Istraživanje utjecaja dinamike molekularnih motora pri osciliaciji jezgre

Karlović, Natalija

Master's thesis / Diplomski rad

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:217:856406

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
FIZIČKI ODSJEK

SMJER: PROFESOR FIZIKE

Natalija Karlović

Diplomski rad

Istraživanje utjecaja dinamike molekularnih motora pri oscilaciji jezgre

Voditelj diplomskog rada: doc. dr. sc. Matko Glunčić

Ocjena diplomskog rada: _____

Povjerenstvo: 1. _____
2. _____
3. _____
4. _____

Datum polaganja: _____

Zagreb, 2017.

Za mamu, tatu i brata…

Sažetak

Ključni dio svakog životnog ciklusa je reprodukcija. Uspješna izmjena genetskog materijala, odnosno miješanje i rekombiniranje kromosoma zahtijeva usklađeno kretanje jezgre. Ovaj fenomen uzrokuju molekularni motori koji se kreću oko jezgre naprijed-nazad uz pomoć mikrotubula u samoj stanici. Međutim, kako motori i mikrotubuli surađuju zajedno u stvaranju ovih gibanja velikih razmjera, ostaje misterija. U svrhu pronalaženja odgovora, provedena su istraživanja gibanja jezgre u stanicama kvasca. Ta gibanja su pokretana motornim proteinima koji vrše silu na mikrotubule. Uočeno je da se motorni proteini dinamički raspoređuju duž cijele stanice u asimetričan uzorak koji generira sile koje uzrokuju gibanje. Kombinirajući kvantitativno snimanje žive stanice i laserske ablacije s teorijskim modelom, nalazimo da se dinamička raspodjela molekulskih motora pojavljuje samo kao rezultat promjena u mehaničkom soju koju detektiraju proteinski motori. Odnosno, formiranje prostorno-vremenskog uzorka unutar stanice, može se pojaviti kao rezultat mehaničkih znakova [1] koji se razlikuju od konvencionalne molekularne signalizacije, kao i od samoorganizacije stanice temeljene na kombinaciji biokemijskih reakcija i difuzije.

Research on the influence of the dynamics of molecular motors in nucleus oscilllations.

Abstract

A key aspect of life is sexual reproduction, which requires concerted movement. For successful mixing of the genetic material, molecular motors move the nucleus back and forth inside the cell. How motors work together to produce these large-scale movements, however, remains a mystery. To answer this question, we studied nuclear movement in fission yeast, which is driven by motor proteins pulling on microtubules. We show that motor proteins dynamically redistribute from one part of the cell to the other, generating asymmetric patterns of motors and, consequently, of forces that generate movement. By combining quantitative live cell imaging and laser ablation with a theoretical model, we find that this dynamic motor redistribution occurs purely as a result of changes in the mechanical strain sensed by the motor proteins. Our work therefore demonstrates that spatio-temporal pattern formation within a cell can occur as a result of mechanical cues [1], which differs from conventional molecular signaling, as well as from self-organization based on a combination of biochemical reactions and diffusion.

SADRŽAJ

1 UVOD 1

2 MIKROTUBULI 3

2.1. STRUKTURA, SASTAVLJANJE I DINAMIČKA NESTABILNOST 3

2.2. ORGANIZACIJA MIKROTUBULA I CENTROSOM 5

3 MOLEKULARNI MOTORI 6

4 MINIMALNI MODEL 8

5 DINAMIČKI SUSTAVI 13

5.1. GRANIČNI CIKLUS 14

5.2. SUBHARMONIČNE, HARMONIČNE I GOTOVO PERIODIČNE OSCILACIJE 15

5.3. KAOS 15

5.4. VIŠESTRUKI MODOVI PONAŠANJA 15

6 STABILNOST 17

6.1. ANALIZA STABILNOSTI 18

7 BIFURKACIJE 23

7.2. VRSTE BIFURKACIJA 23

7.2.1. Sedlo-čvor bifurkacije 23

7.2.2. Transkritična bifurkacija 25

7.2.3. Račvaste bifurkacije 26

8 BIFURKACIJE U VIŠEDIMENZIONALNIM SUSTAVIMA 31

8.1. SEDLO-ČVOR BIFURKACIJE 31

8.2. TRANSKRITIČNE I VRČASTE BIFURKACIJE *32*

8.3. HOPFOVE BIFURKACIJE *34*

8.3.1. Natkritična Hopfova bifurkacija 35

8.3.2. Potkritična Hopfova bifurkacija 37

9 REZULTATI 40

9.1. UTJECAJ PARAMETARA NA MINIMALNI MODEL 42

9.2. ANALIZA STABILNOSTI 42

9.3. NUMERIČKO RJEŠENJE 47

10 ZAKLJUČAK 51

11 LITERATURA 54

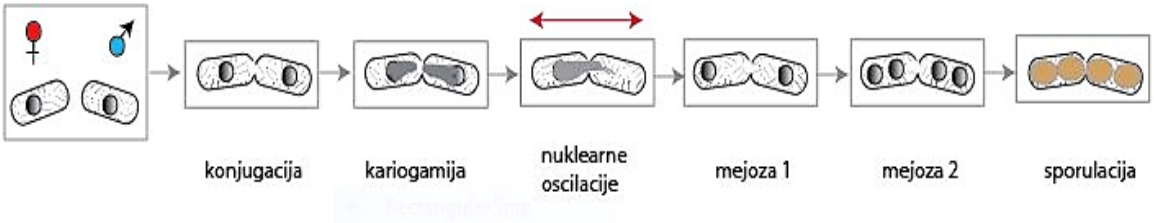
12 POPIS SLIKA **57**

1 UVOD

Većinu gibanja u živom svijetu pokreću mali proteinski mehanizmi zvani molekularni motori. Ti motori prenose razne vrste tereta sa jednog dijela stanice na drugi, pokreću diobu stanica i, u kombinaciji s drugim sustavima, omogućuju stanično kretanje. Na primjeru eukariotske stanice, molekularni motori sudjeluju u pozicioniranju jezgre, diobenog vretena i drugih organela (mikrotubula). Mnoštvo molekularnih motora generira oscilacije organela koji, gibajući se naprijed-nazad, predstavljaju jednostavan primjer kompleksne dinamike i pogodne su za proučavanje dinamičkih svojstava velikog broja motora i mikrotubula.

Proučavajući svojstva oscilatornog ponašanja, kao što su promjena smjera gibanja i interakcija suprotnih sila, koja se obično pojavljuju istodobno, može se saznati više o koordinaciji molekularnih motora. Spontane oscilacije jezgre, vretena i kromosoma su uočena i promatrana u brojnim eukariotskim sistemima. Postojeći teorijski opisi se oslanjaju na odvajanje generatora sila od mikrotubula, kao odgovor na opterećenje uzrokovano silama, u skladu sa in vitro studijama [2].

Nuklearne oscilacije u profazi mejoze kvasca *Schizosaccharomyces pombe* su primjer sustava za proučavanje oscilatornog gibanja ovisnog o citoplazmatskom dineinu* i mikrotubulima.

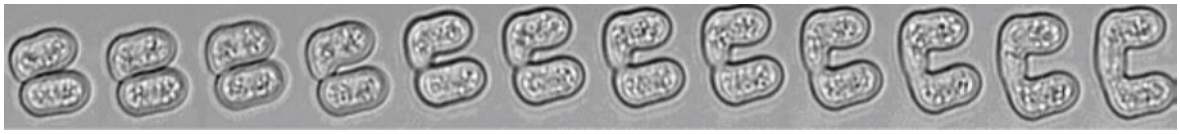


Slika 1. Reprodukcija stanice kvasca

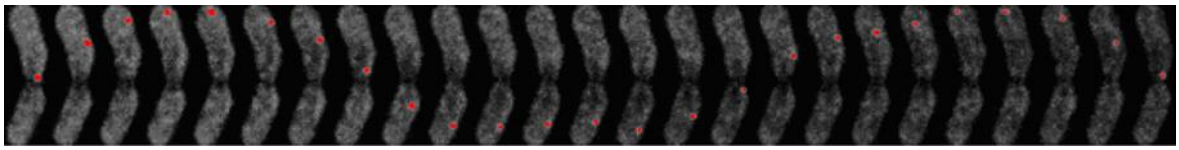
Na početku mejoze dvije roditeljske stanice spajaju se svojim vrhovima tvoreći zigotu oblika banane (Slika 1. i Slika 2.) . Jezgre roditeljskih stanica spajaju se u jednu jezgru (kariogamija*) koja počinje oscilirati od jednog kraja stanice do drugoga. Period oscilacija je 5-10 minuta te mogu trajati i po nekoliko sati [2], a gibanjem jezgra prelazi cijelu duljinu stanice koja iznosi 14 μm. Oscilacije su ključne za pravilno uparivanje (konjugaciju)

* dinein – čini jednu od dviju vrsta molekularnih motora, ponašaju se kao transportni kamioni koji transportiraju razne stanične terete po mikrotubulima, prema minus- kraju odnosno prema centru stanice
* kariogamija (grč.) – stapanje jezgara muške i ženske spolne stanice u procesu oplodnje

kromosoma, rekombiniranje i održivost spora. Slična kromosomska kretanja prisutna su u profazi mejoze kod različitih organizama, od pivskog kvasca do miševa. Nuklearne oscilacije u stanici kvasca *S. pombe* uzrokovane su oscilatornim kretanjem mikrotubulnog centra, SPB* (Slika 3.). Spindle pole body ili skraćeno SPB je stanično vretenasto tijelo koje predstavlja organizacijski centar mikrotubula, mjesto na kojem tubulinske podjedinice formiraju mikrotubule. Funkcije SPB-a su višestruke, no glavni zadatak je formiranje i usidravanje mikrotubula te formiranje funkcionalnog vretena i osiguravanje visoke točnosti razdvajanja kromosoma.



Slika 2. Par kvaščevih stanica tijekom reprodukcije. Nuklearne oscilacije počinju nakon formiranja zigote i spajanja roditeljskih jezgri. Slika je snimana tijekom perioda od ~ 5 sati. (Izvor: [2])



Slika 3. Oscilacije vretenastog tjelešca(SPB). SPB je označen zelenim, fluorescentnim proteinom (GFP) i na slici je označen crvenom točkom. Period oscilacije je ~ 5 minuta i duljina stanice je 14 μm. (Izvor: [2])

Gibanje SPB-a je ovisno o mikrotubulu koji se proteže od SPB-a prema krajevima stanice. Minus kraj mikrotubula nalazi se kod SPB-a dok je plus kraj usmjeren prema periferiji stanice. Mikrotubul koji se proteže od SPB-a u smjeru njegova kretanja je *vodeći mikrotubul*, a mikrotubul koji se proteže u suprotnom smjeru SPB-ovog gibanja je *prateći mikrotubul*. U samoj blizini staničnog korteksa* nalaze se vodeći mikrotubuli i samo dijelovi pratećeg mikrotubula. *Mikrotubularna katastrofa* je prijelaz mikrotubula iz stanja rasta u stanje smanjivanja i obično se javlja kada mikrotubul dođe na kraj stanice. Ova opažanja upućuju na postojanje povezanosti rasta i smanjivanja mikrotubula sa nuklearnim oscilacijama, odnosno samostalna, dinamička redistribucija motora dineina može objasniti nuklearne oscilacije. Motori dineina, odgovarajući na opterećenje, kooperativno se odvajaju od pratećeg mikrotubula. Nakon redistribucije putem citoplazme, priključuju se na prateći mikrotubul, čime generiraju asimetriju sila potrebnu za oscilacije.

* spindle pole body (engl..) – stanično vretenasto tijelo
* cell cortex (engl..) – sloj citoplazmatskog proteina s unutarnje strane plazmatske membrane

2 MIKROTUBULI

Mikrotubuli su elementi citoskeleta te su odgovorni za razne vrste gibanja u svim eukariotskim stanicama. Uključeni su u diobu stanice i diobu jezgre, te u organizaciji staničnih struktura i unutarnjeg staničnog transporta. Citoskelet je struktura koja pomaže u očuvanju oblika stanice, unutarnje organizacije i pruža mehaničku potporu koja omogućava stanici izvršavanje osnovnih funkcija kao što su dioba i kretanje. Citoskelet eukariotske stanice sastoji se od tri glavne vrste elemenata koji se razlikuju po veličini i proteinskom sastavu: mikrotubuli, aktinski i intermedijarni filamenti.

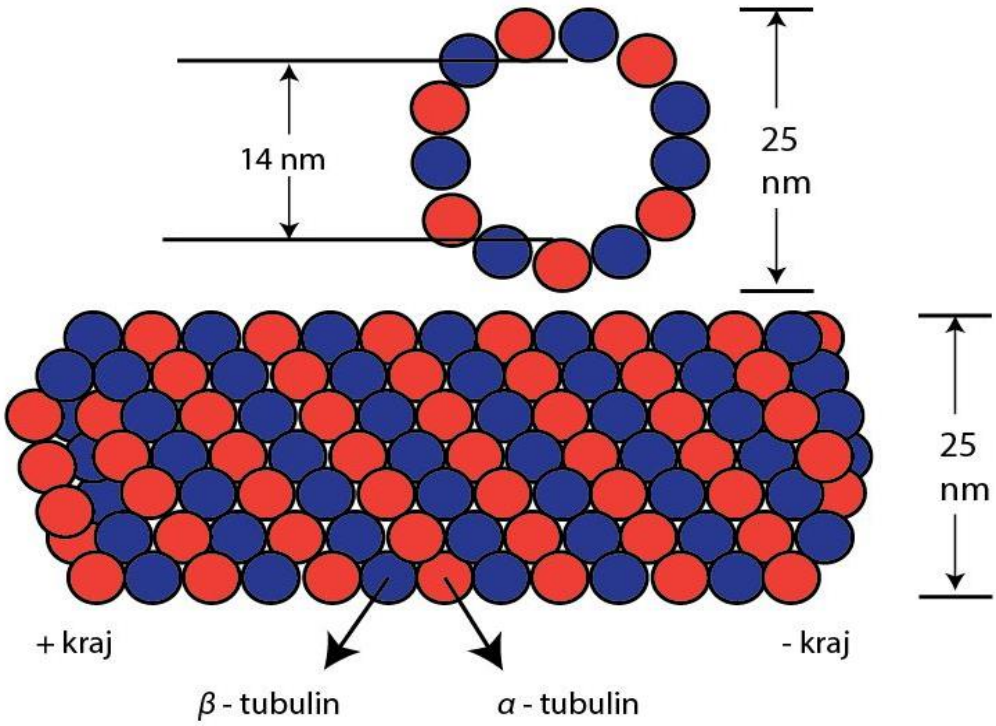
2.1. Struktura, sastavljanje i dinamička nestabilnost

Mikrotubuli su najveći tip filamenata s promjerom oko 25 nanometara (nm) (Slika 4.), a sastoje se od proteinskih podjedinica zvane *tubulin*. Aktinski filamenti su najmanja vrsta, s promjerom oko 6 nm i izgrađeni su od proteina naziva aktin. Intermedijarni filamenti su srednje veličine, kao što im ime govori, s promjerom oko 10 nm.

