

УДК 517.977

© *И. А. Башкирцева, С. С. Зайцева***ФЕНОМЕН СТОХАСТИЧЕСКОЙ ВОЗБУДИМОСТИ В МОДЕЛИ
ФЕРМЕНТАТИВНОЙ РЕАКЦИИ¹**

В работе изучается влияние шума на модель ферментативной реакции Голдбетера, описывающую механизм колебательного синтеза циклического аденозинмонофосфата в клетке. Показано, что модель отличается высокой чувствительностью к вариациям параметров и начальных условий. Демонстрируется и исследуется явление стохастической возбудимости в зоне устойчивого равновесия. Показано, что воздействие шума приводит к резкому переходу от малоамплитудных стохастических осцилляций к спайковым колебаниям большой амплитуды. Для параметрического анализа этого явления используются техника функций стохастической чувствительности и метод доверительных эллипсов. Изучена зависимость критического значения интенсивности шума, при котором начинается генерация большеамплитудных колебаний, от близости управляющего параметра к точке бифуркации. Для детального анализа частотных свойств стохастических колебаний проведен статистический анализ межспайковых интервалов и обнаружено явление когерентного резонанса.

Ключевые слова: случайные возмущения, возбудимость, стохастическая чувствительность, доверительные эллипсы.

DOI: [10.20537/vm180101](https://doi.org/10.20537/vm180101)

Математическое моделирование и анализ нелинейных динамических систем в присутствии случайных возмущений привлекают исследователей из различных областей естествознания. Стохастические флуктуации часто приводят к резкой смене динамических режимов функционирования химических и биологических систем [1, 2].

При изучении биохимических систем важным этапом является исследование соответствующих математических моделей [3–8]. Эти модели описывают кинетику протекающих в живых клетках химических реакций, формирующих метаболические пути — последовательные превращения одних соединений в другие. В работах [9–11] был предложен ряд математических моделей фермент-субстратного взаимодействия с образованием продукта в клеточных структурах. При исследовании этих нелинейных динамических моделей были обнаружены такие явления, как возникновение автоколебаний [12], сосуществование двух устойчивых периодических режимов [13], пачечные колебания [14], индуцированный шумом когерентный резонанс [15], хаос [16].

В данной статье изучается стохастический вариант двумерной модели ферментативной реакции Голдбетера [17], где в качестве субстрата выступает внутриклеточный аденозинтрифосфат, а в качестве продукта — внеклеточный аденозинмонофосфат.

В параграфе 1 дается краткое описание основных свойств исходной детерминированной модели, приводится бифуркационная диаграмма и обсуждаются особенности фазового портрета.

Параграф 2 посвящен исследованию результатов воздействия случайных возмущений на модель Голдбетера в зоне параметров, в которой единственным аттрактором детерминированной системы является устойчивое равновесие. Здесь демонстрируется явление стохастической возбудимости, когда при увеличении интенсивности шума происходит резкий переход от малоамплитудных стохастических осцилляций к спайковым колебаниям с большими амплитудами. Для параметрического исследования этого феномена используется аналитический подход, основанный на технике функций стохастической чувствительности и методе доверительных эллипсов [8, 18, 19]. Частотный анализ генерируемых спайковых осцилляций проводится с помощью статистик межспайковых интервалов.

¹Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда (проект № 16–11–10098).

§ 1. Детерминированная модель

Исходная модель Голдбетера [17], описывающая механизм колебательного синтеза циклического аденозинмонофосфата (АМФ) в клетке, задается системой трех дифференциальных уравнений:

$$\begin{aligned} \dot{x} &= v - \sigma\varphi(x, y), \\ \dot{y} &= \frac{k_t z}{h} - ky, \\ \frac{1}{q}\dot{z} &= \sigma\varphi(x, y) - \frac{k_t z}{q}, \end{aligned} \quad (1)$$

где $\varphi(x, y) = \frac{x(1+x)(1+y)^2}{L + (1+x)^2(1+y)^2}$.

Внеклеточный циклический аденозинмонофосфат (цАМФ) действует как внеклеточный гормон и взаимодействует с рецептором, находящимся на поверхности клетки, аденилатциклазой. Последний трансформирует внутриклеточный аденозинтрифосфат (АТФ) в цАМФ.

Переменные x , y и z отвечают за нормированные концентрации внутриклеточного АТФ, внеклеточного цАМФ и внутриклеточного цАМФ. Параметр v определяет нормированную концентрацию вводимого АТФ.

При q , стремящемся к бесконечности, имеем $z = \frac{q\sigma}{k_t}\varphi(x, y)$, и система (1) может быть приближена двумерной системой дифференциальных уравнений:

$$\begin{aligned} \dot{x} &= v - \sigma\varphi(x, y), \\ \dot{y} &= \alpha\varphi(x, y) - ky. \end{aligned} \quad (2)$$

В данной статье, следуя [17], мы фиксируем параметры $\sigma = 1.2$, $q = 100$, $k = k_t = 0.4$, $h = 10$, $\alpha = \frac{q\sigma}{h} = 12$, $L = 10^6$ и изучаем поведение системы (2) при изменении параметра v .

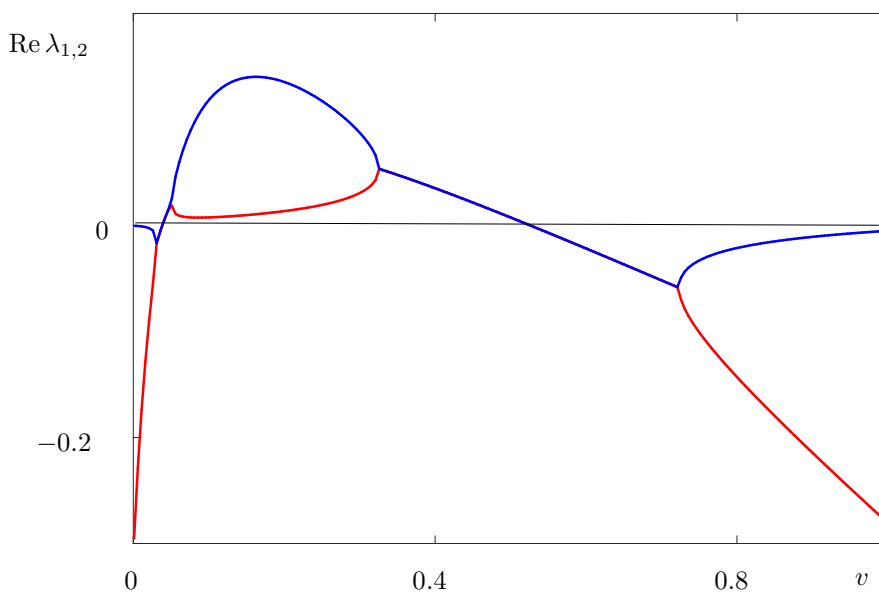


Рис. 1. Зависимость действительных частей собственных чисел матрицы Якоби равновесия системы (2) от параметра v

