

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
МАТЕМАТИЧКИ ФАКУЛТЕТ



Јован С. Вуковић

ДИФЕРЕНЦИЈАЛНЕ ЈЕДНАЧИНЕ И
ОСЦИЛАТОРНОСТ БИОЛОШКИХ ПРОЦЕСА

мастер рад

Београд, 2021.

Ментор:

др Марија Микић, доцент
Универзитет у Београду, Математички факултет

Чланови комисије:

проф. др Јелена Катић, ванредни професор
Универзитет у Београду, Математички факултет

др Марек Светлик, доцент
Универзитет у Београду, Математички факултет

Датум одбране: 29. 9. 2021.

Садржај

1	Увод	2
2	Моделовање хемијских реакција	5
3	Типови хемијских и биохемијских реакција и њихова математичка интерпретација	10
3.1	Тип 1: Реакција разлагања (анализе)	10
3.2	Тип 2: Реакција синтезе и разлагања	11
3.3	Тип 3: Иреверзибилна реакција	12
3.4	Тип 4: Реверзибилна реакција	14
4	Редукција модела избором одговарајуће временске скале	16
4.1	Метода стационарног стања	16
4.2	Метода псеудоравнотеже	21
5	Динамички систем са спором и брзом променљивом	24
6	Бездимензионалне величине и скалирање	27
7	Моделовање биохемијских реакција	30
8	Гранични цикл и Хопфова бифуркација	35
8.1	Гранични цикл	35
8.2	Егзистенција граничног циклa	37
8.3	Хопфова бифуркација	42
9	Гликолиза и њен осцилаторни карактер	45
10	Генерисање акционог потенцијала	52
10.1	Нернстов и мембрански потенцијал мировања	52
10.2	Моделовање понашања мембранског потенцијала нервне ћелије	54
10.3	Акциони потенцијал	58
10.4	Фицхаг-Нагумо (ФХН) модел	59
10.5	Векторско поље ФХН модела	61
10.6	Трајекторије које се јављају у случају наведених експеримената	63
11	Закључак	67

1 Увод

Основна јединица грађе живог света је ћелија. Ћелије обављају много различитих функција. Све што се дешава на нивоу вишећелијског организма, дешава се и на нивоу сваке ћелије понаособ. Ћелија се креће, храни, излучује несварене остатке хране, размножава, комуницира са околином - прима и одашиље сигнале. Да би све то обављала, неопходна јој је енергија. Да би комуницирала са својом околином неопходан јој је механизам да пренесе информацију. Зато процеси чијим ћемо се математичким моделима бавити су гликолиза, као фундаментални биохемијски процес и генерисање акционог потенцијала као фундаментални процес размене информација међу екситабилним (надражајним) ћелијама.

Један од основних типова понашања неког система (а то можемо приметити у различитим областима науке) је његова тежња да доспе у равнотежно стање (еквистријум) након извесног времена. Тако на пример, у хемији након ступања у реакцију два реактанта, њихов реакциони производ је хемијски еквиистријум. Пример за термодинамички еквиистријум је хлађење вруће кафе до температуре просторије. У еколошким системима јединке две врсте кроз ланац исхране регулишу бројност једна другој успостављајући еколошки еквиистријум. У економији од понуде и потражње зависиће тржишна цена неког производа, што јесте економски еквиистријум. Коначно, у физиолошким процесима такође се срећемо са концептом еквиистријума, који се назива хомеостаза. Живи организам одређеним механизмима одржава вредности различитих супстанци константним. Али, да ли баш константним?

Један такав механизам је негативна повратна спрега када одговарајуће компоненте система блокирају своју активност. Овај тип повратне спреге најчешће стабилизује понашање система. За разлику од негативне, позитивна повратна спрега доводи до нестабилног, дивергентног понашања.

Типичан пример негативне повратне спреге је одржавање телесне температуре (слика 1). Након неке физичке активности, организам производи вишак топлоте, загрева се, температура расте, што се региструје у хипоталамусу мозга, где је терморегулациони центар. Он шаље сигнал до крвних судова коже да се рашире и тиме омогуће расхлађивање организма (презнојавање). Слично се дешава, ако дође до снижавања температуре. Из терморегулационог центра мозга шаље се сигнал до периферије тела (коже) да се крвни судови контрахују, како би се крв задржала у телу и не би дошло до даљег губљења енергије. Организам се труди да произведе додатну енергију како би успоставио хомеостатску вредност температуре. То чини изазивајући контракције мишића (дрхтање).

Организам истим механизмом одржава ниво шећера и разних хормона у крви на хомеостатским вредностима. Равнотежно стање коме тежи

сваки систем не представља одређена вредност концентрације глукозе, хормона, разних јона, као и одређена вредност температуре.



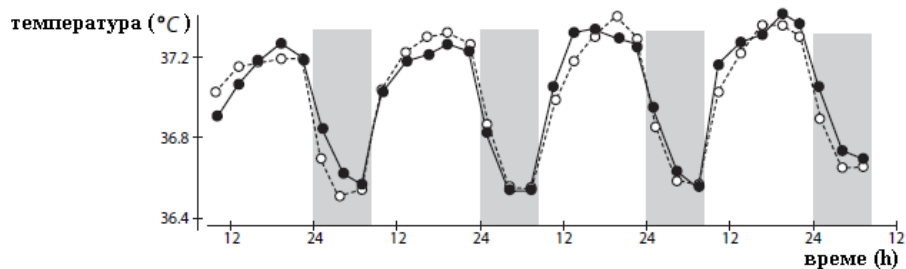
Слика 1: Хомеостаза и контрола температуре

Претпоставимо да важи следеће тврђење:

Нормална телесна температура је 37°C. Она се постиже механизмом негативне повратне спреге.

Међутим, приметимо шта је уочено у експерименту у коме је учествовало шесторо добровољаца којима је четири дана заредом мерена телесна температура ректалним путем. Средња вредност мерења приказана је на графику на слици 2. Црни кругови одговарају мерењима забележеним при вештачкој симулацији смене дана и ноћи, док бели кругови мерењима у сталном мраку. Осенчени делови одговарају деловима дана када су испитаници спавали.

Експеримент је показао како се телесна температура мења током 24 часа. Тај дневни ритам није последица присуства или одсуства светлости, јер је исти уочен и када су испитаници били у потпуном мраку. Очигледно је да резултат експеримента није у складу са тврђењем. Према тврђењу температура достиже одређену вредност и њу тежи да одржи. Међутим, температура тела није константна, она осцилује током времена. Амплитуда осциловања је 1°C. Дакле, основни тип понашања у биолошким процесима је осцилаторно кретање вредности различитих физиолошких променљивих. Тако ћемо рећи да организам тежи да од-



Слика 2: Циркадијални ритам телесне температуре

ржи телесну температуру у опсегу од $36,5^{\circ}\text{C}$ до $37,5^{\circ}\text{C}$. Овакво понашање физиолошких променљивих моделираћемо динамичким системом са стабилним граничним циклом.

Са уводним као првим поглављем рад се састоји од десет поглавља. У другом поглављу објашњен је поступак извођења формуле за израчунавање брзине хемијских реакција које се одвијају у једној етапи (закон о дејству масе). У трећем поглављу моделују се основи типови (био)хемијских реакција. У четвртном поглављу објашњене су методе за редуковање оригиналних модела којима се они поједностављују и постају лакши за математичку анализу. У петом поглављу објашњено је како се скицира фазна трајекторија динамичког система у коме се јавља спора и брза променљива. У шестом поглављу објашњен је поступак увођења бездимензионалних величина и скалирање како би се број параметара у моделу смањило, а променљиве постале бездимензионалне и са вредностима из интервала $(0, 1]$. У седмом поглављу објашњено је како се изводи формула за израчунавање брзине ензимских реакција (закон Михаелиса и Ментенове) које се одвијају кроз више етапа, те се на њих не може директно применити закон о дејству маса. У осмом поглављу разматрају се два кључна математичка појма неопходна за разумевање осцилаторног понашања биолошких процеса. То су гранични цикл и Хопфова бифуркација. У деветом поглављу моделује се гликолиза као основни биохемијски процес којим започиње сложен процес превођења хемијске енергије из молекула глукозе у чак 38 молекула аденозинтрифосфата у којима ћелија складишти енергију потребну за обављање различитих функција и живот. У десетом поглављу моделује се понашање надражајних ћелија (нервне и мишићне) које су у стању да преносе информације захваљујући способности да генеришу акциони потенцијал. Осцилаторно понашање које се јавља у одређеним ситуацијама је карактеристика тзв. пејсмејкер нервних ћелија.

На крају напоменимо да ће се у раду претпоставити да радимо са довољно „лепим“ (глатким) функцијама, јер је основна идеја да се избегне математички формализам у циљу лакшег праћења рада.

2 Моделовање хемијских реакција

У овом поглављу бавићемо се поступком моделовања хемијских реакција. Упознаћемо се са основним законом хемијске кинетике, са законом који описује како се концентрације реактаната мењају током реакције у функцији од времена, тј. како се израчунава брзина хемијске реакције. Према законима термодинамике све хемијске реакције су повратне (реверзибилне) - реакције у којима реактанти међусобно реагују градећи производ, али и производи међусобно реагују градећи поново реактанте. Након извесног времена, у затвореном систему, успоставља се хемијска равнотежа између реактаната и реакционих производа. Свака неповратана (иреверзибилна) хемијска реакција сматра се апроксимацијом.

Нека је хемијска реакција представљена следећом хемијском једначином



где су X и Y реактанти, Z реакциони производ, а a , b и c одговарајући стехиометријски коефицијенти (како се материја током хемијске реакције не може ни створити ни уништити, стехиометрија рачуна квантитативне односе међу реактантима и производима тако да количина сваког елемента буде константна у целокупној реакцији, тј. број атома неког елемента на страни реактаната мора бити једнак броју атома на страни производа). Директан смер има константу брзине хемијске реакције k_+ , док повратни k_- .

Најпре, моделујемо директан смер хемијске реакције



где су сви стехиометријски коефицијенти једнаки јединици, а k је константа брзине. Другим речима за настанак једне честице (атома, молекула) реакционог производа, потребно је да изреагују по једна честица сваког реактаната. Под концентрацијом реактаната и реакционих производа подразумевамо број честица у јединици запремине уз две претпоставке: прва - равномерна распоређеност честица у јединици запремине (услов хомогености), а друга да је присутан велики број честица реда величине Авогадровог броја честица $6,02 \times 10^{23}$ (услов непрекидности). Како је број честица дискретан, одмах се намеће питање непрекидности функције промене концентрације неког ректанта током времена. Због великог броја честица оправдано је дискретне промене у броју честица апроксимирати непрекидним променама концентрација. Стога, у реакцију ступају реактанти X и Y и дају реакциони производ Z . Функције којима се описује зависност њихове концентрације од времена су редом $x = x(t)$, $y = y(t)$ и $z = z(t)$.

Промене концентрација реактаната и производа током времена моделоваћемо диференцијалним једначинама. Диференцијална једначина,

која описује промену концентрације било то да је реактант или производ, изводи се из разматрања шта доводи до повећања, а шта до смањења њихове концентрације током времена (у фази извођења диференцијалних једначина користимо угласте заграде $[\cdot]$ за означавање концентрација реактанта и производа)

$$\frac{d[\cdot]}{dt} = [\cdot] \uparrow? - [\cdot] \downarrow?.$$

У реакцији (2) до смањења концентрације производа Z не доводи ништа, док до повећања доводи интеракција молекула реактаната X и Y . Дакле,

$$\frac{d[Z]}{dt} = (\text{интеракција молекула реактаната } X \text{ и } Y) - 0.$$

У случају реактаната ништа не доводи до повећања њихове концентрације, она се смањује услед њихове међусобне интеракције, па имамо

$$\frac{d[X]}{dt} = 0 - \left(\begin{array}{l} \text{интеракција са молекулима реактанта } Y \\ \text{да награде молекуле производа } Z \end{array} \right),$$

$$\frac{d[Y]}{dt} = 0 - \left(\begin{array}{l} \text{интеракција са молекулима реактанта } X \\ \text{да награде молекуле производа } Z \end{array} \right).$$

Како математички изразити интеракцију молекула реактаната? Као што је већ поменуто концентрација реактаната и производа представља број честица у јединици запремине. Математички речено то је вероватноћа налажења честица датог реактанта (производа) у јединици запремине. На пример, ако је посуда величине 1000 cm^3 у којој је растворено неких 450 молекула реактанта X , онда је његова концентрација $0.45/\text{cm}^3$. Дакле, вероватноћа налажења честице X у јединици запремине (1 cm^3) је 0.45.

Претпоставка је да су догађаји налажења реактанта X и реактанта Y у јединици запремине независни, што значи да се јако разређени или јако концентровани раствори изузимају, што је наведено на почетку излагања као прва претпоставка (услов хомогености). Овде наилазимо и на проблем непрекидности, с обзиром на целобројну природу броја молекула, међутим велики број честица оправдава ту непрекидност, што је већ истакнуто као друга претпоставка на почетку излагања (услов непрекидности).

Вероватноћа истовременог налажења молекула оба реактанта у јединици запремине је једнака производу вероватноћа налажења честица сваког реактанта засебно у јединици запремине, с обзиром на независност ових догађаја. Дакле, означаћемо са:

$p(X)(t)$ - вероватноћу налажења реактанта X у јединици запремине у тренутку t ,

$p(Y)(t)$ - вероватноћу налажења реактанта Y у јединици запремине у тренутку t ,

$p(X \cap Y)(t)$ - вероватноћу налажења молекула оба реактанта у јединици запремине у тренутку t . Тада је

$$p(X \cap Y)(t) = (p(X) \cdot p(Y))(t) = x(t) \cdot y(t).$$

Након догађаја истовременог налажења реактаната у јединици запремине, следећи догађај је интеракција молекула и формирање производа Z . Вероватноћа њихове међусобне интеракције исказана је константом брзине хемијске реакције k . Она зависи од физичко - хемијских услова под којима се одвија реакција (геометријског облика и величине честица, температуре, pH). Главни утицај на вредност константе брзине хемијске реакције има температура. Емпиријски је утврђено да се константа брзине многих хемијских реакција мења са температуром према једначини (тзв. Аренијусова једначина) $k = A \cdot e^{-\frac{E_a}{RT}}$, где је A - предекспоненцијални фактор, E_a - енергија активације (минимална енергија потребна за почетак хемијске реакције), R - универзална гасна константа и T - температура система. Експоненцијални фактор $e^{-\frac{E_a}{RT}}$ у Аренијусовој једначини је удео оних судара који доводе до реакције у укупном броју судара (удео судара са кинетичком енергијом која је већа од енергије активације), док је предекспоненцијални фактор мера броја судара у јединици времена без обзира на енергију честица које учествују у судару. Приметимо да када је $T \gg \frac{E_a}{R}$ константа брзине реакције блиска је константној вредности која је једнака предекспоненцијалном фактору A (сви судари доводе до реакције).

Коначно једначина којом се описује промена концентрације производа Z је $z'(t) = k \cdot x(t) \cdot y(t)$. Управо изведена једнакост јесте основни закон хемијске кинетике који се односи на брзину хемијске реакције (Закон о дејству маса):

Брзина хемијске реакције ($v = z'$) на датој температури дата једначином $X + Y \xrightarrow{k} Z$ је директно пропорционална производу концентрација реактаната

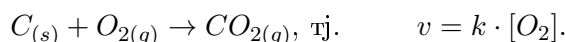
$$\begin{aligned}v(t) &= z'(t) = k \cdot x(t) \cdot y(t) \\x'(t) &= -k \cdot x(t) \cdot y(t) \\y'(t) &= -k \cdot x(t) \cdot y(t),\end{aligned}$$

где је коефицијент пропорционалности k константа брзине,
 $x = x(t)$ - концентрација реактанта X у тренутку t и
 $y = y(t)$ - концентрација реактанта Y у тренутку t .

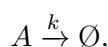
Овај закон не важи за јако разређене растворе, јер није присутан

велики број честица (тада је реч о дискретном случају) или јако концентроване растворе, јер се губи услов о независности догађаја.

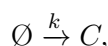
У израз за брзину хемијске реакције улазе концентрације само оних компоненти чије се концентрације могу мењати, а то су гасови (g) и растворљиве супстанце, што није случај са чврстим супстанцама (s)



Уколико је за моделовање неког хемијског процеса небитан његов производ, већ само брзина тог процеса, реакцију ћемо приказивати на следећи начин



док ћемо брзину рачунати по формули $v(t) = ka(t)$, где је $a = a(t)$ концентрација реактанта A . С друге стране, ако је небитно порекло неког производа, већ његово стално присуство у окружењу (вероватноћа налажења једнака 1), тада ћемо реакцију приказивати на следећи начин



док ће брзина бити константна $v(t) = k$. Реакције које се одвијају константном брзином кажемо да су реакције нултог реда. Концентрација реактанта реакција нултог реда не утиче на брзину хемијске реакције.

Посматрајмо једначину хемијске реакције у којој нису сви стехиометријски коефицијенти једнаки јединици



Како се она може видети као $A + B + B \rightarrow C$, према Закону о дејству маса, брзина ове реакције рачуна се по формули

$$v(t) = c'(t) = ka(t)b(t)b(t) = ka(t)b^2(t).$$

Стехиометријски коефицијент уз реактант B је 2 због чега се у формули за израчунавање брзине ове хемијске реакције као експонент концентрације реактанта B појављује број два. Тиме се значајно убрзава реакција и каже се да је реакција првог реда у односу на реактант A , док је другог реда у односу на реактант B . Односно, ред реакције је 3 (збир експонената).

Промена концентрације реактанта B се описује следећом диференцијалном једначином

$$b'(t) = -ka(t)b^2(t) - ka(t)b^2(t) = -2ka(t)b^2(t).$$

Приметимо да стехиометријски коефицијент уз реактант B утиче на промену концентрације реактанта B .

Хемијску реакцију (1) са почетка рада моделоваћемо помоћу система обичних диференцијалних једначина узимајући у обзир све претходно наведено - закон о дејству маса и вредности стехиометријских коефицијената. Брзину директне хемијске реакције $aX + bY \xrightarrow{k_+} Z$ према закону о дејству маса рачунамо по формули

$$v_+(t) = k_+ x^a(t) y^b(t),$$

док брзину повратне реакције $cZ \xrightarrow{k_-} aX + bY$ по формули

$$v_-(t) = k_- z^c(t).$$

Одговарајући систем диференцијалних једначина којим се моделује дата реверзибилна хемијска реакција је облика

$$\begin{aligned} x'(t) &= -av_+(t) + av_-(t) \\ y'(t) &= -bv_+(t) + bv_-(t) \\ z'(t) &= cv_+(t) - cv_-(t) \end{aligned} \quad (3)$$

У векторској форми одговарајући динамички систем је облика

$$\begin{pmatrix} x' \\ y' \\ z' \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -a & a \\ -b & b \\ c & -c \end{pmatrix} \begin{pmatrix} v_+ \\ v_- \end{pmatrix}.$$

Добијен динамички систем назива се стехиометријски, јер у њему фигурише стехиометријска матрица и вектор брзина.

Како је реч о реверзибилној реакцији, после извесног времена концентрације реактаната и реакционог производа више се не мењају. Систем доспева у стање равнотеже. Дакле важиће

$$x' = -av_+ + av_- = 0, \quad y' = 0 \quad \text{и} \quad z' = 0,$$

односно долази до изједначавања брзине оба смера реверзибилне хемијске реакције

$$v_+ = v_-,$$

тј.

$$\begin{aligned} k_+ x_{eq}^a y_{eq}^b &= k_- z_{eq}^c, \\ \frac{k_+}{k_-} &= \frac{z_{eq}^c}{x_{eq}^a y_{eq}^b}, \end{aligned}$$

где су редом x_{eq} , y_{eq} и z_{eq} равнотежне концентрације реактаната и производа. Величина која описује стање равнотеже јесте константа равнотеже хемијске реакције и за реакцију (1) она је

$$K_{eq} = \frac{k_+}{k_-}.$$

Константа равнотеже представља однос концентрација реагујућих супстанција у равнотежном стању.

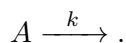
3 Типови хемијских и биохемијских реакција и њихова математичка интерпретација

Већина хемијских реакција представљају **затворене** системе, тј. не дешава се размена материје са околином. Реактанти и производи из њих не могу изаћи. У њима се постиже **термални еквилибријум** када су брзине свих реакција које чине тај затворен систем једнаке нули.