Stanica proizvodi tubulin uobičajenom sintezom proteina. Tubulin je dimer koji se sastoji od dva srodna polipeptida, alfa tubulin (α-tubulin) i beta tubulin (β-tubulin) [4]. Osim toga, treći tip tubulina, zvani gama tubulin (γ-tubulin), posebno je lokaliziran na centrosomu i ima ključnu ulogu u pokretanju grupiranja mikrotubula. Alfa i beta tubulin se međusobno vežu, spontano i naizmjenice, formirajući podjedinicu zvanu heterodimer*. Naziv je u cijelosti opisnog karaktera, prefiks hetero znači drugačiji, a dimer se odnosi na dvije polipeptidne podjedinice. Kada su uvjeti u stanici povoljni, tubulinski heterodimeri se nižu zajedno tvoreći duge niti zvane protofilamenti. Trinaest protofilamenata se veže zajedno u cjevasta vlakna mikrotubula (Slika 4.). U uvjetima ravnotežnog stanja, mikrotubuli se čine u potpunosti statičnima (stabilnima), no jedna promjena se događa konstantno. Naime, populacija mikrotubula se, obično, sastoji od mikrotubula koji su u fazi rasta i mikrotubula koji su u fazi smanjivanja. Tijekom faze rasta, na jedan kraj mikrotubula se priključuju heterodimeri i taj kraj se naziva plus kraj, a tijekom faze smanjivanja, heterodimeri se odvajaju kao netaknute podjedinice i taj kraj se naziva minus kraj. Također, isti heterodimer koji se odvojio, može se ponovo priključiti na mikrotubul. To znači da postoji protok podjedinica od plus kraja prema minus kraju. U stanicama, minus kraj je

* heterodimer – biološki aktivan dimer (kemijski entitet koji se sastoji od dvije strukturno slične podjedinice), izveden iz dva ili više monomera

najčešće vezan za organizacijski centar, npr. bazalna tijela, centrosomu, dok se plus kraj proteže od centra prema periferiji stanice.



Slika 4. Struktura mikrotubula.

Tubulinski dimeri se mogu depolimerizirati kao i polimerizirati, a mikrotubuli mogu prolaziti kroz brze cikluse sastavljanja i rastavljanja. α- i β- tubulin vežu GTP* koji je funkcionalno analogan ATP-u* i regulira polimerizaciju. Posebice, β-tubulin veže GTP koji se hidrolizira u GDP* tijekom ili nedugo nakon polimerizacije. Ova hidroliza GTP-a slabi afinitet vezanja tubulina za susjedne molekule čime depolimerizacija dobiva prednost i rezultira dinamičnim ponašanjem mikrotubula.

Mikrotubuli, kao i aktinski filamenti, prolaze kroz *treadmilling** [6], dinamično ponašanje u kojem se kontinuirano, na minus kraju, gube tubulinske molekule vezane za GDP i zamjenjuju dodavanjem tubulinskih molekula vezanih za GTP na plus kraju istog mikrotubula. Također, u mikrotubulima GTP hidroliza uzrokuje dinamičku nestabilnost u kojoj pojedini mikrotubuli alterniraju između faze rasta i faze smanjivanja. Rast i

* gvanozin-trifosfat (GTP) – purinski nukleotid,djeluje kao supstrat za RNK sintezu tijekom transkripcije
* adenozin-trifosfat (ATP) – glavno unutarstanično skladište energije
* gvanozin-difosfat (GDP) – nukleotid, biološki derivat gvanozina, važan za prijenos energije unutar stanice
* treadmilling (eng.) – ponašanje slično radu mlina ili koloture, fenomen koji se pojavljuje kod staničnih citoskeletnih vlakana, posebno kod vlakana aktina i mikrotubula

smanjivanje mikrotubula određuje stopa dodavanja tubulina u odnosu na brzinu hidrolize GTP-a. Sve dok je dodavanje novih tubulinskih molekula sa vezanim GTP-om brže od GTP hidrolize, mikrotubul održava sloj GTP-a na svom plus kraju i rast se nastavlja. Međutim, ako je polimerizacija sporija, GTP vezan za tubulin na plus kraju mikrotubula se hidrolizira u GDP. Ako se to dogodi, tubulin sa GDP-om će se odvojiti što rezultira depolimerizacijom i smanjivanjem mikrotubula.

2.2. Organizacija mikrotubula i centrosom

U većini stanica, mikrotubuli se pružaju od organizacijskog centra mikrotubula, u kojem su usidreni minus krajem. U životinjskim stanicama, glavni organizacijski centar mikrotubula je centrosom koji se nalazi u blizini jezgre stanice u interfazi. Tijekom mitoze, mikrotubuli se protežu od dvostrukih centrosoma prema periferiji kako bi se formiralo diobeno vreteno koje je odgovorno za odvajanje i raspodjelu kromosoma u stanicama kćerima.

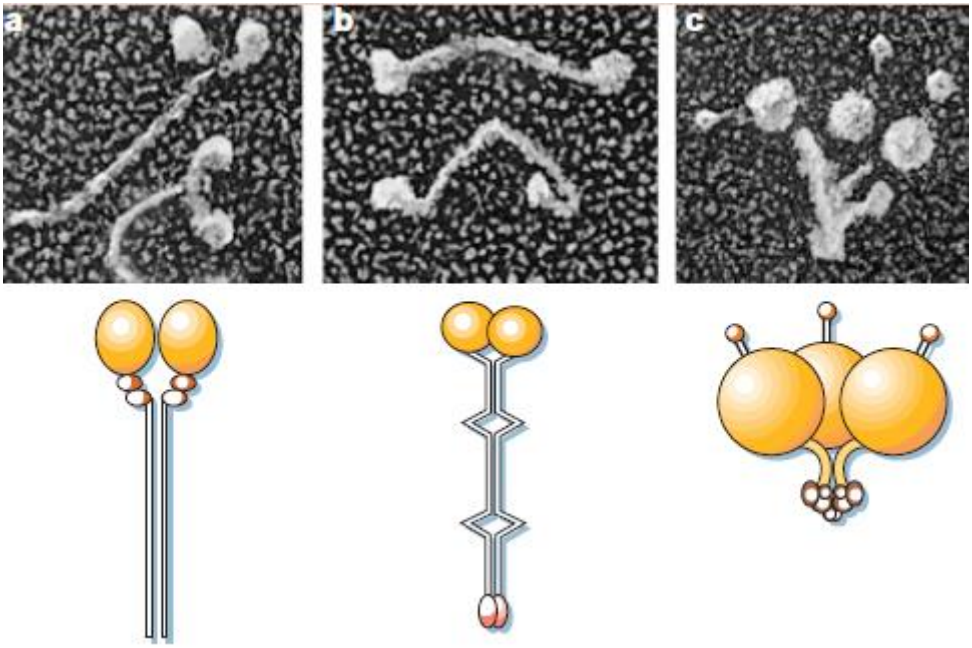
Zbog svoje unutarnje dinamičke nestabilnosti, većina mikrotubula se, često, rastavlja u stanici. To dinamičko ponašanje se može mijenjati pomoću interakcije mikrotubula s drugim proteinima. Neki stanični proteini uzrokuju rastavljanje mikrotubula, bilo to kidanjem mikrotubula ili povećanjem depolimerizacije tubulina sa kraja mikrotubula. Drugi proteini vežu se za mikrotubule i povećavaju njihovu stabilnost. Takve interakcije omogućavaju stanici stabilizaciju mikrotubula na određenim mjestima i pruža važan mehanizam za određivanje oblika stanice i polariteta.

Zbog središnje uloge mikrotubula u mitozi, lijekovi koji djeluju na grupiranje mikrotubula su korisni ne samo kao eksperimentalni alati u staničnoj biologiji, nego i u liječenju raka. Kolhicin i colcemid su uobičajeni primjeri pokusnih lijekova koji se vežu na tubulin i inhibiraju polimerizaciju mikrotubula čime se blokira mitoza. Dva srodna lijeka, vinkristin i vinblastin, se koriste u terapiji raka jer selektivno inhibiraju brzu diobu stanica. Lijek taksol se koristi za stabilizaciju mikrotubula koja blokira podjelu stanica, pa se i on koristi u terapiji raka kao i eksperimentalni alat.

3 MOLEKULARNI MOTORI

Molekularni motori su proteinske strukture odgovorne za većinu gibanja i transporta u staničnim sustavima. Poznate su tri vrste motora u citoplazmi: miozin, dinein i kinezin. Unutarstanični transport događa se duž dva seta staza, tračnica: miozini koriste orijentirane aktinske niti, dok kinezin i dinein koriste radijalno organizirane mikrotubule. Osim njihove važne uloge u transportu organela i kretanja stanice, molekularni motori su odgovorni i za trčanje, plivanje, letenje životinja, gibanja koja su bazirana na kontrakciji mišića.

Mikrotubuli i aktinske niti se sastoje od asimetričnih podjedinica koje se samostalno sastavljaju, vežući se jedna za drugu u glava – rep orijentaciji (Slika 5.). Ta orijentacija stazama daje određeni strukturalni polaritet što omogućava kretanje molekularnih motora u jednom smjeru. Motori dineina se kreću duž mikrotubula prema minus kraju, dok se većina motora iz porodice kinezina kreću u suprotnom smjeru, prema plus kraju.



Slika 5. Vrste molekularnih motora. a) miozin b) kinezin c) dinein. Domene motora su prikazane žuto bojom, pridruženi proteini smeđom bojom, a namotane domene (coiled-coil) prikazane su paralelnim crnim crtama (izvor [25]).

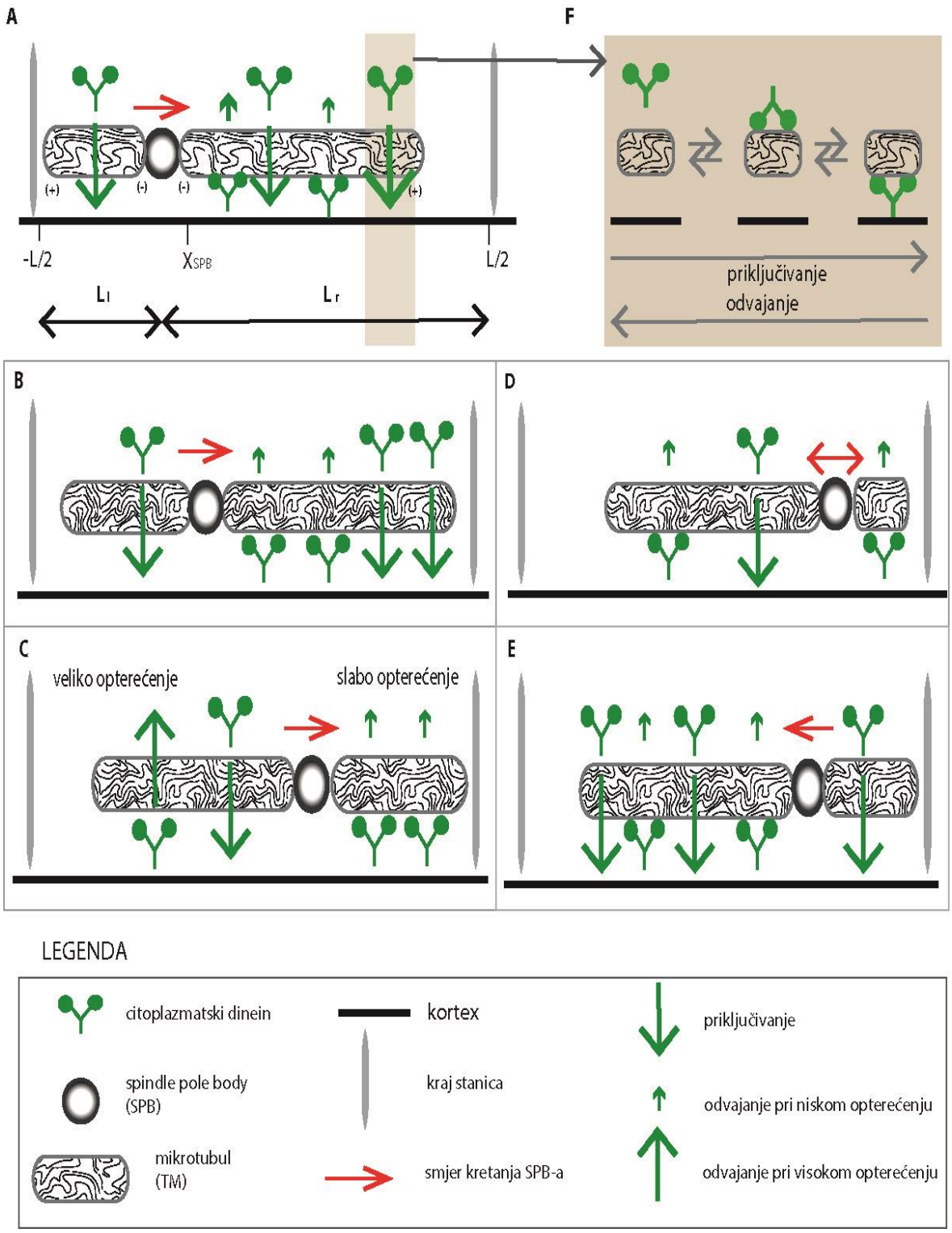
Mehanizam koji koriste sve tri vrste molekularnih motora za pretvaranje kemijske energije u mehanički rad je hidroliza ATP koja uzrokuje male konformacijske promjene u globularnoj domeni motora koje uzrokuju vezivanje i odvajanje motora. Motori se pomiču prema plus kraju ili minus kraju svojih tračnica koristeći cikluse ponavljanja koordiniranog vezivanja i oslobađanja dviju svojih glava, trošeći energiju dobivenu hidrolizom ATP-a.

