

УДК 517.977

© *И. А. Башкирцева, С. С. Зайцева***АНАЛИЗ МУЛЬТИМОДАЛЬНЫХ СТОХАСТИЧЕСКИХ ОСЦИЛЛЯЦИЙ
В МОДЕЛИ БИОХИМИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ**

В работе изучается динамика двумерной биохимической модели Голдбетера под действием случайных возмущений. Модель описывает ферментативную реакцию с нелинейной рециркуляцией продукта в субстрат. Мы исследовали параметрические зоны, где система обнаруживает явление бистабильности — сосуществование двух аттракторов. В системе возможны следующие случаи бистабильности: сосуществование двух периодических режимов, представленных устойчивыми предельными циклами, либо сосуществование устойчивого равновесия и предельного цикла. Зоны притяжения аттракторов разделены неустойчивым предельным циклом, играющим роль сепаратрисы. С помощью прямого численного моделирования поведения системы продемонстрированы индуцированные шумом переходы стохастических траекторий между детерминированными аттракторами, приводящие к появлению мультимодальных осцилляций. Показано, как воздействие случайного шума на систему меняет частотные и амплитудные характеристики колебательных режимов.

Ключевые слова: модель Голдбетера, бистабильность, стохастическая динамика, случайные возмущения.

DOI: 10.20537/2226-3594-2019-53-03

Введение

Одним из активно развивающихся направлений современной биохимии является проектирование и анализ математических моделей [1–4]. Отдельный интерес представляют модели, описывающие биохимические реакции, катализируемые ферментами. Зачастую такие модели имеют сильную нелинейность, приводящую к возникновению сложных осцилляционных решений [5–7]. Случайный шум, который является неотъемлемой частью любой живой системы, может приводить к трансформации таких осцилляционных режимов и возникновению динамических феноменов, не имеющих аналогов в детерминированном случае [8, 9].

В работе рассмотрена нелинейная биохимическая модель, предложенная А. Голдбетером в [10]. Она описывает механизм фермент-субстратного взаимодействия с образованием продукта в клеточной структуре. Модель демонстрирует моно- и бистабильные параметрические зоны, обусловленные сосуществованием аттракторов. Изучаются механизмы трансформации мультимодальных осцилляционных режимов в зонах бистабильности вследствие воздействия на систему случайного шума.

§ 1. Детерминированная динамика

Детерминированная модель Голдбетера [10] задана системой дифференциальных уравнений:

$$\begin{aligned}\dot{x} &= v + \psi(y) - \sigma\varphi(x, y), \\ \dot{y} &= \sigma\varphi(x, y) - \psi(y) - ky,\end{aligned}\tag{1.1}$$

где

$$\varphi(x, y) = \frac{x(1+x)(1+y)^2}{L + (1+x)^2(1+y)^2}, \quad \psi(y) = \frac{sy^n}{K^n + y^n}.$$

В соответствии с [10] зафиксируем следующие значения параметров: $\sigma = 5$, $k = 0.06$, $L = 5 \cdot 10^6$, $s = 1.1$, $K = 10$, $n = 4$. Переменная x обозначает субстрат реакции, y — продукт.

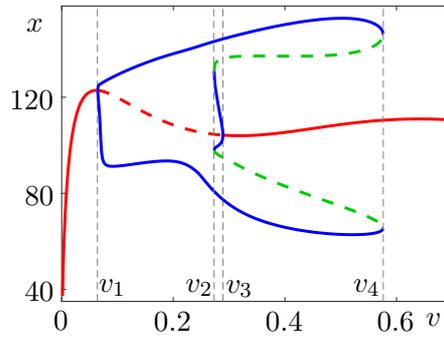


Рис. 1. Бифуркационная диаграмма системы (1.1)

