Краткие сообщения по физике № 5 1975

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТА СБЛИЖЕНИЯ НУЛЬ-ИЗОКЛИН

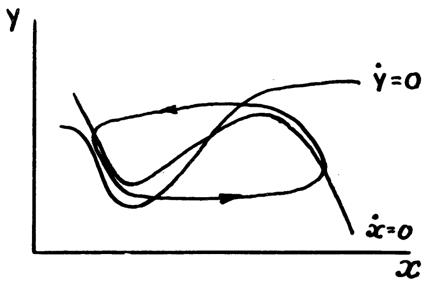
А. А. Полежаев

УДК 577.3.001.57:517.92

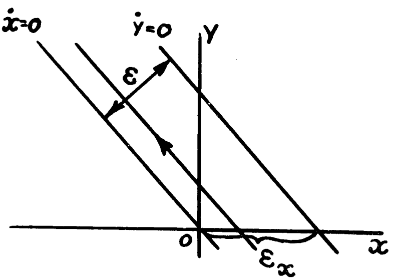
При моделировании биологических процессов с помощью систем второго порядка могут возникать случаи сближения нуль-изоклин на некотором участке на фазовом портрете системы. В работе исследуется возможность замедления скорости движения изображающей точки при прохождении такого участка. Показано, что замедление пропорционально параметру α, характеризующему близость изоклин.

При построении моделей различных биологических процессов, в тех случаях, когда эти модели сводятся к системе дифференциальных уравнений второго порядка, эффективным методом их исследования является построение фазового портрета системы /I/. Такой подход был применен Кринским при исследовании модели нервного импульса /2,3/. Им было показано, что в некоторых случаях при построении модели нервного импульса на основании экспериментальных данных по фиксации потенциала мембраны нервной клетки, нуль-изоклины на некотором участке проходят очень близко и в пределе сливаются /4/. Можно ожидать, что в этом случае, если траектория изображающей точки проходит между нуль-изоклинами, скорость точки уменьшается.

Сближение нуль-изоклин представляет интерес и для другой модели - для модели жизненного цикла клетки. Известно, что клетка может находиться как в состоянии пролиферации, т.е. делиться, так и в покое, который обозначают фазой G°. На языке фазового портрета одним из возможных описаний этой ситуации является следующее. Пусть при некотором соотношении параметров нуль-изоклины и устойчивый предельный цикл, соответствующий пролиферации, расположены так, как показано на рис.I, т.е. некоторый участок предельного цикла проходит между близко расположенными изоклинами. Тогда скорость изображающей точки при прохождении этого участка должна сильно уменьшаться. Если движение точки рассматривается в течение достаточно малых промежутков времени, то такой участок подобен устойчивой особой точке. Его можно интерпретировать как фазу G°. Существенно, что время прохождения изображающей точкой такого участка очень чувствительно к изменению параметров; в этом смысле систему можно назвать негрубой.



Р и с.1. Пример фазового портрета жизненного цикла клетки, на котором фазе G° соответствует участок, расположенный между сближениями нуль-изоклинами



Р и с.2. Фазовый портрет линейной системы (I)

В связи с выше сказанным интересно исследовать возможность уменьшения скорости движения изображающей точки вследствие сближения нуль-изоклин. Прежде всего, рассмотрим случай, когда фазовая траектория проходит между близко расположенными нуль-изоклинами (рис. 2).

Рассмотрим линейную систему

$$\begin{aligned} \mu\dot{x} &= -ax - kay \\ \dot{y} &= -bx - kby + b\varepsilon_x. \end{aligned} \qquad (I)$$

Общее решение этой системы

$$\begin{Vmatrix} x \\ y \end{Vmatrix} = \begin{Vmatrix} 1 \\ 0 \end{Vmatrix} \frac{\mu k \varepsilon_x}{\mu k + a/b} + \begin{Vmatrix} -k \\ 1 \end{Vmatrix} \frac{b\varepsilon_x}{1 + \mu kb/a} t + C \begin{Vmatrix} a \\ \mu b \end{Vmatrix} \exp\left[-\left(\frac{a}{\mu} + kb\right)t\right]. \tag{2}$$