За разлику од затворених, код **отворених** система постоји размена материје са околином. Кроз њих је могућ и стални проток материје што за последицу има посебан тип равнотежног стања који називамо **динамички еквилибријум**. Реактанти и производи достижу равнотежне концентрације, међутим реакције су све време активне што доприноси одржању тих концентрација, дакле брзине нису једнаке нули. Већина биохемијских реакција су управо такве.

3.1 Тип 1: Реакција разлагања (анализе)

Посматрајмо отворен систем који се састоји од једне хемијске реакције разлагања реактанта A



Према закону о дејству маса помоћу диференцијалне једначине описујемо промену концентрације реактанта A

$$a'(t) = -ka(t),$$

где је $a = a(t)$ функција концентрације реактанта A од времена, а $k > 0$ константа брзине реакције разлагања. Почетну концентрацију реактанта (у тренутку $t = 0$) означаћемо са A_0 . Дакле почетни услов је $a(0) = A_0$. Реч је о диференцијалној једначини која раздваја променљиве. Њено опште решење је облика

$$a(t) = Ce^{-kt}, \text{ где је } C \in \mathbb{R},$$

а за дати почетни услов, добија се да је $C = A_0$ и одговарајуће Кошијево решење је облика

$$a(t) = A_0e^{-kt}.$$

Дакле, у реакцији разлагања концентрација реактанта A опада експоненцијално и тежи нули, тј.

$$\lim_{t \rightarrow \infty} A_0e^{-kt} = 0.$$

Реципрочна вредност константе брзине хемијске реакције разлагања назива се **временска константа** реакције и означаваћемо је са τ , тј.

$$\tau = \frac{1}{k}.$$

концентрација реактанта A достиже равнотежну концентрацију (a_{eq})

$$0 = k_0 - k_1 a_{eq}, \text{ тј. } a_{eq} = \frac{k_0}{k_1}.$$

Потребно је решити диференцијалну једначину (4) са почетним условом $a(0) = A_0$ (једначина (4) може се видети и као диференцијална једначина која раздваја променљиве, али и као линеарна диференцијална једначина). Опште решење је облика

$$a(t) = C e^{-k_1 t} + \frac{k_0}{k_1}, \text{ где је } C \in \mathbb{R},$$

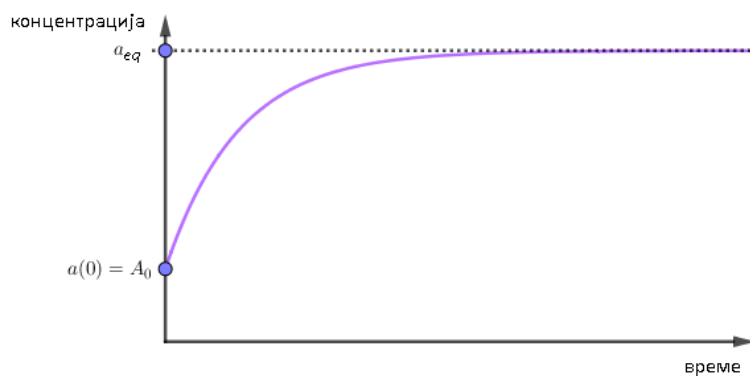
а одговарајуће Кошијево решење

$$a(t) = \left(A_0 - \frac{k_0}{k_1} \right) e^{-k_1 t} + \frac{k_0}{k_1}.$$

Следи да константа брзине реакције синтезе k_0 нема утицаја на временску константу овог типа реакција (зависи искључиво од константе реакције разлагања k_1). Приметимо да

$$a_{eq} = \frac{k_0}{k_1} = \lim_{t \rightarrow \infty} \left[\left(A_0 - \frac{k_0}{k_1} \right) e^{-k_1 t} + \frac{k_0}{k_1} \right],$$

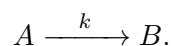
тј. решење тежи ка a_{eq} када t тежи ка бесконачности. На слици 4 приказан је график функције концентрације реактанта A од времена.



Слика 4: График функције концентрације реактанта A од времена t за почетни услов $a(0) = A_0 = 1$ за $k_0 = 4$ и $k_1 = 1$

3.3 Тип 3: Иреверзибилна реакција

Посматрајмо сада затворен систем који се састоји од једне иреверзибилне реакције (реакције која се одвија само у назначеном смеру)



Одговарајући систем диференцијалних једначина је

$$\begin{aligned} a'(t) &= -ka(t) \\ b'(t) &= ka(t), \end{aligned} \quad (5)$$

где је $a = a(t)$ функција концентрације реактанта A од времена, $b = b(t)$ функција концентрације реактанта B од времена, а k константа брзине посматране иреверзибилне реакције.

Ако је $a(0) = A_0$ и $b(0) = B_0$ и како је систем затворен, а важи закон одржања масе, важиће да је $T = A_0 + B_0$, где је T константа и представља укупну количину материје у датом затвореном систему. Сабирањем обе стране диференцијалних једначина, за свако t добија се $(a(t) + b(t))' = a'(t) + b'(t) = -ka(t) + ka(t) = 0$, тј. $a(t) + b(t) = \text{const}$, за свако t , а како је $a(0) + b(0) = A_0 + B_0$, следи да је $a(t) + b(t) = T$ за свако t . Сада је посматрани систем диференцијалних једначина могуће свести на систем диференцијалне и функционалне једначине

$$\begin{aligned} a'(t) &= -ka(t) \\ b(t) &= T - a(t). \end{aligned}$$

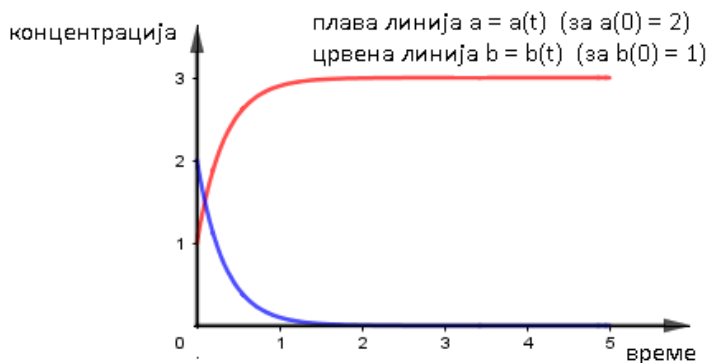
Опште решење полазног система је облика

$$a(t) = Ce^{-kt} \text{ и } b(t) = T - Ce^{-kt}, \text{ где је } C \in \mathbb{R}.$$

За почетне услове $a(0) = A_0$ и $b(0) = B_0$, тј. $T = A_0 + B_0$, добија се Кошијево решење

$$a(t) = A_0 e^{-kt} \text{ и } b(t) = T - A_0 e^{-kt}.$$

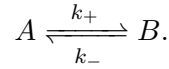
Графици функција концентрација реактанта A и производа B од времена за $k = 3$ приказани су на слици 5.



Слика 5: Иреверзибилна реакција реактанта A и производа B за $k = 3$

3.4 Тип 4: Реверзибилна реакција

Последњи тип хемијске реакције размотрићемо на следећем затвореном систему



Према закону о дејству маса одговарајући систем једначина којим се описује промена концентрације супстанција A и B је

$$\begin{aligned} a'(t) &= k_-b(t) - k_+a(t) \\ b'(t) &= k_+a(t) - k_-b(t), \end{aligned}$$

где је $a = a(t)$ функција концентрације реактанта A од времена, $b = b(t)$ функција концентрације реактанта B од времена, k_+ константа брзине директне, а k_- константа брзине повратне реакције.

Успостављањем равнотеже, концентрације се више не мењају, тј. $a'(t) = 0$ и $b'(t) = 0$. Како бисмо одредили равнотежне концентрације a_{eq} и b_{eq} решавамо систем линеарних једначина

$$\begin{aligned} 0 &= k_-b - k_+a \\ 0 &= k_+a - k_-b. \end{aligned}$$

Добија се веза између равнотежних концентрација $\frac{b_{eq}}{a_{eq}} = \frac{k_+}{k_-}$. Примети-мо да се овде долази до већ помену-те (у претходном поглављу) константе равнотеже хемијске реакције $K_{eq} = \frac{k_+}{k_-}$.

Као и у претходном типу реакције, могуће је дати систем свести на систем диференцијалне и функционалне једначине

$$\begin{aligned} a'(t) &= k_-b(t) - k_+a(t) \\ b(t) &= T - a(t), \end{aligned}$$

где је $T = a(t) + b(t)$, за свако t , укупна количина реагујуће материје у систему. Добија се

$$a'(t) = k_-(T - a(t)) - k_+a(t). \quad (6)$$

Онда ће у равнотежном стању важити следећа једнакост

$$0 = k_-(T - a_{eq}) - k_+a_{eq}.$$

Сређивањем добија се $a_{eq} = \frac{k_-T}{k_+ + k_-}$ и $b_{eq} = \frac{k_+T}{k_+ + k_-}$.

Решавање полазног система диференцијалних једначина свело се на решавање линеарне диференцијалне једначине (6) чије је опште решење

$$a(t) = Ce^{-(k_++k_-)t} + \frac{k_-T}{k_+ + k_-}, \text{ где је } C \in \mathbb{R}.$$

За почетне услове $a(0) = A_0$ и $b(0) = B_0$ и $T = A_0 + B_0$ добија се Кошијево решење

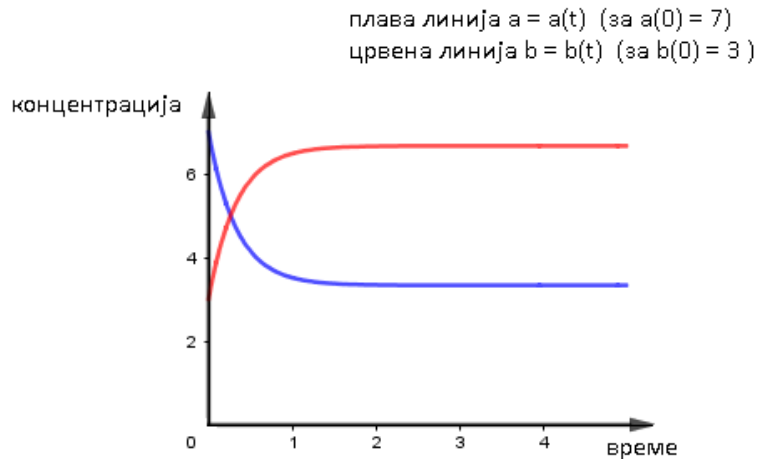
$$a(t) = \left(A_0 - \frac{k_- T}{k_+ + k_-} \right) e^{-(k_+ + k_-)t} + \frac{k_- T}{k_+ + k_-},$$

$$b(t) = T - a(t).$$

Временску константу τ за реверзибилне реакције рачунамо по формули

$$\tau = \frac{1}{k_+ + k_-}.$$

На слици 6 приказани су графици функција концентрација реактанта A и производа B за посматрани Кошијев проблем.



Слика 6: Реверзибилна реакција реактанта A и производа B за $k_+ = 1$ и $k_- = 2$

4 Редукција модела избором одговарајуће временске скале

Приликом моделовања биолошких процеса појављује се велики број променљивих величина и параметара. Међусобна зависност појединих величина омогућује да се њихов број у моделу смањи. Одговарајућа јединица мере на временској оси (временска скала) за неке процесе је час, за неке секунда, док за неке месец. То се лепо може приметити на примеру модела генске контроле циркадијалног ритма. Моделује се осцилаторно понашање у току 24 часа, што значи моделовање се процеси који захтевају да јединица мере на временској оси буде час. Међутим, генска контрола се састоји у генској експресији што подразумева брзе хемијске реакције које се приказују на временској оси у секундама. Дале, како је циркадијални ритам зависан од годишњих доба, то захтева временску осу у месецима. Дакле не може се јасно сагледати природа свих процеса, које подразумева генска контрола циркадијалног ритма, њиховим приказивањем на истој временској оси.

Када се моделују овакви процеси, најпре се одреди најприкладнија временска скала, а онда се спори процеси посматрају као залеђени у времену, док брзи процеси као да су се десили у тренутку.

Избором одговарајуће временске скале, који се врши при конструисању модела неког процеса, одређује се који параметри, променљиве и реакције су од значаја за тај процес. Доноси се одлука које треба укључити у моделовање, а који се могу занемарити. Преласком са оригиналног на редукован модел редукује се сложеност оригиналног процеса. Према закону о одржању масе, могуће је редуковати систем тако што се диференцијална једначина замењује функционалном, о чему је било речи у поглављу о типовима хемијских реакција. Притом модел остаје непромењен. Избором одговарајуће временске скале на сличан начин се редукује систем, међутим полазни модел се мења. Одговарајућа временска скала се бира под условом да је апроксимација добра. Апроксимација има смисла ако је разлика међу јединицама мере бар један ред величине (бар десет пута). Тако се споре променљиве посматрају као константе, док за брзе променљиве постоје два приступа: метода стационарног стања и метода псеудоравнотеже.

4.1 Метода стационарног стања

Посматрајмо следећи отворен систем описан хемијском једначином



Према закону о дејству маса, систем диференцијалних једначина који одговара систему (7) је облика

$$\begin{aligned} a'(t) &= -k_1 a(t) + k_{-1} b(t) \\ b'(t) &= k_1 a(t) - k_{-1} b(t) - k_2 b(t), \end{aligned} \quad (8)$$

где је $a = a(t)$ функција концентрације реактанта A , $b = b(t)$ функција концентрације реактанта B , а k_1 , k_{-1} и k_2 константе брзине одговарајућих реакција.

Отворени систем (7) састоји се од реверзибилне реакције $A \rightleftharpoons B$ и иреверзибилне реакције разлагања $B \rightarrow$. Временске константе редом су $\frac{1}{k_1+k_{-1}}$ и $\frac{1}{k_2}$. Нека је однос међу њима $\frac{1}{k_1+k_{-1}} \ll \frac{1}{k_2}$, односно нека важи $k_1 + k_{-1} \gg k_2$.

Како је по претпоставци временска константа реверзибилне реакције $(\frac{1}{k_1+k_{-1}})$ много мања од константе реакције разлагања $(\frac{1}{k_2})$, реверзибилна реакција за веома кратак временски период достиже равнотежно стање на временској оси чија јединица мере одговара реакцији разлагања. Током тог кратког периода догађа се међуоконверзија реактаната A и B док не достигну равнотежни однос концентрација. До смањења концентрације реактанта B долази и делом због иреверзибилне реакције разлагања. У току дужег временског периода долази до спорог опадања концентрација услед разлагања продукта B , али равнотежни однос концентрација остаје непромењен што је кључна чињеница за апроксимацију оригиналног модела. Дакле, редукција модела састоји се у занемаривању кратког периода током кога се достиже равнотежни однос концентрација и реакција се своди на процес разлагања.

Како би се нагласило да се редукцијом врши апроксимација полазног система, уводи се нотација \tilde{a} и \tilde{b} за концентрације у редукованом моделу. Оне заправо представљају равнотежне концентрације брзе реверзибилне реакције ($A \rightleftharpoons B$) током које се успоставља равнотежни однос концентрација

$$\frac{\tilde{b}(t)}{\tilde{a}(t)} = \frac{k_1}{k_{-1}}, \text{ тј. } \tilde{b}(t) = \tilde{a}(t) \frac{k_1}{k_{-1}}. \quad (9)$$

Са $\tilde{c}(t)$ означимо укупну количину реактаната

$$\tilde{c}(t) = \tilde{a}(t) + \tilde{b}(t) = \frac{k_{-1} + k_1}{k_{-1}} \tilde{a}(t),$$

која се услед реакције разлагања смањује током времена, али за коју све време важи (9). Стога је

$$\tilde{a}(t) = \frac{k_{-1}}{k_{-1} + k_1} \tilde{c}(t) \text{ и } \tilde{b}(t) = \frac{k_1}{k_{-1} + k_1} \tilde{c}(t).$$

Диференцијална једначина којом се описује реакција разлагања у редукованом моделу је облика

$$\tilde{c}'(t) = -k_2\tilde{b}(t) = -k_2\frac{k_1}{k_{-1} + k_1}\tilde{c}(t).$$

Како је извршена редукција полазног система (7), редукован систем се може представити у облику

$$C \frac{\frac{k_2 k_1}{k_{-1} + k_1}}{\rightarrow} . \quad (10)$$

Пример 1 Размотримо овај метод редукције модела на примеру где су константе брзине редом (јединица је у t^{-1} , где $t \in \{\text{s, min, h, ms...}\}$) $k_1 = 9$, $k_{-1} = 12$ и $k_2 = 2$, одговарајућа временска константа за реверзибилну реакцију ($A \rightleftharpoons B$) је $\frac{1}{21}$, док је за реакцију разлагања ($B \rightarrow$) много већа, чак $\frac{1}{2}$. Почетни услови су $a(0) = 10$ и $b(0) = 0$.

Потребно је решити следећи систем диференцијалних једначина

$$\begin{aligned} a'(t) &= -9a(t) + 12b(t) \\ b'(t) &= 9a(t) - 14b(t). \end{aligned} \quad (11)$$

Опште решење система (11) је

$$\begin{pmatrix} a(t) \\ b(t) \end{pmatrix} = c_1 \cdot \begin{pmatrix} 1 \\ -\frac{5+\sqrt{457}}{24} \end{pmatrix} e^{\frac{-23-\sqrt{457}}{2}t} + c_2 \cdot \begin{pmatrix} 1 \\ -\frac{5-\sqrt{457}}{24} \end{pmatrix} e^{\frac{-23+\sqrt{457}}{2}t},$$

где су $c_1, c_2 \in \mathbb{R}$. Решење Кошијевог проблема са почетним условима $a(0) = 10$ и $b(0) = 0$ је следећи пар функција

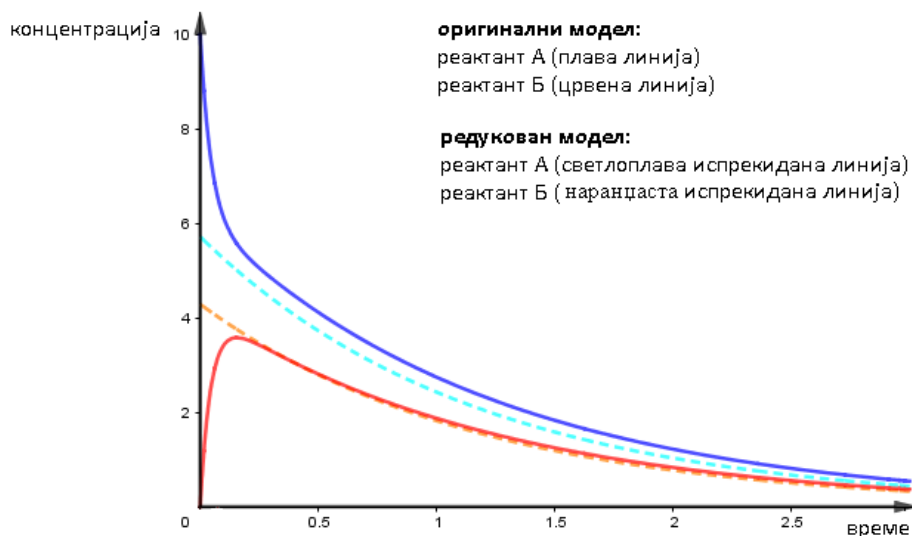
$$\begin{aligned} a(t) &= \frac{5}{457} e^{\frac{-23-\sqrt{457}}{2}t} (457 - 5\sqrt{457} + 457e^{\sqrt{457}t} + 5\sqrt{457}e^{\sqrt{457}t}) \\ b(t) &= \frac{90e^{\frac{-23-\sqrt{457}}{2}t} (-1 + e^{\sqrt{457}t})}{\sqrt{457}}. \end{aligned}$$

Редукованом моделу (10) одговара Кошијев проблем

$$\tilde{c}'(t) = -\frac{18}{21}\tilde{c}(t) \text{ са почетним условом } \tilde{c}(0) = a(0) + b(0) = 10.$$

Одређивањем Кошијевог решења $\tilde{c}(t) = 10e^{-\frac{18}{21}t}$, лако се одређују и функције $\tilde{a}(t)$ и $\tilde{b}(t)$:

$$\tilde{a}(t) = \frac{12}{21}10e^{-\frac{18}{21}t} \quad u \quad \tilde{b}(t) = \frac{9}{21}10e^{-\frac{18}{21}t}.$$



Слика 7: Апроксимација модела методом стационарног стања

На слици 7 пуним линијама представљени су графици концентрација реактаната у оригиналном моделу, а испрекиданим линијама у редукованом моделу.