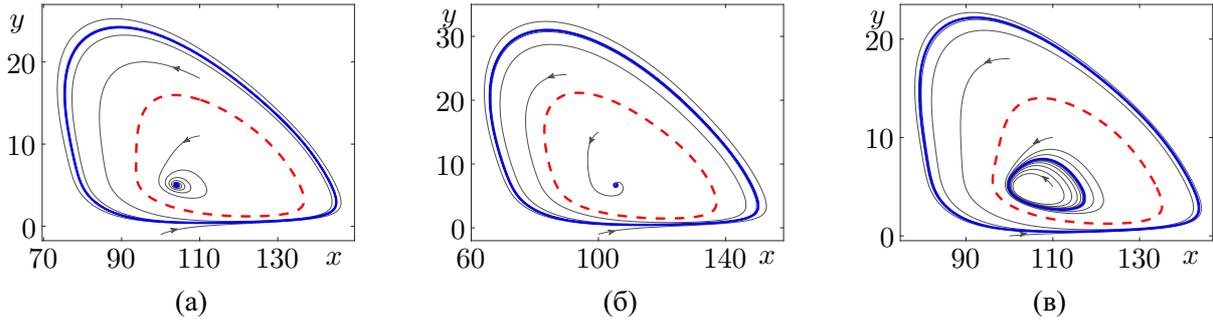


Рис. 2. Фазовые траектории (серый), аттракторы (синий), сепаратрисы (красный) детерминированной системы (1.1) для (а) $v = 0.3$, (б) $v = 0.4$, (в) $v = 0.28$

Параметр v , который отвечает за скорость поступления субстрата, полагаем управляющим. Функция $\varphi(x, y)$ — скорость реакции, отнесенная к максимальной скорости. Функция $\psi(y)$ отвечает за нелинейную рециркуляцию продукта в субстрат.

Основные динамические режимы системы отражены на бифуркационной диаграмме (см. рис. 1), полученной с использованием пакета MatCont [11]. Сплошными линиями изображены x -координаты устойчивых равновесий и экстремальных значений предельных циклов в сечении Пуанкаре $y = \bar{y}$. Пунктиром показаны координаты неустойчивых равновесий и неустойчивых предельных циклов. Найдены следующие точки бифуркации: $v_1 \approx 0.0647$, $v_2 \approx 0.2723$, $v_3 \approx 0.289$, $v_4 \approx 0.5773$. Система (1.1) имеет равновесие (\bar{x}, \bar{y}) , которое является единственным аттрактором в интервале $0 < v < v_1$. При прохождении параметра v через точку v_1 , вследствие бифуркации Андронова–Хопфа, равновесие теряет свою устойчивость, и рождается устойчивый предельный цикл Γ_1 . В точке v_2 в результате седло-узловой бифуркации появляется устойчивый предельный цикл Γ_2 и неустойчивый предельный цикл Γ_3 . В точке бифуркации Андронова–Хопфа v_3 равновесие становится устойчивым, а цикл Γ_2 исчезает. Циклы Γ_1 и Γ_3 сливаются и исчезают в точке седло-узловой бифуркации v_4 . Соответственно, можно выделить четыре зоны со следующими аттракторами:

- $0 < v < v_1, v_4 < v < 0.6$ — устойчивое равновесие (\bar{x}, \bar{y}) ;
- $v_1 < v < v_2$ — устойчивый предельный цикл Γ_1 ;
- $v_2 < v < v_3$ — устойчивые предельные циклы Γ_1 и Γ_2 ;
- $v_3 < v < v_4$ — устойчивое равновесие (\bar{x}, \bar{y}) и устойчивый предельный цикл Γ_1 .

Рассмотрим поведение системы в зонах сосуществования двух аттракторов $v_2 < v < v_3$, $v_3 < v < v_4$.

