БИФУРКАЦИЯ ЦИКЛА В ДИНАМИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ КЛЕТОЧНОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Ю.Г. Нехожина

Самарский государственный аэрокосмический университет имени академика С.П.Королёва (национальный исследовательский университет)

В работе рассматривается математическая модель дифференциального каскада длины, равной трем, с симметричным делением стволовых клеток. Применение критерия Рауса-Гурвица и теоремы Андронова-Хопфа позволяет найти условия бифуркации цикла в исследуемой модели. Тем самым обосновано явление «мягкой потери устойчивости».

Ключевые слова: бифуркация цикла, динамическая модель, устойчивость.

Введение

Модель дифференциального каскада клеточной популяции длины n+1 представляет собой систему обыкновенных дифференциальных уравнений:

$$\begin{cases} \dot{x}_0 = px_0 - d_0x_0 - \lambda_0 x_0 x_{n+1}, \\ \dot{x}_i = 2d_{i-1}x_{i-1} - \lambda_i x_i - d_i x_i, i = 1,...n-1, \\ \dot{x}_n = 2d_{n-1}x_{n-1} - \lambda_n x_n, \\ \dot{x}_{n+1} = sx_n - \lambda_{n+1}x_{n+1} - \lambda_0 x_0 x_{n+1}. \end{cases} \tag{1}$$

В этой системе: x_0 – количество стволовых клеток, x_i – количество делящихся на i-ой стадии клеток, $i=\overline{1,n}$, x_n – количество зрелых клеток, x_{n+1} – количество вещества, которое регулирует размер стволовых клеток; p – скорость роста, d_i – количество поделенных клеток в день, $i=\overline{1,n}$, λ_i – скорость смерти новых зрелых клеток, $i=\overline{1,n}$, s – положительный параметр.

Рассмотрим такую систему обыкновенных дифференциальных уравнений размерности 3 (n=1):

$$\begin{cases} \dot{x}_0 = px_0 - d_0x_0 - \lambda_0 x_0 x_2, \\ \dot{x}_1 = 2d_0x_0 - \lambda_1 x_1, \\ \dot{x}_2 = sx_1 - \lambda_2 x_2 - \lambda_0 x_0 x_2. \end{cases} \tag{2}$$

Исследуем ее на устойчивость.

Матрица первого приближения и критерий Рауса-Гурвица

Для системы (2) составим матрицу первого приближения в точке, соответствующей ненулевому положению равновесия:

$$\left(\frac{\lambda_1\lambda_2(p-d_0)}{\lambda_0(2d_0s-\lambda_1(p-d_0))}; \frac{2d_0\lambda_2(p-d_0)}{\lambda_0(2d_0s-\lambda_1(p-d_0))}; \frac{(p-d_0)}{\lambda_0} \right) \tag{3}$$

Матрица первого приближения будет иметь вид:

$$
\begin{pmatrix}
0 & 0 & -\dfrac{\lambda_1\lambda_2(p-d_0)}{2d_0s-\lambda_1(p-d_0)} \\
2d_0 & -\lambda_1 & 0 \\
-p+d_0 & s & -\dfrac{2d_0s\lambda_2}{2d_0s-\lambda_1(p-d_0)}
\end{pmatrix}
\quad (4)
$$

Составим характеристическое уравнение для матрицы (4) и запишем для него матрицу Гурвица:

$$
\mu^3+\alpha\mu^2+\beta\mu+\gamma=0\,, \quad (5)
$$

$$
\begin{pmatrix}
\alpha & 1 & 0 \\
\gamma & \beta & \alpha \\
0 & 0 & \gamma
\end{pmatrix}, \quad (6)
$$

где

$$
\begin{aligned}
\alpha &= \frac{2d_0s\lambda_2+2d_0s\lambda_1-\lambda_1^2(p-d_0)}{2d_0s-\lambda_1(p-d_0)}, \\
\beta &= \frac{2d_0s\lambda_1\lambda_2-\lambda_1\lambda_2(p-d_0)^2}{2d_0s-\lambda_1(p-d_0)}, \\
\gamma &= \frac{2d_0s\lambda_1\lambda_2(p-d_0)-\lambda_1^2\lambda_2(p-d_0)^2}{2d_0s-\lambda_1(p-d_0)}.
\end{aligned}
\quad (7)
$$

Для того чтобы характеристический многочлен матрицы (4) имел корни с отрицательной вещественной частью, а значит, ненулевое решение системы (2) было устойчиво, необходимо и достаточно, чтобы все главные диагональные миноры матрицы Гурвица были положительными.

Условия бифуркации Андронова-Хопфа

Рассмотрим случай, когда минор второго порядка матрицы (6) равен нулю, и найдем такие значения s, при которых это выполняется.

$$
\Delta_2 = \frac{2d_0s\lambda_2+2d_0s\lambda_1-\lambda_1^2(p-d_0)}{2d_0s-\lambda_1(p-d_0)}\cdot\frac{2d_0s\lambda_1\lambda_2-\lambda_1\lambda_2(p-d_0)^2}{2d_0s-\lambda_1(p-d_0)} -
$$

$$
-\frac{2d_0s\lambda_1\lambda_2(p-d_0)-\lambda_1^2\lambda_2(p-d_0)^2}{2d_0s-\lambda_1(p-d_0)}=0;
$$

$$
s=\frac{(\lambda_2-\lambda_1)(p-d_0)^2+\lambda_1^2(p-d_0)}{2d_0(\lambda_1+\lambda_2-(p-d_0))}. \quad (8)
$$

Нетрудно убедиться, что при таких значениях s характеристическое уравнение (5) будет иметь чисто мнимые корни и удовлетворять всем условиям бифуркационной теоремы Хопфа.