Svaki molekularni motor se kreće pomoću serije diskretnih koraka fiksne veličine. Ti mehanički koraci su usko povezani sa hidrolizom ATP-a. Brzina molekularnih motora je produkt veličine mehaničkih koraka i broja koraka u vremenskom intervalu. Jedno od bitnih svojstava ovih motora je njihova procesivnost (izvor: [24]), odnosno broj koraka koje pojedini motor može obaviti duž pojedinog filamenta prije no što se odvoji. Neki molekularni motori, kao što je RNA polimeraza, su izuzetno procesivni tako da jedna polimeraza može sintetizirati cijelu mRNA molekulu, koja sadržava tisuće nukleotidnih baza. Ostali molekularni motori su manje procesivni: motorima miozina su potrebna jedan ili dva koraka duž aktinske niti kako bi uzrokovali kontrakciju mišića. Niska procesivnost je važna za biološko funkcioniranje molekularnih motora. Sila koju generira jedan motor obavljajući jedan korak je ograničena količinom kemijske energije oslobođene u hidrolizi jedne molekule ATP-a.

4 MINIMALNI MODEL

Gibanje molekularnih motora dineina je opisano minimalnim jednodimenzionalnim sustavom pod nazivom *minimalni model*. Taj sustav uzima u obzir molekularne motore, vezane za korteks stanice, koji se priključuju na dinamički mikrotubul. Stopa priključivanja ovisi o duljini mikrotubula i o koncentraciji motora u citoplazmi, dok je stopa odvajanja ovisna o opterećenju motora na mikrotubul.

Ono što se događa tijekom oscilacija možemo opisati ovako. Dva mikrotubula rastu iz SPB-a u suprotnim smjerovima. Više je motora priključeno na desni mikrotubul pa se SPB kreće udesno. Kako se SPB giba udesno, motori na lijevom mikrotubulu su pod velikim opterećenjem što uzrokuje njihovo odvajanje, dok je opterećenje na desnom mikrotubulu malo. Asimetrija u broju motora na mikrotubulima raste rezultirajući povećanjem brzine gibanja SPB-a (Slika 6. (A)). Brže gibanje povećava asimetriju u opterećenju motora stvarajući pozitivnu povratnu informaciju između gibanja SPB-a i broja motora (Slika 6. (B)). Međutim, zbog ograničene veličine stanice, desni mikrotubul se smanjuje i time gubi motore (Slika 6. (C)). U trenutku kada je broj motora na lijevom i desnom mikrotubulu jednak, SPB se prestaje gibati. Kako je lijevi mikrotubul duži od desnog, akumulira više motora (Slika 6. (D)). Prema tome, SPB mijenja smjer i ciklus oscilacija se nastavlja (Slika 6. (E)).



Slika 6. Shematski prikaz minimalnog modela. (A-E) Događaji tijekom oscilacija. (F) Proces priključivanja i odvajanja dineina.

Tablica 1.Parametri minimalnog modela. Vrijednosti u zagradama označavaju intervale u kojima se ponašanje modela ne mijenja.

parametar		naziv	vrijednost	izvor
L		duljina stanice	14 μm	izmjereno
MT	v_g	brzina rasta	2.0 μm/min	Izmjeren
	v_s	brzina smanjivanja	-2.0 μm/min	izmjereno
motori	v_0	brzina u odsutnosti sila	2.5 μm/min	izmjereno
	f_0	sila povlačenja	7 pN	Izvor: [2]
Kinetika motora	k_{on} c	stopa priključivana po jedinici duljine	0.1 $\mu m^{-1}s^{-1}$ (0.08-10)	varijabla
	k_0	stopa odvajanja u odsutnosti opterećenja	0.01 s^{-1} (0.001-0.1)	varijabla
	f_c	karakteristična sila	2 pN	varijabla
ξ		Koeficijent trenja sustava	100 pN s μm^{-1}	Izvor: [2]

Pozicija SPB-a duž horizontalne osi stanice označena je sa x_{SPB}. Dva kraja stanice se nalaze na $x = -L/2$ i $x = L/2$, gdje je L duljina stanice. Mikrotubuli mogu rasti sa obadvije strane SPB-a pa , zbog jednostavnosti, prvo promatramo po jedan mikrotubul sa svake strane. Duljina mikrotubula sa lijeve strane je označena sa L_l, a njegov plus kraj je na $x_l = x_{SPB} - L_l$. Duljina mikrotubula sa desne strane je L_r i nalazi se na $x_r = x_{SPB} + L_l$. Mikrotubuli mogu biti u jednom od dva stanja: stanju rasta i stanju smanjivanja. Dinamika mikrotubula je opisana izrazom

$$\frac{dL}{dt} = v_{mt}, \tag{1}$$

gdje je $v_{mt} = v_g$ * ako se mikrotubul nalazi u stanju rasta, i $v_{mt} = v_s$ * ako je mikrotubul u stanju smanjivanja. Jednadžba (1) opisuje dinamiku mikrotubula koji raste na lijevo i na desno ako L zamijenimo sa L_l, odnosno L_r. Prelazak iz stanja rasta u stanje smanjivanja događa se kada plus kraj mikrotubula dosegne rub stanice. Nakon toga mikrotubul se smanjuje dok njegova duljina u potpunosti ne iščezne što slijedi stvaranje rastućeg

* grow (engl..) - rasti
* shrink (engl..) – smanjiti se, skupiti se

mikrotubula. Ravnoteža sila između viskozne sile trenja i sila F_l i F_r, koje djeluju na lijevi odnosno na desni mikrotubul, opisana je izrazom

$$\xi \frac{dx_{SPB}}{dt} = F_l + F_r \tag{2}$$

gdje je ξ koeficijent trenja sustava koji čine jezgra, SPB i mikrotubul. Sile F_l i F_r vrše priključeni motori,

$$\begin{aligned} F_l &= N_l f_l \\ F_r &= N_r f_r. \end{aligned} \tag{3}$$

Ovdje, N_l i N_r su ukupni brojevi motora priključeni na svaki mikrotubul i vezani za korteks stanice, a f_l i f_r su sile generirane jednim motorom na lijevom odnosno desnom mikrotubulu. Sile f_l i f_r su opisane linearnom vezom sile i brzine:

$$\begin{aligned} v &= v_0 \left(1 + {}^{f_l}/_{f_0}\right) \\ v &= v_0 \left(-1 + {}^{f_r}/_{f_0}\right). \end{aligned} \tag{4}$$

Brzina motora u odnosu na mikrotubul je označena sa v, brzina u odsutnosti sila sa v_0 i f_0 je sila povlačenja motora. Pretpostavljajući da su mikrotubuli rigidni, brzina motora u odnosu na mikrotubul je jednaka negativnoj brzini SPB-a:

$$v = -v_{SPB} = -\frac{dx_{SPB}}{dt} \quad . \tag{5}$$

Kombinirajući (2), (4) i (5), ravnotežu sila možemo zapisati :

$$\frac{dx_{SPB}}{dt} = v_0 \frac{f_0(N_r - N_l)}{f_0(N_r + N_l) + \xi v_0} \quad . \tag{6}$$

Jednadžba (6) implicira da nema gibanja kada je ukupni broj motora na lijevom i desnom mikrotubulu jednak, $N_r = N_l$. U situaciji kada je broj motora na jednoj strani značajno veći, npr. $N_r \gg N_l$ i $N_r \gg \xi\, {}^{v_0}/_{f_0}$, brzina gibanja SPB-a je približna v_0, s tim da brzina SPB-a ne može nadmašiti v_0. Linearne gustoće motora priključenih na lijevom i desnom mikrotubulu, $n_l = {}^{N_l}/_{L_l}$ i $n_r = {}^{N_r}/_{L_r}$, zadovoljavaju kinetičke jednadžbe

$$\begin{aligned} \frac{dn_l}{dt} &= k_{on} c - k_{off}(-f_l) n_l \\ \frac{dn_r}{dt} &= k_{on} c - k_{off}(f_r) n_r, \end{aligned} \tag{7}$$

koje opisuju priključivanje i odvajanje motora. Ovdje, c označava citoplazmatsku koncentraciju motora, a k_{on} opisuje stopu priključivanja motora na mikrotubul. Stopa odvajanja motora, k_{off},

$$k_{off}(f) = k_0 \exp\left({}^{f}/_{f_c}\right), \tag{8}$$

ovisi o opterećenju sila koje djeluju na individualne mikrotubule. Ovdje, k_0 je stopa priključenja motora u odsutnosti opterećenja, a f_c je karakteristična sila. Kombiniranjem jednadžbi (4), (5) i (8), stopa odvajanja motora može se zapisati kao

$$k_{off} = k_0 \exp\left[\frac{f_0}{f_c}\left(1 \pm \frac{v_{SPB}}{v_0}\right)\right], \tag{9}$$

gdje znak plus odgovara lijevom mikrotubulu, a znak minus desnom mikrotubulu.

Jednadžba (6), te kombinacija jednadžbi (7) i (9) sa duljinom i položajem mikrotubula, čine dinamički sustav, odnosno minimalni model:

$$\begin{aligned}
\frac{dx_{SPB}}{dt} &= v_0 \frac{f_0\left[n_r\left(\frac{L}{2} - x_{SPB}\right) - n_l\left(\frac{L}{2} + x_{SPB}\right)\right]}{f_0\left[n_r\left(\frac{L}{2} - x_{SPB}\right) + n_l\left(\frac{L}{2} + x_{SPB}\right)\right] + \xi v_0} \\
\frac{dn_l}{dt} &= k_{on}c - k_0 \exp\left[\frac{f_0}{f_c}\left(1 + \frac{1}{v_0}\frac{dx_{SPB}}{dt}\right)\right] n_l \\
\frac{dn_r}{dt} &= k_{on}c - k_0 \exp\left[\frac{f_0}{f_c}\left(1 - \frac{1}{v_0}\frac{dx_{SPB}}{dt}\right)\right] n_r.
\end{aligned} \tag{10}$$

5 DINAMIČKI SUSTAVI

Modeli u ekologiji i evolucijskoj biologiji često promatraju kako se varijable mijenjaju tijekom vremena. Matematički, ti se modeli nazivaju dinamički sustavi. U idealnim uvjetima, htjeli bi znati vrijednosti svake varijable u svakom trenutku za što nam je potrebno opće rješenje koje često nije moguće dobiti. No mnogo toga se može saznati ako se fokusiramo na ravnotežna stanja sustava i njegovu stabilnost.

Općenito, dinamički sustav je sustav koji se mijenja tijekom vremena ovisno o setu određenih pravila koja određuju kako sustav prelazi iz jednog stanja u drugi. Dinamički sustav ima dva dijela: *vektor stanja* koji opisuje stanje nekog realnog ili hipotetskog sustava i *funkciju*, dana za trenutno stanje, koja pruža informaciju o stanju u kojem će se sustav naći u sljedećem trenutku. Vektor stanja može se izraziti kao

$$\vec{x}(t) = [x_1(t), x_2(t), \dots, x_n(t)]. \tag{11}$$

Funkcija može biti opisana jednom funkcijom ili setom funkcija:

$$f_1(x_1, x_2, \dots, x_n), f_2(x_1, x_2, \dots, x_n), \dots, f_n(x_1, x_2, \dots, x_n) \tag{12}$$

dok je cijeli sustav opisan setom diferencijalnih jednadžbi- kinetičkim jednadžbama:

$$\begin{aligned} \frac{dx_1}{dt} &= \dot{x}_1 = f_1(x_1, x_2, \dots, x_n) \\ \frac{dx_2}{dt} &= \dot{x}_2 = f_2(x_1, x_2, \dots, x_n) \\ &\vdots \\ \frac{dx_n}{dt} &= \dot{x}_n = f_n(x_1, x_2, \dots, x_n). \end{aligned} \tag{13}$$

Fizikalni sustavi su, u pravilu nelinearni, odnosno sadržavaju nelinearnosti. Pod nelinearnost podrazumijevamo odstupanje od linearnih karakteristika ili od sustava linearnih jednadžbi. Kada se razmatraju fizikalni sustavi, često nije moguće izbjeći nelinearnosti. One proizlaze iz energetskih ograničenja, nesavršenosti elemenata sustava ili su namjerno dodane specijalne nelinearnosti koje poboljšavaju dinamiku sustava. Za razliku od linearnih sistema, za nelinearne ne postoji opća teorija koja se primjenjuje. Umjesto toga, primjenjuju se mnogo složeniji matematički aparati, kao što je funkcionalna analiza, diferencijalna geometrija, teorija nelinearnih diferencijalnih jednadžbi. Poznato je, da osim u posebnim slučajevima, opće rješenje se ne može naći. Kako bi saznali informacije o dinamičkim svojstvima sustava, potrebno je primijeniti niz aproksimacija. Tako se pomoću raznih aproksimacija, transformacija, sustav zamjenjuje idealiziranim koji možemo matematički opisati. Prednost linearnih sustava je što omogućavaju relativno jednostavnu analizu koja se

temelji na načelu superpozicije. Funkcija $f(x)$ je linearna, s obzirom na nezavisnu varijablu x, ako i samo ako zadovoljava dva uvjeta:

1. Aditivnost: $f(x_1 + x_2) = f(x_1) + f(x_2), \quad \forall\, x_1, x_2$ iz domene funkcije f,
2. Homogenost: $f(a \cdot x) = a \cdot f(x) \quad \forall x$ iz domene funkcije f, i sve skalare a.

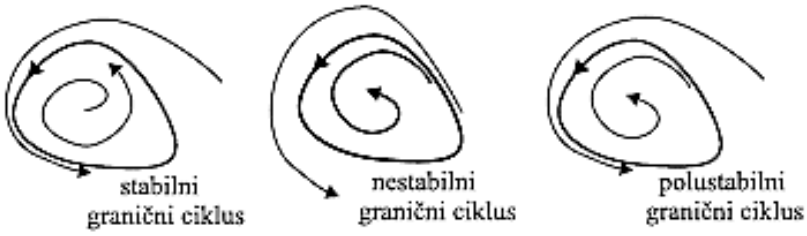
Kako prelazimo sa linearnih na nelinearne sustave, suočavamo se sa težom situacijom u kojoj načelo superpozicije više ne vrijedi i analiza zahtjeva napredniju matematiku. Poznajući analizu linearnih sustava, prvi korak pri rješavanju nelinearnih sustava je provesti linearizaciju, ako je moguće, oko neke nominalne točke i analizirati dobiveni linearni model. Međutim, sama linearizaciju neće biti dovoljna, moramo razviti i alate za analizu.