Као мотивација за увођење друге методе редукције модела размотримо отворен систем описан следећом хемијском једначином



Одговарајући систем диференцијалних једначина којим моделујемо отворени систем (12) је облика

$$\begin{aligned} a'(t) &= k_0 - k_1 a(t) + k_{-1} b(t) \\ b'(t) &= k_1 a(t) - k_{-1} b(t) - k_2 b(t). \end{aligned} \quad (13)$$

По успостављању равнотежног стања концентрације реактаната су

$$a^* = \frac{k_0(k_2 + k_{-1})}{k_1 k_2} \text{ и } b^* = \frac{k_0}{k_2}.$$

Стога је однос равнотежних концентрација

$$\frac{b^*}{a^*} = \frac{k_1}{k_2 + k_{-1}}. \quad (14)$$

Реакција нултог реда ($\rightarrow A$) нема утицаја на временску константу која описује реакцију током које реактанати достижу своје равнотежне

концентрације. Нека поново важи $k_{-1} + k_1 \gg k_2$, тада према методи стационарног стања редукован модел би био облика

$$\xrightarrow{k_0} C \xrightarrow{\frac{k_2 k_1}{k_{-1} + k_1}}, \quad (15)$$

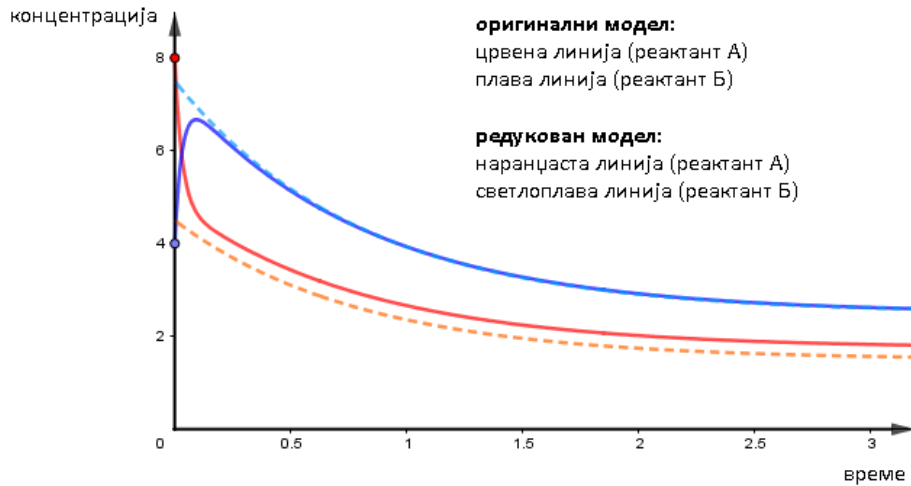
а одговарајућа диференцијална једначина је

$$\tilde{c}'(t) = k_0 - \frac{k_1 k_2}{k_{-1} + k_1} \tilde{c}(t),$$

где је $\tilde{c}(t) = \tilde{a}(t) + \tilde{b}(t)$. Према редукованом моделу (15) константа равнотеже је

$$\frac{\tilde{b}^*}{\tilde{a}^*} = \frac{k_1}{k_{-1}},$$

што се разликује од односа равнотежних концентрација у (14). Разлика је занимарљива ако важи $k_2 \ll k_{-1}$.



Слика 8: Графици функција концентрација реактаната у случају апроксимације по методи стационарног стања из примера 2

Према редукованом моделу равнотежна концентрација реактанта А је

$$\tilde{a}^* = \frac{k_{-1} k_0}{k_1 k_2}.$$

Релативна грешка за равнотежну концентрацију реактанта А која се чини при редуковању модела је

$$\frac{a^* - \tilde{a}^*}{a^*} = \frac{k_2}{k_2 + k_{-1}}.$$

Али како важи

$$\lim_{\frac{k_2}{k_{-1}} \rightarrow 0} \frac{k_2}{k_2 + k_{-1}} = 0,$$

апроксимација по методи стационарног стања сматра се добром апроксимацијом, иако постоји стална грешка у концентрацији реактанта A .

Пример 2 *Приметимо ту константну грешку у примеру где су константе брзине редом (јединица је у t^{-1} , где $t \in \{\text{s, min, h, ms...}\}$) $k_0 = 5$, $k_1 = 20$, $k_{-1} = 12$ и $k_2 = 2$. Почетни услови су $a(0) = 8$ и $b(0) = 4$, тј. $\tilde{c}(0) = 12$. Графици функција концентрација реактаната приказани су на слици 8.*

4.2 Метода псевдоравнотеже

Други начин редукције система обезбеђује бољу апроксимацију концентрације реактанта A током времена. Апроксимација се односи на моментално достизање равнотежне концентрације реактанта A , за разлику од претходног начина редуковања система где се апроксимација односила на реверзibilну реакцију. Дакле, у првом методу редуковали смо реакцију, док у овом приступу редукујемо концентрацију реактанта. Посматрајмо и даље хемијску једначину (12) и одговарајући систем диференцијалних једначина (13). Како претпостављамо да моментално важи $a' = 0$, тј.

$$0 = k_0 - k_1 a_{pseudo} + k_{-1} b,$$

реактант A ће достићи псевдоравнотежну концентрацију која зависи од промене других променљивих у моделу (у овом случају од концентрације реактанта B), тј.

$$a_{pseudo}(t) = \frac{k_0 + k_{-1} b(t)}{k_1}.$$

Проблематично место ове апроксимације јесте што концентрација реактанта A треба да буде константна (јер је $a'(t) = 0$), што није случај (отуда префикс псеудо). Та вредност би заиста била константна, уколико би све остале променљиве биле константне. Како концентрација реактанта A брзо достиже своју равнотежну вредност, концентрација реактанта B остаје готово константна. Суштина редукције модела је да када реактант B достигне своју равнотежну концентрацију, да је тада и концентрација реактанта A на својој правој равнотежној вредности (грешка ове апроксимације се математички прецизно процењује помоћу теорије сингуларних пертурбација).

Како је реч о редукованом моделу уводимо поново другачију нотацију $\tilde{a} = \tilde{a}_{pseudo}$ за концентрацију реактанта A и \tilde{b} за концентрацију

реактанта B . Тако се систем (13) замењује системом који чине функционална и диференцијална једначина

$$\begin{aligned}\tilde{a}_{pseudo}(t) &= \frac{k_0+k_{-1}\tilde{b}(t)}{k_1} \\ \tilde{b}'(t) &= k_1\tilde{a}_{pseudo}(t) - (k_{-1} + k_2)\tilde{b}(t).\end{aligned}\tag{16}$$

Сређивањем система (16) добија се

$$\begin{aligned}\tilde{a}_{pseudo}(t) &= \frac{k_0 + k_{-1}\tilde{b}(t)}{k_1} \\ \tilde{b}'(t) &= k_0 - k_2\tilde{b}(t).\end{aligned}\tag{17}$$

Пример 3 Размотримо овај тип редукије модела на систему (13) у коме су константе брзине реакције $k_0 = 5$, $k_1 = 20$, $k_{-1} = 12$ и $k_2 = 2$ са почетним условима $a(0) = 8$ и $b(0) = 4$, тј. исто као у примеру 2.

Потребно је решити следећи систем диференцијалних једначина

$$\begin{aligned}a'(t) &= -20a(t) + 12b(t) + 5 \\ b'(t) &= 20a(t) - 14b(t).\end{aligned}\tag{18}$$

Опште решење система (18) је

$$\begin{pmatrix} a(t) \\ b(t) \end{pmatrix} = c_1 \cdot \begin{pmatrix} 1 \\ \frac{3+\sqrt{249}}{12} \end{pmatrix} e^{(-17+\sqrt{249})t} + c_2 \cdot \begin{pmatrix} 1 \\ \frac{3-\sqrt{249}}{12} \end{pmatrix} e^{(-17-\sqrt{249})t} + \begin{pmatrix} 7/4 \\ 5/2 \end{pmatrix}$$

где су $c_1, c_2 \in \mathbb{R}$. Узимајући у обзир почетне услове $a(0) = 8$ и $b(0) = 4$ добија се Кошијево решење

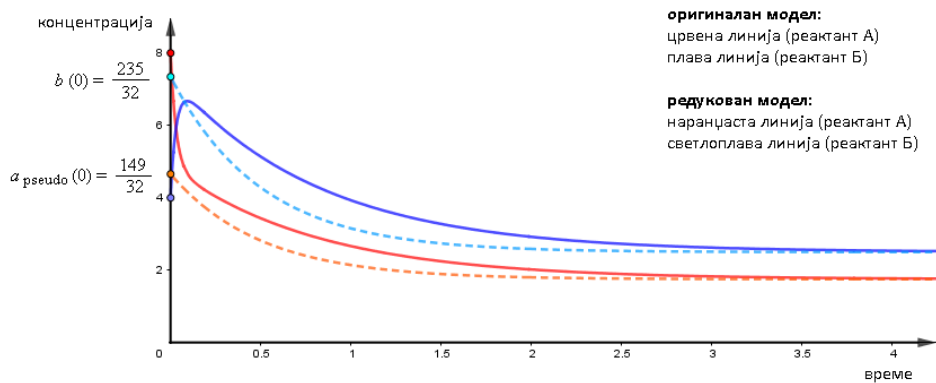
$$\begin{aligned}a(t) &= \frac{2075-\sqrt{249}}{664}e^{(-17+\sqrt{249})t} + \frac{2075+\sqrt{249}}{664}e^{(-17-\sqrt{249})t} + \frac{7}{4} \\ b(t) &= \frac{747+259\sqrt{249}}{996}e^{(-17+\sqrt{249})t} + \frac{747-259\sqrt{249}}{996}e^{(-17-\sqrt{249})t} + \frac{5}{2}.\end{aligned}$$

Уз апроксимацију по методи псеудоравнотеже систем има облик

$$\begin{aligned}\tilde{a}_{pseudo}(t) &= \frac{5 + 12\tilde{b}(t)}{20} \\ \tilde{b}'(t) &= 5 - 2\tilde{b}(t)\end{aligned}\tag{19}$$

Према закону о одржању масе, важи $\tilde{a}_{pseudo}(0) + \tilde{b}(0) = a(0) + b(0) = 12$. Такође из (19) добија се $\tilde{a}_{pseudo}(0) = \frac{5 + 12\tilde{b}(0)}{20}$, тј. $\tilde{b}(0) = \frac{235}{32}$. Стога је $\tilde{a}_{pseudo}(0) = \frac{149}{32}$.

На слици 9 приказани су графици функција концентрација реактанта пуним линијама у оригиналном (13), док испрекиданим линијама у редукованом моделу (19). Очигледно је да је апроксимација неповољна током прелазне фазе (транзита), али конвергира оригиналном моделу када t тежи ка бесконачности.



Слика 9: Апроксимација модела методом псеудоравнотеже

Метод стационарног стања се лакше примењује, јер се заснива на појединачним реакцијама за разлику од методе псеудоравнотеже која је одређена са више реакција. Међутим, ипак се метод псеудоравнотеже чешће користи, јер је лакши за математичку анализу.

5 Динамички систем са спором и брзом променљивом

Посматрајмо динамички систем

$$\begin{aligned}x' &= \epsilon f(x, y) \\ y' &= g(x, y),\end{aligned}\tag{20}$$

где је ϵ мали позитиван број ($\epsilon < 1$), а $f, g \in C^1(E)$ где је $E \subset \mathbb{R}^2$ отворен скуп. Како је ϵ мали позитиван број, то функција $x = x(t)$ описује неку спору зависност (спора променљива), док функција $y = y(t)$ неку брзу зависност (брза променљива). Сада засебно разматрамо систем из перспективе сваке од променљивих.

Нека је временска оса брзе променљиве референтна оса. Размотримо како дати систем изгледа из перспективе брзе променљиве. Како је $y = y(t)$ брза променљива, оправдано је разматрати спору променљиву $x = x(t)$ као константну функцију. Стога има смисла представити другу једначину система (20) у облику

$$y' = g(x, y),\tag{21}$$

где x постаје параметар (константа) за дату диференцијалну једначину, а систем се редукује за једну димензију. Како ће изгледати равнотежно стање система (20) зависи од вредности параметра x ($g(x, y) = 0$, такво да је $y_{eq} = h(x)$), под претпоставком да функција h постоји.

Нека је сада временска оса споре променљиве референтна оса. Како је $y = y(x)$ брза променљива, то је достизање еквилибријума једначине (21) ($y' = 0$) готово неприметно (моментално), гледано из угла споре променљиве. За спору променљиву, брза променљива је све време у равнотежном стању $y_{eq} = h(x)$. Стога, прву једначину система (20) има смисла представити у облику

$$x' = f(x, h(x)).\tag{22}$$

Полазни систем реда два је декомпонован на два једнодимензионална система (једначине), који су сваки понаособ много једноставнији за анализу.

Пример 4 *Размотримо следећи динамички систем*

$$\begin{aligned}x' &= -\epsilon y \\ y' &= x - y^3,\end{aligned}\tag{23}$$

где је ϵ мали позитиван број.

Како је ϵ мали позитиван број то је x спора променљива, а y брза променљива. Вршимо декомпозицију полазног система. Најпре посматрамо из перспективе брзе променљиве. Променљиву x посматрамо

као константу (параметар). Дакле, друга једначина система (23) се посматра као

$$y' = x - y^3, \quad (24)$$

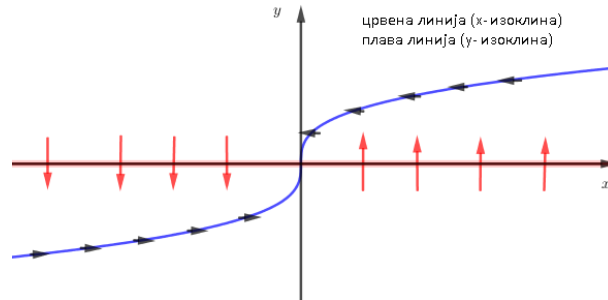
где је x параметар.

Равнотежно стање променљиве y (функција h из уводног разматрања) зависи од вредности параметра x (из $y' = 0$, тј. $x - (y_{eq})^3 = 0$ добијамо $y_{eq} = \sqrt[3]{x}$, тј. $h(x) = \sqrt[3]{x}$).

Сада разматрамо систем из перспективе споре променљиве. У том случају брза променљива моментално доспева у равнотежно стање $y_{eq} = h(x) = \sqrt[3]{x}$. Прва једначина система (23) замењује се диференцијалном једначином

$$x' = -\epsilon \sqrt[3]{x}. \quad (25)$$

Како бисмо скицирали фазни портрет система (23) најпре одређујемо нула-изоклине. Тако је y -нула-изоклина одређена једначином $y = \sqrt[3]{x}$, док је x -нула-изоклина $y = 0$. Пресек нула-изоклина је еквилибријум система (23). То је тачка $(0, 0)$. Смер векторског поља праваца дуж нула-изоклина одредићемо за неке погодне вредности. За тачку $(1, 0)$ добија се $x' = 0$ и $y' = 1 > 0$, тј. \uparrow . За $(1, 1)$ добија се $x' = -\epsilon < 0$ и $y' = 0$, тј. \leftarrow . За тачку $(-1, 0)$ добија се $x' = 0$ и $y' = -1 < 0$, тј. \downarrow . За $(-1, -1)$ добија се $x' = \epsilon > 0$ и $y' = 0$, тј. \rightarrow . Мали број ϵ одражава малу промену променљиве x , што се види и на слици 10 кроз различит интензитет вектора дуж нула-изоклина. Вектори дуж x -нула-изоклине су интензитета 1, док дуж y -нула-изоклине су интензитета ϵ .



Слика 10: Нула-изоклине динамичког система (23)

Како ће изгледати фазна трајекторија у околини тачке $(0, 0)$ која представља еквилибријум система (23)? Матрица A линеаризације система (23) је

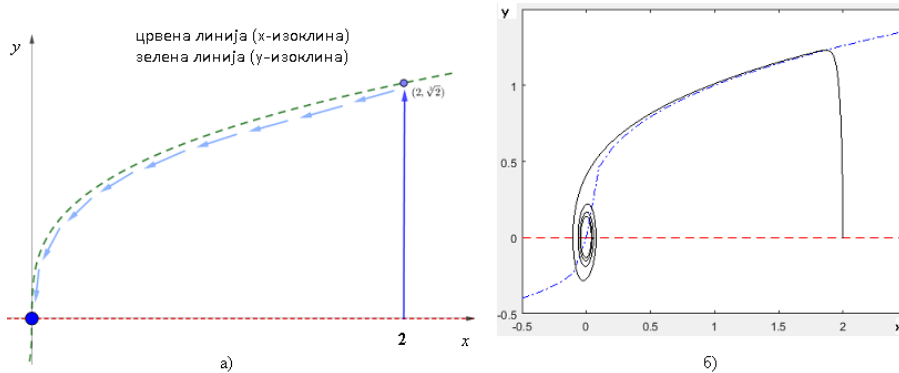
$$A = \begin{pmatrix} 0 & -\epsilon \\ 1 & 0 \end{pmatrix}.$$

Сопствене вредности матрице A су $\pm i\sqrt{\epsilon}$. Како је реалан део обе сопствене вредности једнак нули, то се линеаризацијом система не мо-

е не ништа закључити о стабилности еквилибријума и скици фазног портрета. Помоћу функције Љапунова закључујемо о понашању система у околини тачке $(0, 0)$. Функцију Љапунова тражимо у облику $V(x, y) = ax^2 + by^2$, где је $a, b \geq 0$ и $a^2 + b^2 > 0$. Приметимо да је

$$\dot{V}(x, y) = 2ax(-\epsilon y) + 2by(x - y^3) = (2b - 2a\epsilon)xy - 2by^4.$$

За $a = 1$ и $b = \epsilon$, тј. глатку и позитивно дефинитну функцију Љапунова $V(x, y) = x^2 + \epsilon y^2$, добија се $\dot{V}(x, y) = -2\epsilon y^4 < 0$. Следи да је еквилибријум $(0, 0)$ система (23) асимптотски стабилан (на основу теореме Љапунова).



Слика 11: а) Од почетног тренутка па на даље, вектори правца „прате” y -нула-изоклину (пример 4); б) Фазна трајекторија оригиналног динамичког система (23) која пролази кроз тачку $(2, \sqrt[3]{2})$

Према свему наведеном закључујемо да је при декомпозицији временске осе оригиналног модела коришћена метода псеудоравнотеже. Према овој методи већ у почетном тренутку брза променљива достиже своју псеудоравнотежну вредност, док спора променљива остаје непромењена. Зато се у оригиналном моделу фазна трајекторија пружа готово вертикално навише до тачке $(2, \sqrt[3]{2})$ y -нула-изоклине.

Надаље током дужег временског периода (спора референтна оса) спора променљива се мења и сходно њеној промени, мења се и псеудоравнотежна вредност брзе променљиве (отуда префикс псеудо, јер није константна). Када спора променљива достигне своју равнотежну вредност, тада и брза променљива достиже своју праву равнотежну вредност (слика 11а). Зато фазна трајекторија када се приближи y -нула-изоклини наставља да је прати, све до асимптотски стабилног еквилибријума.

Помоћу *MATLAB* програмског пакета на слици 11б приказана је фазна трајекторија оригиналног система (23) која пролази кроз тачку $(2, 0)$ за $\epsilon = 0.1$.

6 Бездимензионалне величине и скалирање

Физичка величина чија бројна вредност не зависи од избора мерних јединица, назива се бездимензионалном. Једна од техника која се користи при математичком моделирању је скалирање. Њиме се постижу три циља: свођење независних и зависних променљивих на бездимензионалне, свођење њихових вредности на интервал $(0, 1]$ и смањивање броја параметара у моделу.