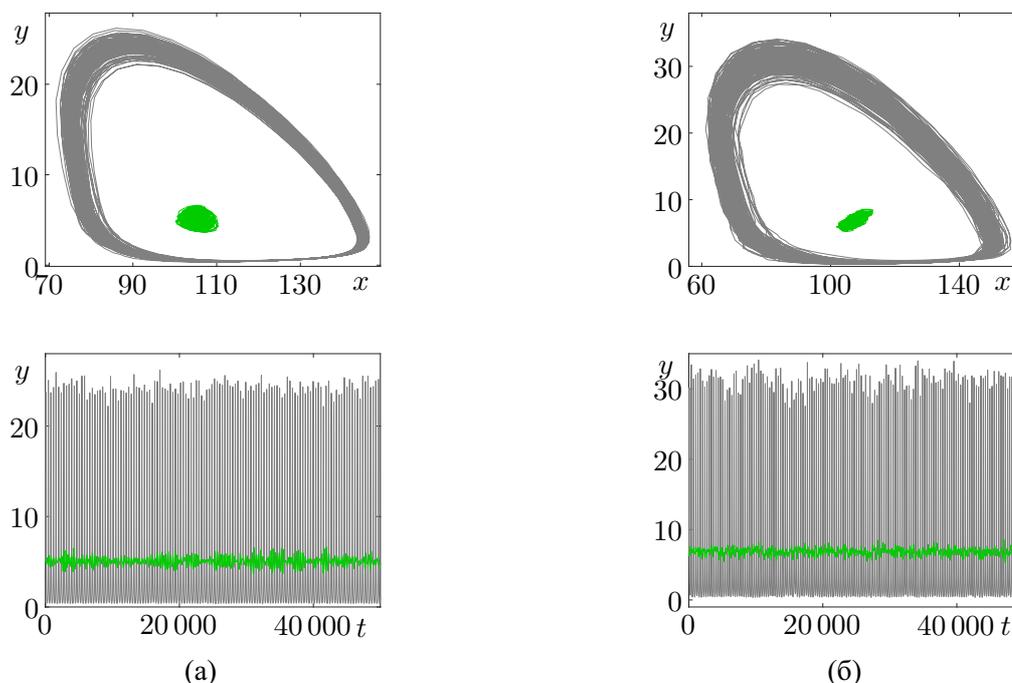


Рис. 3. Случайные траектории, стартующие с равновесия (зеленый) и предельного цикла (серый) детерминированной системы (1.1), временные ряды стохастической системы (2.1) для (а) $v = 0.3$, $\varepsilon = 0.1$, (б) $v = 0.4$, $\varepsilon = 0.3$

В зоне сосуществования устойчивого равновесия и предельного цикла зафиксируем значения параметра v : $v = 0.3$, $v = 0.4$; в зоне сосуществования двух предельных циклов — $v = 0.28$. На рис. 2 изображены фазовые портреты системы (1.1) для данных фиксированных значений управляющего параметра. Здесь и далее для прямого численного моделирования детерминированной системы используется метод Рунге–Кутты четвертого порядка с шагом интегрирования $\Delta t = 0.001$. Фазовые траектории показаны серым цветом, аттракторы — синим. Красным пунктиром построен неустойчивый предельный цикл, который играет роль сепаратрисы. Сепаратриса разделяет фазовую плоскость на две области с различным поведением траекторий. В зависимости от принадлежности начальной точки траектории к одной из областей, фазовая траектория стремится к одному из двух сосуществующих аттракторов. Эти области называются *бассейнами притяжения* аттракторов.

§ 2. Стохастическая динамика

Рассмотрим систему (1.1) в присутствии случайных возмущений:

$$\begin{aligned} dx &= (v + \psi(y) - \sigma\varphi(x, y))dt + \varepsilon dW_t \\ dy &= (\sigma\varphi(x, y) - \psi(y) - ky)dt. \end{aligned} \quad (2.1)$$

Здесь W_t — стандартный винеровский процесс с $\mathbf{E}(W_t - W_s) = 0$, $\mathbf{E}(W_t - W_s)^2 = |t - s|$, ε — интенсивность шума. Случайные траектории стохастической системы получены с помощью метода Эйлера–Маруямы [12].

Исследуем, как изменяется поведение системы в зоне сосуществования равновесия и предельного цикла при воздействии на систему шума. Стохастические траектории, стартующие с аттрактора (равновесия или предельного цикла), формируют вокруг него некоторое вероятностное распределение. На рис. 3 изображены случайные траектории стохастической системы (2.1) и соответствующие временные ряды для двух фиксированных ранее значений параметра v , то есть y -координаты случайных траекторий в зависимости от времени t .