Tu se javljaju dva ograničenja linearizacije. Prvo, linearizacija je aproksimacija u okolini neke operativne točke, odnosno možemo predvidjeti samo lokalno ponašanje nelinearnog sustava, u okolini izabrane točke, Ne možemo predvidjeti generalno ponašanje sustava. Drugo, dinamika nelinearnog sustava je kompleksnija od dinamike linearnog sustava. Javljaju se tzv. esencijalni, nelinearni fenomeni, koji se mogu odvijati samo u prisustvu nelinearnosti, stoga se ne mogu opisati ili predvidjeti linearnim modelom. Primjeri nelinearnih fenomena: višestruka ravnotežna stanja; konačno vrijeme bijega; granični ciklusi; kaos; subharmonične, harmonične i gotovo periodične oscilacije; višestruki modovi ponašanja.

*5.1. Granični ciklus**

Postoje nelinearni sustavi koji mogu generirati oscilacije stalne amplitude i frekvencije, neovisno o početnim uvjetima. Ova vrsta titranja su poznata kao granični ciklusi. Granični ciklus je izolirana, zatvorena putanja (trajektorija). Izolirana znači da susjedne trajektorije nisu zatvorene – one se ili spiralno uvijaju ka graničnom ciklusu ili se udaljavaju od graničnog ciklusa (Slika 7.).

* limit cycles (engl.)



Slika 7. Granični ciklus (izvor [9])

Stabilni granični ciklusi su od bitne važnosti jer predstavljaju sisteme koji generiraju samoodržive oscilacije. Drugim riječima, ovi sistemi osciliraju i u odsustvu vanjske periodične sile, npr: rad srca, dnevne promjene tjelesne temperature, hormonske promjene, spontano oscilirajuće kemijske reakcije, kao i vibracije kod mostova i na krilima aviona. U svakom od navedenih primjera, postoji standardno titranje sa nekom određenom amplitudom i periodom. Mali poremećaji sistema ne mijenjaju stabilnost graničnog ciklusa.

5.2. Subharmonične, harmonične i gotovo periodične oscilacije

Stabilni linearni sustavi, pod utjecajem periodične vanjske pobude, proizvode periodični odaziv na istoj frekvenciji. Nelinearni sustav, pod utjecajem periodičke pobude, može oscilirati manjom frekvencijom ili frekvencijom koja je višekratnik ulazne frekvencije. Također, može generirati periodičke oscilacije, npr. suma periodičnih oscilacija sa frekvencijama koje nisu višekratnici jedni drugih.

5.3. Kaos

Kaos označava stanje u kojem male promjene u početnim uvjetima uzrokuju velike promjene u odazivu sustava. Nelinearni sustavi mogu imati komplicirana ponašanja u ravnotežnom stanju, koja nisu niti ravnotežna niti periodične oscilacije. Takvo ponašanje sustava se najčešće naziva kaos. Neke od kaotičnih gibanja pokazuju nasumičnost, unatoč determinističkoj prirodi sustava.

5.4. Višestruki modovi ponašanja

Nije neuobičajeno da nelinearni sustav pokazuje dva ili više moda ponašanja. Sustav bez prisutne vanjske sile, može imati više od jednog graničnog ciklusa. Sustavi, pod utjecajem vanjske sile i periodičke pobude, ovisno o amplitudi i frekvenciji, mogu biti u

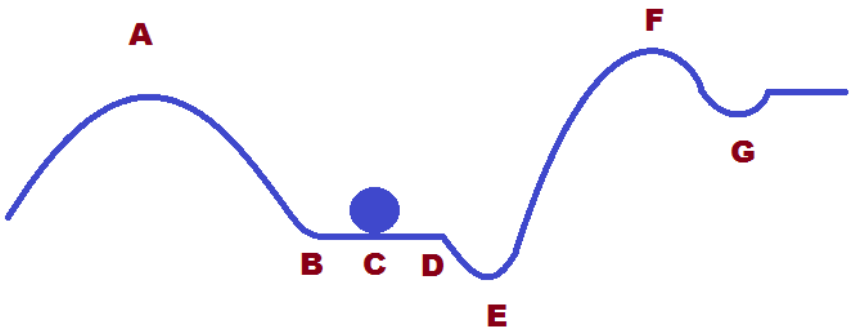
složenom ravnotežnom stanju ili pokazivati harmonično, subharmonično ponašanje. Kako se amplituda ili frekvencija pobude mijenja, mogu postojati i diskontinuirani skokovi u načinu ponašanja. Jedan od primjera je rezonantni skok koji označava nagli skok u amplitudi i/ili fazi i/ili frekvenciji periodičnog odaziva nelinearnog sustava. Smatra se da se rezonantni skok pojavljuje u nelinearnim sustavima s malim faktorom prigušenja linearnog dijela sustava.

6 STABILNOST

Linearni sustavi se mogu klasificirati po raznim kriterijima. Jedan od najvažnijih svojstava je *stabilnost*. Linearni sustav je:

1. *Stabilan* ako se nakon određenog vremena sustav nađe u novom ravnotežnom stanju,
2. *Nestabilan* ako sustav nije u novom ravnotežnom stanju,
3. *Neutralan* ako stanje sustava zadržava oblik periodične funkcije sa konstantnom amplitudom.

Kada govorimo o stabilnosti, odnosimo se na svojstva ravnotežnog stanja sustava. Koncept stabilnosti se može razumjeti nakon što su ravnotežna stanja definirana i objašnjenja. Jednostavan primjer je gibanje loptice na neravnoj podlozi (Slika 8.). Loptica može mirovati na mjestima gdje nema padine, kao što su točke A, E, F i G i interval između točaka B i D. Svaka točka u kojoj loptica može ostati u mirovanju, naziva se *ravnotežna točka* ili *ravnotežno stanje*. Infinitezimalno mali pomak, uzrokovan lokalnim, malim poremećajem u točkama A i F, rezultirat će ne vraćanjem loptice u početni položaj, zbog čega su točke A i F mjesta nestabilnih stanja (točaka) sustava.



Slika 8. Moguća ravnotežna stanja loptice na valovitoj površini.

Ukoliko mala smetnja na točkama G i E uzrokuje gibanje loptice, vremenom se loptica može vratiti u početno ravnotežno stanje, pa se te točke nazivaju stabilnim ravnotežnim stanjima (točkama) sustava. Mala smetnja u točki C će pomaknuti lopticu negdje između točaka B i D. Takva ravnotežna stanja se nazivaju neutralno stabilna stanja. U svim situacijama smetnje su bile male, a stabilnost se može razmatrati kao lokalna stabilnost sustava. Druga situacija je prisutnost velikog poremećaja: lopta na položaju G ne može se vratiti na početni položaj nego se nađe u novom ravnotežnom stanju. Zaključak je

da stabilnost ovisi o karakteristikama sustava, amplitudama smetnji, prirodi smetnji i početnim uvjetima sustava, prije djelovanja smetnje. Npr. točka E ostat će ravnotežna točka – hoće li biti stabilna ili ne ovisi o trenutku u kojem se sustav promatra.

Općenito, sistemi u ravnoteži ne mijenjaju se tijekom vremena. U modelima sa više varijabli, ravnoteža je dana setom vrijednosti (jedna za svaku varijablu) koje zajedno ostvaruju nepromjenjivost sustava. Ravnoteža je lokalno stabilna ili lokalno privlačna ako joj se sustav u blizini ravnotežne točke približava. Ravnoteža je lokalno stabilna ako joj se sustav približava neovisno o početnim vrijednostima varijabli. Ravnoteža je nestabilna ako se sistem blizu ravnotežne točke udaljava od nje. Set početnih stanja koje dovode sustav u određeno ravnotežno stanje se naziva domena atraktorija. U neposrednoj blizini ravnotežne točke, bilo koji model može se aproksimirati pomoću tzv. linearnog modela, čije se ponašanje može lako analizirati (tzv. lokalna ili linearna analiza stabilnosti).

6.1. Analiza stabilnosti

U pravilu, lokalna analiza stabilnosti uključuje tri koraka:

1. Naći sva ravnotežna stanja sustava, imajući na umu da nelinearni sustavi mogu imati više ravnotežnih stanja.
2. Provjeriti pod kojim uvjetima su ravnotežna stanja biološki relevantna – npr. veličina populacije ne smije biti negativna, frekvencije alela* mora biti između 1 i 0.
3. Odrediti lokalnu stabilnost svakog ravnotežnog stanja.

Analiza stabilnosti je vrlo zahtjevan zadatak, pogotovo kada je sve podložno promjenama. Zbog toga je potrebno ograničiti promatranja na određene kategorije sustava na koje je moguće primijeniti matematičke alate koji omogućuju pronalazak rješenja.

Promotrimo nelinearan sustav n-tog reda. Ovaj sustav se može opisati jednom nelinearnom jednadžbom n-tog reda ili setom od n nelinearnih diferencijalnih jednadžbi prvog reda,

$$\begin{aligned} \dot{x_1} &= f_1(x_1, x_2, \cdots, x_n) \\ \dot{x_2} &= f_2(x_1, x_2, \cdots, x_n) \\ &\vdots \\ \dot{x_n} &= f_n(x_1, x_2, \cdots, x_n) \end{aligned} \tag{14}$$

* aleli – alelni geni, su naziv za dva alternativna gena koja određuju istu osobinu, a u stanicama uvijek dolaze u paru.

ili matričnom jednadžbom

$$\dot{x} = f(x). \tag{15}$$

Rješenje sustava (14) je trajektorija fazne ravnine u n-dimenzionalnom prostoru stanja. Točke prostora u kojima je $f_1(x) = f_2(x) = \cdots = f_n(x) = 0$ su singularne točke sustava jer u ravnotežnim točkama su brzine $\dot{x}_1 = \dot{x}_2 = \cdots = \dot{x}_n = 0$. Matrični zapis za linearni sustav (14), gdje je $f(x)$ linearna funkcija x, možemo zapisati kao $\dot{x} = Ax$. Pod pretpostavkom da je $\det A \neq 0$, rješenje je $x = 0$. Linearan, vremenski invarijantan sustav ima ravnotežnu točku u svom ishodištu. Nelinearan sustav može imati više ravnotežnih točaka jer $f(x) = 0$ može imati više rješenja – više singularnih točaka. Ravnotežne točke mogu biti stabilne i nestabilne, ovisno o trajektoriji fazne ravnine. Stabilne su ako se trajektorija približava ravnotežnoj točki kako vrijeme teži u beskonačnost, a nestabilna ako trajektorija opada.

Stabilnost ravnotežnih točaka možemo naći linearizacijom jednadžbi (14) u okolini svake ravnotežne točke. Zatim možemo pronaći stabilnost zamjenskog sustava. Ako je linearizacija moguća, tada se nelinearan sustav ponaša slično kao linearizirani sustav u okolini ravnotežne točke. Ako možemo izraziti funkciju $f_i(i = 1,2,\cdots,n)$ u setu jednadžbi (14) u Taylor-ovoj seriji u okolini svake singularne točke, tada možemo napisati za svaku singularnu točku:

$$\frac{d}{dt}(x_i - x_{i0}) = \left(\frac{\partial f_i}{\partial x_1}\right)(x_1 - x_{10}) + \cdots + \left(\frac{\partial f_i}{\partial x_n}\right)(x_n - x_{n0}) \tag{16}$$

ili u matričnom obliku

$$\frac{d}{dt}(x - x_0) = J(x_0)(x - x_0) \tag{17}$$

gdje je

$$J(x_0) = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial x_1} & \frac{\partial f_1}{\partial x_2} & \cdots & \frac{\partial f_1}{\partial x_n} \\ \vdots & \vdots & & \vdots \\ \frac{\partial f_n}{\partial x_1} & \frac{\partial f_n}{\partial x_2} & \cdots & \frac{\partial f_n}{\partial x_n} \end{bmatrix} \tag{18}$$

Jakobijeva matrica koja je definirana kao matrica parcijalnih derivacija. Važnost Jakobijeve matrice je u tome što ona predstavlja najbolju aproksimaciju diferencijalne funkcije u okolini dane točke. Sljedeći korak je pronaći vlastite vrijednosti Jakobijeve matrice. Vlastite vrijednosti $\lambda_1, \cdots, \lambda_n$ su, u principu, n rješenja (korijeni) karakteristične jednadžbe $det(J - \lambda I) = 0$. Vlastite vrijednosti govore o stabilnosti nekog sustava. U suštini, vlastite

vrijednosti govore o tome kako se ponaša eksponencijalni dio rješenja diferencijalnih jednadžbi sustava.

Tri su moguće vrijednosti vlastitih vrijednosti:

1) Pozitivne vrijednosti – sustav se povećava eksponencijalno
2) Negativne vrijednosti – sustav opada eksponencijalno
3) Imaginarne vrijednosti – sustav oscilira

i sve moguće kombinacije. Potpunija klasifikacija vlastitih vrijednosti:

1) λ_1 i λ_2 su realni brojevi
   a) $\lambda_1 > 0$ i $\lambda_2 > 0$ – ravnotežne točke su nestabilni čvorovi*, sustav se udaljava od ravnotežnog stanja
   b) λ_1 i λ_2 su suprotnog predznaka – nestabilno stanje oblika sedla
   c) $\lambda_1 < 0$ i $\lambda_2 < 0$ – ravnotežne točke su stabilni čvorovi, male perturbacije uzrokuju povratak u ravnotežni položaj
2) λ_1 i λ_2 su kompleksni brojevi, $\lambda = a \pm ib$
   a) $a < 0$ – stabilno ravnotežno stanje, sustav oscilira oko ravnotežnog stanja s amplitudom koja se smanjuje
   b) $a > 0$ – nestabilno ravnotežno stanje, sustav oscilira oko ravnotežnog stanja s amplitudom koja se povećava
   c) $a = 0$ – sustav oscilira oko ravnotežnog stanja konstantnom amplitudom, nije moguće odrediti stabilnost ravnotežnog stanja
3) $\lambda_1 = \lambda_2$ – efekti na sustav se ne mogu odrediti
4) $\lambda_{1,2} = 0$ – nakon male perturbacije, sustav se ne vraća u početno stanje, ostaje u stanju u kojem se našao.

