $b_2 = 0.9846$. На рисунке 2 изображены фазовые портреты системы (2.1) для разных значений бифуркационного параметра b . Здесь красным цветом^a показаны устойчивые предельные циклы, черным кружком — устойчивые равновесия, пустым кружком — неустойчивые равновесия.

Отметим особенность фазового портрета вблизи точки бифуркации b_1 . При $b = 0.1 < b_1$ система имеет устойчивое равновесие $\bar{x} = 0.1$, $\bar{y} = 0.9900$. Однако характер стремления траектории к этому равновесию существенно зависит от начального значения. Если начальная точка достаточно близка к равновесию, то решение быстро сходится к $(\bar{x}, \bar{y})$. Если отклонение начального значения от равновесия превышает некоторый порог, траектория сначала уходит от равновесия, совершает достаточно удаленный переход и только потом сходится к $(\bar{x}, \bar{y})$ (см. рис. 2a). Отметим, что форма этого переходного процесса близка к форме предельного цикла, наблюдаемого в системе по другую сторону от точки бифуркации b_1 (см. замкнутую кривую, показанную красным цветом на рисунке 2b для $b = 0.104 > b_1$). Эта особенность детерминированного фазового портрета характерна для возбудимых систем [15] и играет важную роль в объяснении механизма стохастической генерации больших амплитудных осцилляций в зоне устойчивых равновесий.

^aДля читателя печатной версии: здесь и далее полноцветные версии рисунков см. в эл. версии статьи — <http://nd.ics.org.ru/nd1701002/>

3. Анализ стохастической возбудимости

Для исследования влияния шума на устойчивое равновесие модели Селькова рассмотрим следующую стохастическую систему:

$$\begin{aligned}\dot{x} &= -x + ay + x^2y, \\ \dot{y} &= b - ay - x^2y + \varepsilon\xi(t).\end{aligned}\tag{3.1}$$

Эта система получена из (2.1) заменой постоянного притока b на переменный стохастический $b + \varepsilon\xi(t)$, где $\xi(t)$ — стандартный некоррелированный гауссов белый шум с параметрами $E\xi(t) = 0$, $E(\xi(t)\xi(\tau)) = \delta(t - \tau)$, а величина ε задает интенсивность этого шума.

Рассмотрим, как стохастическая вариация притока b влияет на динамику системы (3.1) при $a = 0.01$ вблизи точки бифуркации b_1 для $b < b_1$, где исходная детерминированная система имеет равновесный режим. Результаты численного моделирования стохастических траекторий системы (3.1) представлены на рисунке 3. Фазовые траектории и временные ряды изображены на рисунке 3а для $b = 0.1$ и $\varepsilon = 0.005$ (синий цвет), $\varepsilon = 0.015$ (зеленый цвет), и на рисунке 3б — для $b = 0.08$ и $\varepsilon = 0.03$ (синий цвет), $\varepsilon = 0.1$ (зеленый цвет).

Под действием случайных возмущений траектории, выходящие из устойчивого равновесия, формируют некоторое вероятностное распределение. При малых шумах пучок случайных траекторий локализуется вблизи равновесия, в системе наблюдаются малоамплитудные стохастические осцилляции. Увеличение шума ведет к увеличению амплитуды осцилляций. При этом локализация вблизи равновесия сохраняется, пока траектории не выходят из суб-

Рис. 3. Стохастические траектории системы (3.1) для $a = 0.01$ и (а) $b = 0.1$, $\varepsilon = 0.005$ (синий), $\varepsilon = 0.015$ (зеленый), (б) $b = 0.08$, $\varepsilon = 0.03$ (синий), $\varepsilon = 0.1$ (зеленый).

критической зоны фазового пространства. На рисунке 3 малоамплитудные стохастические траектории, локализованные в субкритической зоне, изображены синим цветом.

Как только под действием случайных возмущений решение системы (3.1) попадет в суперкритическую зону, его дальнейшая траектория, перед тем как снова оказаться вблизи $(\bar{x}, \bar{y})$, демонстрирует большеамплитудную, весьма удаленную от равновесия петлю. Такие повторяющиеся выходы из субкритической зоны, сопровождающиеся резкими большеамплитудными всплесками (спайками), порождают новый стохастический режим, не имеющий аналогов в детерминированной модели. Особенностью этого режима является перемежаемость малоамплитудных и спайковых стохастических осцилляций. На рисунке 3 стохастические траектории, изображенные зеленым цветом, демонстрируют такую перемежаемость.