Веза између оригиналне и скалиране вредности је линеарна функција

$$\bar{q}(q) = aq + b,$$

у којој је са \bar{q} означена скалирана вредност, а са q оригинална вредност, где су a и b реалне константе. За неке две оригиналне вредности q_0 и q_1 из система линеарних једначина

$$\bar{q}(q_1) = 1 = aq_1 + b$$

$$\bar{q}(q_0) = 0 = aq_0 + b,$$

одређују се коефицијенти a и b

$$a = \frac{1}{q_1 - q_0},$$

$$b = \frac{-q_0}{q_1 - q_0},$$

и коначно добија формула скалирања

$$\bar{q}(q) = \frac{1}{q_1 - q_0}q - \frac{q_0}{q_1 - q_0}.$$

Означимо са $q_c = q_1 - q_0$.

Бездимензионалну променљиву дефинишемо на следећи начин

$$\bar{q} = \frac{q - q_0}{q_c},$$

где је q_0 одговарајућа вредност, најчешће $q_0 = 0$, док је q_c карактеристична вредност којом се врши скалирање дате величине, чије налажење може бити велики изазов. Зато је важно добро познавати сам процес који се моделује. Како и именилац и бројилац имају исту јединицу мере, њихов количник биће бездимензионалан. Такође, вредност променљивих q_0 и q_c бира се тако да важи $0 < |\bar{q}| \leq 1$. На пример, ако је q_c максимална вредност израза $|q - q_0|$ важиће да је $0 < |\bar{q}| \leq 1$.

На једноставном примеру применићемо технику скалирања. Процеси у којима долази до експоненцијалног опадања могу се описати на следећи начин

$$u'(t) = -au(t), \quad u(0) = I, \quad (26)$$

где су $a, I > 0$, а $u = u(t)$ непозната функција. Лако се долази до аналитичког решења које је облика

$$u(t) = Ie^{-at}.$$

Једначином (26) могу се моделовати различити процеси. Један од примера је модел раста популације уз неограничен приступ ресурсима, где је u број јединки у тренутку t . Други пример је промена атмосферског притиска са висином уз претпоставку да је ваздух идеалан гас са уравнотеженим саставом. Функција u је притисак и мерна јединица је N/m^2 , t је висина изражена у метрима (независна променљива), а $a = \frac{Mg}{RT}$, где је M моларна маса ваздуха ($M = 0,029 \text{ kg/mol}$), g гравитационо убрзање ($g = 9.81 \text{ N/kg}$), R је универзална гасна константа ($R = 8,314 \text{ Nm/molK}$) и T је температура у келвинима (К).

Кораци у скалирању су:

Корак 1: Одређивање независних и зависних променљивих. У датом примеру имамо једну независну променљиву (t) и једну зависну променљиву (u).

Корак 2: Превођење независних и зависних променљивих у бездимензионалне. Уводимо бездимензионалну величину коју ћемо означити са \bar{t} , а дефинишемо је

$$\bar{t} = \frac{t}{t_c},$$

где је t_c карактеристична вредност променљиве t ($t_0 = 0$). Слично уводимо и бездимензионалну величину \bar{u} , тј.

$$\bar{u} = \frac{u}{u_c},$$

где је u_c карактеристична вредност променљиве u ($u_0 = 0$).

Корак 3: Одређивање модела са бездимензионалним величинама. У конкретном примеру променљиву t замењујемо са $t_c\bar{t}$, а променљиву u са $u_c\bar{u}$. Тада је

$$\frac{du}{dt} = \frac{d(u_c\bar{u})}{d(t_c\bar{t})} \frac{d\bar{t}}{dt} = u_c \frac{d\bar{u}}{d\bar{t}} \frac{1}{t_c} = \frac{u_c}{t_c} \frac{d\bar{u}}{d\bar{t}}.$$

Модел (26) сада ће изгледати овако

$$\frac{u_c}{t_c} \frac{d\bar{u}}{d\bar{t}} = -a u_c \bar{u}, \quad u_c \bar{u}(0) = I. \quad (27)$$

Корак 4: Потребно је да сваки члан једначине буде бездимензионалан. Иако смо увели бездимензионалне променљиве, постоје чланови у једначини (27) који још нису. Како би се учинили бездимензионалним, поделићемо обе стране једначине (27) коефицијентом уз извод

највећег реда. Добро је свако дељење било којим коефицијентом које доводи до уклањања мерних јединица. Добија се

$$\frac{d\bar{u}}{d\bar{t}} = -at_c\bar{u}, \quad \bar{u}(0) = \frac{I}{u_c}. \quad (28)$$

Корак 5: Мера скалирања. У последњем кораку одређујемо карактеристичне вредности за променљиве t и u , то јест t_c и u_c .

Скалирање независне променљиве t јесте најизазовнији део процедуре скалирања. Циљ је да променљива \bar{u} и њени изводи буду истог реда величине. Из (28) следи да ће се тај циљ постићи ако изаберемо $t_c = \frac{1}{a}$.

До карактеристичне вредности за скалирање вредности променљиве u , тј. u_c , долазимо из почетног услова. Како је $u(0) = I$, узећемо за $u_c = I$, па добијамо $\bar{u}(0) = 1$. За $t > 0$ вредност $\bar{u}(t)$ опада и тада имамо $\bar{u} \in (0, 1]$. Крањи циљ при скалирању јесте да све променљиве узимају вредности из интервала $(0, 1]$.

Скалирањем ($t_c = \frac{1}{a}$ и $u_c = I$) и увођењем бездимензионалних величина систем (26) своди се на Кошијев проблем облика

$$\frac{d\bar{u}}{d\bar{t}} = -\bar{u}, \quad \bar{u}(0) = 1. \quad (29)$$

Најбитнији резултат ове процедуре јесте уклањање свих физичких параметара из модела (a и I).

Како важи $\bar{t} = \frac{t}{t_c}$ и $\bar{u} = \frac{u}{u_c}$, односно $\bar{u}(\bar{t}) = \frac{u(t)}{u_c}$ решење $u(t)$ проблема (26) следи из

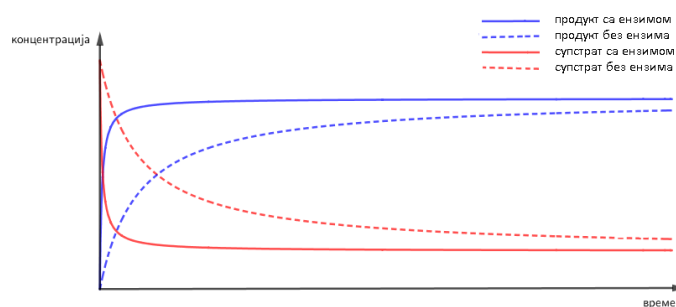
$$u(t) = u_c \bar{u}(t/t_c) = I \bar{u}(at),$$

што на графику решења $\bar{u}(\bar{t})$ значи истезање осе \bar{t} и осе \bar{u} , редом a и I пута.

7 Моделовање биохемијских реакција

У овом поглављу видећемо како се уводе бездимензионалне величине и техника скалирања када се при моделовању користи систем диференцијалних једначина. Видећемо како се тај систем редукује избором одговарајуће временске скале.

Биолошки процеси се одвијају како у ћелијама (интрацелуларно), тако и у њиховој околини (екстрацелуларно). Хемијске реакције које се одигравају у живим организмима називамо **биохемијским реакцијама**. Оне не би биле могуће без присуства специјалних протеина - **ензима**. Ензими представљају катализаторе биохемијских реакција. Они смањују енергију активације биохемијске реакције олакшавајући да се десе одређене промене на биомолекулима (**супстратима**) и тако настане производ (**продукт**) далеко брже него у њиховом одсуству (слика 12).



Слика 12: Утицај ензима на брзину хемијске реакције

Ензими из биохемијских реакција излазе *неизмењени* (типично својство катализатора). Ензими имају изузетну *каталитичку моћ*, јер не само да убрзавају биохемијске реакције (и десет милиона пута), већ то чине у јако малим концентрацијама у односу на концентрације супстрата. Ензими су *високо специфични* биомолекули, јер често каталишу реакције само једног или сродне групе молекула. На крају, брзина ензимске реакције је *строго контролисана* комплексним механизмима позитивне или негативне повратне спреге.

Циљ моделовања је одређивање брзине ензимске реакције (брзине формирања продукта).

При испитивању великог броја ензимских реакција примећено је да је брзина формирања продукта сразмерна малим концентрацијама супстрата, док је независна од његових високих концентрације и тежи максималној вредности. Овакве експерименталне резултате 1913. године Михаелис и Ментенова (погледати поглавље 3.1.1 у [3]) су објаснили механизмом према коме се, најпре формира ензим-супстрат комплекс

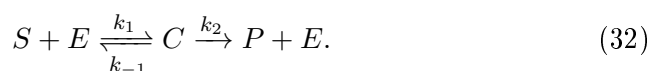
(прва етапа)



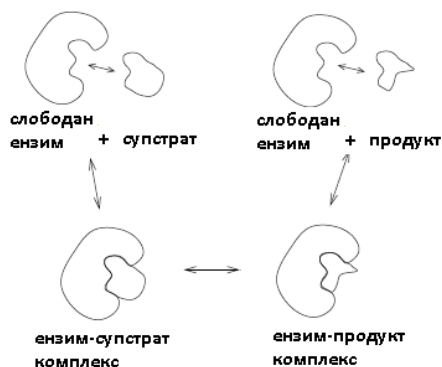
где је у формули S супстрат, E ензим, а C ензим-супстрат комплекс, а затим се из ензим-супстрат комплекса издваја продукт P и неизмењени ензим (друга етапа)



Уз претпоставку да се настали производ одмах уклања из окружења, друга етапа се разматра као неповратна реакција. Узимајући у обзир обе етапе, добија се следећа хемијска једначина



Наиме, најпре се изгради ензим-супстрат комплекс, а потом ензим-продукт комплекс, али како ови комплекси изузетно брзо достижу равнотежне концентрације, без умањења општости можемо говорити само о ензим-супстрат комплексу (слика 13).



Слика 13: Етапе ензимске реакције

Директном применом закона о дејству маса следило би да брзина ензимске реакције линеарно зависи од концентрације супстрата, што се не слаже са горе наведеним експерименталним резултатима. Са друге стране ензимска реакција се одиграва кроз низ етапа, те је потребно на сваку етапу применити закон о дејству маса.

Моделовање почињемо дефинисањем непознатих функција. Нека су s - концентрација супстрата, c - концентрација ензим-супстрат комплекса, e - концентрација ензима и p - концентрација продукта. Закон о дејству маса примењен на формулу (32), даје четири диференцијалне једначине.

- Прва једначина је промена концентрације супстрата

$$\frac{ds}{dt} = k_{-1}c - k_1se, \quad (33)$$

- друга је промена концентрације ензима

$$\frac{de}{dt} = (k_{-1} + k_2)c - k_1se, \quad (34)$$

- трећа је промена концентрације ензим-супстрат комплекса

$$\frac{dc}{dt} = k_1se - (k_{-1} + k_2)c, \quad (35)$$

- четврта је промена концентрације продукта

$$\frac{dp}{dt} = k_2c. \quad (36)$$

Како се ензим током реакције не троши, то укупна концентрација ензима остаје непромењена (константна) током реакције конверзије супстрата у одговарајући продукт. Означимо ту концентрацију са e_0 . До истог закључка долазимо сабирањем обе стране једначина (34) и (35)

$$\frac{de}{dt} + \frac{dc}{dt} = 0,$$

где је e концентрација слободног (неискоришћеног) ензима E , док је c концентрација везаног (искоришћеног) ензима у комплексу. Дакле важи

$$e_0 = e + c. \quad (37)$$

Са s_0 означимо укупну концентрацију супстрата у обе етапе, чији је један део још непромењен (s), један део је у саставу комплекса, тј. у фази је промене (c) и на крају део који је промењен у продукт (p). Стога важи

$$s_0 = s + c + p. \quad (38)$$

Приметимо да концентрација комплекса c представља и концентрацију искоришћеног ензима, али и супстрата који је у фази промене. Дакле,

$$[E]_{vezani} = [C] = [S]_{vezani},$$

(не важи $[C] = [E]_{vezani} + [S]_{vezani}$). На пример, ако у јединици запремине се налазе 3 молекула ензима и 3 молекула супстрата, након формирања ензим-супстрат комплекса у истој јединици запремине наћи ће се три молекула ензим-супстрат комплекса, а не шест.

Једнакости (37) и (38) следе из закона одржања масе. Дакле, величине s_0 и e_0 су константне током ензимске реакције и биће параметри

у одговарајућим диференцијалним једначинама. Приметимо да су концентрације продукта и ензима зависне од концентрације комплекса. Узимајући у обзир све наведено, динамички систем реда четири можемо свести на систем другог реда, који је лакши за анализу

$$\begin{aligned}\frac{ds}{dt} &= k_{-1}c - k_1s(e_0 - c) = -k_1e_0s + (k_1s + k_{-1})c, \\ \frac{dc}{dt} &= k_1s(e_0 - c) - (k_{-1} + k_2)c = k_1e_0s - (k_1s + k_{-1} + k_2)c.\end{aligned}\tag{39}$$

За моделовање ензимске реакције (32) врло је важна чињеница да је њена друга етапа (настајање продукта (31)) далеко спорија од њене прве етапе (реакције настајања ензим-супстрат комплекса (30)). Због ове особености, могуће је извршити редукцију модела (39) методом стационарног стања или методом псеудоравнотеже, о чему је било речи у поглављу 4.

Михаелис и Ментенова су дали одговор на питање којом се брзином одвијају ензимске реакције користећи методу стационарног стања. У равнотежно стање моментално доспева прва етапа (30) ензимске реакције. Како се моментално изједначавају брзине директне и повратне реакције, онда важи

$$k_1se = k_{-1}c.\tag{40}$$

Како је $e + c = e_0$ добија се да је равнотежна концентарција комплекса

$$c = \frac{e_0s}{K_1 + s},\tag{41}$$

где је $K_1 = \frac{k_{-1}}{k_1}$. Брзину ензимске реакције v изводимо из (36)

$$v = \frac{dp}{dt} = k_2c = \frac{k_2e_0s}{K_1 + s} = \frac{v_{max}s}{K_1 + s},$$

где је $v_{max} = k_2e_0$ максимална брзина реакције која се достиже када је сав ензим у комплексу са супстратом ($e_0 = c$). Како вршимо апроксимацију то из једнакости (40) не можемо закључити да је $\frac{ds}{dt} = 0$, јер онда би према (33) следило да се супстрат не троши у реакцији, а следствено томе нити се продукт формира. Наравно не можемо закључити ни да важи $\frac{dc}{dt} = -k_2c$. Реч је о апроксимацији као последици да је дисоцијација ензим-супстрат комплекса у смеру супстрата много бржа, него у смеру продукта ($k_{-1} \gg k_2$). Сабирањем једнакости (33) и (35) долазимо до једначине

$$\frac{ds}{dt} + \frac{dc}{dt} = -k_2c, \text{ тј. } \frac{d}{dt}(s + c) = -k_2c.$$

Узимајући у обзир равнотежну концентрацију комплекса ензим-супстрат из једнакости (41) долазимо до закључка о промени концентарције супстрата током ензимске реакције

$$\frac{d}{dt} \left(s + \frac{e_0 s}{K_1 + s} \right) = -k_2 \frac{e_0 s}{K_1 + s},$$

$$\frac{ds}{dt} \left(1 + \frac{e_0 K_1}{(K_1 + s)^2} \right) = -k_2 \frac{e_0 s}{K_1 + s}.$$

Методом стационарног стања и поступком скалирања и увођења бездимензионалних величина добија се не тако једноставан динамички систем са брзом и спором променљивом (погледати пример 20. у поглављу 1.7 у [1]).

За анализу ензимске реакције Бригс и Халдан (1925) (погледати поглавље 1.4.2 у [1]) предложили су методу псеудоравнотеже којом су добили једноставнији динамички систем са брзом и спором променљивом. Доказали су да

Брзина ензимске реакције је одређена формулом

$$v = \frac{v_{max} s}{K_m + s}, \quad (42)$$

где је s концентрација супстрата, v_{max} максимална брзина ензимске реакције и $K_m = \frac{k_{-1} + k_2}{k_1}$ Михаелисова константа.

Приметимо разлику између формуле за брзину ензимске реакције добијену методом стационарног стања $\left(v = \frac{v_{max} s}{K_1 + s} \right)$ и формуле добијене методом псеудоравнотеже $\left(v = \frac{v_{max} s}{K_m + s} \right)$. Једина разлика је у константама K_1 и K_m . С обзиром на дефиницију Михаелисове константе, када је $k_{-1} \gg k_2$, тада је $K_m \approx K_1$. Зато обе апроксимације, иако су претпоставке на којима се заснивају различите, дају сличан резултат.

На крају треба истаћи значај Михаелисове константе. Ова константа представља мерило афинитета супстрата према ензиму. Ниска вредност K_m показује да је ензим-супстрат комплекс стабилан. Из формуле закона Михаелиса и Ментенове видимо да је брзина ензимске реакције једнака половини максималне брзине када количина супстрата достигне вредност Михаелисове константе. При ниској концентрацији супстрата, брзина ензимске реакције је пропорционална концентрацији супстрата, што представља реакцију првог реда. У одређеном тренутку ензим постаје потпуно сатурисан, тада се брзина асимптотски приближава максималној брзини и концентрација супстрата више не утиче на брзину реакције што представља реакцију нултог реда.

8 Гранични цикл и Хопфова бифуркација

У овом поглављу биће разматрана два кључна појма која се појављују у раду: гранични цикл и Хопфова бифуркација. У раду се анализирају дводимензионални нелинеарни динамички системи. Њихова нелинеарност повлачи појаву специфичних објеката у фазној равни који се не срећу у фазним портретима линеарних динамичких система.

8.1 Гранични цикл

Гранични цикл је изолована затворена трајекторија у фазном простору динамичког система. Изолована трајекторија значи да суседне трајекторије нису затворене, већ се спирално приближавају или удаљују од затворене трајекторије. Ако јој се све суседне трајекторије приближавају реч је о **стабилном**, а ако се све удаљавају онда о **нестабилном** граничном циклусу. Могућ је и **полустабилан** гранични циклус у ситуацијама када се суседне трајекторије приближавају граничном циклусу са једне стране, а са друге стране се удаљавају (слика 14).



Слика 14: Гранични циклуси

Појам гранични циклус увео је Поенкаре и дао је свој допринос дошавши до неких критеријума егзистенције граничних циклуса.

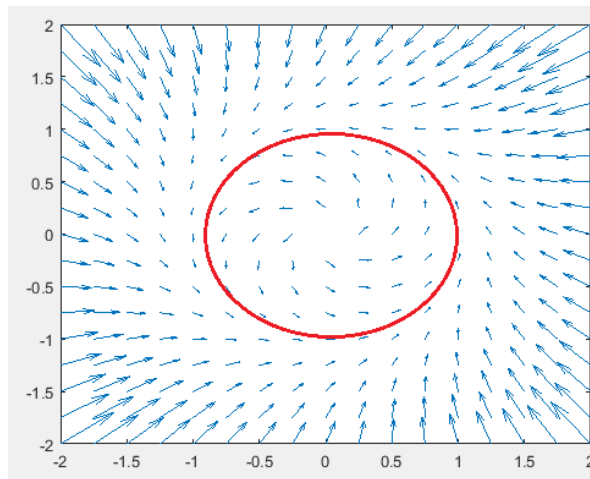
Од посебног значаја за моделовање различитих проблема у науци је управо стабилан гранични циклус. Често се срећу осцилаторна понашања која се одликују одређеним периодом, амплитудом и обликом. Напоменимо само неке од примера где се при моделовању појављује стабилни гранични циклус: куцање срца, дневни ритмови у температури људског тела и хормона, неке од опасних вибрација у мостовима и крилима авиона. Гранични циклус је карактеристичан за нелинеарне системе. И код линеарних система у фазним портретима се виђају затворене трајекторије, али битна разлика је што оне нису изоловане. Пример јесте центар, затворене трајекторије су концентричне кружнице и свака пертурбација система доводи до напуштања једне и прелазак на другу затворену трајекторију. Дакле, ново осцилаторно решење имаће другу амплитуду осциловања. У случају стабилне изоловане затворене трајекторије пертурбација доводи до тога да се трајекторија ван граничног циклуса после коначно дугог временског интервала приближава граничном циклусу. Да-

кле осцилаторно решење у почетку услед пертурбације има другачију амплитуду осциловања која тежи амплитуди осциловања решења које одговара стабилном граничном циклусу када $t \rightarrow \infty$. Другим речима систем се опире промени, што је типично својство биолошких система (робусност).