Prema stabilnosti, fiksne točke možemo podijeliti u dvije grupe. Jednoj grupi pripadaju fiksne točke kod kojih mala promjena vrijednosti parametara ne dovodi do kvalitativne promjene u faznom portretu i to su robusni (grubi, hiperbolički) slučajevi:

- *Repeleri* (izvori) – obje vlastite vrijednosti imaju pozitivne realne dijelove-Slika 9.
- *atraktori* (ponori) – obje vlastite vrijednosti imaju negativne realne dijelove-

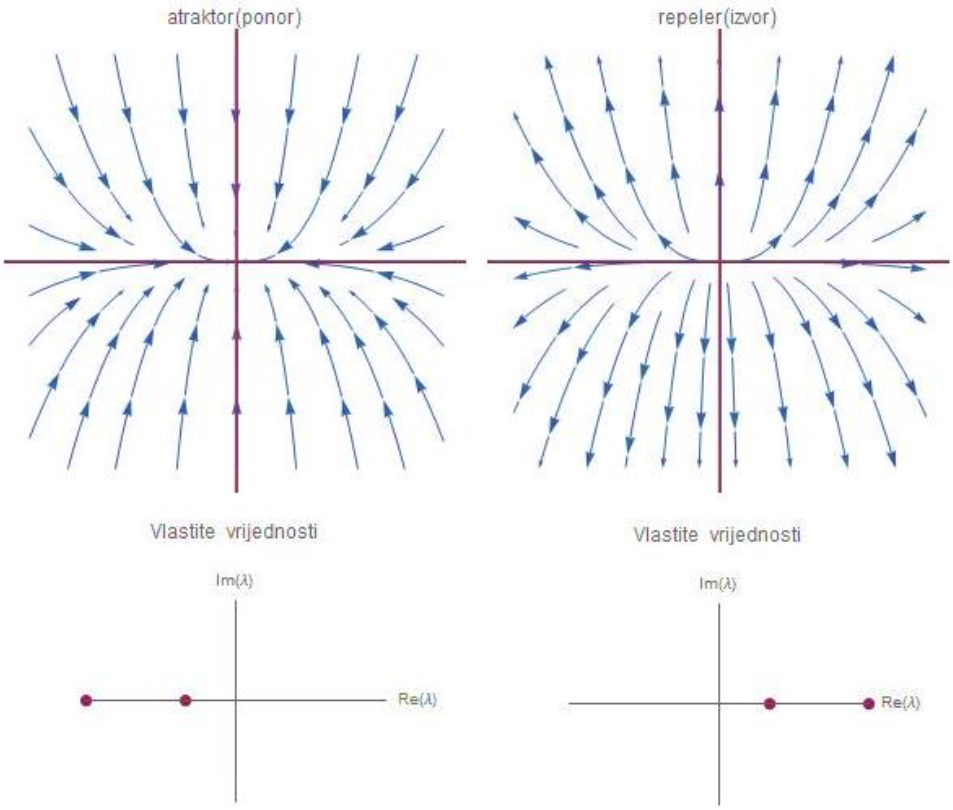
* node(engl.) = čvor

- *sedla* – jedna vlastita vrijednost je pozitivna, a druga je negativna. (Slika 9.)

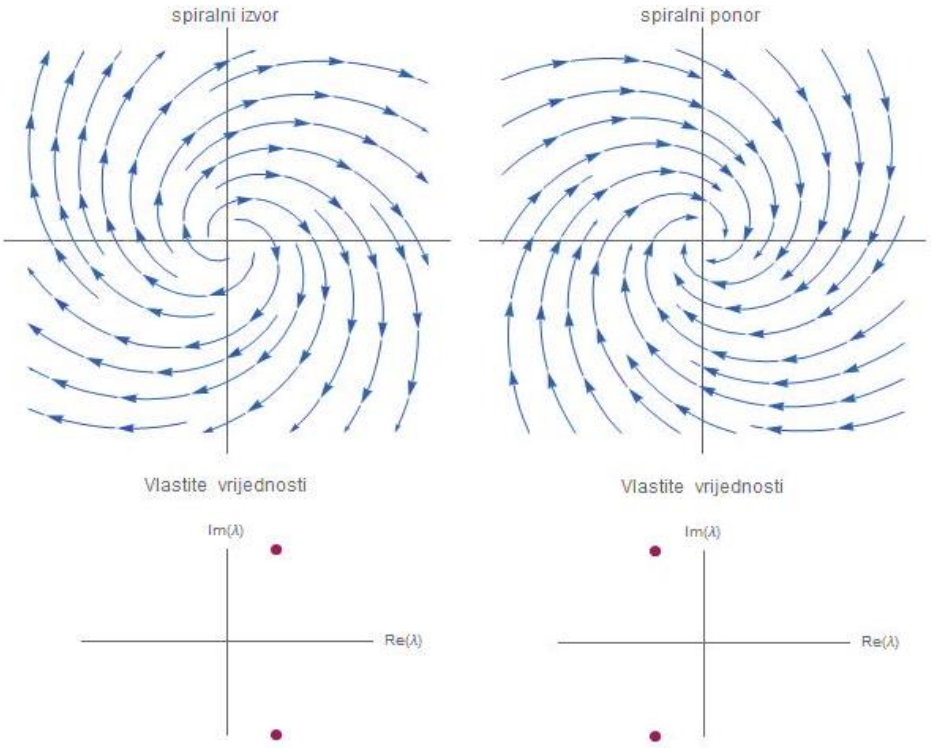
Drugu grupu čine fiksne točke kod kojih mala promjena vrijednosti parametara dovodi do kvalitativne promjene u faznom portretu i to su granični (marginalni) slučajevi:

- *centri* – obje vlastite vrijednosti su imaginarne
- *fiksne točke višeg reda* i *neizolirane fiksne točke* – najmanje jedna vlastita vrijednost je jednaka nuli.

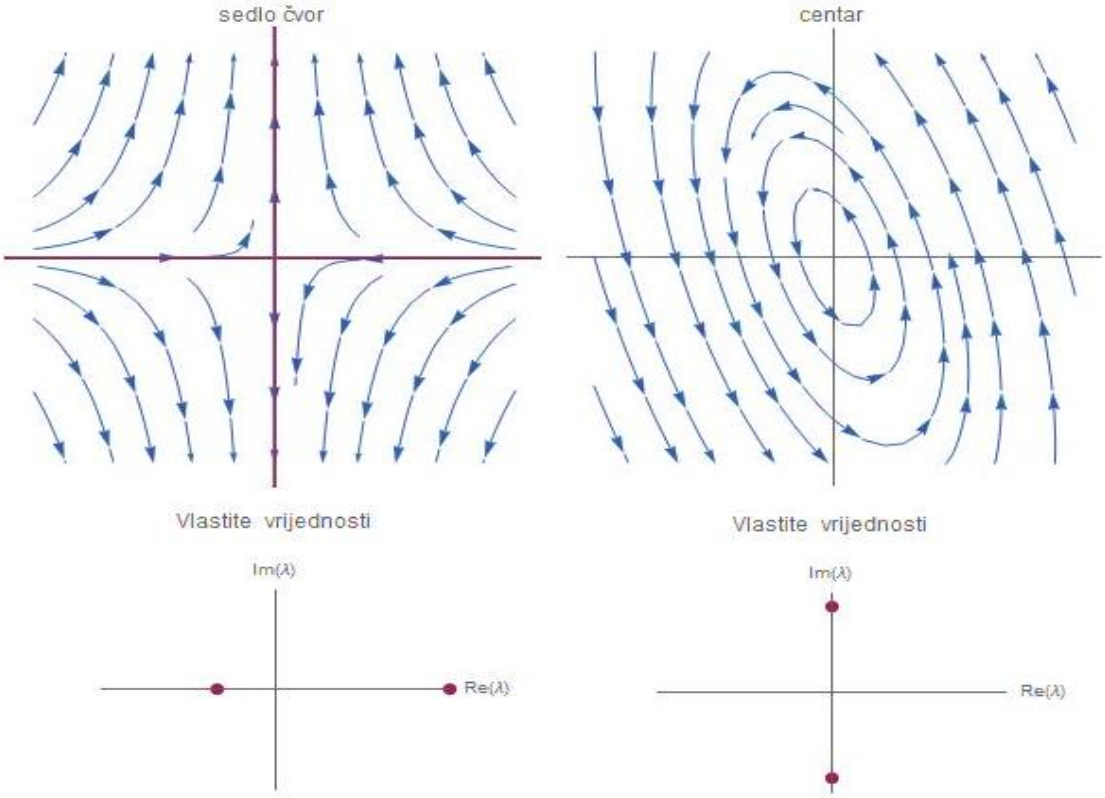
Tako, sa gledišta stabilnosti, granični slučajevi su oni kod kojih najmanje jedna vlastita vrijednost zadovoljava $Re(\lambda) = 0$.



Slika 9. Klasifikacija prema vlastitim vrijednostima i pripadni fazni portreti za dvodimenzionalni sustav. Atraktor-stabilna fiksna točka (lijevo). Repeler-nestabilna fiksna točka (desno).



Slika 10. Klasifikacija prema vlastitim vrijednostima i pripadni fazni portreti za dvodimenzionalni sustav. Spiralni izvor-nestabilna fiksna točka (lijevo). Spiralni ponor-stabilna fiksna točka (desno).



Slika 11.Klasifikacija prema vlastitim vrijednostima i pripadni fazni portreti za dvodimenzionalni sustav. Sedlo čvor-nestabilna fiksna točka (lijevo). Centar-marginalno stabilna-neutralna fiksna točka (desno)

7 BIFURKACIJE

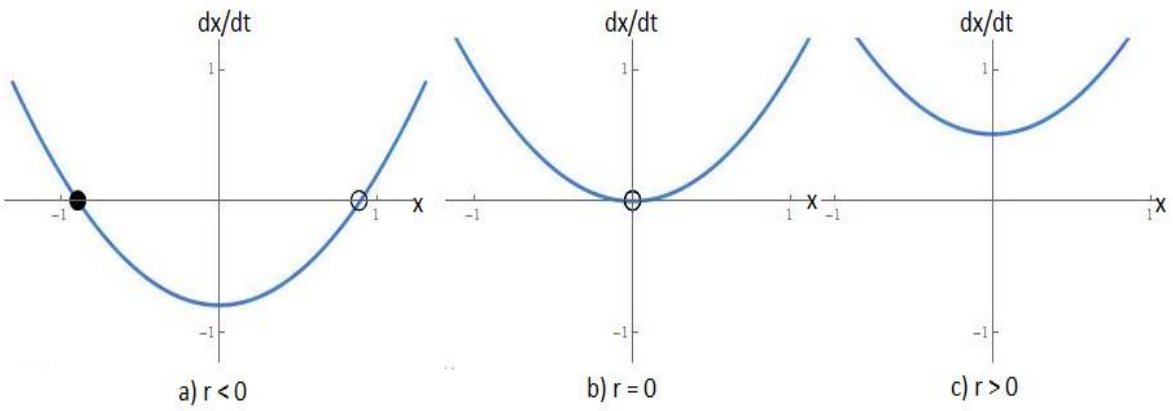
Dinamički sustavi opisani diferencijalnim jednadžbama većinom ovise o parametrima. Obično, postupna varijacija parametara sustava uzrokuje postupnu varijaciju rješenja sustava. No, može se dogoditi da mala promjena parametra ima značajan učinak na konačno rješenje. Općenito, ako je u dinamičkom sustavu dozvoljena varijacija parametara, dolazi do promjena u dinamici sustava. Ravnoteža sustava može postati nestabilna i može se pojaviti periodično rješenje ili se sustav može naći u novoj stabilnoj ravnoteži koja prethodno ravnotežno stanje čini nestabilnim. Ova vrsta fenomena naziva se bifurkacija, a vrijednost parametra pri kojoj se događaju ove promjene su poznate kao *bifurkacijske vrijednosti* ili *bifurkacijske točke*, a varirani parametar naziva se *bifurkacijski parametar*.

Postoji više tipova bifurkacija: sedlo-čvor bifurkacije, transkritična, račvasta bifurkacija i Hopfove bifurkacije. Prva tri tipa bifurkacija pojavljuju se u skalarnim sustavima i sustavima diferencijalnih jednadžbi. Hopfove bifurkacije se ne pojavljuju u skalarnim sustavima jer zahtijevaju promjenu periodičkog rješenja, a skalarne diferencijalne jednadžbe ne mogu imati periodička rješenja.

7.2. Vrste bifurkacija

7.2.1. Sedlo-čvor bifurkacije

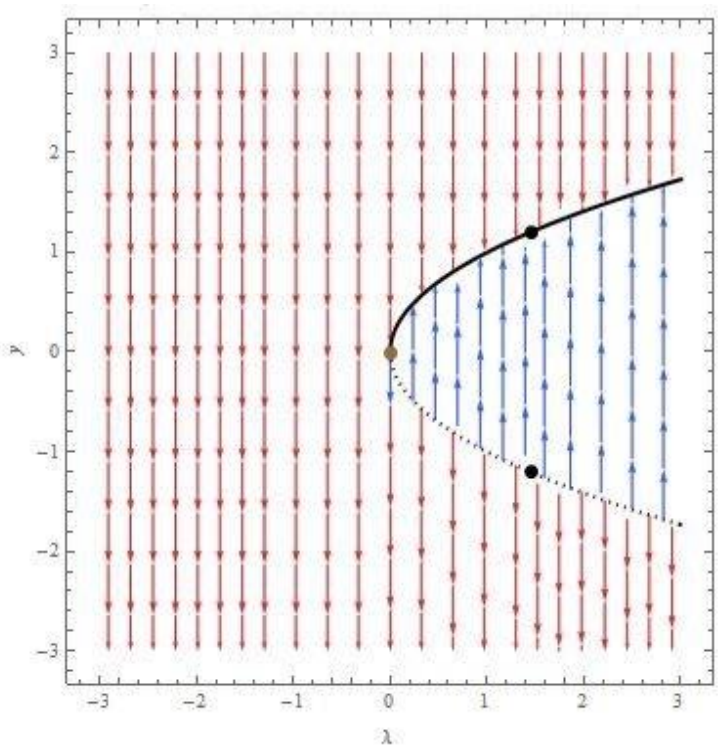
Sedlo-čvor bifurkacije su osnovni mehanizam kojim se fiksne točke stvaraju i nestaju. Najjednostavniji primjer ove vrste bifurkacije je diferencijalna jednadžba prvog red $\dot{x} = r + x^2$ gdje je *r* kontrolni parametar. Kada je $r < 0$, postoje dvije fiksne točke, jedna je stabilna, a druga nestabilna (Slika 12.a). Povećavanjem vrijednosti *r* prema nuli, parabola se „pomiče prema gore“ , a fiksne točke se jedna drugoj približavaju.