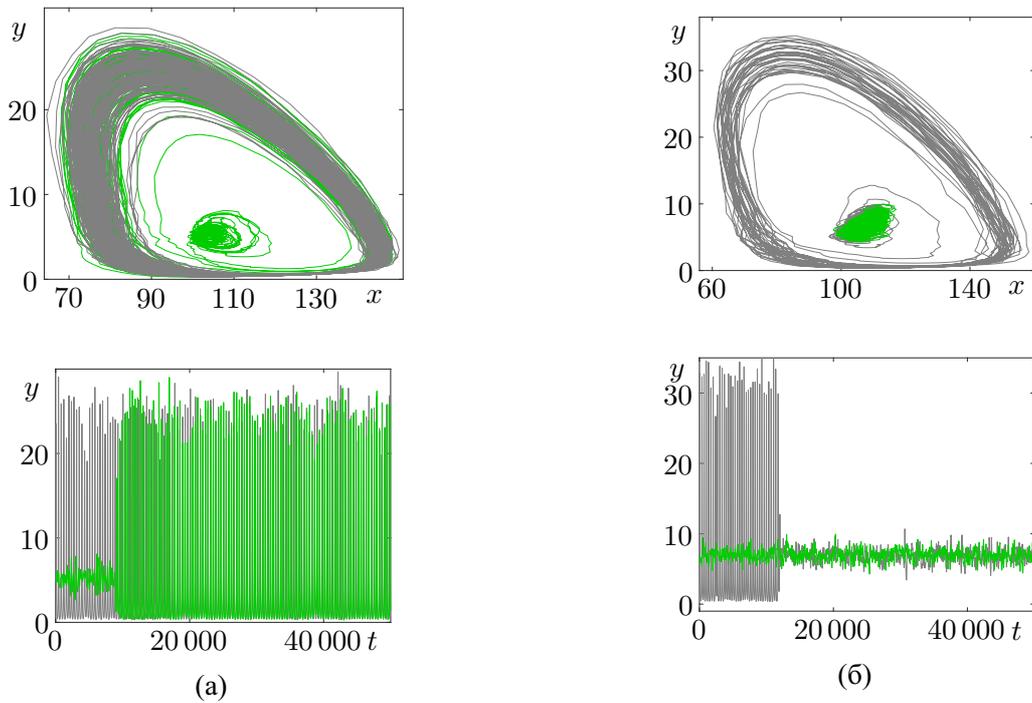


Рис. 4. Случайные траектории, стартующие с равновесия (зеленый) и предельного цикла (серый) детерминированной системы (1.1), временные ряды стохастической системы (2.1) для (а) $v = 0.3$, $\varepsilon = 0.25$, (б) $v = 0.4$, $\varepsilon = 0.5$.

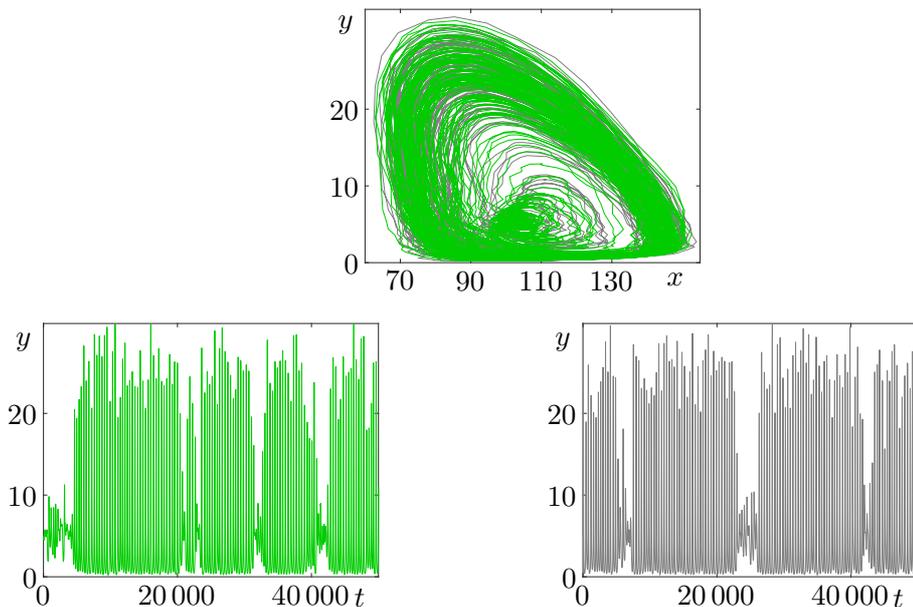


Рис. 5. Случайные траектории, стартующие с равновесия (зеленый) и предельного цикла (серый) детерминированной системы (1.1), временные ряды стохастической системы (2.1) для $v = 0.3$, $\varepsilon = 0.5$

Траектории, стартующие с равновесия, показаны зеленым цветом, стартующие с цикла — серым. При относительно малых случайных возмущения стохастические траектории концентрируются вблизи соответствующих аттракторов.