Отметим, что для значения $b = 0.08$ (см. рис. 3b), более удаленного от точки бифуркации $b_1 = 0.10206$, чем $b = 0.1$, генерация стохастических спайков происходит при больших значениях шума.

Детали перехода системы (3.1) из режима малоамплитудных стохастических колебаний в режим стохастического спайкинга показаны на рисунке 4. Здесь серым цветом показаны y -координаты точек пересечения стохастических траекторий с сечением Пуанкаре, задаваемым прямой $x = \bar{x}$, а синим цветом — координата $\bar{y}$ устойчивого равновесия. Как видим, при малых шумах, в субкритической зоне, случайные состояния формируют узкий клин вокруг $\bar{y}$, равномерно расширяющийся с ростом ε .

При переходе в суперкритический режим, наряду с верхним клином, появляется нижний клин, отражающий большеамплитудные выбросы. С ростом интенсивности шума таких

Рис. 4. Ординаты точек пересечения стохастических траекторий с сечением Пуанкаре $x = \bar{x}$ для (a) $a = 0.01$, $b = 0.1$, (b) $a = 0.01$, $b = 0.08$, (c) $a = 0.1$, $b = 0.4$.

выбросов становится больше и их дисперсия увеличивается. Из этих графиков можно сделать оценку критического значения интенсивности шума ε^* , отвечающего началу генерации спайков. Для $b = 0.1$ получаем значение $\varepsilon^* \approx 0.008$, а для $b = 0.08$ — значение $\varepsilon^* \approx 0.04$.

Такой переход к новому стохастическому режиму сопровождается качественным изменением формы соответствующей плотности вероятностного распределения. На рисунке 5 показаны графики плотности $p(y, \varepsilon)$ распределения y -координат случайных состояний стохастической системы (3.1) при $b = 0.1$ для двух значений интенсивности шума $\varepsilon = 0.03$ и $\varepsilon = 0.005$.

При малом субкритическом шуме ($\varepsilon = 0.005$) график плотности унимодален и имеет узкий дельтообразный пик над координатой $\bar{y} = 5$ устойчивого равновесия. С увеличением шума ширина этого пика увеличивается. Наряду с этим количественным изменением графика $p(y, \varepsilon)$, происходит и качественное его изменение. Когда интенсивность шума превосходит критическое значение, у плотности появляется второй пик в зоне $y \approx 0.04$ — график становится бимодальным. Подобную трансформацию графика из унимодального в бимодальный обычно характеризуют как стохастическую P -бифуркацию [7]. Таким образом, описанное выше явление стохастической генерации спайковых осцилляций в зоне устойчивых равновесий можно интерпретировать как особый вид P -бифуркации в модели гликолитической реакции.

Появление у плотности распределения $p(y, \varepsilon)$ дополнительного пика около $y = 0.04$ связано с высокой концентрацией большеамплитудных случайных траекторий на нижнем участке пучка. Такая концентрация связана с еще одной особенностью фазового портрета исходной детерминированной системы. На этом портрете можно выделить особую фазовую траекторию (см. рис. 6, красный цвет), к которой притягиваются другие фазовые траектории, в том числе и те, которые начинаются в суперкритической зоне равновесия. Назовем эту особую траекторию A -траекторией. Именно благодаря ее особенностям случайные траектории стохастической системы (3.1), попавшие в суперкритическую зону, притягиваются к этой A -траектории и продолжают движение вдоль нее с малыми отклонениями, пока вновь не вернуться в окрестность устойчивого равновесия (см. рис. 6b).

Рис. 5. Гистограмма распределения ординат точек траекторий стохастической системы с $a = 0.01$, $b = 0.1$ для интенсивности шума $\varepsilon = 0.03$ (красный), $\varepsilon = 0.005$ (синий).

Рис. 6. Фазовые портреты системы (2.1) с $a = 0.01$, $b = 0.1$ (а) и системы (3.1) с $a = 0.01$, $b = 0.1$ (б) при $\varepsilon = 0.03$. Красным цветом показана притягивающая А-траектория.

Отметим, что феномен генерации спайков на фоне малоамплитудных колебаний наблюдается в системе (3.1) только при достаточно малых значениях параметра a . На рисунке 4с показаны y -координаты точек пересечения стохастических траекторий с прямой $x = \bar{x}$ для $a = 0.1$, $b = 0.4 < b_1(0.1) = 0.42$. Как видим, увеличение интенсивности шума приводит лишь к увеличению дисперсии случайных состояний вокруг устойчивого равновесия, никаких спайков здесь нет.