Slika 12. Sedlo-čvor bifurkacija.

Za $r = 0$, fiksne točke postaju jedna polustabilna fiksna točka kada je $x_0 = 0$ (Slika 12.b). Ovaj tip fiksne točke je iznimno osjetljiv – čim r postane veći od nule, fiksne točke nestaju i sistem postane strukturno nestabilan (Slika 12.c). U ovom slučaju bifurkacija se javlja za $r = 0$.

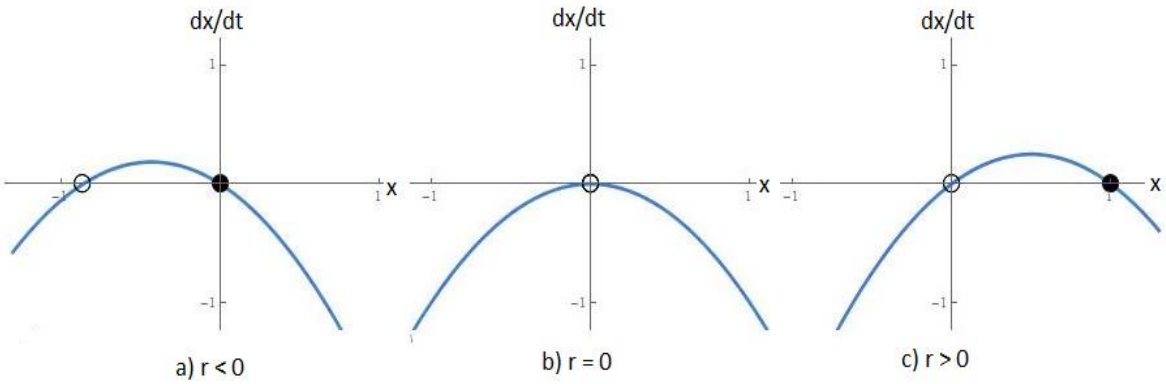
Uobičajeni način prikazivanja bifurkacija je izokretanje osi čime se dobiva *bifurkacijskog dijagrama* (Slika 13.). Kontrolni parametar se nanosi na apscisu, a promjenjiva varijabla na ordinatu. Kako bi se razlikovale stabilne i nestabilne ravnotežne grane, koristi se puna linija za prikaz stabilnih i iscrtana linija za nestabilne ravnotežne grane. Bifurkaciju predstavlja smeđa točka, a dvije crne točke predstavljaju dvije fiksne točke, od kojih je jedna stabilna (puna linija), a druga nestabilna (iscrtana linija). Također, crvenim i plavim strelicama je vizualiziran tok vektorskog polja. Bifurkacijski dijagram, prikazan na Slika 13. odgovara diferencijalnoj jednadžbi $\dot{y} = -y^2 + \lambda$. Primjer $\dot{x} = r \pm x^2$ su reprezentativni za sve sedlo-čvor bifurkacije, pa ih nazivamo *prototipovi* ili *normalne forme* za sedlo-čvor bifurkacije.



Slika 13. Bifurkacijski dijagram za sedlo-čvor bifurkaciju.

7.2.2. Transkritična bifurkacija

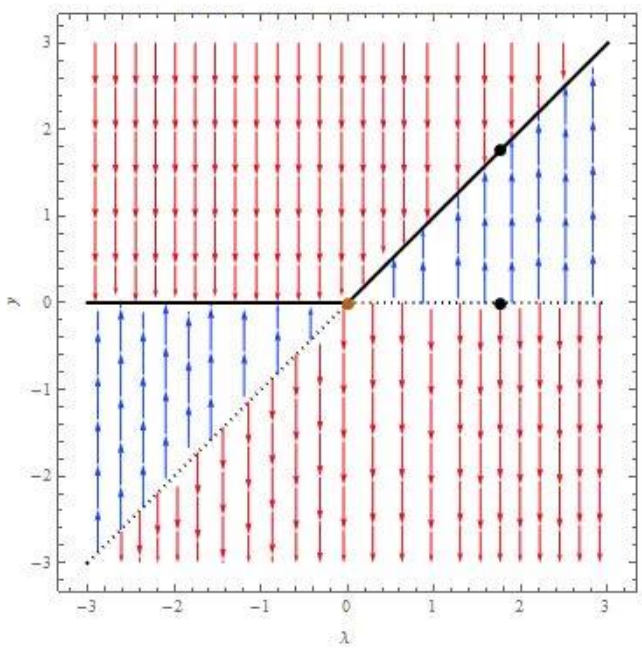
Za razliku od sedlo-čvor bifurkacije, u slučaju transkritične bifurkacije, fiksne točke postoje za sve vrijednosti parametra (Slika 14.). Normalna forma za transkritičnu bifurkaciju je $\dot{x} = rx - x^2$, gdje promjenjiva varijabla x i parametar r mogu biti i negativni i pozitivni.



Slika 14. Transkritična bifurkacija.

Kada je $r < 0$, postoji nestabilna fiksna točka za $x_0 = r$ i stabilna fiksna točka za $x_0 = 0$. Za $x_0 = 0$ postoji fiksna točka za sve vrijednosti r. Kako r raste, nestabilna fiksna točka približava se ishodištu koordinatnog sustava i za $r = 0$ sustav ima samo jednu polustabilnu fiksnu točku. Za $r > 0$, ishodište koordinatnog sustava postaje nestabilno i $x_0 = r$ je sada stabilna fiksna točka. Ponekad se ovo naziva *razmjena stabilnosti* između dvije fiksne točke. Razlika između sedlo-čvor i transkritične bifurkacije je što u transkritičnoj, dvije fiksne točke ne nestaju nakon bifurkacije, već samo „razmjenjuju stabilnost“.

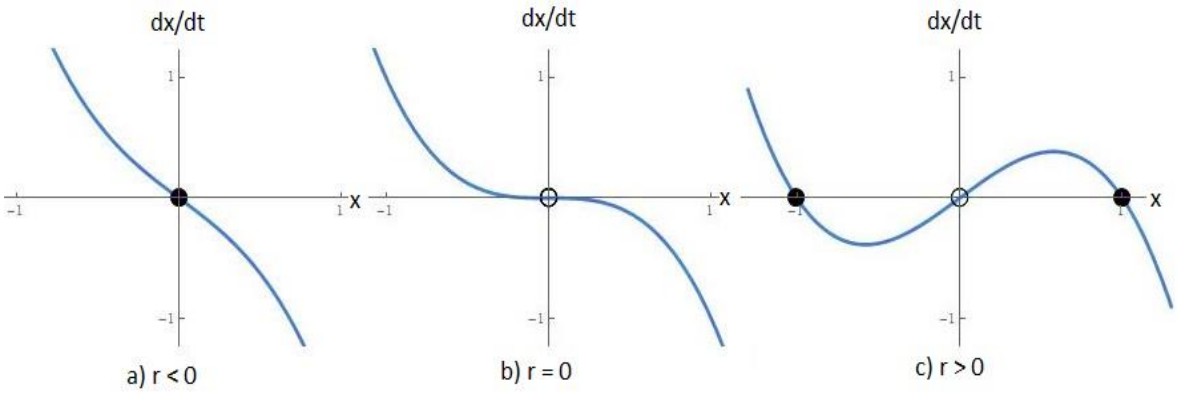
Slika 15. prikazuje bifurkacijski dijagram za transkritičnu bifurkaciju, gdje puna linija, kao i u prošlom primjeru, predstavlja stabilnu granu ravnoteže, a iscrtana linija predstavlja nestabilnu. Bifurkacijska točka je označena smeđom točkom, dok su ravnotežne (fiksne) točke označene crnim točkama.



Slika 15.Bifurkacijski dijagram za transkritičnu bifurkaciju.

7.2.3. Račvaste bifurkacije

Račvaste bifurkacije su poznate i pod nazivom *pitchfork*[*]. Karakteristika joj je što se fiksne točke pojavljuju i nestaju u simetričnim parovima. Postoje dva tipa račvaste bifurkacije: natkritična i potkritična.



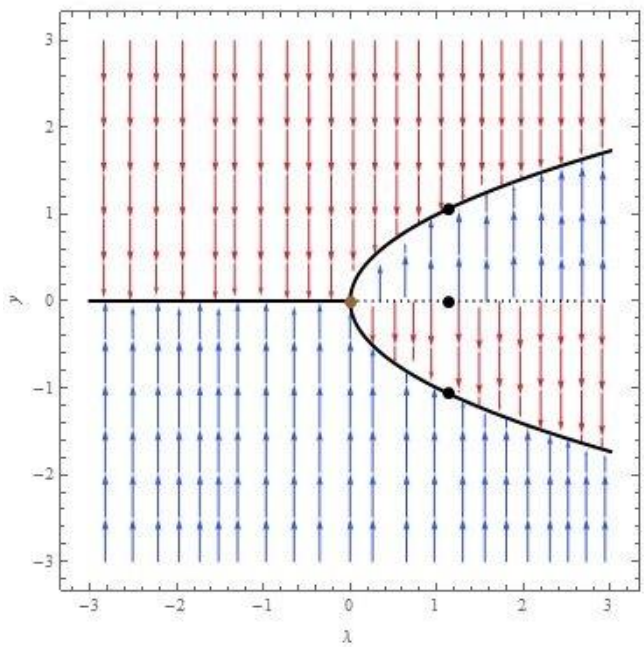
Slika 16. Natkritična račvasta bifurkacija.

[*] pitchfork (engl.) = račve

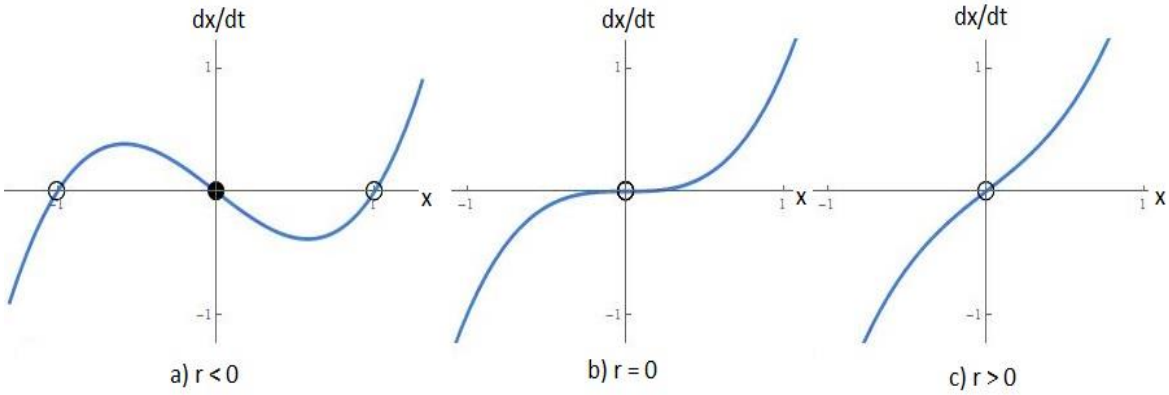
Normalna forma natkritične bifurkacije je $\dot{x} = rx - x^3$. Ova jednadžba je invarijantna pri promjeni $x \to -x$ (Slika 16.). Za $r < 0$, ishodište koordinatnog sustava je jedina stabilna fiksna točka. Za $r = 0$, ishodište je i dalje stabilno, ali slabije jer je linearizirani dio jednak nuli. Za $r > 0$, ishodište postaje nestabilno, a dvije nove stabilne fiksne točke pojavljuju se simetrično s obje strane ishodišta, u $x_0 = \pm\sqrt{r}$, što je vidljivo i na bifurkacijskom dijagramu (Slika 17.).

Natkritična vrčasta bifurkacija se ponekad naziva *bifurkacija unaprijed* i blisko je povezana sa neprekidnim ili faznim prijelazom drugog reda u statističkoj mehanici. U tehničkoj literaturi, često se za natkritičnu bifurkaciju koriste nazivi *meka* ili *sigurna bifurkacija* jer fiksne točke, različite od nule, nastaju na maloj udaljenosti od položaja fiksne točke prije bifurkacije.

Normalna forma potkritične vrčaste bifurkacije je dana jednadžbom $\dot{x} = rx + x^3$.Slika 18. prikazuje dani primjer potkritične vrčaste bifurkacije, a Slika 19. njen bifurkacijski dijagram.



Slika 17. Bifurkacijski dijagram za natkritičnu bifurkaciju.

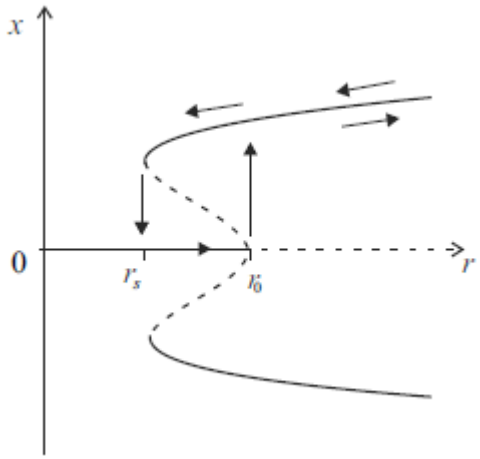


Slika 18.Potkritična vrčasta bifurkacija za danu normalnu formu.