При $\mu \ll 1$ последний член в (2) очень быстро убывает. Таким образом, мы имеем равномерное движение вдоль нуль-изоклин.
В этом случае

$$dy = \frac{b\varepsilon_x}{1 + \mu kb/a} dt, \tag{3}$$

и так как $\varepsilon_x = \varepsilon\sqrt{1 + k^2}$ (см. рис.2), то

$$dy = \frac{\sqrt{b^2 + k^2 b^2}}{1 + \mu k \frac{b}{a}} \varepsilon dt.$$

Пусть теперь есть система

$$\begin{aligned} \mu\dot{x} &= F(x,y) \\ \dot{y} &= G(x,y), \end{aligned} \tag{4}$$

причем изоклины идут, как показано на рис.3. Система такова, что изображающая точка движется между изоклинами в узком проходе шириной $\varepsilon(y)$. Тогда при достаточно малом ε можно написать:

$$\begin{aligned} \mu\dot{x} &= \frac{\partial F}{\partial x} x + \frac{\partial F}{\partial y} y \\ \dot{y} &= \frac{\partial G}{\partial x} (x - \varepsilon_x(y)) + \frac{\partial G}{\partial y} y. \end{aligned}$$

(За нулевую принята точка, лежащая на изоклине $\dot{x} = 0$).

Сравнивая полученную систему с системой (I), мы видим, что
$a = -\frac{\partial F}{\partial x}(y)$; $b = -\frac{\partial G}{\partial x}(y)$; $kb = -\frac{\partial G}{\partial y}(y)$.

Тогда из (3)

$$dy = -\frac{G'_x \varepsilon_x}{1 + \mu G'_y/F'_x} dt = -\frac{G'_y \varepsilon_y}{1 + \mu G'_y/F'_x} dt = \frac{|\nabla G|\varepsilon}{1 + \mu G'_y/F'_x} dt.$$

Время прохождения между изоклинами можно оценить с помощью интеграла

$$T = \int_\alpha^\beta \frac{dy}{|\nabla G|\varepsilon}\left(1 + \mu \frac{G'_y}{F'_x}\right). \tag{5}$$

Если подынтегральное выражение не имеет особенностей на отрезке интегрирования и $\mu \ll 1$, то по порядку величины $T \simeq \simeq (\beta - \alpha)/\varepsilon|\nabla G|$, т.е. порядок задержки определяется величиной ε^{-1}.

Теперь исследуем случай, когда подынтегральное выражение имеет особенность на отрезке интегрирования. Она возникает, когда $F'_x = 0$, т.е. когда нуль-изоклины имеют экстремум. Кроме того, учтем возможность замедления за счет близости интегральной линии к особой точке.

При исследовании пользуемся оценкой (5).

Пусть в некоторой точке x_0 у системы (4)

$$\frac{\partial F}{\partial x}(x_0) = 0 \text{ и } \frac{\partial G}{\partial x}(x_0 + \alpha) = 0$$

(α – мало); тогда в окрестности этой точки можно аппроксимировать нуль-изоклины параболами (рис.4):

$$\mu \dot{x} = -\frac{P_1}{2}x^2 - y$$

$$\dot{y} = -\frac{P_2}{2}(x - \alpha)^2 - (y - \beta);$$

$$\frac{\partial G}{\partial y} = -1; \; \frac{\partial F}{\partial x} = -P_1 x = -\sqrt{-2P_1 y};$$

$$\varepsilon_y = \beta - \frac{P_2}{2}(x - \alpha)^2 + \frac{P_1}{2}x^2 = \frac{P_1 - P_2}{2}x^2 + P_2\alpha x + \beta - \frac{P_2\alpha^2}{2}.$$

Рассмотрим два случая:

а) Изоклины имеют точку пересечения, в которой они трансверсальны.

б) Изоклины касательны в особой точке.

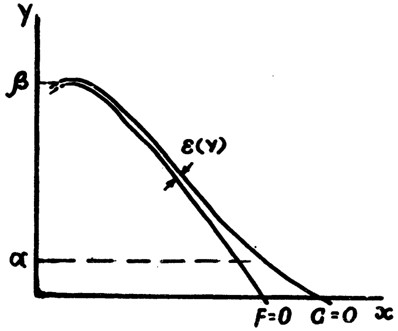
В первом случае будем считать, что $P_1 = P_2 = P$. Обозначим $\gamma = \beta/\alpha - P_\alpha/2$, тогда координата точки пересечения $x_0 = -\gamma/P$.