С увеличением шума траектории пересекают сепаратрисы и попадают в бассейн притяжения другого аттрактора (см. рис. 4). Система демонстрирует феномен индуцированных

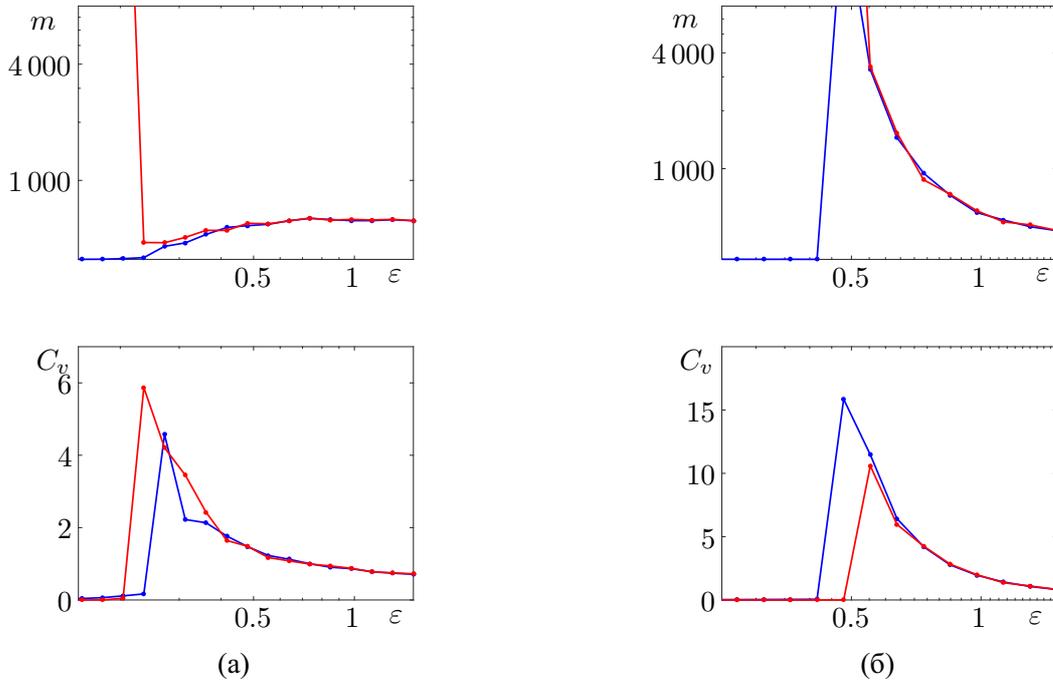


Рис. 6. Статистики МСИ (среднее $m(\varepsilon)$ и коэффициент вариации $C_v(\varepsilon)$) для стохастических траекторий, стартующих с равновесия (красный) и предельного цикла (синий) при (а) $v = 0.3$, (б) $v = 0.4$

шумом переходов между детерминированными аттракторами. Заметим, что для $v = 0.3$ происходит индуцированный шумом переход от равновесия к предельному циклу, а для $v = 0.4$, наоборот, происходит переход от предельного цикла к равновесию. При этом колебательный режим траекторий, стартующих с равновесия при $v = 0.3$, меняется с малоамплитудных флуктуаций возле равновесных значений на спайковые осцилляции большой амплитуды. Колебательный режим траекторий, стартующих с предельного цикла при $v = 0.4$, меняется в обратном направлении.

При дальнейшем увеличении интенсивности шума случайные траектории совершают взаимные переходы между бассейнами аттракторов (см. рис. 5). Система демонстрирует перемежаемость стохастических колебаний большой и малой амплитуды. На соответствующих графиках временных рядов можно распознать две различные фазы колебаний.

Стохастические изменения в динамике могут быть количественно определены статистикой межспайковых интервалов (МСИ) таких, как среднее $m = \langle \tau \rangle$ и коэффициент вариации C_v , определяемый как отношение стандартного отклонения к среднему значению:

$$C_v = \frac{\sqrt{\langle (\tau - m)^2 \rangle}}{m}.$$

Графики среднего $m(\varepsilon)$ и коэффициента вариации $C_v(\varepsilon)$ МСИ для траекторий, стартующих с равновесия (красный) и предельного цикла (синий) детерминированной системы (1.1), представлены на рис. 6. Статистики получены на основе прямого численного моделирования стохастических траекторий системы (2.1). Были проведены статистические расчеты по выборкам разного размера. Представленные здесь результаты соответствуют условию, когда дальнейшее увеличение размера выборки практически не изменяет оценок. Для стохастически возмущенного равновесия при относительно малой интенсивности шума средний МСИ близок к бесконечности, поскольку спайки большой амплитуды генерируются очень редко. По мере увеличения интенсивности шума $m(\varepsilon)$ резко уменьшается. Это указывает на начало стохастической генерации спайков из-за индуцированных шумом переходов