Пример 5 Размотримо једноставан пример дводимензионалног динамичког система

$$\begin{aligned}x' &= x - y - x^3 - xy^2 \\y' &= x + y - x^2y - y^3.\end{aligned}\tag{43}$$

Векторско поље праваца приказано је на слици 15. По нагибима вектора праваца може се наслутити положај изоловане затворене трајекторије.



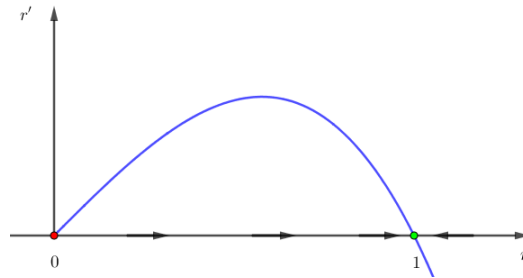
Слика 15: Векторско поље са граничним циклусом

Преласком на поларне координате ($x = r \cos \theta$, $y = r \sin \theta$, где је $r \geq 0$ и $\theta \in (-\pi, \pi]$) систем (43) добија облик

$$\begin{aligned}r' &= r(1 - r^2) \\ \theta' &= 1.\end{aligned}\tag{44}$$

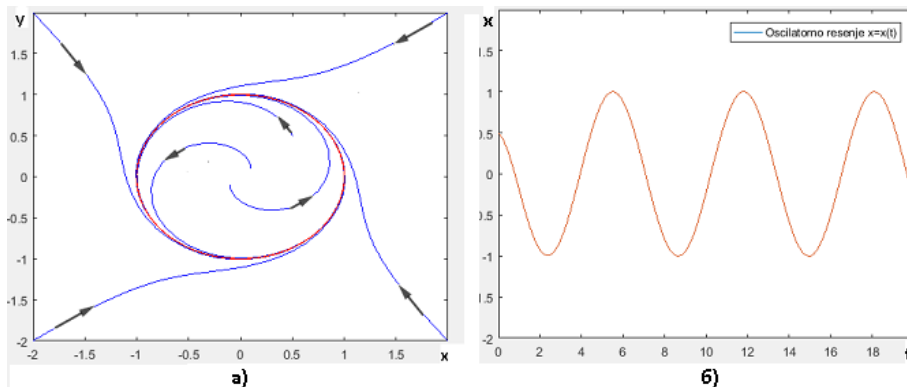
Приметимо да преласком на поларне координате, променљиве r и θ у систему (44) нису повезане, па се могу одвојено разматрати. Разматрањем фазног портрета диференцијалне једначине $r' = r(1 - r^2)$ на фазној правој, уочава се један стабилан и један нестабилан еквилибријум (слика 16).

У фазној равни услед ротације константном угаоном брзином све трајекторије, осим $r^* = 0$, се монотонно приближавају граничном циклусу $r^* = 1$ у смеру супротном од казаљке на сату с обзиром да је $\theta' > 0$ (слика 17а).



Слика 16: Стабилан ($r^* = 1$) и нестабилан ($r^* = 0$) еквилибријум једначине $r' = r(1 - r^2)$

На слици 17б приказан је график функције $x = r(t) \cos(\theta(t))$, једне од функција решења разматраног примера (43) за почетни услов $(x_0, y_0) = (0.5, 0.5)$. Приметимо да је трајекторија која пролази кроз (x_0, y_0) из унутрашње области ограничене циклом. Функција $x = x(t)$ испољава осцилаторан карактер и како време пролази амплитуда тежи ка константној вредности која одговара амплитуди осциловања граничног циклуса.



Слика 17: а) Гранични цикл и неколико суседних трајекторија система (43); б) График функције $x = x(t)$ система (43)

8.2 Егзистенција граничног циклуса

Кључни проблем представља питање егзистенције граничног циклуса. Дулаков критеријум нам даје довољан услов непостојања граничног циклуса:

Нека је $X' = F(X)$, $F = (f, g) \in C^1(E)$, где је E једноструко-повезана област у фазној равни. Ако постоји функција $v \in C^1(E)$ таква да функција

$$\nabla \cdot (vF) = \frac{\partial}{\partial x}(vf) + \frac{\partial}{\partial y}(vg)$$

не мења знак на E , онда нема затворених трајекторија (нема периодичних решења) у E .

Следи пример који илустује примену Дулаковог критеријума.

Пример 6 У овом примеру показаћемо да динамички систем

$$\begin{aligned} x' &= y \\ y' &= -x - y + x^2 + y^2 \end{aligned} \tag{45}$$

нема затворене трајекторије у целој фазној равни применом Дулаковог критеријума.

Нека је $v(x, y) = e^{-2x}$. Тада се добија да је

$$\begin{aligned} \nabla \cdot (vF) &= \frac{\partial}{\partial x}(e^{-2x}y) + \frac{\partial}{\partial y}(e^{-2x}(-x - y + x^2 + y^2)) \\ &= -2e^{-2x}y + e^{-2x}(-1 + 2y) = -e^{-2x} < 0, \end{aligned}$$

за свако $(x, y) \in \mathbb{R}^2$, те на основу Дулаковог критеријума нема затворене трајекторије у целој фазној равни.

Такође, контрапозицијом следећег тврђења добија се да ако динамички систем нема еквилибријум, онда он нема ни гранични цикл.

Гранични цикл динамичког система окружује бар један положај равнотеже.

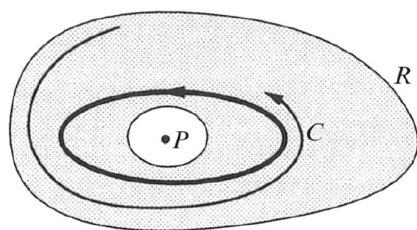
Егзистенцију граничног циклa гарантује **Поенкаре-Бендиксонова теорема**.

Нека је R затворен и ограничен подскуп равни \mathbb{R}^2 без еквилибријума, $X' = F(X)$, $F \in C^1(E)$, $R \subset E$ и нека постоји трајекторија C која у почетном тренутку t_0 излази из неке тачке области R и остаје у R за свако $t > t_0$. Тада је C затворена трајекторија или трајекторија која се спирално приближава затвореној трајекторији динамичког система $X' = F(X)$ када $t \rightarrow \infty$.

Доказ теореме може се наћи у [2]. Битно је истаћи значај теореме Поенкаре-Бендикса. Она нам говори о томе да је понашање у фазној

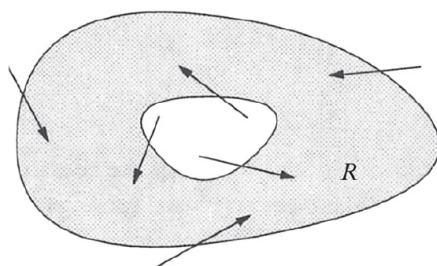
равни предвидиво. Ако је трајекторија садржана у затвореном, ограниченом скупу који не садржи еквилибријуме, ако она није затворена трајекторија, онда се она мора приближавати граничном циклусу. У димензијама већим од 2, ова теорема се не може применити јер трајекторије могу лутати у затвореном ограниченом скупу и не тежити ни ка еквилибријуму ни ка затвореној трајекторији. У неким ситуацијама трајекторије се приближавају сложеном геометријском објекту који се назива атрактор. Како је систем јако осетљив на почетне услове, кретање на дуже стазе се не може предвидети и настаје хаос. На основу теореме Поенкаре-Бендикса може се закључити да хаос никада не може настати у фазној равни.

На слици 18 је приказан скуп R у виду прстена, како би се из њега искључила фиксна тачка P како захтева теорема.



Слика 18: Пример скупа R из Поенакре-Бендиксонове теореме

Да бисмо доказали постојање граничног циклуса применом Поенакре-Бендиксонове теореме, најсуптилнији услов теореме јесте постојање трајекторије C . Потребно је „уловити“ криву C у компакту R . Потребно је да векторско поље праваца дуж руба скупа R буде усмерено ка његовој унутрашњости. Зато уобичајен поступак је налажење „замке“ по чијем рубу је векторско поље усмерено ка његовој унутрашњости (слика 19).



Слика 19: Векторско поље на рубу скупа R

Пример 7 У основном биохемијском процесу који се назива гликолиза, живе ћелије добијају енергију разградњом шећера. У наставку следи

један модел гликолизе на коме ће се демонстрирати примена Поенкаре-Бендиксонове теореме. Одговарајући динамички систем поставио је Sel'kov (1968) и након примене технике скалирања и увођења бездимензионалних величина, он је облика

$$\begin{aligned}x' &= -x + ay + x^2y \\y' &= b - ay - x^2y,\end{aligned}\tag{46}$$

где је $x = [ADP]$ концентрација аденозин-монофосфата и $y = [F6P]$ концентрација фруктозо 6-фосфата, а $a > 0$ и $b > 0$ одговарајући кинетички параметри.

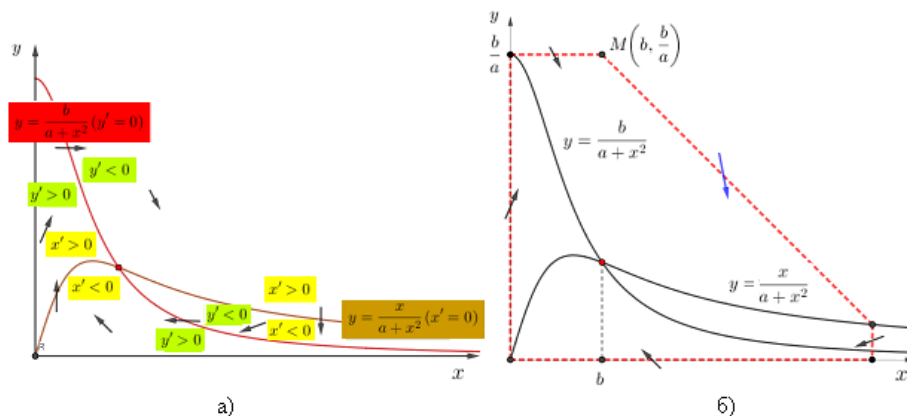
Први корак у конструсању "замке" је налажење нула-изоклина:

$$y = \frac{x}{a + x^2} \text{ је } x\text{-нула-изоклина,}$$

$$y = \frac{b}{a + x^2} \text{ је } y\text{-нула-изоклина.}$$

Како за x -нула-изоклину важи услов $x' = 0$, тада изнад ње важи услов $x' > 0$ (јер из $-x + ay + x^2y > 0$ следи $y > \frac{x}{a+x^2}$), док испод ње је $x' < 0$. Слично, како за y -нула-изоклину важи услов $y' = 0$, тада изнад ње важи услов $y' < 0$ (јер из $b - ay - x^2y < 0$ следи $y > \frac{b}{a+x^2}$), док испод $y' > 0$, те можемо скицирати векторе правца дуж нула-изоклина, али и изнад и испод њих (слика 20а).

Пресек нула-изоклина је тачка еквилибријума $(x^*, y^*) = (b, \frac{b}{a+b^2})$.



Слика 20: а) Нула-изоклине и вектори правца система (46); б) Постављена „замка“ за криву C за пример 7

На слици 20б непрекиданим линијама приказан је многоугао уз помоћ кога ћемо поставити „замку“ за криву C према теорему Поенкаре-Бендиксон. Једно од темена многоугла је тачка $M(b, \frac{b}{a})$, чија апсциса

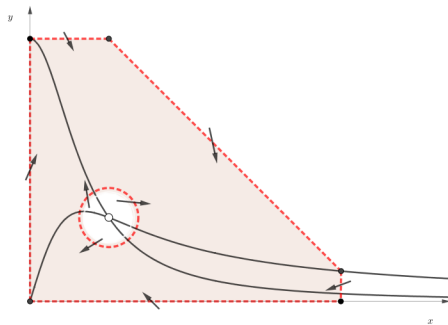
одговара апсциси еквилибријума, а ордината ординати пресека y -нула-изоклине и y осе.

Нагиб векторског поља дуж страница многоугла које су паралелне или припадају координатним осама је очигледан из претходног разматрања (слика 20), док нагиб поља дуж непрекидане линије (чији је коефицијент правца -1) није очигледан. Намеће се питање зашто смо посматрали баш ову линију. Приметимо x координату тачке M . До странице многоугла нагиба -1 долазимо из разматрања да за довољно велико x , понашање система је одређено нелинераним делом, те је тако $x' \approx x^2y$ и $y' \approx -x^2y$. Онда је $\frac{dy}{dx} \approx -1$ дуж трајекторија. Дакле, груба процена је да је нагиб векторског поља близак вредности -1 за велике вредности променљиве x . Како су одговарајућа вертикална и хоризонтална компонента вектора чији је нагиб -1 једнаки, довољно је испитати разлику $x' - (-y')$ за посматрани динамички систем. Важе следеће једнакости

$$x' - (-y') = -x + ay + x^2y + (b - ay - x^2y) = b - x.$$

Дакле, важиће $x' < -y'$ ако је $b < x$. Како заиста важи да је $x > b$, онда је и $-y' > x'$, што даље повлачи да је нагиб векторског поља правца дуж ове странице многоугла мањи. Овим је доказано да је конструисан многоугао дуж чијих страница је векторско поље усмерено ка његовој унутрашњости.

Следећи корак је искључивање фиксних тачака (еквилибријума) из унутрашњости многоугла. Уколико је реч о нестабилном еквилибријуму, онда је довољно изабрати произвољну околину тачке еквилибријума. Тада ће дуж руба те околине векторско поље бити усмерено ван околине, али ка унутрашњости „замке“. Овим је задовољен услов теореме и тиме егзистенција граничног циклa доказана (слика 21).



Слика 21: Замка у којој је уловљена крива C за пример 7

У даљем тексту следи разматрање под којим условима је еквилибријум из посматраног примера гликолизе нестабилан.

8.3 Хопфова бифуркација

Посматрајмо дводимензионални динамички систем

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= f(x, y; \mu) \\ \frac{dy}{dt} &= g(x, y; \mu),\end{aligned}\tag{47}$$

где је μ реалан параметар, а функције $f, g \in C^2(E)$ где је $E \subset \mathbb{R}^2$ отворен скуп. Векторски запис система (47) је

$$\frac{dX}{dt} = F(X; \mu),\tag{48}$$

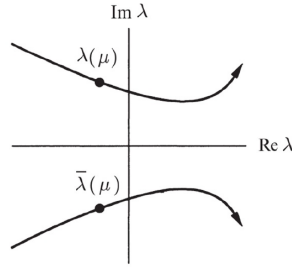
где је $X = \begin{pmatrix} x \\ y \end{pmatrix}$ и $F(X; \mu) = \begin{pmatrix} f(x, y; \mu) \\ g(x, y; \mu) \end{pmatrix}$.

Како ће се понашати нелинеаран динамички систем (47) у зависности од вредности параметра μ ? Промена вредности параметра може довести до промене броја фиксних тачака (еквистријума), до промене њихове стабилности или до појаве граничног циклa. И то су једине могућности које се могу десити у фазној равни, што је кључна последица теореме Поенкаре-Бендиксон. Квалитативне промене у понашању динамичког система називају се **бифуркације**, а вредности параметра за које се оне дешавају **бифуркационе тачке**. До бифуркације долази за вредност параметра $\mu = \mu_c$, ако постоји параметар μ_1 , произвољно близу параметра μ_c , такав да динамички систем $\frac{dX}{dt} = F(X; \mu_1)$ и $\frac{dX}{dt} = F(X; \mu_c)$ нису тополошки еквивалентни. Дијаграм на коме је приказана зависност стабилности еквистријума од вредности параметра назива се **бифуркациони дијаграм**.

Шта ће се десити са стабилношћу еквистријума са променом вредности параметра μ одређено је сопственим вредностима Јакобијеве матрице линеаризованог динамичког система у фиксној тачки (еквистријуму) $X^*(\mu) = (x^*(\mu), y^*(\mu))$

$$J_\mu(X^*) = \begin{bmatrix} f_x(X^*) & f_y(X^*) \\ g_x(X^*) & g_y(X^*) \end{bmatrix}.\tag{49}$$

Квалитативна промена у понашању динамичког система у виду настанка или нестанка граничног циклa назива се **Хопфова бифуркација**. Хопфова бифуркација се јавља када за неку вредност параметра μ конјуговано-комплексан пар сопствених вредности Јакобијеве матрице (након линеаризације нелинеарног динамичког система у фиксној тачки) постане чисто имагинаран (реални део је нула). Другим речима, Хопфова бифуркација настаје када са променом вредности параметра μ



Слика 22: Хопфова бифуркација

коњуговано-комплексан пар сопствених вредности матрице (49) пресече имагинарну осу и пређе у позитивну полураван (слика 22).

Сопствене вредности Јакобијеве матрице су функције које зависе од μ . Ако траг Јакобијеве матрице означимо са T , а детерминанту са Δ ($T = T(\mu)$ и $\Delta = \Delta(\mu)$) онда важи

$$\lambda_{\pm}(\mu) = \frac{T \pm \sqrt{T^2 - 4\Delta}}{2}. \quad (50)$$

Нека је μ_c критична вредност параметра μ за коју важи

$$T(\mu_c) = 0 \text{ и } \Delta(\mu_c) > 0. \quad (51)$$

Тада су сопствене вредности матрице (49) чисто имагинарне

$$\lambda_{\pm}(\mu_c) = \pm i\sqrt{\Delta}. \quad (52)$$

Ако су услови (51) задовољени, уз услов

$$\frac{d}{d\mu} \{Re(\lambda_+(\mu))|_{\mu=\mu_c}\} \neq 0,$$

где је $Re(\lambda_+(\mu))$ реални део сопствене вредности (50), онда је μ_c Хопфова бифуркациона тачка и локално за вредности параметра $\mu > \mu_c$ или $\mu < \mu_c$ јавља се изолована затворена трајекторија (гранични цикл).

Могуће су две варијанте Хопфове бифуркације. Када се око нестабилног еквилибријума формира стабилан гранични цикл онда је реч о наткритичној Хопфовој бифуркацији. Међутим, ако око стабилног еквилибријума настане нестабилан гранични цикл онда је реч о поткритичној Хопфовој бифуркацији.

Вратимо се на пример 7 дат у другој секцији овог поглавља. Остало је да се одреди за које је вредности параметра a и b еквилибријум нестабилан. Тада према теорему Поенкаре-Бендиксон је доказана егзистенција граничног циклa.

У фиксној тачки система (46) $(x^*, y^*) = \left(b, \frac{b}{a+b^2}\right)$, рачунамо траг и детерминанту Јакобијеве матрице

$$J(x, y) = \begin{pmatrix} -1 + 2xy & a + x^2 \\ -2xy & -a - x^2 \end{pmatrix},$$

док је

$$J(x^*, y^*) = \begin{pmatrix} \frac{b^2 - a}{a + b^2} & a + b^2 \\ -\frac{2b^2}{a + b^2} & -a - b^2 \end{pmatrix}.$$

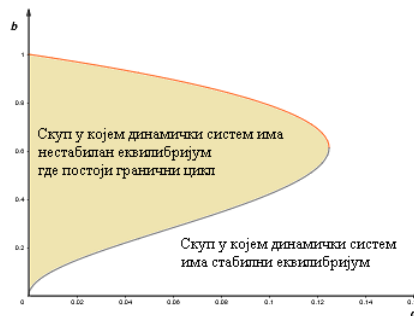
Вредност детрминанте матрице $J(x^*, y^*)$ је $\Delta(a, b) = a + b^2 > 0$, а траг матрице $J(x^*, y^*)$ је $T(a, b) = -\frac{b^4 + (2a-1)b^2 + (a+a^2)}{a+b^2}$. Како је за $T < 0$ фиксна тачка стабилна, а за $T > 0$ нестабилна, критичне вредности параметара се добијају за $T = 0$.

Дакле, услов

$$b^2 = \frac{1}{2}(1 - 2a \pm \sqrt{1 - 8a}) \quad (53)$$

даје критичне вредности параметра a и b када се јавља Хопфова бифуркација. Скицирањем графика функција $b = \sqrt{\frac{1}{2}(1 - 2a + \sqrt{1 - 8a})}$ и $b = \sqrt{\frac{1}{2}(1 - 2a - \sqrt{1 - 8a})}$ на истом домену добијамо криву приказану на слици 23.