Пример

Возьмем

$$p = 0{,}6,\ d_0 = 0{,}4,\ \lambda_0 = \frac{1}{4000},\ \lambda_1 = 0{,}03,\ \lambda_2 = 1.$$

Тогда система (2) будет выглядеть следующим образом:

$$\begin{cases} \dot{x}_0 = 0{,}6x_0 - 0{,}4x_0 - \dfrac{1}{4000} x_0 x_2, \\ \dot{x}_1 = 0{,}8x_0 - 0{,}03x_1, \\ \dot{x}_2 = sx_1 - x_2 - \dfrac{1}{4000} x_0 x_2. \end{cases} \tag{9}$$

Ненулевое положение равновесия имеет вид:

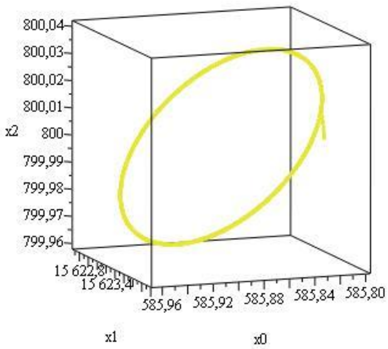
$$\left(\frac{24}{0{,}8s - 0{,}006}; \frac{640}{0{,}8s - 0{,}006}; 800 \right) \tag{10}$$

При s = 0.0587 главный минор второго порядка матрицы Гурвица обращается в ноль. При этом значении s характеристическое уравнение (5) и его корни имеют вид:

$$\mu^3 + 1{,}17647\,\mu^2 + 0{,}0051\mu + 0{,}006 = 0;$$
$$\mu_1 = -1{,}17647,\ \mu_{2,3} = \pm 0{,}07141\,i$$

Ненулевое положение равновесия (585,88235; 15623,52941; 800) – особая точка, которая называется центр.

Фазовый портрет для s = 0,0587 выглядит следующим образом:



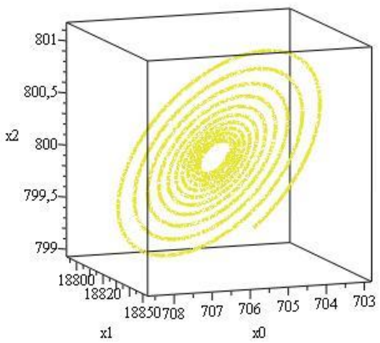
Этому значению s соответствуют периодические решения.

Теперь возьмем значение s < 0,0587, s = 0.05. Для такого значения s характеристическое уравнение (5) и его корни имеют вид:

$$\mu^3 + 1{,}20647\,\mu^2 + 0{,}006 = 0;$$
$$\mu_1 = -1{,}21056,\ \mu_{2,3} = 0{,}00204 \pm 0{,}07037\,i$$

Ненулевое положение равновесия (705,88235; 18823,529; 800) – особая точка, которая является неустойчивым фокусом.

Фазовый портрет для s = 0,05 выглядит следующим образом:

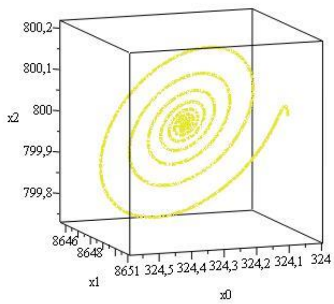


Теперь возьмем значение s > 0,0587, s = 0,1. Для такого значения s характеристическое уравнение (5) и его корни имеют вид:

$$\mu^3 + 1{,}11108\,\mu^2 + 0{,}01622\,\mu + 0{,}006 = 0;$$
$$\mu_1 = -1{,}1013,\ \mu_{2,3} = -0{,}00489 \pm 0{,}07365\,i$$

Ненулевое положение равновесия (324,32432; 8648,64865; 800) – особая точка, которая является устойчивым фокусом.

Фазовый портрет для s = 0,1 выглядит следующим образом:



Заключение

В данной работе были выяснены условия возникновения бифуркации цикла в динамической модели клеточной популяции длины, равной трем. При определенном значении бифуркационного параметра возникают периодические решения.

Литература

1. Мардсен Дж. Бифуркация рождения цикла и ее приложения / Дж. Мардсен, М. Мак-Кракен; пер. с англ. – М.: издательство «МИР», 1980. – 368 с. (J.E.Marsden, M.McCracken. The Hopf bifurcation and its applications. – N.Y.: Springer-Verlag, 1976.)
2. D. Sanchez-Taltavull and T. Alarcon. Robustness of differentiation cascades with symmetric stem cell division. J. R. Soc. Interface. 11, 20140264 (2014). DOI: 10.1098/rsif.2014.0264
3. Меркин Д. Р. Введение в теорию устойчивости движения / Д.Р.Меркин; – М.: Наука, 1976. – 305 с.