Наряду с описанными изменениями амплитудных характеристик стохастических осцилляций изучим также и деформацию частотных характеристик. Чтобы сравнить частоты малых и большеамплитудных колебаний в системе (3.1), рассмотрим графики нормализованной спектральной плотности $s(\omega)$ (см. рис. 7), где ω — частота в герцах. Синим цветом изображен график спектральной плотности для $\varepsilon = 0.005$, соответствующего малоамплитудным колебаниям около устойчивого равновесия. Здесь функция $s(\omega)$ имеет один пик на частоте $\omega \approx 0.022$, соответствующей частоте затухающих осцилляций, задаваемых мнимой частью собственных значений матрицы Якоби устойчивого равновесия.

Рис. 7. Спектральная плотность решений системы (3.1) при $a = 0.01$, $b = 0.1$ для $\varepsilon = 0.005$ (синий цвет), $\varepsilon = 0.05$ (красный цвет).

При увеличении шума происходит качественное изменение формы графика спектральной плотности — у него появляется новый доминирующий пик на меньшей частоте. При суперкритических значениях шума стохастические траектории формируют большеамплитудный пучок, локализованный в области фазового пространства, где после бифуркации Андронова–Хопфа у детерминированной системы (2.1) появляется предельный цикл, отвечающий релаксационным колебаниям. Такой детерминированный цикл для $b = 0.104$ показан на рисунке 2b. Частота этого цикла $\omega = 0.0092$; именно на этой частоте имеет доминирующий максимум график функции $s(\omega)$ при $\varepsilon = 0.05$ (см. рис. 7, красный цвет). Как видим, шум не только резко увеличивает амплитуду колебаний, но и более чем в два раза уменьшает их частоту.

Заключение

Важным этапом в развитии биофизики клетки явилось установление связи между экспериментально наблюдаемыми колебательными процессами и предельными циклами соответствующих математических моделей. Теоретический анализ перехода от равновесного режима к колебательному стал проводиться на основе математической теории бифуркаций рождения цикла. Однако причиной большеамплитудных осцилляций может быть не только принадлежность параметров зоне колебательных аттракторов, но и воздействие неизбежно присутствующих случайных возмущений. Данная работа посвящена анализу стохастической возбудимости в гликолизе. На примере простой кинетической модели Селькова показано, что в некоторой суперкритической зоне даже малые случайные возмущения генерируют большеамплитудные всплески концентраций субстрата и продукта, в то время как детерминированная модель предсказывает устойчивый равновесный режим. В работе исследован механизм такой возбудимости, связанный с особенностью фазового портрета исходной детерминированной модели. Было показано, что в этой модели характер переходного процесса к устойчивому равновесию существенно зависит от величины начального отклонения. Для малых отклонений, соответствующих субкритическому режиму, траектории стремятся к равновесию, совершая колебания с монотонно затухающей амплитудой. Если отклонение попадает в суперкритическую зону, то решение, прежде чем приблизиться к равновесию, совершает большеамплитудный выброс. В этих обстоятельствах, под воздействием случайных возмущений, в системе может генерироваться стохастический режим с перемежаемостью малоамплитудных колебаний вблизи устойчивого равновесия и большеамплитудных спайковых выбросов. В работе проведено исследование этого режима с помощью вероятностных распределений случайных траекторий и показано, что переход к нему сопровождается некоторой стохастической P -бифуркацией. С помощью спектральной плотности продемонстрирована соответствующая деформация частотных характеристик. В работе показано, что доминирующая частота генерируемых шумом большеамплитудных колебаний в зоне устойчивого детерминированного равновесия практически совпадает с частотой детерминированных релаксационных колебаний, наблюдаемых в системе уже после бифуркации Андронова–Хопфа.

References

- [1] Anishchenko V., Astakhov V., Neiman A., Vadivasova T., Schimansky-Geier L. *Nonlinear dynamics of chaotic and stochastic systems: Tutorial and modern developments*, Berlin: Springer, 2007.