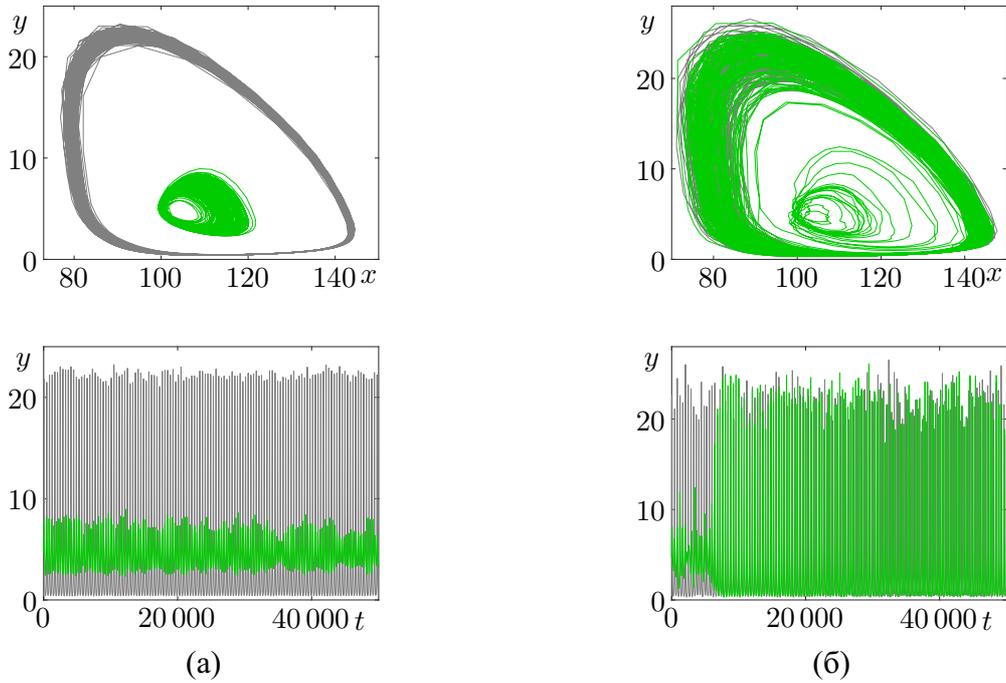


Рис. 7. Случайные траектории и временные ряды стохастической системы для $v = 0.28$ при (а) $\varepsilon = 0.05$, (б) $\varepsilon = 0.2$

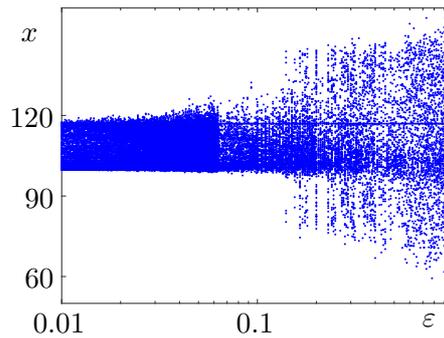


Рис. 8. Случайные состояния для $v = 0.28$ в зависимости от интенсивности шума ε .

от равновесия к предельному циклу. С дальнейшим увеличением шума возникают взаимные переходы случайных траекторий между бассейнами равновесия и предельного цикла, отмеченные на рис. 5, что приводит к увеличению среднего МСИ. Для случайных траекторий, стартующих с предельного цикла (синий) при $v = 0.4$, средний МСИ увеличивается с началом генерации переходов к равновесию. При $v = 0.3$ среднее остается практически постоянным. При дальнейшем увеличении интенсивности шума $m(\varepsilon)$ достигает величины, соответствующей периоду детерминированного предельного цикла. Графики коэффициента вариации демонстрируют, как изменяется вариабельность МСИ. По мере увеличения шума в системе растет антикогерентность: вариабельность МСИ при случайных возмущениях повышается. С дальнейшим увеличением интенсивности шума возрастает когерентность системы: вариабельность МСИ снижается.

На рис. 7 построены стохастические траектории для фиксированного значения параметра v из зоны сосуществования циклов. При достаточно малой интенсивности шума ($\varepsilon = 0.05$), случайные траектории образуют пучки вблизи детерминированных орбит. Система демонстрирует режим стохастических колебаний двух амплитуд (в зависимости от

цикла, с которого траектории стартовали). При большей интенсивности шума ($\varepsilon = 0.2$), случайные траектории отклоняются от детерминированной орбиты малого предельного цикла, пересекают сепаратрису и концентрируются вблизи большого предельного цикла. В соответствующих временных рядах амплитуда колебаний изменяется от малой к большой. Дополнительные детали индуцированных шумом переходов показаны на рис. 8, где представлено распределение случайных состояний при вариации интенсивности шума ε . Видно, что при переходе интенсивности шума ε через некоторое пороговое значение, амплитуда разброса случайных состояний возрастает.