Система (2) имеет одно равновесие:

$$\bar{x} = \frac{0.5(6 + 290v + 3250v^2 - 6250v^3 - 249972\sqrt{1.2 - v}\sqrt{2.99 \cdot 10^{-7} + v}\sqrt{0.0016 + 0.08v + v^2})}{3125v^3 - 3500v^2 - 295v - 6},$$

$$\bar{y} = 25v,$$

которое устойчиво при $0 < v < 0.04335387$ и $v > 0.531184$ (см. действительные части собственных чисел матрицы Якоби на рис. 1).

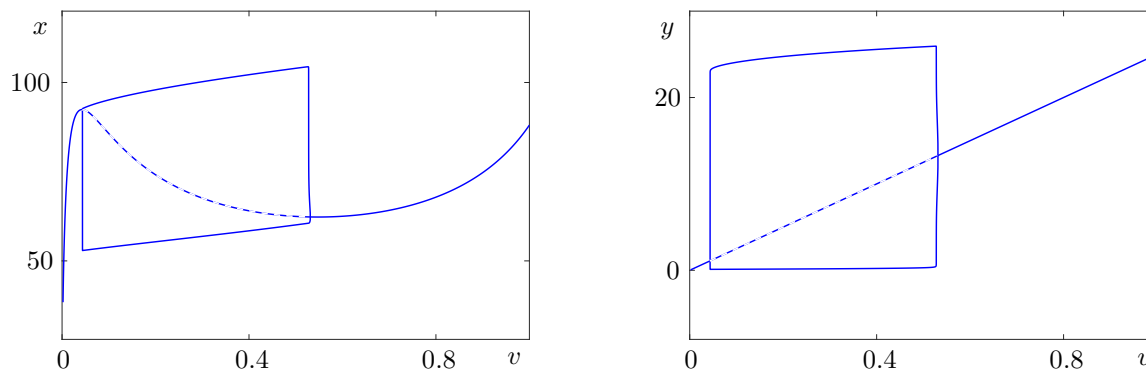


Рис. 2. Бифуркационная диаграмма детерминированной системы (2). Сплошной линией изображены устойчивые равновесия и предельные циклы, пунктирной — неустойчивые равновесия

На рис. 2 представлена бифуркационная диаграмма системы (2). Здесь изображены x - и y -координаты положений равновесия и экстремальные значения предельных циклов в зависимости от параметра v . Сплошной линией показаны устойчивые равновесия и предельные циклы, а пунктирной — неустойчивые равновесия. Значения $v_1 = 0.04335387$, $v_2 = 0.531184$ отмечают точки бифуркации Андронова–Хопфа: при $v_1 < v < v_2$ в системе наблюдается устойчивый предельный цикл вокруг неустойчивого равновесия.

Нас будет интересовать поведение системы в зоне устойчивого равновесия при $0 < v < v_1$.

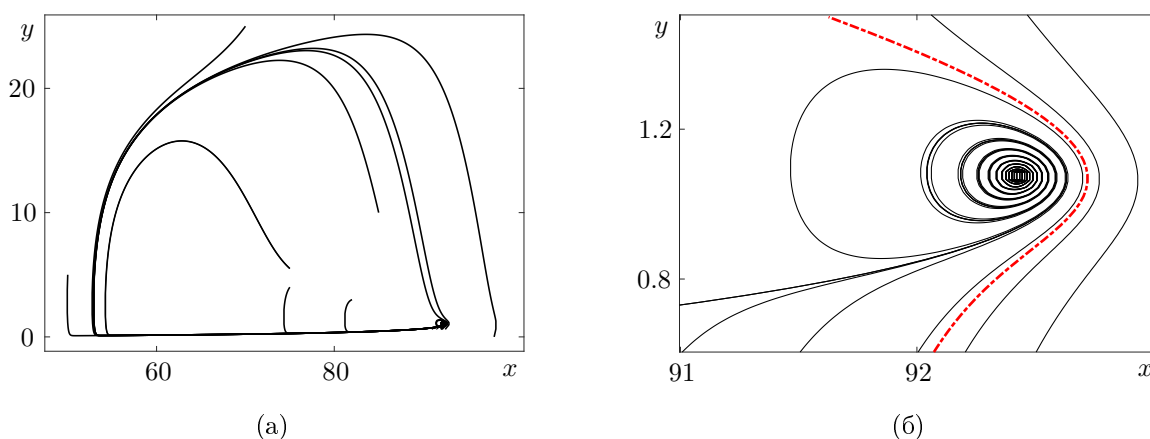


Рис. 3. Фазовый портрет детерминированной системы (2) при $v = 0.043$ с увеличенным фрагментом. Штрихпунктиром изображена псевдосепаратриса

Здесь важной особенностью исследуемой системы является крайняя неоднородность фазового портрета в окрестности устойчивого равновесия. Траектория, выпущенная из точки вблизи устойчивого равновесия, приближается к нему, но характер переходного процесса зависит от

положения начальной точки (см. рис. 3). Если начальная точка находится в допороговой зоне, то траектория монотонно стремится к равновесию. Если взять начальную точку в надпороговой зоне, то траектория сначала удаляется от равновесия, совершает дальнюю «экскурсию», и только потом, попав в допороговую зону, стремится к равновесию. На фазовой плоскости допороговую и надпороговую зоны мы можем разделить некоторой численно найденной кривой, называемой псевдосепаратрисой. Эта кривая изображена на рис. 3 штрихпунктирной линией.

Как будет показано далее, отмеченные особенности детерминированной модели оказывают существенное влияние на ее поведение в присутствии случайных возмущений.