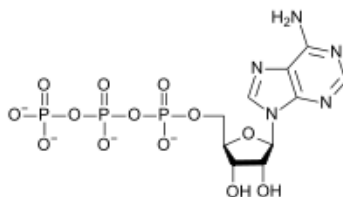
Остаје питање у којој регији се очекује стабилни гранични цикл. Тако за вредности параметара $(a, b) = (0.1, 0.2)$ одговарајућа тачка је стабилни еквилибријум ($T(a, b) < 0$), а за $(a, b) = (0.08, 0.6)$ је нестабилни еквилибријум ($T(a, b) > 0$). У непосредној околини нестабилног еквилибријума појављује се стабилан гранични цикл. Бифуркациони дијаграм на коме је приказана стабилност еквилибријума (фиксне тачке) у зависности од вредности два параметара a и b приказан је слици 23.



Слика 23: Бифуркациони дијаграм динамичког система (46)

9 Гликолиза и њен осцилаторни карактер

Метаболизам је процес којим ћелија екстрахује енергију из хемијских веза, док метаболички пут представља низ ензимских реакција којима се хемијска енергија трансформише из једног облика у други. Уобичајен носач енергије у ћелијама је молекул аденозинтрифосфат (АТР). На-



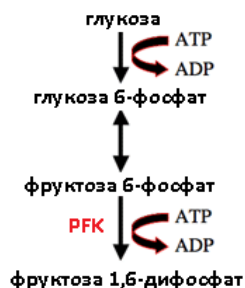
Слика 24: Молекул АТР

стаје везивањем једне фосфатне групе за аденозиндифосфат (АДП) или две фосфатне групе за аденозинмонофосфат (АМФ). Потребна је знатна енергија за савладавање одбојних сила између негативно наелектрисаних фосфатних група приликом грађења молекула АТР од молекула АМФ. Када је ћелији потребна енергија, она до ње долази хидролизом молекула АТР (у присуству молекула воде долази до раскидања везе фосфатне групе са остатком молекула АТР). Тада настаје молекул АДП и ослобађа се знатна количина енергије.

Оксидацијом **једног** молекула глукозе до угљен-диоксида и воде

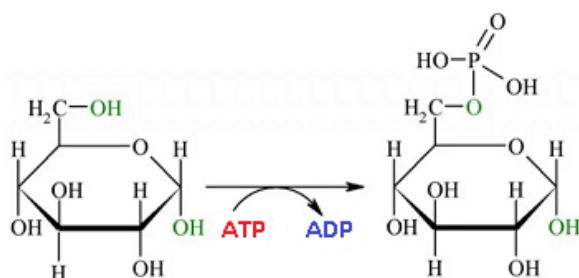


кроз три специфична процеса (гликолизу у цитоплазми, Крепсов циклус и електрон-транспортни ланац у митохондријама) добија се чак **38** молекула АТР. Први процес је гликолиза. Нето-количина добијеног молекула АТР током процеса гликолизе су свега два ($4 - 2 = 2$). Гликолиза је метаболички пут који се састоји од десетак етапа, где је трећа етапа одговорна за њен осцилаторни карактер. Прве три етапе гликолизе су:



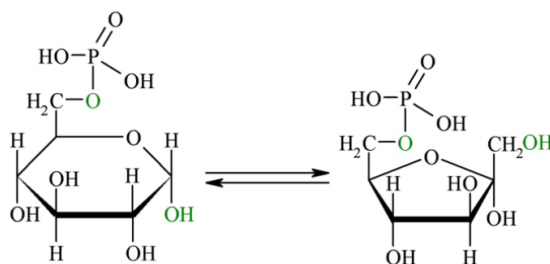
Слика 25: Прве три етапе гликолизе

1) фосфорилација глукозе ($C_6H_{12}O_6$) у глукозу 6-фосфат ($C_6H_{13}O_9P$) (енергетски скупа реакција током које се фосфатна група везује за молекулу глукозе у присуству ензима хексокиназе и захтева утрошак једног молекула АТФ - слика 26),



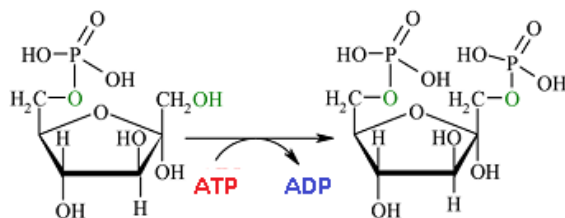
Слика 26: Реакција фосфорилације глукозе

2) изомеризација глукозе 6-фосфата у фруктозу 6-фосфат ($C_6H_{13}O_9P$) (спонтана реверзибилна реакција која се одвија у присуству ензима изомеразе - слика 27) и



Слика 27: Реакција изомеризације

3) фосфорилација фруктозе 6-фосфата у фруктозу 1,6-дифосфат ($C_6H_{14}O_{12}P_2$) (енергетски скупа реакција везивања још једне фосфатне групе за молекулу фруктозе у присуству ензима фосфофруктокиназе уз утрошак још једног молекула АТФ - слика 28).



Слика 28: Реакција фосфорилације фруктозе 6-фосфат

Сваки ензим има активна и регулаторна (алостерична) места. За активна места се везује супстрат како би се наградио ензим-супстрат комплекс, док за алостерична места се везују молекули који могу довести до тога да ензим поприми другачији облик у простору што отежава (онда је реч о алостеричном инхибитору) или олакшава (тада је реч о алостеричном активатору) везивање супстрата. У трећој етапи гликолизе учествује кључни ензим **фосфофруктокиназа** (PFK) чија активност је регулисана алостеричном инхибицијом од стране молекула АТР. Брзина гликолизе зависи од активности ензима PFK. АТР молекул је и супстрат овог ензима, али и његов алостерични инхибитор.

Пад концентрације молекула АТР доводи до пораста активности ензима PFK и убрзања гликолизе. Услед тога производња молекула АТР постаје већа, што доводи до пораста његове концентрације. Како је сада у вишку, молекул АТР почиње да заузима и алостерична места на ензиму. Као алостерични инхибитор смањује активност ензима PFK.

Сетимо се да у трећој етапи гликолизе за фосфорилацију фруктозо 6-фосфата ензим PFK троши један молекул АТР и настаје молекул ADP. Молекул ADP успоставља хемијску равнотежу са молекулом АТР и молекулом AMP



Нормално стање у ћелији је ниска концентрација молекула AMP. Међутим, када почне потрошња молекула АТР, долази до нагомилавања молекула ADP и AMP и количник $\frac{\text{ATP}}{\text{AMP}}$ се смањује. Смањење овог количника значи пораст активности ензима PFK. Настаје још више молекула ADP и AMP, због чега је количник $\frac{\text{ATP}}{\text{AMP}}$ још мањи, а ензим PFK још активнији. Очигледно успоставља се механизам позитивне повратне спреге између количника $\frac{\text{ATP}}{\text{AMP}}$ и активности ензима.

Процес гликолизе проучава се у једноћелијским организмима (гљивице, бактерије). Снабдевају се енергијом из глукозе, производећи алкохол. У води која садржи ниске концентрације глукозе, гљивице ће преводити глукозу у алкохол константном брзином. Међутим, ако се повећа концентрација глукозе, концентрација алкохола почиње да осцилује. Узрок осцилаторног карактера гликолизе лежи у регулаторном механизму активности ензима PFK.

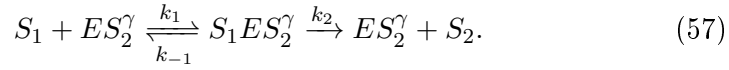
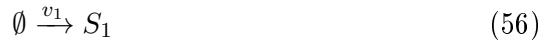
Хигинс-Селков модел (1968) се базира на позитивној повратној спреси молекула ADP на активност ензима PFK. Према моделу, ензим PFK је инактиван (не постоји афинитет према супстрату), све док не веже неколико молекула ADP и тиме се активира. Овим је поједностављен механизам регулације активности ензима PFK. У моделу се претпоставља директан утицај ADP молекула, а не количника $\frac{\text{ATP}}{\text{AMP}}$ на активност ензима, јер свеукупан утицај је сличан.

Уводе се следеће ознаке: E за ензим ПФК, S_1 за молекул АТФ и S_2 за молекул АДП. Ензим E се активира везујући γ молекула S_2



где су k_3 и k_{-3} константе брзине одговарајућег смера реакције, а ES_2^γ активиран ензим.

Када је ензим активиран (реакција 55), он улази у интеракцију са својим супстратом S_1 , формира ензим-супстрат комплекс из кога излази производ S_2 (реакција (57))



Додатна претпоставка је да је допремање супстрата S_1 у окружење ћелије (реакција 56), као и уклањање производа S_2 из окружења (реакција 58)) константно, редом брзинама v_1 и v_2 . У реакцији (57) константе k_1 , k_{-1} и k_2 су константе брзине одговарајућих смерова реакције.

Како се током реакције чува укупна количина расположивог ензима (означена са e_0)

$$e_0 = e + x_1 + x_2, \quad (59)$$

где су $e = [E]$ концентрација неактивног ензима ПФК, $s_1 = [АТФ]$ - концентрација супстрата (АТФ), $s_2 = [АДП]$ - концентрација производа (АДП), $x_1 = [ES_2^\gamma]$ и $x_2 = [S_1ES_2^\gamma]$ концентрације одговарајућих ензим-супстрат комплекса, систему реакција (55) - (58) одговара следећи систем диференцијалних једначина добијен применом закона о дејству маса на сваку етапу засебно

$$\frac{ds_1}{dt} = v_1 - k_1s_1x_1 + k_{-1}x_2 \quad (60)$$

$$\frac{ds_2}{dt} = k_2x_2 - \gamma k_3s_2^\gamma e + \gamma k_{-3}x_1 - v_2s_2 \quad (61)$$

$$\frac{dx_1}{dt} = k_3s_2^\gamma e - k_{-3}x_1 - k_1s_1x_1 + (k_{-1} + k_2)x_2 \quad (62)$$

$$\frac{dx_2}{dt} = k_1s_1x_1 - (k_{-1} + k_2)x_2. \quad (63)$$

Због (59) диференцијална једначина $\frac{de}{dt} = -k_3s_2^\gamma e + k_{-3}x_1$ може се изоставити.

Следи увођење бездимензионалних величина - независно променљиве $\tau = \frac{t}{t_c}$ и зависно променљивих $\sigma_1 = \frac{s_1}{s_{1c}}$, $\sigma_2 = \frac{s_2}{s_{2c}}$, $u_1 = \frac{x_1}{x_{1c}}$ и $u_2 = \frac{x_2}{x_{2c}}$, где су t_c , s_{1c} , s_{2c} , x_{1c} и x_{2c} карактеристичне вредности тих променљивих којима се врши скалирање и уклањање мерних јединица. Нека је $\sigma_1 = s_1 \frac{k_1}{k_2 + k_{-1}}$, $\sigma_2 = s_2 \left(\frac{k_3}{k_{-3}} \right)^{1/\gamma}$, $u_1 = \frac{x_1}{e_0}$, $u_2 = \frac{x_2}{e_0}$, и $\tau = \frac{e_0 k_1 k_2}{k_2 + k_{-1}} t$.

Заменом бездимензионалних променљивих у систем (60) - (63) добија се

$$\frac{d\sigma_1}{d\tau} = v - \frac{k_2 + k_{-1}}{k_2} u_1 \sigma_1 + \frac{k_{-1}}{k_2} u_2, \quad (64)$$

$$\frac{d\sigma_2}{d\tau} = \alpha \left[u_2 - \frac{\gamma k_{-3}}{k_2} \sigma_2^\gamma (1 - u_1 - u_2) + \frac{\gamma k_{-3}}{k_2} u_1 \right] - \eta \sigma_2, \quad (65)$$

$$\epsilon \frac{du_1}{d\tau} = u_2 - \sigma_1 u_1 + \frac{k_{-3}}{k_2 + k_{-1}} [\sigma_2^\gamma (1 - u_1 - u_2) - u_1], \quad (66)$$

$$\epsilon \frac{du_2}{d\tau} = \sigma_1 u_1 - u_2, \quad (67)$$

где су параметри ϵ , v , η и α дефинисани на следећи начин

$$\epsilon = \frac{e_0 k_1 k_2}{(k_2 + k_{-1})^2},$$

$$v = \frac{v_1}{k_2 e_0},$$

$$\eta = \frac{v_2 (k_2 + k_{-1})}{k_1 k_2 e_0},$$

$$\alpha = \frac{k_2 + k_{-1}}{k_1} \left(\frac{k_3}{k_{-3}} \right)^{1/\gamma}.$$

Како би систем редуковали на систем који је лакши за анализу примењемо методу псеудоравнотеже ($\epsilon \ll 1$). Следи да су променљиве u_1 и u_2 брзе променљиве и рачунамо њихове псеудоравнотежне концентрације. Дакле, из $\epsilon \frac{du_1}{d\tau} = 0$ и $\epsilon \frac{du_2}{d\tau} = 0$ добија се да је

$$u_1 = \frac{\sigma_2^\gamma}{\sigma_2^\gamma \sigma_1 + \sigma_2^\gamma + 1} \quad (68)$$

$$u_2 = \sigma_1 u_1 =: f(\sigma_1, \sigma_2) \quad (69)$$

Уз наведене претпоставке полазни систем (60)-(63) своди се на редукован систем

$$\frac{d\sigma_1}{d\tau} = v - f(\sigma_1, \sigma_2) \quad (70)$$

$$\frac{d\sigma_2}{d\tau} = \alpha f(\sigma_1, \sigma_2) - \eta \sigma_2 \quad (71)$$

Анализа система (70)-(71) има за циљ да утврди при којој вредности параметра v (овај параметар одговара брзини допремања супстрата у окружење ћелије) настају гликолитичке осцилације. Очигледно важи $f(\sigma_1, \sigma_2) < 1$. Ако би важило да је $v > 1$ онда би из (70) следило да је $\frac{d\sigma_1}{d\tau} > 0$, тј. решење би било растуће. Како нас занимају осцилаторна решења нека v узима вредности из интервала $(0, 1)$. Еквилибријум система (70)-(71) означимо са (σ_1^*, σ_2^*) и добија се да је

$$\begin{aligned}\sigma_1^* &= \frac{v(1 + \sigma_2^{*\gamma})}{(1 - v)\sigma_2^{*\gamma}}, \\ \sigma_2^* &= pv,\end{aligned}\tag{72}$$

где је $p = \frac{\alpha}{\eta}$.

Јакобијева матрица линеаризације система (70)-(71) је

$$J = \begin{bmatrix} -f_1 & -f_2 \\ \alpha f_1 & \alpha f_2 - \eta \end{bmatrix},\tag{73}$$

где је $f_1 = \frac{\partial f}{\partial \sigma_1}(\sigma_1^*, \sigma_2^*)$ и $f_2 = \frac{\partial f}{\partial \sigma_2}(\sigma_1^*, \sigma_2^*)$. Линеаризован систем за систем (70)-(71) је облика

$$\frac{d\tilde{\sigma}_1}{d\tau} = -f_1\tilde{\sigma}_1 - f_2\tilde{\sigma}_2\tag{74}$$

$$\frac{d\tilde{\sigma}_2}{d\tau} = \alpha f_1\tilde{\sigma}_1 + (\alpha f_2 - \eta)\tilde{\sigma}_2,\tag{75}$$

где су $\tilde{\sigma}_1 = \tilde{\sigma}_1(t)$ и $\tilde{\sigma}_2 = \tilde{\sigma}_2(t)$ непознате функције.

Карактеристична једначина система (74)-(75) у којој је λ сопствена вредност Јакобијеве матрице (73) је

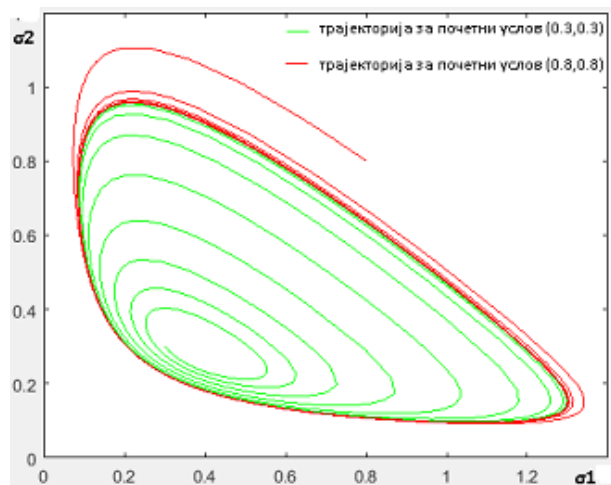
$$\lambda^2 - (\alpha f_2 - \eta - f_1)\lambda + f_1\eta = 0.\tag{76}$$

Како је детерминанта Δ матрице J позитивна, јер је $\Delta = \eta f_1 > 0$, а траг $T = \alpha f_2 - f_1 - \eta$, следи да стабилност система зависи од трага матрице J . Хопфова бифуркација се очекују за $T = 0$, јер је за $T > 0$ еквилибријум (σ_1^*, σ_2^*) нестабилан, а за $T < 0$ стабилан. Како је

$$T(v) = \frac{1 - v}{1 + y}(\eta\gamma + (v - 1)y) - \eta,$$

где је $y = (pv)^\gamma$, $T(0) = \eta(\gamma - 1) > 0$ и $T(1) = -\eta < 0$ закључујемо да систем мора имати бар једну Хопфову бифуркациону тачку.

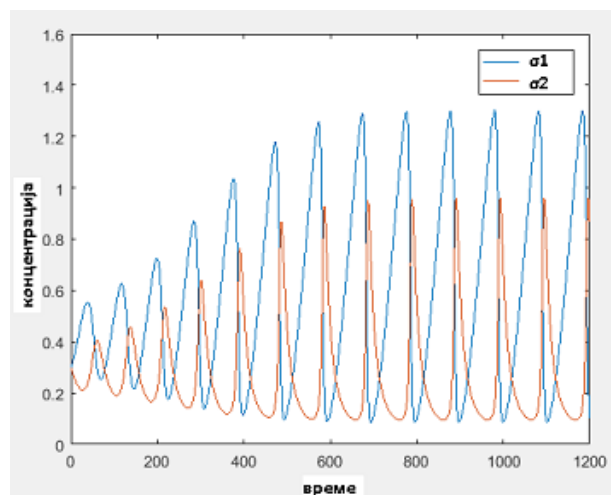
На слици 29 приказане су две трајекторије динамичког система (70)-(71) и за параметре $v = 0.0285$, $\alpha = 1$, $\eta = 0.1$ и $\gamma = 2$. Прва креће из



Слика 29: Трајекторије за два почетна услова динамичког система (70)-(71) и за параметре $v = 0.0285$, $\alpha = 1$, $\eta = 0.1$ и $\gamma = 2$

тачке $(0.3, 0.3)$ и спирално прилази затвореној трајекторији изнутра, а друга полази из тачке $(0.8, 0.8)$ и спирално прилази затвореној трајекторији споља.

На слици 30 приказане су одговарајуће концентрације σ_1 и σ_2 система (70)-(71) у зависности од времена за $\sigma_1(0) = \sigma_2(0) = 0.3$.

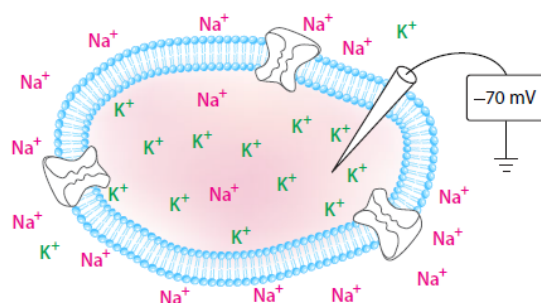


Слика 30: Графици функција концентрација $\sigma_1 = \sigma_1(t)$ и $\sigma_2 = \sigma_2(t)$

10 Генерисање акционог потенцијала

У овом поглављу бавићемо се моделовањем понашања наддражајних (ексцитабилних) ћелија.