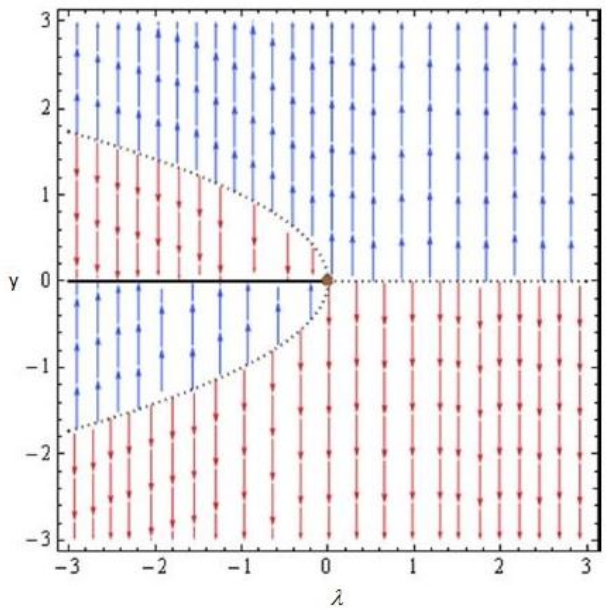
Fiksne točke različite od nule, $x_0 = \pm\sqrt{-r}$, su nestabilne i postoje samo prije bifurkacija ($r < 0$). Ishodište koordinatnog sustava je stabilan za $r < 0$, a nestabilan za $r > 0$, kao u slučaju natkritične bifurkacije. Međutim, u ovom slučaju se može pokazati da $x(t) \to \pm\infty$ za konačno vrijeme, polazeći od bilo kojih početnih uvjeta.

U realnim fizičkim sustavima, takva eksplozivna nestabilnost često se stabilizira utjecajem članova višeg reda, pa je kanonički primjer za sustav koji prolazi kroz potkritičnu vrčasti bifurkaciju dan jednadžbom

$$\dot{x} = rx + x^3 - x^5. \qquad (19)$$



Slika 19. Bifurkacijski dijagram za normalnu formu potkritične vrčaste bifurkacije (izvor: [9]).



Slika 20. Bifurkacijski dijagram za potkritičnu vrčastu bifurkaciju.

Nema gubitka u općenitosti ako pretpostavimo da su članovi uz x^3 i x^5 jednaki jedinici. Za male vrijednosti x, zanemarujemo član x^5, što prikazuje Slika 19. U ovom slučaju, za $r < 0$, postoji jedna stabilna fiksna točka $x_0 = 0$ i dvije simetrično raspoređene fiksne točke. Za vrijednosti x, za koja ne možemo zanemariti član x^5, nestabilne grane postaju stabilne za $r = r_S$, gdje je $r_S < r_0$. Ove stabilne grane postoje za svaki $r > r_S$.

Sa bifurkacijskog dijagrama (Slika 20.) može se uočiti da u intervalu $r_S < r < r_0$ postoje dva kvalitativno različita stabilna rješenja sustava. Kada $x(t) \to \infty$, x_0 rješenje se približava stabilnoj ili nestabilnoj fiksnoj točki, ovisno o početnim uvjetima. Ishodište koordinatnog sustava je stabilno za male poremećaje, ali ne i za velike, odnosno možemo reći da je ishodište *lokalno stabilan*, ali ne i *globalno stabilan.*

Postojanje različitih stabilnih stanja je od izuzetne važnosti jer omogućava skokove i histerezu pri promjeni vrijednosti parametra r. Pretpostavimo da je početno stanje sustava $x_0 = 0$. Postupnim povećanjem vrijednosti parametra r (prikazano strelicom duž r- osi na Slika 20.), stanje sustava ostaje u istom položaju, sve do $r = r_0$. Tada fiksna točka $x_0 = 0$ gubi stabilnost, pa će i najmanji poremećaj prouzrokovati skok stanja

sustava na jednu od udaljenih stabilnih stanja. Daljnjim povećanjem vrijednosti parametra r stanje sustava ostaje na udaljenim stabilnim granama.

Ukoliko sada počnemo smanjivati vrijednosti parametra r, stanje sustava i dalje ostaje na stabilnim granama, čak i za $r < r_0$. Da bi se sustav vratio u početno stanje $x_0 = 0$, potrebna je vrijednost parametra $r < r_s$. Odsustvo reverzibilnosti* pri promjeni parametra naziva se *histereza**. U ovom slučaju, bifurkacija u točki r_s je sedlo- čvor bifurkacija, pri kojoj se stabilne i nestabilne fiksne točke, pri promjeni parametra r, pojavljuju „kao iz vedra neba“. Analiza nelinearnog sustava (19) pokazuje da je bifurkacijska analiza isključivo lokalnog karaktera. Bifurkacijske vrijednosti parametra i tip bifurkacije se mogu utvrditi samo u okolini točke bifurkacije. Globalna analiza, u koju spada i analiza histereza, privilegija je jednostavnih sustava malih dimenzija, u koje spada i opisani model. U slučaju dvodimenzionalnih sustava, globalna analiza može biti izuzetno zahtjevna. Potkritična bifurkacija se nekad naziva i *invertna* ili *bifurkacija unazad* i povezana je s faznim prijelazom prvog reda. Često za ovaj tip bifurkacije koriste nazivi *teška* ili *opasna*, zbog skoka od položaja u fiksnoj točki, prije bifurkacije, do stabilnih grana na velikoj udaljenosti, poslije bifurkacije.

* reverzibilnost (lat.) – povratnost, okretanje u suprotan smjer
* histereza (grč.) - vremenska nepodudarnost između uzročnika i učinka neke pojave, bilo da učinak ne nastupa zajedno s uzročnikom ili da traje i nakon prestanka djelovanja uzročnika

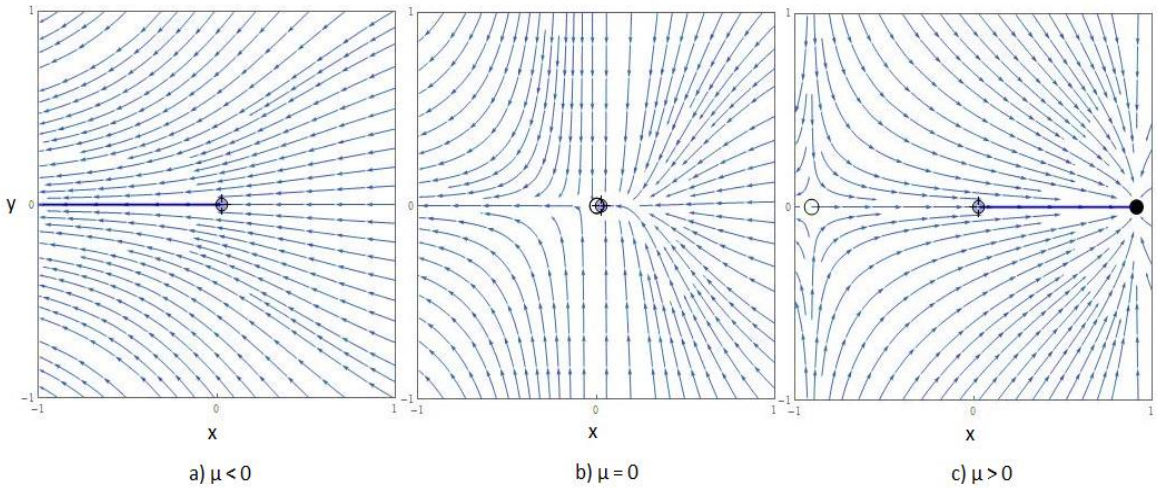
8 BIFURKACIJE U VIŠEDIMENZIONALNIM SUSTAVIMA

Kako prelazimo sa jednodimenzionalnih na dvodimenzionalne sustave, uviđamo da fiksne točke i dalje mogu nastati i nestati ili se destabilizirati promjenom vrijednosti parametra. U slučaju višedimenzionalnih sustava, uobičajena definicija bifurkacija uvodi koncept *topološke ekvivalentnosti*: kada fazni portret, pri promjeni vrijednosti parametra, mijenja svoju topološku strukturu, kažemo da dolazi do bifurkacije.

8.1. Sedlo-čvor bifurkacije

Kao što je već ranije rečeno, sedlo-čvor bifurkacije predstavljaju osnovni mehanizam za stvaranje i iščezavanje fiksnih točaka. Tipičan dvodimenzionalni primjer je:

$$\begin{aligned} \dot{x} &= \mu - x^2, \\ \dot{y} &= -y. \end{aligned} \tag{20}$$



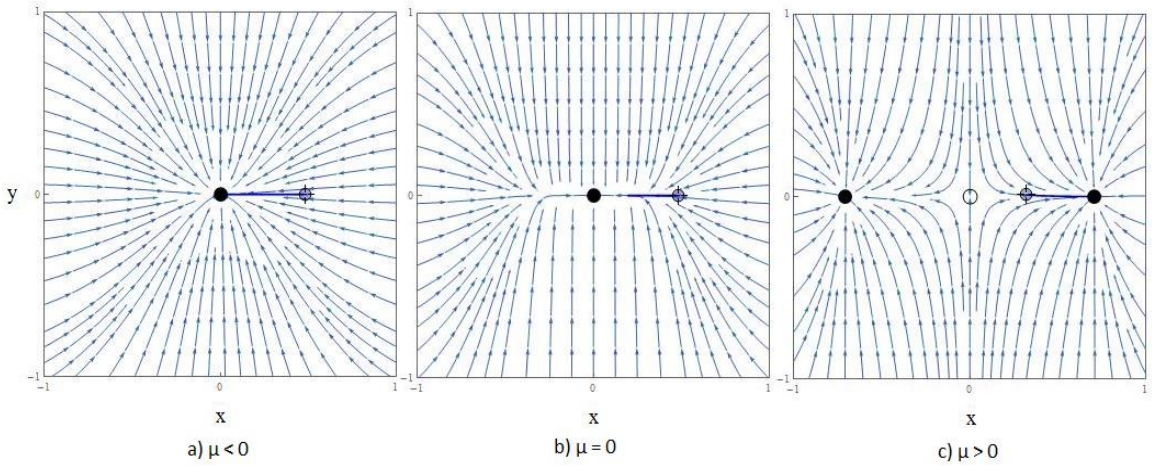
Slika 21. Sedlo-čvor bifurkacija u dvodimenzionalnom sustavu.

Promatrajmo fazni portret pri promjeni vrijednosti parametra μ (Slika 21.). Za $\mu > 0$ postoje dvije fiksne točke: stabilan čvor u $(x_0, y_0) = (\sqrt{\mu}, 0)$ i sedlo u $(x_0, y_0) = (-\sqrt{\mu}, 0)$. Kada vrijednost parametra μ opada, te dvije fiksne točke se približavaju, a zatim sudaraju kada je $\mu = 0$. Za $\mu < 0$ fiksne točke iščezavaju. Čak i nakon što iščeznu, fiksne točke nastavljaju utjecati na tok: dolazi do pojave *uskog grla* (duh), gdje se trajektorija zadržava znatno duže nego u ostalim oblastima faznog prostora.

8.2. Transkritične i vrčaste bifurkacije

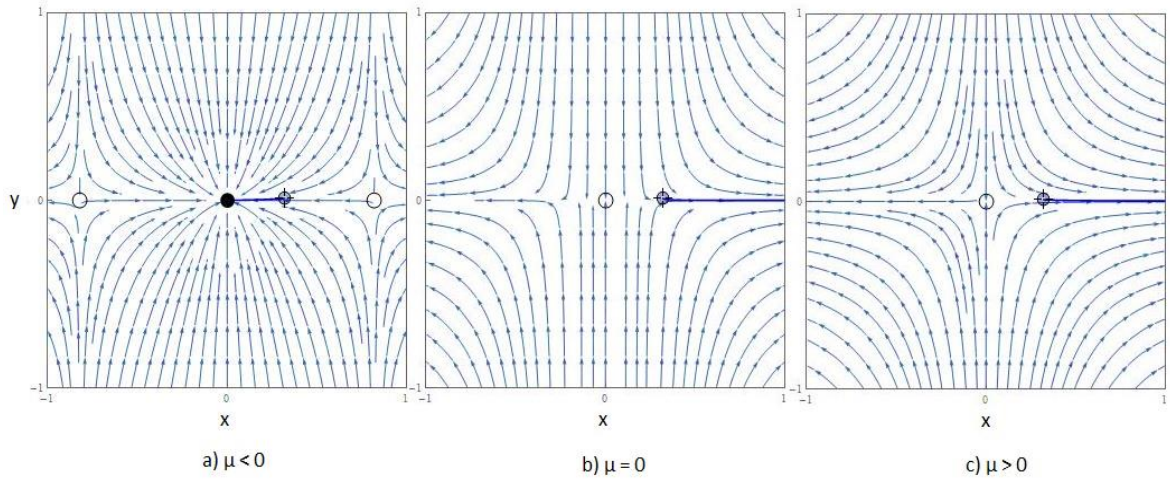
Na sličan način možemo konstruirati i tipične primjere transkritične i vrčaste bifurkacije u stabilnoj fiksnoj točki. Tipični dvodimenzionalni primjeri su:

$$\begin{aligned} &\dot{x} = \mu x - x^2, \qquad \dot{y} = -y, \qquad (transkritična), \\ &\dot{x} = \mu x - x^3, \qquad \dot{y} = -y, \qquad (natkritična\ vrčasta), \\ &\dot{x} = \mu x + x^3, \qquad \dot{y} = -y, \qquad (potkritična\ vrčasta). \end{aligned} \tag{21}$$



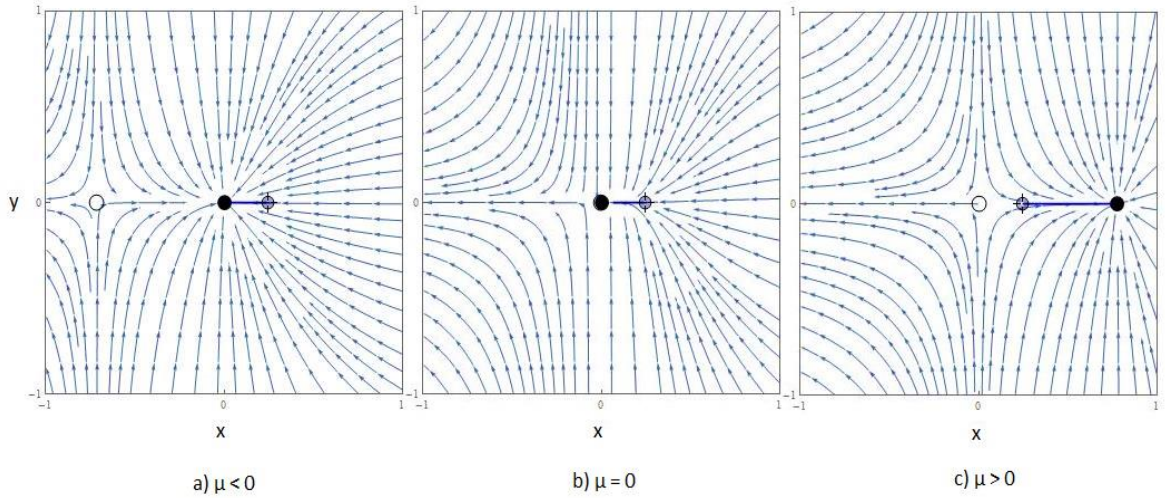
Slika 22. Natkritična vrčasta bifurkacija.