§ 2. Динамика стохастической модели

Рассмотрим динамику системы (2) в присутствии случайных возмущений:

$$\begin{aligned} \dot{x} &= v - \sigma\varphi(x, y), \\ \dot{y} &= \alpha\varphi(x, y) - ky + \varepsilon\xi(t), \end{aligned} \quad (3)$$

где $\xi(t)$ — некоррелированный стандартный гауссовский белый шум интенсивности ε .

Под действием случайных возмущений стохастические траектории системы (3), стартующие с устойчивого равновесия, совершают случайные колебания вокруг него. Разброс этих траекторий зависит от интенсивности шума и стохастической чувствительности равновесия.

Для параметрического анализа стохастической возбудимости будем использовать технику функций стохастической чувствительности [8, 18, 19] и метод доверительных эллипсов, описанный в приложении.

Для рассматриваемой системы

$$F = \begin{bmatrix} -\sigma\varphi'_x & -\sigma\varphi'_y \\ \alpha\varphi'_x & \alpha\varphi'_y - k \end{bmatrix}, \quad S = \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ 0 & 1 \end{bmatrix},$$

$$\text{tr } F = -\sigma\varphi'_x + \alpha\varphi'_y - k, \quad \det F = k\sigma\varphi'_x.$$

Из уравнения (5) находим элементы матрицы стохастической чувствительности W :

$$w_{11} = \frac{-(\sigma\varphi'_y)^2}{2 \det F \cdot \text{tr } F}, \quad w_{12} = w_{21} = \frac{\sigma\varphi'_y}{2k \cdot \text{tr } F}, \quad w_{22} = \frac{-(k + \sigma\varphi'_x)}{2k \cdot \text{tr } F}.$$

Собственные числа $\lambda_{1,2}(v)$ и соответствующие им собственные векторы матрицы стохастической чувствительности $W(v)$ отражают основные пространственные особенности вероятностного распределения случайных состояний стохастической системы (3) вокруг устойчивого равновесия детерминированной системы. На рис. 4 изображены графики функций $\lambda_{1,2}(v)$. Как видим, при приближении к точке бифуркации v_1 чувствительность равновесия к шуму неограниченно возрастает.

На рис. 5 показаны случайные состояния и доверительный эллипс для системы (3) при значении управляющего параметра $v = 0.043$, интенсивности шума $\varepsilon = 10^{-4}$ и доверительной вероятности $P = 0.99$. Как видно, доверительный эллипс хорошо отражает пространственные особенности разброса случайных состояний.

Важным обстоятельством, влияющим на динамику системы (3) в присутствии случайных возмущений, являются отмеченные ранее особенности фазового портрета детерминированной системы (2). Напомним, что характер стремления траекторий к точке покоя существенно зависит от начального отклонения. Для малых начальных отклонений траектория по регулярной спирали монотонно стремится к равновесию. Если отклонение превосходит некоторый порог

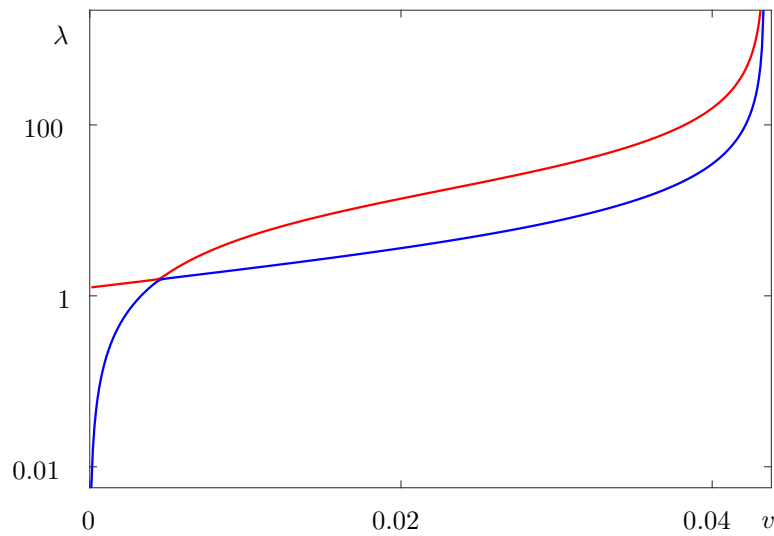


Рис. 4. Зависимость собственных чисел матрицы стохастической чувствительности равновесия W от параметра v

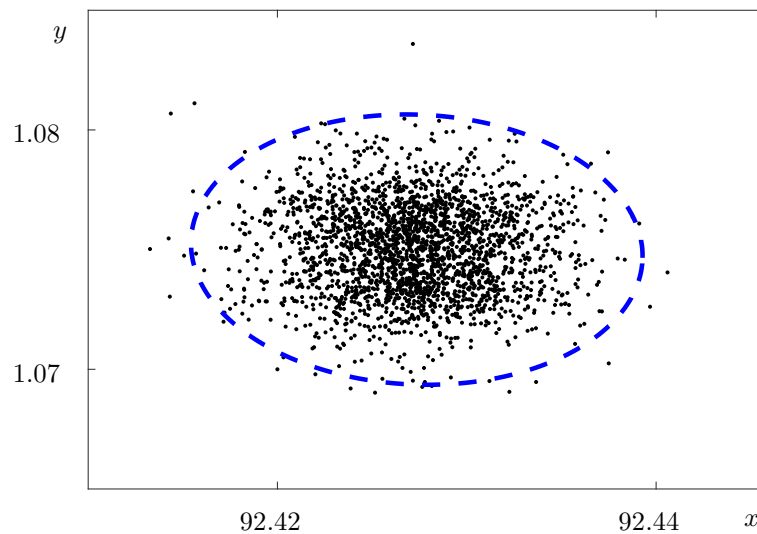


Рис. 5. Случайные состояния стохастической системы (2) и эллипс рассеивания для значения параметра $v = 0.043$ и интенсивности шума $\varepsilon = 10^{-4}$

(располагается справа от псевдосепаратрисы), то траектория уходит достаточно далеко от равновесия и только потом начинает стремиться к нему.