- [2] Gurel D., Gurel O. *Oscillations in chemical reactions*, Topics in Current Chemistry, vol. 118, Berlin: Springer, 1983.
- [3] Ivanitskiy G. R., Krinskiy V. I., Selkov E. E. *Mathematical biophysics of cell*, Moscow: Nauka, 1978 (Russian).
- [4] Kaimachnikov N. P., Sel'kov Ye. Ye. Hysteresis and multiplicity of dynamic states in an open two-substrate enzymatic reaction with substrate repression, *Biophysics (New York)*, 1975, vol. 20, no. 4, pp. 713–718; see also: *Biofizika*, 1975, vol. 20, no. 4, pp. 703–708.
- [5] Romanovskii Yu. M., Stepanova N. V., Chernavskii D. S. *Mathematical modeling in biophysics*, Moscow: Nauka, 1975 (Russian).
- [6] Ryashko L. B., Smirnov A. V. Deterministic and stochastic stability analysis for glycolytic oscillator, *Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Prikl. Nelin. Dinam.*, 2005, vol. 13, nos. 5–6, pp. 99–112 (Russian).
- [7] Arnold L. *Random dynamical systems*, Berlin: Springer, 1998.
- [8] Boiteux A., Goldbeter A., Hess B. Control of oscillating glycolysis of yeast by stochastic, periodic, and steady source of substrate: A model and experimental study, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1975, vol. 72, no. 10, pp. 3829–3833.
- [9] García-Olivares A., Villarroel M., Marijuán P. C. Enzymes as molecular automata: A stochastic model of self-oscillatory glycolytic cycles in cellular metabolism, *Biosystems*, 2000, vol. 56, nos. 2–3, pp. 121–129.
- [10] Goldbeter A. Mechanism for oscillatory synthesis of cyclic AMP in *Dictyostelium discoideum*, *Nature*, 1975, vol. 253, no. 5492, pp. 540–542.
- [11] Goldbeter A., Lefever R. Dissipative structures for an allosteric model: Application to glycolytic oscillations, *Biophys. J.*, 1972, vol. 12, no. 10, pp. 1302–1315.
- [12] Goldbeter A. *Biochemical oscillations and cellular rhythms. The molecular bases of periodic and chaotic behaviour*, Cambridge: Cambridge University Press, 1996.
- [13] Guckenheimer J., Holmes Ph. *Nonlinear oscillations, dynamical systems, and bifurcations of vector fields*, New York: Springer, 1983.
- [14] Higgins J. A chemical mechanism for oscillation of glycolytic intermediates in yeast cells, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1964, vol. 51, pp. 989–994.
- [15] Lindner B., García-Ojalvo J., Neiman A., Schimansky-Geier L. Effects of noise in excitable systems, *Phys. Rep.*, 2004, vol. 392, no. 6, pp. 321–424.
- [16] Schuster P. *Stochasticity in processes: Fundamentals and applications to chemistry and biology*, Berlin: Springer, 2016.
- [17] Sel'kov E. E. Self-oscillations in glycolysis: 1. A simple kinetic model, *Eur. J. Biochem.*, 1968, vol. 4, no. 1, pp. 79–86.
- [18] Strogatz S. *Nonlinear dynamics and chaos: With applications to physics, biology, chemistry, and engineering*, 2nd ed., Boulder, Colo.: Westview, 2014.
- [19] Xu W., Kong J. S., Chen P. Single-molecule kinetic theory of heterogeneous and enzyme catalysis, *J. Phys. Chem. C*, 2009, vol. 113, no. 6, pp. 2393–2404.

Analysis of stochastic excitability in a simple kinetic model of glycolysis

Irina A. Bashkirtseva

Ural Federal University

pr. Lenina 51, Ekaterinburg, 620000, Russia

irina.bashkirtseva@urfu.ru

In this paper, the Selkov model describing glycolytic oscillations of substrate and product is considered. We have obtained a parametric zone of equilibria where, depending on the initial data, two types of transients are observed. It is shown that in this zone the system is highly sensitive

even to small random perturbations. We demonstrate and study the phenomenon of stochastic generation of large-amplitude oscillations in the equilibrium zone. In the study of probability distributions of random trajectories of the forced system, it is shown that this phenomenon is associated with a stochastic P -bifurcation. The deformations of the frequency characteristics are confirmed by spectral analysis. It is shown that in the regime of the stochastic excitation of stable equilibrium, the dominant frequency of the noise-induced spikes practically coincides with the frequency of the deterministic relaxation oscillations observed just after the Andronov – Hopf bifurcation.

MSC 2010: 37H20, 60H10

Keywords: glycolysis, Selkov model, stochastic excitability, generation of large-amplitude oscillations, bifurcations, spectral density

Received November 10, 2016, accepted December 21, 2016

Citation: *Rus. J. Nonlin. Dyn.*, 2017, vol. 13, no. 1, pp. 13–23 (Russian)