Код сваке ћелије постоји разлика у наелектрисању са различитих страна њене мембране. Главни носиоци наелектрисања су јони натријума, калијума и хлора. Ћелијска мембрана је снабдевена специјалним протеинима (тзв. јонским пумпама) који одржавају одређену разлику концентрација јона и њиховог наелектрисања на различитим странама ћелијске мембране (тзв. електрохемијски градијент). У спољашњој средини јони натријума су присутни у много већој концентрацији од јона калијума, док је у унутрашњости ћелије ситуација обрнута. Свака наелектрисана честица око себе формира електрично поље. Електрични потенцијал поља у некој тачки бројно је једнак потенцијалној енергији по јединици наелектрисања у тој тачки (јединица за потенцијал електричног поља зове се волт и важи $1 \text{ V} = 1 \text{ J/C}$). Како су јони наелектрисане честице, постоји одређена разлика у електричном потенцијалу унутрашње и спољашње стране у стању мировања, која износи -70 mV (тзв. **потенцијал мировања**). Другим речима постоји мањак позитивног наелектрисања унутар ћелије (слика 31).

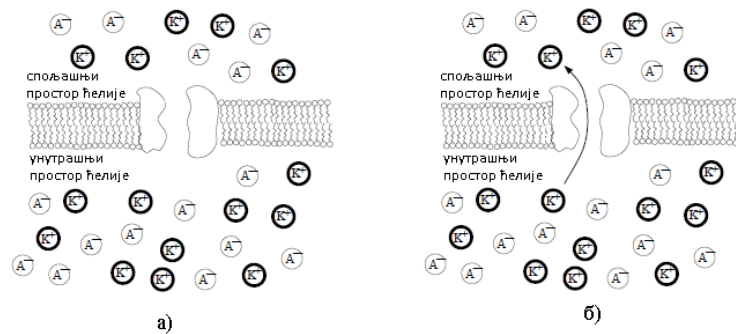


Слика 31: Наелектрисање ћелијске мембране

10.1 Нернстов и мембрански потенцијал мировања

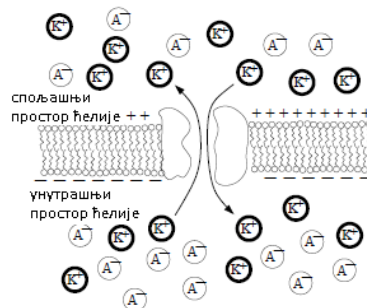
Замислимо експеримент у коме је ћелија електронеутрална са обе стране своје мембране. Притом су и анјони (негативно наелектрисани јони) и катјони (позитивно наелектрисани јони) у већој концентрацији присутни унутар ћелије (слика 32а).

Ћелијска мембрана у свом саставу има специјалне протеине који се понашају као селективно пропустљиви канали (пропуштају само једну врсту јона). Када се отворе катјонски канали, услед разлике у концентрацији ван и унутар ћелије, долази до кретања само катјона из области високе у област ниске концентрације (слика 32б).



Слика 32: а) Електронеутралност ћелије б) Катјонска струја усмерена ка спољашњем простору ћелије

Катјони би напуштали ћелију све до изједначења њихових концентрација с обе стране мембране, међутим, нарушава се електронеутралност оба простора и ствара разлика у наелектрисању ван и унутар ћелије. Услед привлачног дејства анјона унутар ћелије настаје катјонска струја у супротном смеру, која их враћа у ћелију (слика 33).



Слика 33: Катјонска струја у оба смера

Изједначењем брзина обе струје успоставља се електрохемијски градијент, који настаје услед разлике у наелектрисању (електрични градијент) и разлике у концентрацији (хемијски градијент) јона са различитих страна мембране. Електрични потенцијал који настаје услед прерасподеле катјона с обе стране мембране (описане у експерименту) назива се Нернстов потенцијал за дати катјон (E_K). Рачуна се по формули

$$E_K = \frac{RT}{zF} \ln \left(\frac{[K^+]_e}{[K^+]_i} \right),$$

где је $R = 8.315 \text{ J}/(\text{mol K})$ универзална гасна константа, $T = 310.15 \text{ K}$, телесна температура сисара у Келвинима, z је валенца јона, $F = 9.648 \times 10^4 \text{ C}/\text{mol}$ Фарадејева константа, $[K^+]_e$ — концентрација

катјона ван ћелије и $[K^+]_i$ – концентрација катјона унутар ћелије. Нернстов потенцијал се израчунава и за анионе на исти начин.

Пример 8 На основу равнотежних концентрација у милимоловима (mM) јона датих у табели следи одређивање Нернстовог потенцијала за јоне натријума и калијума у скелетним мишићима сисара.

јон	концентрација (mM)	
	унтар ћелије	ван ћелије
Na^+	12	145
K^+	155	4

Како је $\frac{RT}{F} = 26.7 \times 10^{-3} \text{ J/C}$ (подсетимо се да према дефиницији електричног потенцијала важи $1 \text{ V} = 1 \text{ J/C}$), онда је Нернстов потенцијал за сваки јон засебно

$$E_{Na} = \frac{26.7}{1} \ln \left(\frac{145}{12} \right) \text{ mV} = 66.5 \text{ mV},$$

$$E_K = \frac{26.7}{1} \ln \left(\frac{4}{155} \right) \text{ mV} = -97.6 \text{ mV}.$$

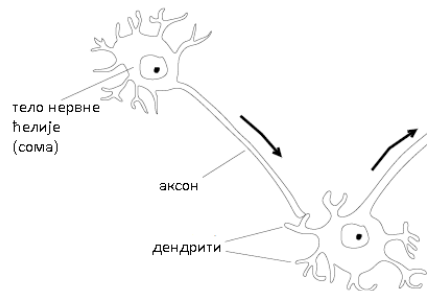
Када би мембрански потенцијал ћелије у мировању био одређен само једном врстом јона, тада би он био једнак Нернстовом потенцијалу тог јона. Међутим, мембрански потенцијал мировања ($V_{mirovanja}$) је одређен са више јона и рачуна се као пондерисана аритметичка средина где су тежински коефицијенти јон-специфична пропустљивост мембране, означена са g , а изражена у милисименсима по јединици површине (пропустљивост или проводљивост је обрнуто пропорционална отпорности којом се проводник опире протоку наелектрисаних честица, те је један сименс реципрочна вредност једног ома). Тако се потенцијал мировања мембране $V_{mirovanja}$ одређује по формули

$$V_{mirovanja} = \frac{E_{Na}g_{Na} + E_Kg_K + E_{Cl}g_{Cl}}{g_{Na} + g_K + g_{Cl}}, \quad (77)$$

где су E_i и g_i редом Нернстов потенцијал и мембранска пропустљивост за i -ти јон.

10.2 Моделовање понашања мембранског потенцијала нервне ћелије

Делови нервне ћелије (неурона) су тело нервне ћелије (сома), кратки нервни завршеци (дендрити) и један дугачак нервни завршетак (аксон). Нервне ћелије су грађене да преносе информације у једном смеру. Сигнал доспева до тела нервне ћелије преко дендрита, а затим се даље преноси дуж аксона до дендрита следећег неурона.



Слика 34: Нервна ћелија (неурон)

Пример 9 За одређивање мембранског потенцијала нервне ћелије лигње у стању мировања, која се користи у експерименталним истраживањима (јер је импозантне величине), потребно је знати Нернстов потенцијал (изражен у mV) за јоне калијума, натријума и хлора који је редом $E_K = -75$, $E_{Na} = 54$, $E_{Cl} = -59$, као и мембранску пропустљивост за наведене јоне која је дата следећим једнакостима $g_K = 25g_{Na} = 2g_{Cl}$.

Из датих једнакости следи да је $g_K = 25g_{Na}$ и $g_{Cl} = 12.5g_{Na}$. Заменом у формулу (77) добија се мембрански потенцијал мировања аксона лигње

$$V_{мировања} = \frac{54g_{Na} - 75 \cdot 25g_{Na} - 59 \cdot 12.5g_{Na}}{g_{Na} + 25g_{Na} + 12.5g_{Na}} \text{ mV} = -66.5 \text{ mV}.$$

Код ексцитабилних ћелија, какве су нервне ћелије, у одређеним ситуацијама ћелијска мембрана мења пропустљивост за јоне. Када се отворе натријумски канали, услед њихове веће концентрације споља, настаје натријумска струја усмерена ка унутрашњости ћелије што доводи до пораста мембранског потенцијала. Када се отворе калијумски канали настаје калијумска струја усмерена ка спољашњој средини ћелије, јер је њихова концентрација унутар ћелије већа и доводи до пада мембранског потенцијала.

Примећено је да при одређеној вредности мембранског потенцијала (тзв. **праговни потенцијал**) који је мало већи у односу на онај у мировању долази до отварања натријумских канала, што за последицу има пораст потенцијала мембране, што даље доводи до отварања још већег броја натријумских канала, што још више повећава потенцијал ћелијске мембране. Дакле, успоставља се позитивна повратна спрега између потенцијала мембране и броја отворених натријумских канала. Ако је мембрански потенцијал мањи од праговоног, не покреће се механизам позитивне повратне спреге. Важно је напоменути да је овај механизам јако брз и доводи до брзог скока вредности мембранског потенцијала. Максимална вредност коју достиже мембрански потенцијал је $V_{max} = 40 \text{ mV}$.

За канале чија пропустљивост зависи од вредности мембранског потенцијала каже се да су волтажно-зависни.

Како би моделирање понашања мембранског потенцијала било лакше, најпре се изврши скалирање оригиналних вредности потенцијала и пређе на бездимензионалне величине. Тако вредности потенцијала мировања ($V_{mirovanja}$), који иначе узима негативну вредност, придружујемо 0, максималном потенцијалу (V_{max}) придружујемо 1, а праговном потенцијалу број α , за који важи $0 < \alpha < 1$.

Веза између оригиналне и скалиране вредности потенцијала је линеарна функција

$$\tilde{V}(V) = aV + b,$$

у којој је са \tilde{V} означена скалирана вредност, а са V оригинална вредност потенцијала, где су a и b реалне константе. Из система линеарних једначина

$$\begin{aligned}\tilde{V}(V_{max}) &= 1 = aV_{max} + b \\ \tilde{V}(V_{mirovanja}) &= 0 = aV_{mirovanja} + b,\end{aligned}$$

одређују се коефицијенти a и b

$$\begin{aligned}a &= \frac{1}{V_{max} - V_{mirovanja}}, \\ b &= \frac{-V_{mirovanja}}{V_{max} - V_{mirovanja}},\end{aligned}$$

и коначно добија формула скалирања

$$\tilde{V}(V) = \frac{1}{V_{max} - V_{mirovanja}}V - \frac{V_{mirovanja}}{V_{max} - V_{mirovanja}}.$$

На даље, користиће се ознака V и за скалирану вредност потенцијала.

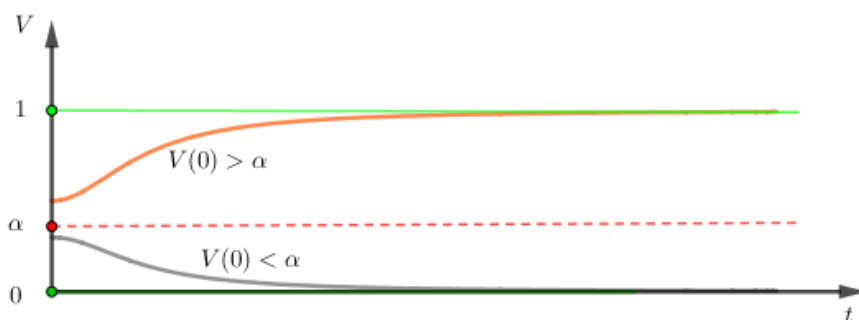
Покушајмо да промену потенцијала ћелијске мембране опишемо једном диференцијалном једначином

$$\frac{dV}{dt} = F(V). \quad (78)$$

Каква својства треба да има функција $F(V)$?

Уколико је потенцијал мембране у посматраном тренутку испод праговог потенцијала ($V(0) < \alpha$), он опада ка вредности потенцијала мировања ($V \rightarrow 0$ када $t \rightarrow \infty$), а уколико је већи од праговог потенцијала ($V(0) > \alpha$) он расте до максималне вредности ($V \rightarrow 1$ када $t \rightarrow \infty$) (слика 35).

На фазној линији која одговара диференцијалној једначини (78) стабилни еквилибријуми су вредности потенцијала мировања и максималног потенцијала (редом 0 и 1) док је прагови потенцијал нестабилан еквилибријум (α).



Слика 35: Очекивана промена потенцијала мембране у односу на праговни потенцијал

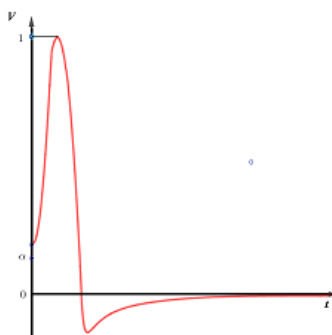


Слика 36: Фазна линија диференцијалне једначине (78) са три еквилибријума

Дакле, ако је у почетном тренутку вредност потенцијала мембране из интервала $(0, \alpha)$ потенцијал мембране се смањује, док ако је из интервала $(\alpha, 1)$ током времена се повећава, што значи да функција F на овим интервалима редом треба да буде негативна, затим позитивна, док су јој нуле $0, 1$ и α . Зато је одговарајућа функција облика

$$F(V) = V(1 - V)(V - \alpha).$$

Функција $F(V)$ одређена је натријумском струјом на рачун које потенцијал мембране расте и ако пређе праговни тежи максималном потенцијалу, међутим активира се калијумска струја која враћа потенцијал на потенцијал мировања (слика 37).



Слика 37: График функције мембранског потенцијала када је $V(0) > \alpha$

Зато је потребно кориговати диференцијалну једначину (78) у складу са тим, да како потенцијал мембране расте, покреће се механизам који се опире том порасту (тзв. блокирајући механизам који је одређен калијумском струјом). Пораст потенцијала утиче и на калијумске канале, јер су и они волтажно зависни. За разлику од натријумских спорије реагују на промену потенцијала, тако да тек по достизању максималне вредности потенцијала, отварају се сви калијумски канали, настаје снажна калијумска струја која износи позитивно наелектрисање из ћелије и тако долази до пада потенцијала. Дакле што је више отворених калијумских канала то се пораст потенцијала мембране успорава док не крене нагло да се смањује услед отварања свих калијумских канала. Тај драстичан пад потенцијала слаби блокирајући механизам. Другим речима контролни механизам је негативна повратна спрега између броја отворених калијумских канала и напона.

Диференцијална једначина која моделира промену мембранског потенцијала током времена (која подразумева дејство и натријумске и калијумске струје) је

$$\frac{dV}{dt} = F(V) - w, \quad (79)$$

у којој је функцијом F изражен утицај натријумске струје (на рачун које расте), а променљивом w утицај калијумске струје (на рачун које опада) која представља спор блокирајући механизам, који се опире порасту мембранског потенцијала. Дакле, за описивање промене потенцијала мембране није довољна једна једначина, већ систем од две диференцијалне једначине.

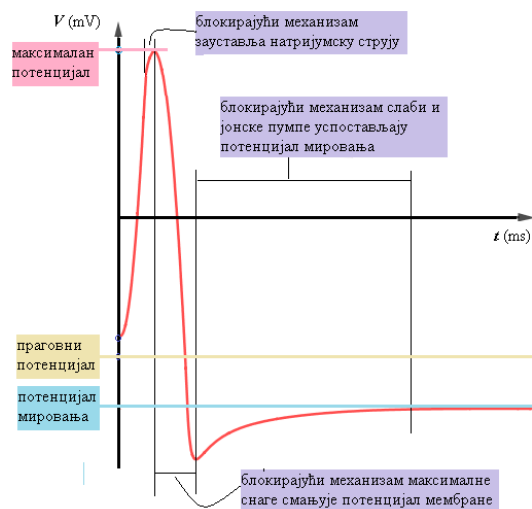
Функција $w = w(t)$ описује снагу блокирајућег механизма и сразмерна је броју отворених калијумских канала. Како се мења снага блокирајућег механизма током времена? Оно што утиче на повећање снаге блокирајућег механизма је пораст потенцијала мембране, док због негативне повратне спреге, смањење снаге овог механизма пропорционално је тренутној снази са коефицијентом пропорционалности γ , где је $\gamma > 0$.

Дакле, друга једначина система којим се моделује понашање мембранског потенцијала нервне ћелије је

$$\frac{dw}{dt} = V - \gamma w. \quad (80)$$

10.3 Акциони потенцијал

Промена мембранског потенцијала која се дешава када његова вредност пређе праговни потенцијал а састоји се у наглom порасту, а затим наглom паду и опоравку до поновног успостављања вредности потенцијала мировања назива се акциони потенцијал (слика 38). График акционог потенцијала након скалирања већ је виђен на слици 37.



Слика 38: График функције мембранског потенцијала који одговара акционом потенцијалу

Хочкин и Хаксли (*Hodgkin&Huxley*) су пионири у покушају да објасне механизам настајања акционог потенцијала. Раних педесетих година XX века успели су да измере мембрански потенцијал неурона лигње и развију математички модел акционог потенцијала чије су се предикције одлично слагале са експерименталним резултатима. За свој рад 1963. године добили су Нобелову награду за физиологију (погледати [6]). Из експеримента и рада Хочкин и Хаксли издвајају три главна процеса која се дешавају при генерисању акционог потенцијала:

- (1) пораст потенцијала услед уласка јона натријума у ћелију;
- (2) повратак потенцијала на потенцијал у мировању изласком јона калијума из ћелије;
- (3) јонске пумпе поново успостављају јонски дисбаланс унутар и ван ћелије.

С обзиром да ћелијска мембрана раздваја две различито наелектрисане средине, Хочкин и Хаксли су је разматрали као електрични плочасти кондензатор који је паралелно везан са променљивим отпроником, јер је мембрана различито пропустљива за различите јоне. Њихов модел састоји се од четири диференцијалне једначине, доста је компликованији од модела који се разматра у тексту који следи (Хочкин - Хаксли модел је детаљно описан у [1]).

10.4 Фицхаг - Нагумо (ФХН) модел

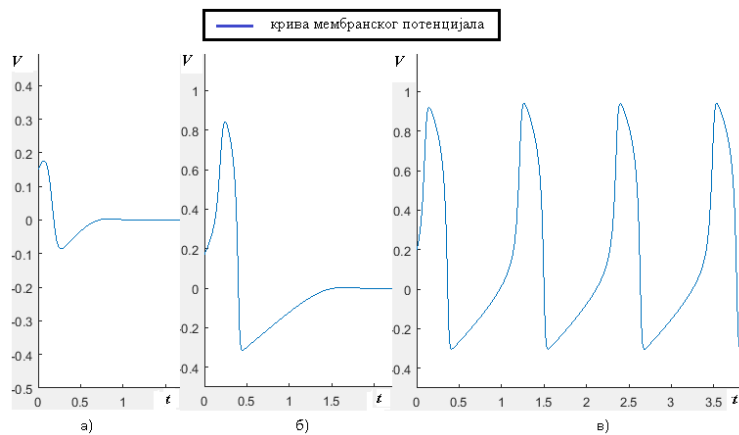
Фицхаг (*FitzHugh*) и Нагумо (*Nagumo*) на основу Хочкин - Хакслијевог модела дају једноставнији математички модел. Управо описане

диференцијалне једначине (79) и (80) представљају овај модел уз још неке важне примедбе. С обзиром да се у моделу појављују једна брза (V) и једна спора променљива (w), малим позитивним бројем ϵ који је доста мањи од 1 истиче се та разлика. До промене мембранског потенцијала неурона долази након електростимулације, па се зато у моделу среће и параметар I_{app} (апликована струја). Коначно модел изгледа овако

$$\begin{aligned}\epsilon \frac{dV}{dt} &= F(V) - w + I_{app} \\ \frac{dw}{dt} &= V - \gamma w,\end{aligned}\tag{81}$$

где је $F(V) = V(1 - V)(V - \alpha)$.

Експерименти којима се тестира ФХН модел састоје се у излагању неурона струји различитог интензитета и трајања. У тексту који следи нумерички (помоћу *MATLAB* програмског пакета) приказују се резултати следећих експеримената. Нека су вредности параметара $\epsilon = 0.01$, $\alpha = 0.1$ и $\gamma = 0.5$.