На рис. 6 пунктиром представлены доверительные эллипсы в допороговой и надпороговой зонах, соответствующие случайным траекториям, изображенным на рис. 7, а. При малых значениях интенсивности шума ($\varepsilon = 0.002$) стохастические траектории концентрируются вблизи устойчивого равновесия, и доверительный эллипс располагается целиком в допороговой зоне. При этом решения $x(t)$, $y(t)$ системы (3) демонстрируют малоамплитудные стохастические осцилляции вокруг равновесных значений. Соответствующие временные ряды для x - и y -

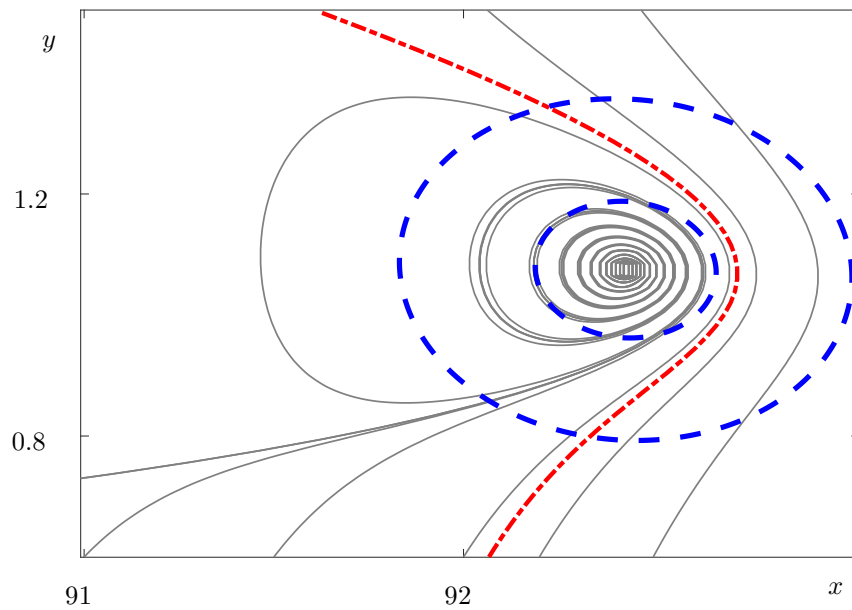


Рис. 6. Доверительные эллипсы (пунктир) стохастической системы с $v = 0.043$ при интенсивности шума $\varepsilon = 0.002$, $\varepsilon = 0.005$ и псевдосепаратриса (штрихпунктир). Детерминированные фазовые траектории системы (2) показаны сплошными линиями

координат представлены на рис. 7, б черным цветом.

При увеличении интенсивности шума эллипс пересекает псевдосепаратрису, стохастические траектории попадают в послепороговую зону и совершают дальние «экскурсии», соответствующие появлению спайковых колебаний большой амплитуды. Такие спайковые колебания показаны для $\varepsilon = 0.005$ на рис. 7 красным цветом.

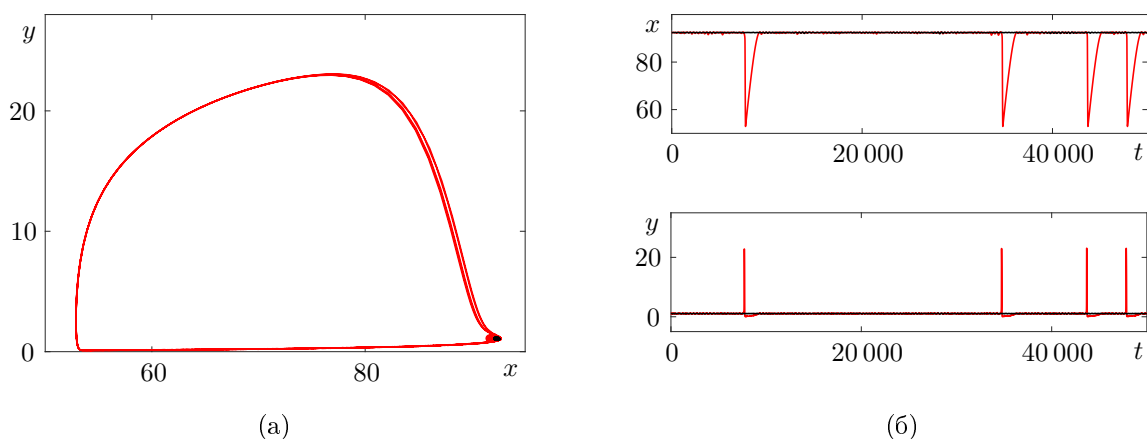


Рис. 7. (а) Случайные траектории системы (3) при $v = 0.043$ для интенсивности шума $\varepsilon = 0.002$ (черный цвет) и $\varepsilon = 0.005$ (красный цвет); (б) соответствующие временные ряды

С дальнейшим увеличением интенсивности шума временные интервалы между спайками сокращаются. Это можно видеть на рис. 8, где изображены траектории стохастической системы и соответствующие временные ряды для интенсивности шума $\varepsilon = 0.05$. Как видно, при этом шуме в системе формируются почти периодические спайковые осцилляции.

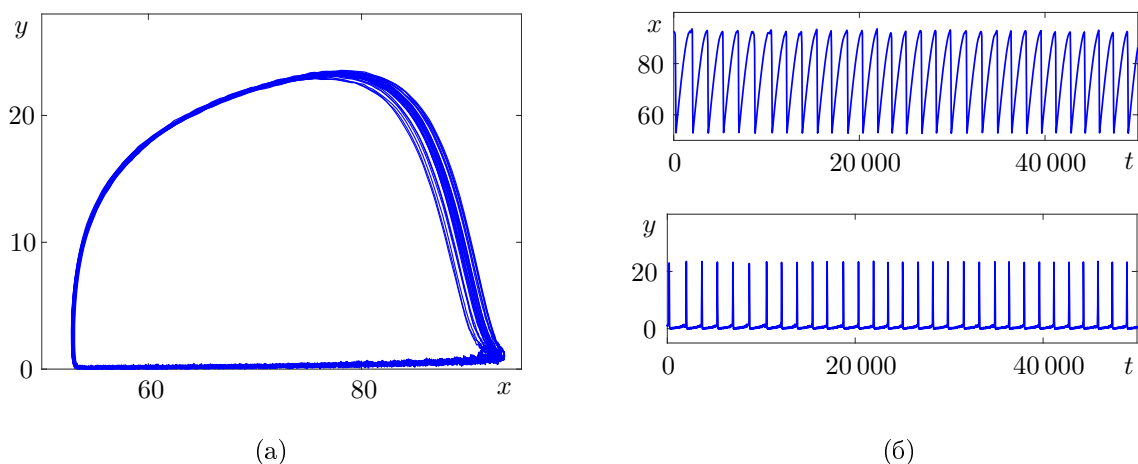


Рис. 8. (а) Случайные траектории системы (3) при $v = 0.043$ для интенсивности шума $\varepsilon = 0.05$; (б) соответствующие временные ряды.