§ 3. Заключение

В работе проведено исследование нелинейной биохимической модели в параметрических зонах сосуществования аттракторов. Методами прямого численного моделирования показано, как случайный шум изменяет поведение модели и приводит к возникновению мультимодальных осцилляций, обусловленных бистабильностью исходной детерминированной системы. В качестве количественного анализа динамики стохастической модели исследованы статистические характеристики осцилляций.

Финансирование. Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда (проект № 16–11–10098).

Список литературы

1. Goldbeter A., Gerard C., Gonze D., Leloup J.-C., Dupont G. Systems biology of cellular rhythms // *FEBS Letters*. 2012. Vol. 586. Issue 18. P. 2955–2965. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2012.07.041>
2. Borghans J., Dupont G., Goldbeter A. Complex intracellular calcium oscillations: a theoretical exploration of possible mechanisms // *Biophysical Chemistry*. 1997. Vol. 66. Issue 1. P. 25–41. [https://doi.org/10.1016/S0301-4622\(97\)00010-0](https://doi.org/10.1016/S0301-4622(97)00010-0)
3. Goldbeter A., Gonze D., Houart G., Leloup J.-C., Halloy J., Dupont G. From simple to complex oscillatory behavior in metabolic and genetic control networks // *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*. 2001. Vol. 11. No. 1. P. 247–260. <https://doi.org/10.1063/1.1345727>
4. Bashkirtseva I., Ryashko L., Zaitseva S. Analysis of nonlinear stochastic oscillations in the biochemical Goldbeter model // *Commun. Nonlinear Sci. Numer. Simulat.* 2019. Vol. 73. P. 165–176. <https://doi.org/10.1016/j.cnsns.2019.02.008>
5. Goldbeter A. *Biochemical oscillations and cellular rhythms: the molecular bases of periodic and chaotic behaviour*. Cambridge: Cambridge University Press, 1996.
6. Strogatz S. *Nonlinear dynamics and chaos: with applications to physics, biology, chemistry, and engineering*. Boston: Addison-Wesley Publishing Company, 1994.
7. Gurel D., Gurel O. *Oscillations in chemical reactions*. Berlin: Springer-Verlag, 1983.
8. Bashkirtseva I., Ryashko L. Stochastic sensitivity and variability of glycolytic oscillations in the randomly forced Sel'kov model // *Eur. Phys. J. B*. 2017. Vol. 90. Issue 1. Article 17. 10 p. <https://doi.org/10.1140/epjb/e2016-70674-4>
9. Ryashko L. Sensitivity analysis of the noise-induced oscillatory multistability in Higgins model of glycolysis // *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*. 2018. Vol. 28. Issue 3. 033602. <https://doi.org/10.1063/1.4989982>
10. Moran F., Goldbeter A. Onset of birhythmicity in a regulated biochemical system // *Biophysical Chemistry*. 1984. Vol. 20. Issues 1–2. P. 149–156. [https://doi.org/10.1016/0301-4622\(84\)80014-9](https://doi.org/10.1016/0301-4622(84)80014-9)
11. Dhooge A., Govaerts W., Kuznetsov Yu., Meijer H., Sautois B. New features of the software MatCont for bifurcation analysis of dynamical systems // *Mathematical and Computer Modelling of Dynamical Systems*. 2008. Vol. 14. No. 2. P. 147–175. <https://doi.org/10.1080/13873950701742754>
12. Kloeden P., Platen E. *Numerical solution of stochastic differential equations*. Berlin: Springer-Verlag, 1992. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-12616-5>

Башкирцева Ирина Адольфовна, к.ф.-м.н., доцент, Институт естественных наук и математики, Уральский федеральный университет, 620083, Россия, г. Екатеринбург, ул. Ленина, 51.

E-mail: irina.bashkirtseva@urfu.ru

Зайцева Светлана Сергеевна, студент, Институт естественных наук и математики, Уральский федеральный университет, 620083, Россия, г. Екатеринбург, ул. Ленина, 51.

E-mail: sv.s.zaitceva@gmail.com

I. A. Bashkirtseva, S. S. Zaitseva

Analysis of multimodal stochastic oscillations in a biochemical reaction model

Citation: *Izvestiya Instituta Matematiki i Informatiki Udmurtskogo Gosudarstvennogo Univversiteta*, 2019, vol. 53, pp. 27–35 (in Russian).