Время движения в окрестности максимума нуль-изоклин по порядку величины равно:

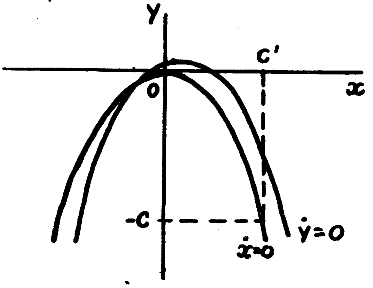
$$T \simeq \int_{-C}^{0} \frac{dy}{\alpha(Px + \gamma)}\left(1 + \frac{\mu}{Px}\right) = \frac{C'}{\alpha} + \frac{\mu - \gamma}{P\alpha}\ln\left(1 + \frac{C'}{\gamma}\right).$$

Параметры, входящие в конечный результат, можно трактовать следующим образом: α – это мера близости нуль-изоклин; γ – расстояние от точки пересечения нуль-изоклин до максимума $F(x,y) = 0$.

Из полученного результата видно, что основное замедление порядка α^{-1} мы получаем за счет близости нуль-изоклин. Близость же точки пересечения нуль-изоклин к максимуму $F(x,y) = 0$ оказывается только при $\gamma < \mu$; этот эффект порядка $\ln\gamma$ и он мал по сравнению с первым.



Р и с.3. Расположение нуль-изоклин системы (4). Пояснения в тексте



Р и с.4. Вид нуль-изоклин вблизи экстремума. Пояснения в тексте

Во втором случае изоклины касаются в некоторой точке $- x_o$. Тогда $\varepsilon_y = \frac{P_1 - P_2}{2}(x + x_o)^2$, где $x_o = \frac{P_2\alpha}{P_1 - P_2}$, и должно выполняться $\beta = \frac{P_1P_2\alpha^2}{2(P_1 - P_2)}$. Тогда

$$T \approx \int_{-C}^{0} \frac{dy}{\frac{P_1-P_2}{2}(x+x_0)^2}\left(1+\frac{\mu}{P_1 x}\right) =$$

$$= \frac{2P_1}{P_1-P_2}\ln\left(\frac{C'}{x_0}+1\right) + 2\,\frac{\mu - P_1 x_0}{P_1 - P_2}\left(\frac{1}{x_0} - \frac{1}{C' + x_0}\right).$$

В этом случае мы не можем говорить о замедлении за счет близости нуль-изоклин, так как при $P_1 \neq P_2$ они быстро расходятся. Но в этом случае мы можем наблюдать эффект, связанный с близостью точки пересечения нуль-изоклин к максимуму $F(x,y) = 0$. Он сказывается при $x_0 \ll \mu$, и по порядку величины равен (если пренебречь первым - логарифмическим - членом) $\mu / x_0(P_1 - P_2)$.

Из проделанного исследования можно сделать следующие выводы:

I. Если траектория, проходящая между двумя нуль-изоклинами, устойчива, то при сближении нуль-изоклин скорость прохождения будет пропорциональна расстоянию между нуль-зоклинами, а, соответственно, время прохождения $t_0 \sim \alpha^{-1}$, где α - безразмерный параметр, характеризующий близость изоклин.

При этом, если система рассматривается на временах $t \ll t_0$, то участок между близко расположенными нуль-изоклинами можно рассматривать, как квазистационарную особую точку. При $t \gg t_0$ сближение нуль-изоклин не играет особой роли.

2. Если траектория, проходящая между нуль-изоклинами неустойчива, то их сближение не оказывает существенного влияния на поведение изображающей точки.

3. Во всех рассмотренных случаях мы получили замедление не более, чем первого порядка по α.

Поступила в редакцию
28 февраля 1975 года.

Литература

1. R. Fitz-Hugh. J. Biophys., 1, 446 (1961).
2. В. И. Кринский, Ю. М. Кокоз. Биофизика, 18, 506 (1973).
3. Ю. М. Кокоз, В. И. Кринский. Биофизика, 18, 1067 (1973).
4. V. J. Krinsky, V. J. Poroticov. Studia biophys., 39, N2, 69 (1973).