Дополнительные детали изменения разброса случайных состояний вокруг равновесия системы с $v = 0.043$ при увеличении интенсивности шума показаны на рис. 9, а. Здесь отчетливо виден переход от малоамплитудных к спайковым стохастическим осцилляциям. Эти результаты прямого численного моделирования хорошо согласуются с результатами теоретического подхода, использующего метод доверительных эллипсов (см. рис. 6). Можно отметить, что критическое значение интенсивности шума, при котором начинается генерация большеамплитудных колебаний, существенно зависит от близости параметра v к точке бифуркации v_1 : чем дальше v от v_1 , тем больший шум требуется для генерации спайков (см. рис. 9, б для $v = 0.04$).

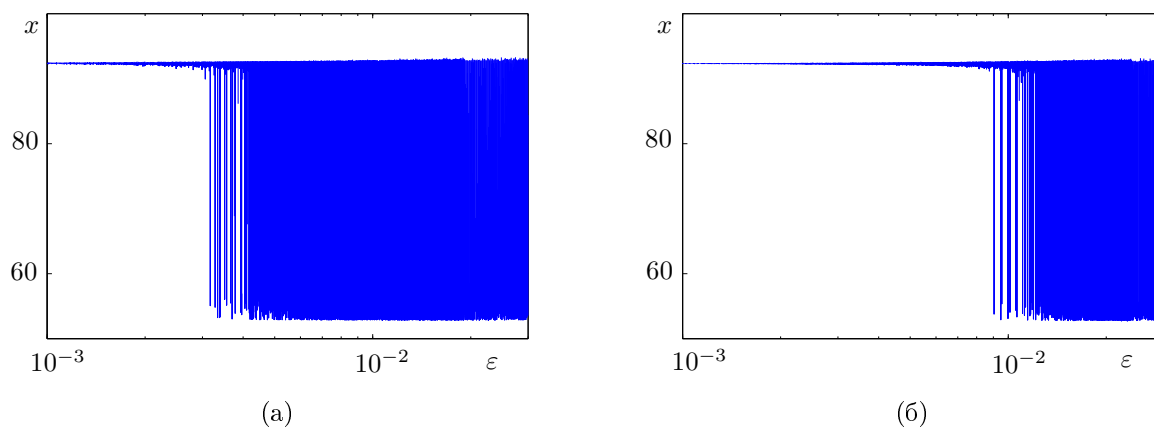


Рис. 9. x -координаты случайных траекторий системы (3) для различных значений интенсивности шума ε и при значениях управляющего параметра: (а) $v = 0.043$, (б) $v = 0.04$.

Эффект стохастической генерации спайковых колебаний больших амплитуд подтверждается также и изменением плотности распределения траекторий. На рис. 10 изображен график плотности распределения $p(x)$ для x -координат точек пересечения случайных траекторий с прямой $y = \bar{y}$ при разных значениях интенсивности шума. При малом шуме ($\varepsilon = 0.002$) график плотности имеет один пик, расположенный над устойчивым равновесием. При увеличении интенсивности шума ($\varepsilon = 0.005, \varepsilon = 0.05$) наблюдается появление второго пика плотности в зоне дальних «экскурсий».

Аппаратом для детального анализа изменений частотных свойств стохастических колебаний являются статистические характеристиками межспайковых интервалов τ [19], такие как

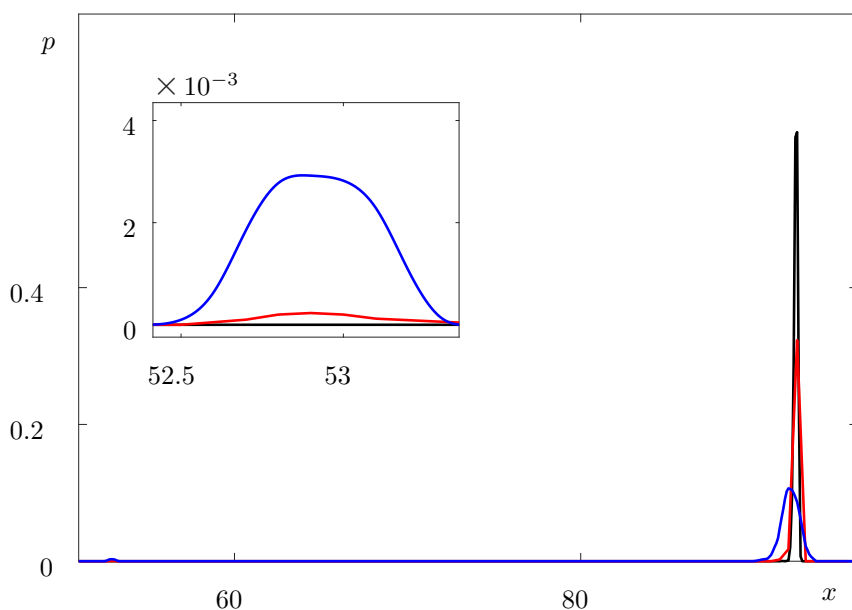


Рис. 10. Плотность распределения $p(x)$ случайных траекторий системы (3) при $v = 0.043$ для интенсивности шума $\varepsilon = 0.002$ (черный цвет), $\varepsilon = 0.005$ (красный цвет), $\varepsilon = 0.05$ (синий цвет)

среднее значение $M = \langle \tau \rangle$ и коэффициент вариации $C_v = \frac{\sqrt{\langle (\tau - M)^2 \rangle}}{M}$. На рис. 11 представлены графики $M(\varepsilon)$ и $C_v(\varepsilon)$. Для стохастически возмущенного равновесия при малом шуме, когда спайки генерируются очень редко, средний межспайковый интервал близок к бесконечности. При увеличении шума средний межспайковый интервал резко уменьшается, что свидетельствует о переходе системы в режим стохастического возбуждения. При этом, если интенсивность шума находится в определенном интервале, коэффициент вариации достигает минимума, что говорит о наличии когерентного резонанса — генерации колебаний практически одной частоты. На рис. 8, б видно, что при интенсивности шума $\varepsilon = 0.05$ спайки генерируются равномерно. При дальнейшем увеличении интенсивности шума коэффициент вариации начинает возрастать.