Keywords: Goldbeter model, bistability, stochastic dynamics, random disturbances.

MSC2010: 93E03

DOI: 10.20537/2226-3594-2019-53-03

This paper studies the dynamics of the two-dimensional biochemical Goldbeter model under the influence of random disturbances. The model describes an enzymatic reaction with nonlinear recirculation of a product into a substrate. We investigate parametric zones where the system exhibits the phenomenon of bistability: the coexistence of two stable periodic regimes or the coexistence of a stable equilibrium and a stable limit cycle. The noise-induced transitions of stochastic trajectories between deterministic attractors resulting in multimodal oscillations are demonstrated via the direct numerical simulation. It is shown how the effect of noise on the system changes the frequency and amplitude characteristics of stochastic self-oscillations.

Funding. This work was supported by the Russian Science Foundation (project no. 16–11–10098).

REFERENCES

1. Goldbeter A., Gerard C., Gonze D., Leloup J.-C., Dupont G. Systems biology of cellular rhythms, *FEBS Letters*, 2012, vol. 586, issue 18, pp. 2955–2965. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2012.07.041>
2. Borghans J., Dupont G., Goldbeter A. Complex intracellular calcium oscillations: a theoretical exploration of possible mechanisms, *Biophysical Chemistry*, 1997, vol. 66, issue 1, pp. 25–41. [https://doi.org/10.1016/S0301-4622\(97\)00010-0](https://doi.org/10.1016/S0301-4622(97)00010-0)
3. Goldbeter A., Gonze D., Houart G., Leloup J.-C., Halloy J., Dupont G. From simple to complex oscillatory behavior in metabolic and genetic control networks, *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, 2001, vol. 11, no. 1, pp. 247–260. <https://doi.org/10.1063/1.1345727>
4. Bashkirtseva I., Ryashko L., Zaitseva S. Analysis of nonlinear stochastic oscillations in the biochemical Goldbeter model, *Commun. Nonlinear Sci. Numer. Simulat.*, 2019, vol. 73, pp. 165–176. <https://doi.org/10.1016/j.cnsns.2019.02.008>
5. Goldbeter A. *Biochemical oscillations and cellular rhythms: the molecular bases of periodic and chaotic behaviour*, Cambridge: Cambridge University Press, 1996.
6. Strogatz S. *Nonlinear dynamics and chaos: with applications to physics, biology, chemistry, and engineering*, Boston: Addison-Wesley Publishing Company, 1994.
7. Gurel D., Gurel O. *Oscillations in chemical reactions*, Berlin: Springer-Verlag, 1983.
8. Bashkirtseva I., Ryashko L. Stochastic sensitivity and variability of glycolytic oscillations in the randomly forced Sel'kov model, *Eur. Phys. J. B*, 2017, vol. 90, issue 1, article 17, 10 p. <https://doi.org/10.1140/epjb/e2016-70674-4>
9. Ryashko L. Sensitivity analysis of the noise-induced oscillatory multistability in Higgins model of glycolysis, *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, 2018, vol. 28, 033602. <https://doi.org/10.1063/1.4989982>

10. Moran F., Goldbeter A. Onset of birhythmicity in a regulated biochemical system, *Biophysical Chemistry*, 1984, vol. 20, issues 1–2, pp. 149–156. [https://doi.org/10.1016/0301-4622\(84\)80014-9](https://doi.org/10.1016/0301-4622(84)80014-9)
11. Dhooge A., Govaerts W., Kuznetsov Yu., Meijer H., Sautois B. New features of the software MatCont for bifurcation analysis of dynamical systems, *Mathematical and Computer Modelling of Dynamical Systems*, 2008, vol. 14, no. 2, pp. 147–175. <https://doi.org/10.1080/13873950701742754>
12. Kloeden P., Platen E. *Numerical solution of stochastic differential equations*, Berlin: Springer-Verlag, 1992. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-12616-5>

Received 05.04.2019

Bashkirtseva Irina Adol'fovna, Candidate of Physics and Mathematics, Associate Professor, Institute of Natural Science and Mathematics, Ural Federal University, ul. Lenina, 51, Yekaterinburg, 620083, Russia.
E-mail: irina.bashkirtseva@urfu.ru

Zaitseva Svetlana Sergeevna, Student, Institute of Natural Science and Mathematics, Ural Federal University, ul. Lenina, 51, Yekaterinburg, 620083, Russia.
E-mail: svs.zaitceva@gmail.com