Слика 39: Крива мембранског потенцијала у зависности од интензитета надражаја: а) мали тренутни надражај; б) тренутни надражај такав да је потенцијал већи од праговоног; в) константни надражај такав да је потенцијал већи од праговоног ($I_{app} = 0.2$)

(1) Најпре се неурон излаже врло слабој краткотрајној струји и за резултат се добија незнатна промена мембранског потенцијала, брз опоравак и поновно достизање потенцијала мировања.

Вредност параметра у моделу $I_{app} = 0$, јер је стимулација тренутна, те се за почетни услов узима да је $V_0 = 0.15$ и $w_0 = 0$ (слика 39а). Приметимо да је вредност праговоног потенцијала „пребачена”, што значи отварају се натријумски канали, али нема их довољно да би дошло до

покретања позитивне повратне спреге. Када је надражај мањи од праговог одмах долази до експоненцијалног пада потенцијала на вредност у мировању, без претходног незнатног раста.

(2) Међутим, уколико је надражај такав да је потенцијал мембране довољно већи од праговог, промена је много израженија - настаје акциони потенцијал. Настаје нагли скок мембранског потенцијала, али и брзи опоравак и поновно достизање потенцијала мировања.

Вредност параметра у моделу $I_{app} = 0$, јер је стимулација тренутна, те се за почетни услов узима да је $V_0 = 0.17$ и $w_0 = 0$ (слика 39б).

(3) У новом експерименту, неурон се не излаже краткотрајној струји као до сада, већ константној струји у дужем временском интервалу. Ако је она ниског интензитета, без достизања прага окидања акционог потенцијала, неурон ће остати миран. Међутим, мало повећање интензитета струје не доводи до окидања само једног акционог потенцијала, већ потенцијал показује осцилаторно понашање, неурон периодично окида по један акциони потенцијал. Неурон постаје пејсмејкер.

На слици 39в приказано је осцилаторно понашање потенцијала неурона, при периодичном окидању нервних импулса услед непрекидног апликовања струје, тј. када је $I_{app} = 0, 2$.

10.5 Векторско поље ФХН модела

Како ће изгледати фазни портрет модела, зависи да ли је реч о случају када се неурон излаже тренутном надражају када је $I_{app} = 0$ или се неурон излаже струји константног интензитета током дужег временског периода, тј. када је $I_{app} > 0$.

Посматрајмо динамички систем (81) дат у следећој форми

$$\begin{aligned} \epsilon \frac{dV}{dt} &= f(V, w) \\ \frac{dw}{dt} &= g(V, w), \end{aligned} \tag{82}$$

где је $f(V, w) = F(V) - w$, $F(V) = V(1 - V)(V - \alpha)$ (где је $I_{app} = 0$) и $g(V, w) = V - \gamma w$.

Једначине нула-изоклина чији су графици приказани на слици 40а одређују се из једначина

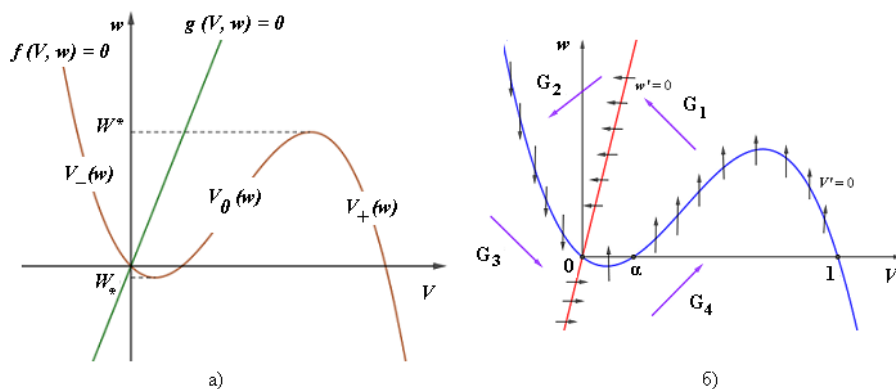
$$V' = 0, \text{ тј. } f(V, w) = 0$$

и

$$w' = 0, \text{ тј. } g(V, w) = 0.$$

Тада је V -нула-изоклина кубна функција

$$w = V(1 - V)(V - \alpha) = F(V),$$



Слика 40: а) Нула-изоклине ФХН модела (82); б) Подела фазног простора ФХН модела (82) на четири области

док је w -нула-изоклина монотono растућа линеарна функција

$$w = \frac{1}{\gamma} V.$$

Означимо са W_* локални минимум, а са W^* локални максимум функције F . Пресек нула-изоклина је тачка еквилибријума $(V^*, w^*) = (0, 0)$.

За квалитативну анализу понашања система посебно је значајна V -нула-изоклина. Ако се решења једначине $f(V, w) = 0$ траже у облику $V = V(w)$, онда за ограничен интервал вредности за w ($w \in [W_*, W^*]$) могућа су три решења

$$V = V_-(w), V = V_0(w) \text{ и } V = V_+(w),$$

за које важи

$$V_-(w) \leq V_0(w) \leq V_+(w).$$

Векторско поље V -нула-изоклине је вертикално с обзиром на њихове координате $(V', w') = (0, w')$, док је векторско поље w -нула-изоклине хоризонтално, јер $(V', w') = (V', 0)$. Погледати слику 40б.

Приметимо да V -нула-изоклина дели фазну равн на део у коме V расте и део где опада. Како изнад V -нула-изоклине важи $w > F(V)$, следи да је $F(V) - w < 0$, што имплицира да је $V' < 0$, то јест V се смањује. Како испод V -нула-изоклине важи $w < F(v)$, следи да је $F(v) - w > 0$, односно $V' > 0$, што значи да V расте у области испод V -нула-изоклине.

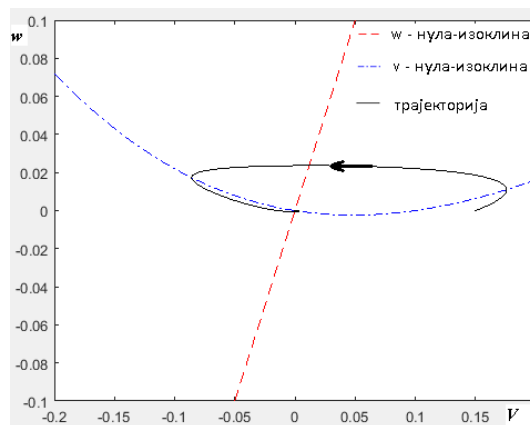
Како изнад (лево) w -нула-изоклине важи $w > \frac{1}{\gamma} V$, из друге једначине система (81) и $V - \gamma w < 0$ следи $w' < 0$, то јест w опада у области изнад w -нула-изоклине. Аналогно испод (десно) w -нула-изоклине вредност функције w расте.

Дакле, фазни простор са V -нула-изоклином и w -нула-изоклином подељен је на четири области: горе- десно област $G_1(v' < 0, w' > 0)$, горе- лево област $G_2(v' < 0, w' < 0)$, доле- лево област $G_3(v' > 0, w' < 0)$ и доле- десно област $G_4(v' > 0, w' > 0)$. Погледати слику 40б.

Како се у ФХН моделу јавља једна спора (w) и једна брза променљива (V), квалитативна анализа заснива се на анализи динамичког система са спором и брзом променљивом. Како је у претходним поглављима илустровано како се скицира фазни портрет оваквих динамичких система, овде ћемо само описати како се понашају трајекторије динамичког система у случају наведених експеримената.

10.6 Трајекторије које се јављају у случају наведених експеримената

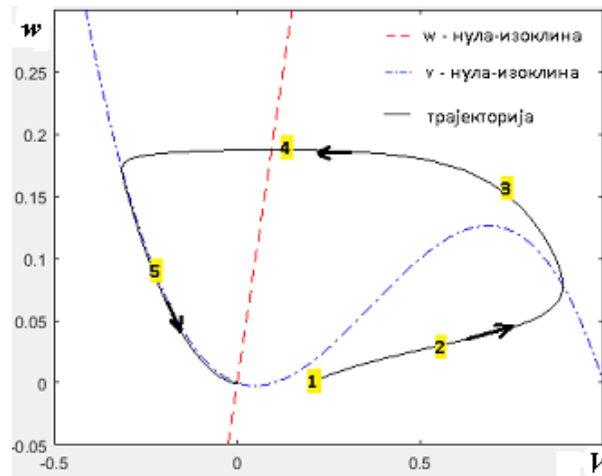
Размотримо прва два дискретна случаја. Применом краткотрајне струје слабе јачине (недовољне за окидање акционог потенцијала) систем се брзо враћа у равнотежно стање. Нека је почетно стање система $(V_0, w_0) = (0.15, 0)$, тада одговарајућа трајекторија има смер супротан кретању казаљке на часовнику, сече средњу грану V -нула-изоклине, наставља хоризонтално пресецајући w -нула-изоклину. Када доспе до леве гране V -нула-изоклине наставља да је „прати” до еквилибријума $(0, 0)$ (слика 41).



Слика 41: Трајекторија оригиналног динамичког система (82) ($I_{app} = 0$) која креће из тачке $(V, w) = (0.15, 0)$ за $\epsilon = 0.01$, $\alpha = 0.1$ и $\gamma = 0.5$

Уколико се неурон изложи краткотрајној струји мало јачег интензитета од претходног, добија се потпуно друга врста трајекторије, која одговара акционом потенцијалу (слика 42). Тако од тачке $(V_0, w_0) = (0.2, 0)$ (фаза 1) трајекторија се пружа све до крајње десне гране V -нула-изоклине (фаза 2) када расту обе променљиве, много више V као брза променљива у односу на занемарљив пораст променљиве w . Потом

трајекторија сече V -нула-изоклину (фаза 3) када V опада, а w расте до свог максимума, сече w -нула-изоклина (фаза 4) и на максимуму се „одржава” док не досегне леву грану V -нула-изоклине. У последњој фази (фази 5) трајекторија „прати” V -нула-изоклину до равнотежног положаја.



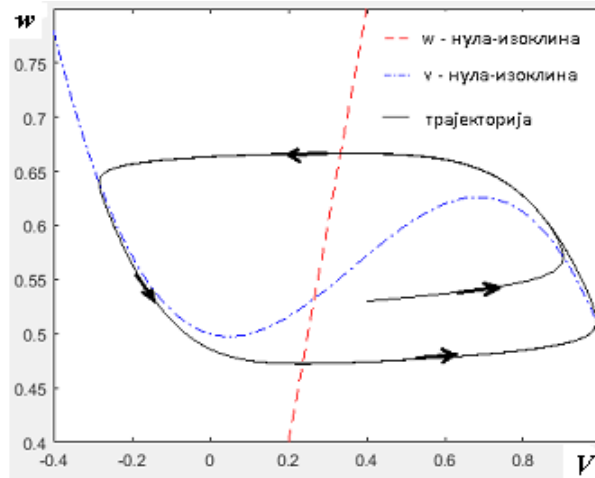
Слика 42: Трајекторија за оригиналан динамички систем (82) ($I_{app} = 0$) која креће из тачке $(V, w) = (0.2, 0)$ за $\epsilon = 0.01$, $\alpha = 0.1$ и $\gamma = 0.5$

На крају размотримо случај када се неурон у експерименту излаже константној струји одговарајућег интензитета. Ако је $I_{app} > 0$ долази до померања положаја еквилибријума, што може довести до промене његове стабилности (V^* зависи од вредности параметра I_{app}), као и до промена у понашању динамичког система. Како се мења интензитет константне апликоване струје, тако се V -нула-изоклина помера дуж w -нула-изоклине. Ако је еквилибријум на $V_{\pm}(w)$ грани V -нула-изоклине $f(V, w) = 0$ онда је стабилан. За одређене вредности I_{app} , проласком кроз екстремне тачке криве $f(V, w) = 0$, еквилибријум доспева на средњу грану V -нула-изоклине ($V_0(w)$) и постаје нестабилан.

У ФХН моделу апликована струја је параметар. За одређене вредности I_{app} мења се стабилност еквилибријума. За две такве вредности настају квалитативне промене у понашању динамичког система. Реч је о Хопфовој бифуркацији, па су те вредности апликоване струје Хопфове бифуркационе тачке.

За почетни услов $(V, w) = (0.4, 0.53)$ и са апликовањем струје сталног интензитета $I_{app} = 0.5$ добија се трајекторија динамичког система (81) приказана на слици 43. Трајекторија уместо да се врати у равнотежни положај пошто пређе трасу једног акционог потенцијала, она наставља наизменично да брзо прелази са леве на десну грану V -нула-изоклине

(фазе наглог скока и пада мембранског потенцијала) уз знатно спорије кретање када прати ове гране. Тада се вредност променљиве w креће између екстремних W^* и W_* (лева и десна страница овог криволинијског паралелограма су фазе опоравка, релаксације). Другим речима, око нестабилног еквилибријума се формира стабилан гранични цикл. Оваква понашања система када су нагли скокови вредности решења система раздвојени много споријим променама тих вредности називају се **релаксирајуће осцилације**.



Слика 43: Гранични цикл оригиналног динамичког система (81) ($I_{app} = 0.5$) коме се приближава трајекторија која креће из тачке $(0.4, 0.53)$ за $\epsilon = 0.01$, $\alpha = 0.1$ и $\gamma = 0.5$

У наставку следи одређивање бифуркационих тачака. Нека су вредности осталих параметара $\epsilon = 0.01$, $\alpha = 0.1$ и $\gamma = 0.5$.

Јакобијева матрица система (81) у тачки еквилибријума (V^*, w^*) је

$$J(V^*, w^*) = \begin{pmatrix} 100 \cdot (-3V^{*2} + 2.2V^* - 0.1) & -100 \\ 1 & -0.5 \end{pmatrix} \quad (83)$$

Да би се израчунало за које вредности параметра I_{app} се јавља Хопфова бифуркација потребно је Јакобијева матрица која има сопствене вредности чији је реални део 0, а имагинарни различит од нуле. Другим речима траг Јакобијеве матрице треба да задовољи услов $T = 0$. Траг матрице (83) је $T(V^*) = 100 \cdot (-3V^{*2} + 2.2V^* - 0.1) - 0.5$. Из услова $T(V^*) = 0$ добија се квадратна једначина чија су решења равнотежне вредности потенцијала

$$\begin{aligned} V_1^* &\approx 0.0513185, \\ V_2^* &\approx 0.682015. \end{aligned} \quad (84)$$

Како је еквилибријум одређен следећим системом једначина

$$\begin{aligned} V^*(1 - V^*)(V^* - 0.1) - w^* + I_{app} &= 0 \\ V^* - 0.5w^* &= 0, \end{aligned} \quad (85)$$

методом замене прву једначину система сводимо на једначину са једном непознатом $I_{app} = V^{*3} - 1.1V^{*2} + 2.1V^*$. Заменом променљиве V^* у последњем изразу са равнотежним потенцијалима (84) добијају се вредности за апликовану струју

$$\begin{aligned} I_{app1} &\approx 0.105007, \\ I_{app2} &\approx 1.23781. \end{aligned}$$

За обе вредности (84) Јакобијева матрица је

$$J \approx \begin{pmatrix} 0.5 & -100 \\ 1 & -0.5 \end{pmatrix} \quad (86)$$

и њене сопствене вредности су $\lambda_{1/2} \approx \pm 9.98749i$.

Ако је $I_{app} > I_{app1}$, нпр. за $I_{app} = 0.11$ из система (85) добија се $-v^3 + 1.1v^2 - 2.1v + 0.11 = 0$. Реално решење кубне једначине је $v_{0.11} \approx 0.0538242$. За ову вредност траг Јакобијеве матрице (83) је $T \approx 0.47221$. За $I_{app} = 1.23$ из система (85) добија се $-v^3 + 1.1v^2 - 2.1v + 1.23 = 0$. Реално решење кубне једначине је $v_{1.23} \approx 0.678094$. За ову вредност траг Јакобијеве матрице (83) је $T \approx 0.737255$. У оба случаја смо добили да је траг матрице позитиван, што значи да је еквилибријум за одговарајућу вредност апликоване струје нестабилан и да се јавља стабилан гранични цикл.

Са порастом интензитета струје, достизањем прве бифуркационе тачке ($I_{app} = I_{app1}$), еквилибријум постаје нестабилан и појављује се стабилан гранични цикл, док са достизањем друге Хопфове бифуркационе тачке ($I_{app} = I_{app2}$) гранични цикл нестаје, а еквилибријум постаје стабилан.

11 Закључак

Главна инспирација за писање рада био је чланак о раду Алана Хочкина и Ендрју Хакслија који су развили први модел о преносу електричног сигнала дуж аксона лигње импозантне величине. Њихов модел је објаснио настанак акционог потенцијала у аксону неурона лигње, међутим њихов рад не само да је имплицирао даља истраживања у електрофизиологији, већ је утицао и на развој примењене математике. Фицхаг и Нагумо су показали како се суштина ексциtabilних процеса може моделовати и једноставнијим моделом над којим је лакше спровести математичку анализу. Услед великог интересовања за овај једноставнији модел, био је подстакнут развој разних теорија и формирање посебне гране примењене математике која изучава ексциtabilна ткива, грана у којој се константно спроводи велики број истраживања.

У раду се видело да би се анализирао осцилаторни карактер биолошких процеса неопходно је конструисати нелинеаран динамички модел са параметром. Добро разумевање биолошког процеса олакшава поступак редуковања модела, чији је основни циљ издвајање променљивих и параметара који имају суштински утицај на карактеристично понашање процеса. Спроводи се низ поступака, као што је избор одговарајуће временске скале, увођење бездимензионалних величина и скалирање како би се добио оптималан, што једноставнији модел за анализу.

На примеру Хигинс - Селковог модела гликолизе демонстрирано је како се наведеним поступцима долази до математичког модела који је погодан за анализу. Резултат те анализе је да одређена брзина допремања супстрата у окружење ћелије повлачи да концентрације продуката гликолизе почињу да осцилују.

С друге стране, како би рад срчаног мишића био правилан и непрекидан, неопходно је константно окидање акционих потенцијала од стране специјализованих нервних ћелија (тзв. пејсмејкер ћелија) смештених у зиду преткоморе срца. На примеру Фицхаг-Нагумо модела видело се да под дејством струје одређеног интензитета током дужег временског периода неурон почиње периодично да окида акционе потенцијале. Те одређене вредности интензитета струје којом се надражује ексциtabilна ћелија јесу критичне вредности параметра када долази до квалитативне промене у понашања система - Хопфове бифуркације (стабилни еквилибријум система постаје нестабилан, а око њега се „рађа“ стабилан гранични цикл).

Сигурно је да двојици физиолога и њиховом динамичком систему дугујемо захвалност за електричне пејсмејкере и дефибрилаторе који су данас у рутинској примени у медицинској свакодневној пракси, а спасавају животе милионима људи. Отуда је јасно колико је драгоцен сарадња биомедицинских наука и математике.

Литература

- [1] James Keener and James Sneyd, *Mathematical Physiology I: Cellular Physiology*, Springer, 2009
- [2] Lawrence Perko, *Differential Equations and Dynamical Systems*, Springer, 2009
- [3] Brian Ingalls, *Mathematical Modelling in Systems Biology: An Introduction*, University of Waterloo, 2012
- [4] Hans Petter Langtangen and Geir K. Pedersen, *Scaling of Differential Equations*, Springer, 2016
- [5] Steven H. Strogatz, *Nonlinear dynamics and chaos with applications to physics, biology, chemistry and engineering*, Westview Press, 2015
- [6] Alan Garfinkel, Jane Shevtsov, Yina Guo, *Modeling Life: The Mathematics of Biological Systems*, Springer, 2017
- [7] https://youtu.be/B2_QIQD47xE (Quasi Steady State Analysis)
- [8] <https://youtu.be/V4oV0fgKxsM> (Modelling chemical reactions)
- [9] <https://youtu.be/m5NmlsocP8U> (Timescale decomposition)
- [10] <https://youtu.be/rn-QNO09nsA> (A simple spiking neuron model: biological background)
- [11] <https://youtu.be/H9yxE9yrH5w> (A simple spiking neuron model: sodium channels alone)
- [12] <https://youtu.be/NueQZyzAz1w> (A simple spiking neuron model: sodium and potassium channels)
- [13] <https://youtu.be/clsIoBsfN3Y> (Deriving the FitzHugh-Nagumo Equations)
- [14] https://www.math.colostate.edu/~shipman/47/volume3b2011/M640_MunozAlicea.pdf
(Introduction to Bifurcations and The Hopf Bifurcation Theorem for Planar Systems)