Таким образом, в моделях ферментативных реакций осцилляционный режим не только возможен в параметрических зонах, где существуют предельные циклы, но и может быть вызван даже малыми случайными возмущениями в зонах, где исходная детерминированная модель имеет лишь устойчивое равновесие. Это явление стохастической возбудимости может быть конструктивно исследовано с помощью метода функций стохастической чувствительности.

Приложение

Для исследования динамических систем, находящихся под воздействием случайных возмущений, используется стохастическая система

$$\dot{x} = f(x) + \varepsilon \sigma(x) \xi(t), \quad (4)$$

где x — n -мерный вектор, $f(x)$ — достаточно гладкая n -мерная вектор-функция, ε — скалярный параметр интенсивности возмущений, $\sigma(x)$ — достаточно гладкая $n \times n$ -матричная функция, задающая зависимость случайных возмущений от состояния системы, $\xi(t)$ — n -мерный гауссовский белый шум с параметрами $E\xi(t) = 0$, $E\xi(t)\xi(\tau) = \delta(t - \tau)I$, I — единичная $n \times n$ -матрица.

Пусть детерминированная система (4) ($\varepsilon = 0$) имеет экспоненциально устойчивое равновесие \bar{x} . Для стационарной плотности $\rho(x, \varepsilon)$ распределения случайных состояний вокруг равно-

весия \bar{x} в системах с малыми шумами используется асимптотика

$$\rho(x, \varepsilon) \approx K \cdot \exp\left(-\frac{v(x)}{\varepsilon^2}\right),$$

где $v(x)$ — квазипотенциал [20]. В малой окрестности равновесия для квазипотенциала справедлива квадратичная аппроксимация $v(x) \approx \frac{1}{2}(x - \bar{x}, W^{-1}(x - \bar{x}))$, где (\cdot, \cdot) — скалярное произведение. Эта аппроксимация позволяет представить асимптотику стационарной плотности в форме нормального распределения

$$\rho(x, \varepsilon) \approx K \cdot \exp\left(-\frac{(x - \bar{x}, W^{-1}(x - \bar{x}))}{2\varepsilon^2}\right)$$

с ковариационной матрицей $\varepsilon^2 W$, характеризующей разброс случайных траекторий стохастической системы (4) вокруг равновесия \bar{x} .

Матрица W является единственным решением матричного уравнения

$$FW + WF^\top + S = 0, \tag{5}$$

где

$$F = \frac{\partial f}{\partial x}(\bar{x}), \quad S = \sigma(\bar{x})\sigma(\bar{x})^\top.$$

Матрица стохастической чувствительности W равновесия \bar{x} связывает интенсивность воздействия ε^2 с ковариацией $\varepsilon^2 W$ разброса случайных состояний вокруг \bar{x} . Эта матрица описывает пространственное распределение случайных состояний стохастической системы (4) вокруг

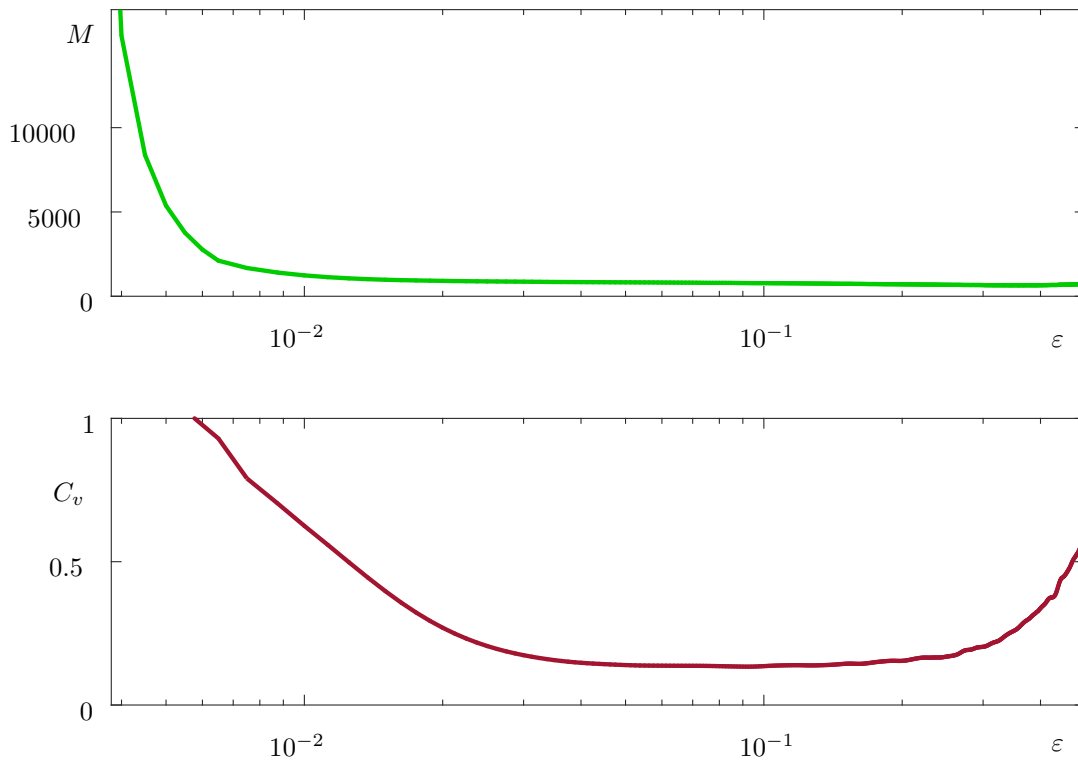


Рис. 11. Среднее и вариация межспайковых интервалов для стохастической системы с $v = 0.043$

детерминированного равновесия \bar{x} . Используя эту матрицу, можно построить соответствующие доверительные области. В двумерном случае доверительный эллипс задается уравнением

$$(x - \bar{x}, W^{-1}(x - \bar{x})) = 2k^2\varepsilon^2,$$

где ε — интенсивность шума, $k^2 = -\ln(1 - P)$, P — доверительная вероятность. Пусть λ_1, λ_2 — собственные числа, а u_1, u_2 — нормированные собственные векторы матрицы W . Тогда с помощью координат $z_1 = (x - \bar{x}, u_1)$, $z_2 = (x - \bar{x}, u_2)$ уравнение доверительного эллипса может быть записано в стандартной форме:

$$\frac{z_1^2}{\lambda_1} + \frac{z_2^2}{\lambda_2} = 2k^2\varepsilon^2.$$

Доверительные эллипсы являются достаточно простыми и наглядными геометрическими моделями пространственного описания случайных состояний около детерминированного равновесия \bar{x} .

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Horsthemke W., Lefever R. Noise-induced transitions. Berlin: Springer, 1984. 322 p.
2. Анищенко В.С., Астахов В.В., Вадивасова Т.Е., Нейман А.Б., Стрелкова Г.И., Шиманский-Гайер Л. Нелинейные эффекты в хаотических и стохастических системах. Ижевск: Институт компьютерных исследований, 2003. 535 с.
3. Романовский Ю.М., Степанова Н.В., Чернавский Д.С. Математическое моделирование в биофизике. М.: Наука, 1975. 304 с.
4. Каймачников Н.П., Сельков Е.Е. Гистерезис и множественность динамических режимов в открытой двухсубстратной ферментативной реакции с субстратным угнетением // Биофизика. 1975. Т. 20. № 4. С. 703–708.
5. Иваницкий Г.Р., Кринский В.И., Сельков Е.Е. Математическая биофизика клетки. М.: Наука, 1978. 308 с.
6. Гарел Д., Гарел О. Колебательные химические реакции. М.: Мир, 1986. 148 с.
7. Strogatz S.H. Nonlinear dynamics and chaos: with applications to physics, biology, chemistry, and engineering. Boston: Addison-Wesley Publishing Company, 1994.
8. Bashkirtseva I., Ryashko L. Stochastic sensitivity and variability of glycolytic oscillations in the randomly forced Sel'kov model // The European Physical Journal B. 2017. Vol. 90. Issue 1. Article 17. DOI: [10.1140/epjb/e2016-70674-4](https://doi.org/10.1140/epjb/e2016-70674-4)
9. Goldbeter A. Patterns of spatiotemporal organization in an allosteric enzyme model // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1973. Vol. 70. Issue 11. P. 3255–3259. DOI: [10.1073/pnas.70.11.3255](https://doi.org/10.1073/pnas.70.11.3255)
10. Goldbeter A. Modulation of the adenylate energy charge by sustained metabolic oscillations // FEBS Letters. 1974. Vol. 43. No. 3. P. 327–330. DOI: [10.1016/0014-5793\(74\)80672-1](https://doi.org/10.1016/0014-5793(74)80672-1)
11. Boiteux A., Goldbeter A., Hess B. Control of oscillating glycolysis of yeast by stochastic, periodic, and steady source of substrate: a model and experimental study // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1975. Vol. 72. Issue 10. P. 3829–3833. DOI: [10.1073/pnas.72.10.3829](https://doi.org/10.1073/pnas.72.10.3829)
12. Goldbeter A., Segel L.A. Unified mechanism for relay and oscillation of cyclic AMP in dictyostelium discoideum // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1977. Vol. 74. Issue 4. P. 1543–1547. DOI: [10.1073/pnas.74.4.1543](https://doi.org/10.1073/pnas.74.4.1543)
13. Goldbeter A., Martiel J.-L. Birhythmicity in a model for the cyclic AMP signalling system of the slime mold dictyostelium discoideum // FEBS Letters. 1985. Vol. 191. No. 1. P. 149–153. DOI: [10.1016/0014-5793\(85\)81012-7](https://doi.org/10.1016/0014-5793(85)81012-7)
14. 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. DOI: [10.1016/S0301-4622\(97\)00010-0](https://doi.org/10.1016/S0301-4622(97)00010-0)
15. Ya J., Li-Jian Y., Dan W., Quan L., Xuan Z. Noise-induced bursting and coherence resonance in minimal cytosolic Ca^{2+} oscillation model // Chinese Physics Letters. 2004. Vol. 21. No. 8. P. 1666–1669. DOI: [10.1088/0256-307X/21/8/070](https://doi.org/10.1088/0256-307X/21/8/070)
16. Decroly O., Goldbeter A. Birhythmicity, chaos, and other patterns of temporal self-organization in a multiply regulated biochemical system // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1982. Vol. 79. Issue 22. P. 6917–6921. DOI: [10.1073/pnas.79.22.6917](https://doi.org/10.1073/pnas.79.22.6917)

17. Goldbeter A., Erneux T., Segel L.A. Excitability in the adenylate cyclase reaction in dictyostelium discoideum // FEBS Letters. 1978. Vol. 89. No. 2. P. 237–241. DOI: [10.1016/0014-5793\(78\)80226-9](https://doi.org/10.1016/0014-5793(78)80226-9)
18. Bashkirtseva I., Ryashko L. Noise-induced extinction in Bazykin–Berezovskaya population model // The European Physical Journal B. 2016. Vol. 89. Issue 7. Article 165. DOI: [10.1140/epjb/e2016-70345-6](https://doi.org/10.1140/epjb/e2016-70345-6)
19. Ryashko L., Slepukhina E. Noise-induced torus bursting in the stochastic Hindmarsh–Rose neuron model // Physical Review E. 2017. Vol. 96. Issue 3. 032212. DOI: [10.1103/PhysRevE.96.032212](https://doi.org/10.1103/PhysRevE.96.032212)
20. Вентцель А.Д., Фрейдлин М.И. Флуктуации в динамических системах под действием малых случайных возмущений. М.: Наука, 1979. 424 с.

Поступила в редакцию 25.12.2017

Башкирцева Ирина Адольфовна, 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: svs.zaitceva@gmail.com

I. A. Bashkirtseva, S. S. Zaitseva

The phenomenon of stochastic excitability in the enzymatic reaction model

Citation: *Vestnik Udmurtskogo Universiteta. Matematika. Mekhanika. Komp'yuternye Nauki*, 2018, vol. 28, issue 1, pp. 3–14 (in Russian).

Keywords: random disturbances, excitability, stochastic sensitivity, confidence ellipses.

MSC2010: 93E03

DOI: [10.20537/vm180101](https://doi.org/10.20537/vm180101)

We study the influence of noise on the Goldbeter model of the enzymatic reaction, which describes the mechanism of oscillatory synthesis of cyclic adenosine monophosphate in a cell. It is shown that the model is highly sensitive to variations of parameters and initial conditions. The phenomenon of stochastic excitability in a stable equilibrium zone is demonstrated and studied. We show that the noise results in a sharp transition from low-amplitude stochastic oscillations to large-amplitude spike oscillations. For the parametric analysis of this phenomenon, the technique of stochastic sensitivity functions and the method of confidence ellipses are used. We study how the critical value of the noise intensity corresponding to the generation of large-amplitude oscillations depends on the proximity of a control parameter to a bifurcation point. For a detailed analysis of the frequency properties of stochastic oscillations, a statistical analysis of interspike intervals is carried out, and a phenomenon of coherent resonance is found.

REFERENCES

1. Horsthemke W., Lefever R. *Noise-induced transitions*, Berlin: Springer, 1984, 322 p.
2. Anishchenko V.S., Astakhov V.V., Vadivasova T.E., Neiman A.B., Strelkova G.I., Shimanskii-Gaier L. *Nelineinye efekty v khaoticheskikh i stokhasticheskikh sistemakh* (Nonlinear effects in chaotic and stochastic systems), Izhevsk: Institute of Computer Sciences, 2003, 535 p.
3. Romanovskii Yu.M., Stepanova N.V., Chernavskii D.S. *Matematicheskoe modelirovanie v biofizike* (Mathematical modeling in biophysics), Moscow: Nauka, 1975, 304 p.
4. Kaimachnikov N.P., Sel'kov Ye.Ye. Hysteresis and multiplicity of dynamic states in an open two-substrate enzymatic reaction with substrate depression, *Biophysics*, 1975, vol. 20, pp. 713–718.
5. Ivanitskii G.R., Krinskii V.I., Sel'kov E.E. *Matematicheskaya biofizika kletki* (Mathematical biophysics of the cell), Moscow: Nauka, 1978, 308 p.
6. Gurel D., Gurel O. *Oscillations in chemical reactions*, New York: Springer, 1983, 124 p. Translated under the title *Kolebatel'nye khimicheskie reaktsii*, Moscow: Mir, 1986, 148 p.

7. Strogatz S.H. *Nonlinear dynamics and chaos: with applications to physics, biology, chemistry, and engineering*, Boston: Addison-Wesley Publishing Company, 1994.
8. Bashkirtseva I., Ryashko L. Stochastic sensitivity and variability of glycolytic oscillations in the randomly forced Sel'kov model, *The European Physical Journal B*, 2017, vol. 90, issue 1, article 17.
DOI: [10.1140/epjb/e2016-70674-4](https://doi.org/10.1140/epjb/e2016-70674-4)
9. Goldbeter A. Patterns of spatiotemporal organization in an allosteric enzyme model, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1973, vol. 70, issue 11, pp. 3255–3259. DOI: [10.1073/pnas.70.11.3255](https://doi.org/10.1073/pnas.70.11.3255)
10. Goldbeter A. Modulation of the adenylate energy charge by sustained metabolic oscillations, *FEBS Letters*, 1974, vol. 43, no. 3, pp. 327–330. DOI: [10.1016/0014-5793\(74\)80672-1](https://doi.org/10.1016/0014-5793(74)80672-1)
11. Boiteux A., Goldbeter A., Hess B. Control of oscillating glycolysis of yeast by stochastic, periodic, and steady source of substrate: a model and experimental study, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1975, vol. 72, issue 10, pp. 3829–3833. DOI: [10.1073/pnas.72.10.3829](https://doi.org/10.1073/pnas.72.10.3829)
12. Goldbeter A., Segel L.A. Unified mechanism for relay and oscillation of cyclic AMP in dictyostelium discoideum, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1977, vol. 74, issue 4, pp. 1543–1547.
DOI: [10.1073/pnas.74.4.1543](https://doi.org/10.1073/pnas.74.4.1543)
13. Goldbeter A., Martiel J.-L. Birhythmicity in a model for the cyclic AMP signalling system of the slime mold dictyostelium discoideum, *FEBS Letters*, 1985, vol. 191, no. 1, pp. 149–153.
DOI: [10.1016/0014-5793\(85\)81012-7](https://doi.org/10.1016/0014-5793(85)81012-7)
14. Borghans J., Duont G., Goldbeter A. Complex intracellular calcium oscillations: a theoretical exploration of possible mechanisms, *Biophysical Chemistry*, 1997, vol. 66, issue 1, pp. 25–41.
DOI: [10.1016/S0301-4622\(97\)00010-0](https://doi.org/10.1016/S0301-4622(97)00010-0)
15. Ya J., Li-Jian Y., Dan W., Quan L., Xuan Z. Noise-induced bursting and coherence resonance in minimal cytosolic Ca^{2+} oscillation model, *Chinese Physics Letters*, 2004, vol. 21, no. 8, pp. 1666–1669.
DOI: [10.1088/0256-307X/21/8/070](https://doi.org/10.1088/0256-307X/21/8/070)
16. Decroly O., Goldbeter A. Birhythmicity, chaos, and other patterns of temporal self-organization in a multiply regulated biochemical system, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1982, vol. 79, issue 22, pp. 6917–6921.
DOI: [10.1073/pnas.79.22.6917](https://doi.org/10.1073/pnas.79.22.6917)
17. Goldbeter A., Erneux T., Segel L.A. Excitability in the adenylate cyclase reaction in dictyostelium discoideum, *FEBS Letters*, 1978, vol. 89, no. 2, pp. 237–241. DOI: [10.1016/0014-5793\(78\)80226-9](https://doi.org/10.1016/0014-5793(78)80226-9)
18. Bashkirtseva I., Ryashko L. Noise-induced extinction in Bazykin–Berezovskaya population model, *The European Physical Journal B*, 2016, vol. 89, issue 7, article 165. DOI: [10.1140/epjb/e2016-70345-6](https://doi.org/10.1140/epjb/e2016-70345-6)
19. Ryashko L., Slepukhina E. Noise-induced torus bursting in the stochastic Hindmarsh–Rose neuron model, *Physical Review E*, 2017, vol. 96, issue 3, 032212. DOI: [10.1103/PhysRevE.96.032212](https://doi.org/10.1103/PhysRevE.96.032212)
20. Venttsel' A.D., Freidlin M.I. *Fluktuatsii v dinamicheskikh sistemakh pod deistviem malykh sluchainykh vozmushchenii* (Fluctuations in dynamical systems under the action of small random perturbations), Moscow: Nauka, 1979, 424 p.

Received 25.12.2017

Bashkirtseva Irina Adol'fovna, 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