Analiza svakog od ovih slučajeva vrši se na isti način, pa ćemo promotriti samo natkritičnu vrčastu bifurkaciju. Promatrajmo fazni portret pri promjeni vrijednosti parametra μ. Za $\mu < 0$, jedina fiksna točka je stabilan čvor u ishodištu koordinatnog sustava. Za $\mu = 0$, ishodište je još uvijek stabilno, ali sada pokazuje veoma sporo opadanje duž x-osi umjesto eksponencijalnog opadanja (kritično usporavanje). Za $\mu > 0$, ishodište koordinatnog sustava gubi stabilnost i nastaju dvije nove stabilne fiksne točke u $(x_0, y_0) = (\pm\sqrt{\mu}, 0)$ (Slika 22.).



Slika 23. Potkritična vrčasta bifurkacija.

Slika 23. prikazuje bifurkacijski dijagram za jednadžbu potkritične bifurkacije (21). Vidljivo je da potkritična bifurkacija obrnuta od natkritične, vezano za stabilnost ishodišta koordinatnog sustava. Za potkritičnu bifurkaciju, ishodište je stabilno za $\mu < 0$, uz prisustvo dviju nestabilnih fiksnih točaka. Za $\mu = 0$, dolazi do sudara dviju nestabilnih točaka u ishodištu čime ono postaje nestabilno i za vrijednosti $\mu > 0$.

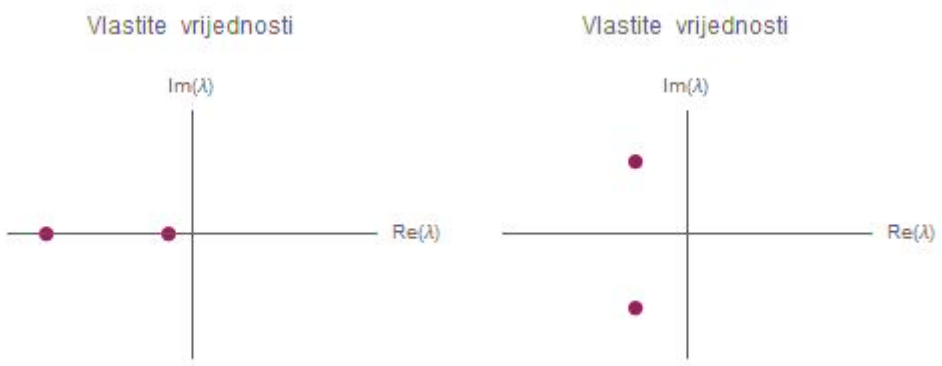


Slika 24. Transkritična bifurkacija.

Slika 24. prikazuje transkritičnu bifurkaciju. Kada je $\mu < 0$, postoji nestabilna fiksna točka i stabilna fiksna točka u ishodištu koordinatnog sustava. Kako μ raste, nestabilna fiksna točka približava se ishodištu koordinatnog sustava i za $\mu = 0$ sustav ima samo jednu polustabilnu fiksnu točku u ishodištu. Za $\mu > 0$, ishodište koordinatnog sustava postaje nestabilno uz prisustvo još jedne stabilne fiksne točke. Kao i u jednodimenzionalnom primjeru, dolazi do razmjene stabilnosti između dviju fiksnih točaka.

8.3. Hopfove bifurkacije

Prethodno smo vidjeli da do pojave bifurkacija dolazi kada je jedna od vlastitih vrijednosti jednaka nuli. Općenito, sedlo-čvor, transkritična i vrčasta bifurkacija predstavljaju primjere bifurkacija sa vlastitim vrijednostima jednakim nuli. U ovom slučaju, do pojave bifurkacije dolazi pri sudaru dvije ili više fiksnih točki. Razmotrimo sada mogućnost da fiksne točke izgube stabilnost bez sudaranja sa drugim fiksnim točkama, što je karakteristično za višedimenzionalne sustave.



Slika 25. Vlastite vrijednosti u kompleksnoj ravnini.

Pretpostavimo da dvodimenzionalni sustav ima stabilnu fiksnu točku. Možemo postaviti pitanje na koje sve načine fiksna točka može izgubiti stabilnost pri promjeni parametra μ. Ako su fiksne točke stabilne, onda obje vlastite vrijednosti λ_1 i λ_2 moraju biti u lijevoj poluravnini, $Re(\lambda) < 0$. Pošto λ zadovoljava kvadratnu jednadžbu s realnim koeficijentima, moguća su dva slučaja: ili su obadvije vrijednosti realne i negativne ili su konjugirano kompleksni brojevi (Slika 25.). Da bi se fiksna točka destabilizirala, potrebno je da jedna ili obje vlastite vrijednosti prijeđu na desnu poluravninu, pri promjeni parametra μ.

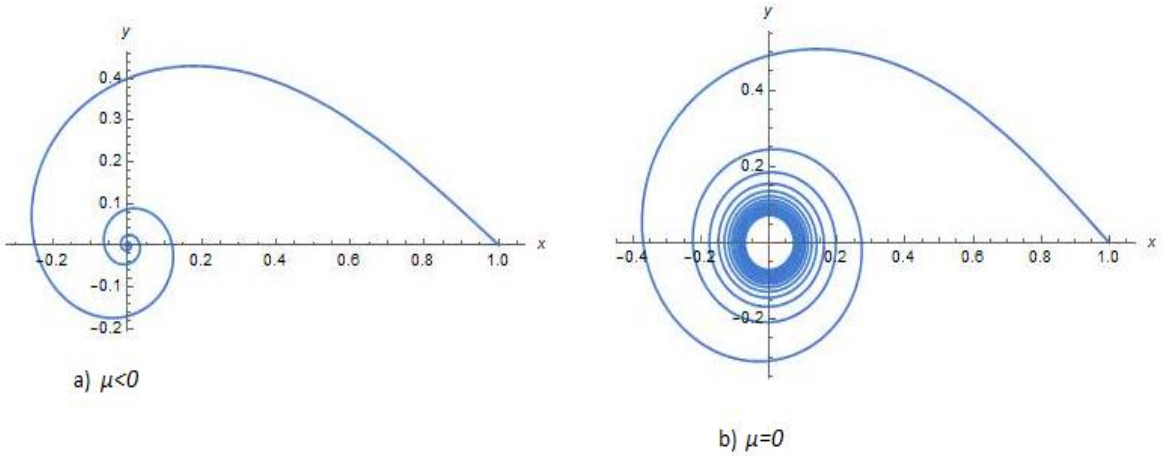
Hopfova bifurkacija se odnosi na lokalno stvaranje ili nestajanje periodičnog rješenja, kako parametar prelazi preko kritične vrijednosti. U diferencijalnim jednadžbama, Hopfova bifurkacija se obično pojavljuje kada par kompleksno konjugiranih vlastitih vrijednosti, u fiksnoj točki, postane u cijelosti imaginaran. Ovo implicira da se Hopfove bifurkacije mogu pojaviti jedino u sustavima dimenzija $n \geq 2$.

8.3.1. Natkritična Hopfova bifurkacija

Kada su realni dijelovi vlastitih vrijednosti negativni, fiksna točka je stabilna (Slika 9. lijevo). Kada realni dio prijeđe nulu i postane pozitivan, fiksna točka postaje nestabilna (repeler). No, ova promjena stabilnosti je lokalna, te na dovoljno velikoj udaljenosti, fazni portret sustava je kvalitativno nepromijenjen. Zbog nelinearnosti, očekujemo pojavu periodičnih orbita. U mnogim slučajevima, te orbite su rezultat oscilacija malih amplituda sa graničnim ciklusima oko prethodnog ravnotežnog stanja. Tada kažemo da su se pojavile natkritične Hopfove bifurkacije.

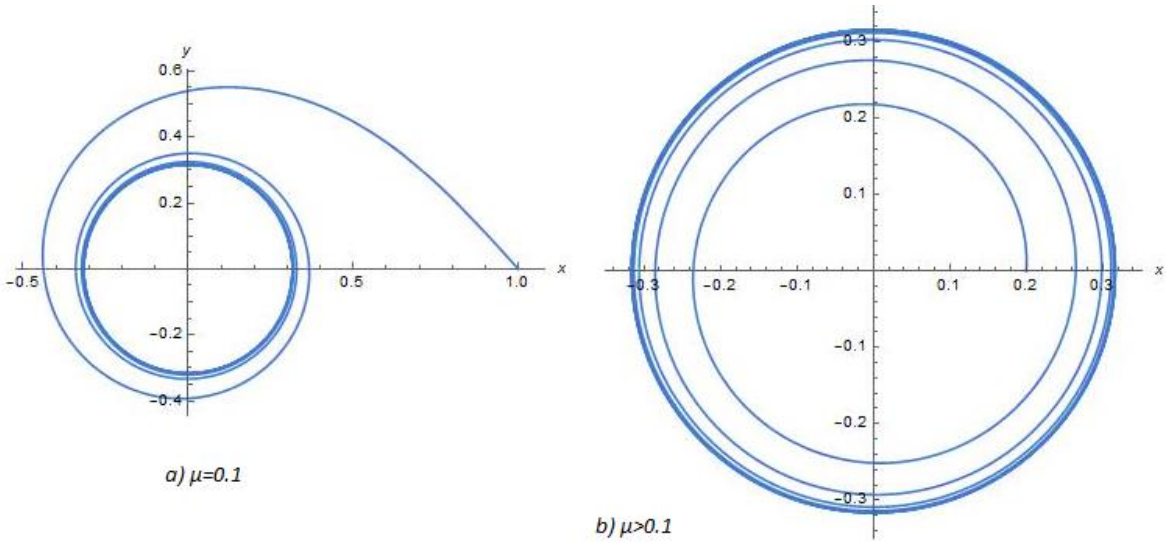
Jednostavan primjer natkritične Hopfove bifurkacije dan je sustavom:

$$\begin{aligned} \dot{r} &= \mu r - r^3, \\ \dot{\theta} &= \omega - b r^2. \end{aligned} \tag{22}$$



Slika 26. Natkritična Hopfova bifurkacija.

Postoje tri kontrolna parametra: μ kontrolira stabilnost fiksne točke u ishodištu koordinatnog sustava, ω je frekvencija infinitezimalnih oscilacija, a b određuje ovisnost frekvencije o amplitudi za oscilacije većih amplituda. Kada je $\mu < 0$, ishodište koordinatnog sustava $r = 0$ je stabilna zavojnica čiji smjer rotacije ovisi o predznaku ω (Slika 26.a). Za $\mu = 0$, ishodište je još uvijek stabilna zavojnica, sa sporim opadanjem (Slika 26.b.). Za $\mu > 0$, ishodište koordinatnog sustava postaje nestabilno (Slika 27.a) i pojavljuje se stabilni granični ciklus, oblika bliskog kružnici $r = \sqrt{\mu}$ (Slika 27.b). Prema tome, $\mu = 0$ je vrijednost bifurkacijskog parametra.



Slika 27. Natkritična Hopfova bifurkacija za μ>0.

Da bismo vidjeli kako se vlastite vrijednosti ponašaju tokom bifurkacije, zapisat ćemo sustav u polarnim koordinatama. Zamjenom $x = r\cos\theta,\ y = r\sin\theta \quad i\ r^2 = x^2 + y^2$ dobivamo:

$$\begin{aligned} \dot{x} &= \dot{r}\cos\theta - r\dot{\theta}\sin\theta \\ &= (\mu r - r^3)\cos\theta - r(\omega + br^2)\ \sin\theta \\ &= [\mu - (x^2 + y^2)]x - \ [\omega + b(x^2 + y^2)]y \\ &= \mu x - \omega y + kubni\ članovi \\ \dot{y} &= \omega x + \mu y + kubni\ članovi \end{aligned} \tag{23}$$

Tada je Jakobijeva matrica u ishodištu koordinatnog sustava:

$$J = \begin{pmatrix} \mu & -\omega \\ \omega & \mu \end{pmatrix}, \tag{24}$$

a vlastite vrijednosti su $\lambda_{1,2} = \mu \pm i\omega$. Kao što smo i pretpostavili, vlastite vrijednosti prelaze imaginarnu os s lijeva na desno kada μ raste od negativne ka pozitivnoj vrijednosti. Ovaj idealizirani slučaj ilustrira dva pravila koja su tipična za natkritičnu Hopfovu bifurkaciju:

1. Veličina graničnog ciklusa raste neprekidno od nule, a povećava se proporcionalno veličini $\sqrt{\mu - \mu_c}$, za $\mu \sim \mu_c$.
2. Frekvencija graničnog ciklusa je približna $\omega = Im(\lambda)$, za $\mu = \mu_c$. Ovo vrijedi u početku graničnog ciklusa, reda veličine $O(\mu - \mu_c)$ za μ blisko μ_c. U tom slučaju, period je $T = (2\pi/Im\,\lambda) + O(\mu - \mu_c)$.

   Također, ovaj idealizirani primjer ima i neka umjetna svojstva, odnosno svojstva koja se često ne sreću u primjenama. Prvo, u najvećem broju slučaja, granični ciklusi

imaju oblik elipse, a ne kružnice. Pri tome, oblik graničnog ciklusa se deformira kako se parametar μ udaljava od bifurkacijske točke. Drugo, u ovom slučaju, vlastite vrijednosti se pomiču po horizontalnoj osi kako se mijenja parametar μ. $Im\ (\lambda)$ je strogo nezavisno o vrijednosti μ. Međutim, vlastite vrijednosti mogu pratiti zaobljenu trajektoriju i prijeći imaginarnu os sa nagibom različitim od nule.

8.3.2. Potkritična Hopfova bifurkacija

Potkritična Hopfova bifurkacija je uvijek dramatična i potencionalno opasna u primjeni. Naime, nakon bifurkacije, trajektorije skaču na udaljeni atraktor, koji može biti fiksna točka, granični ciklus, beskonačnost ili kaotični atraktor, u prostorima sa tri ili više dimenzija.

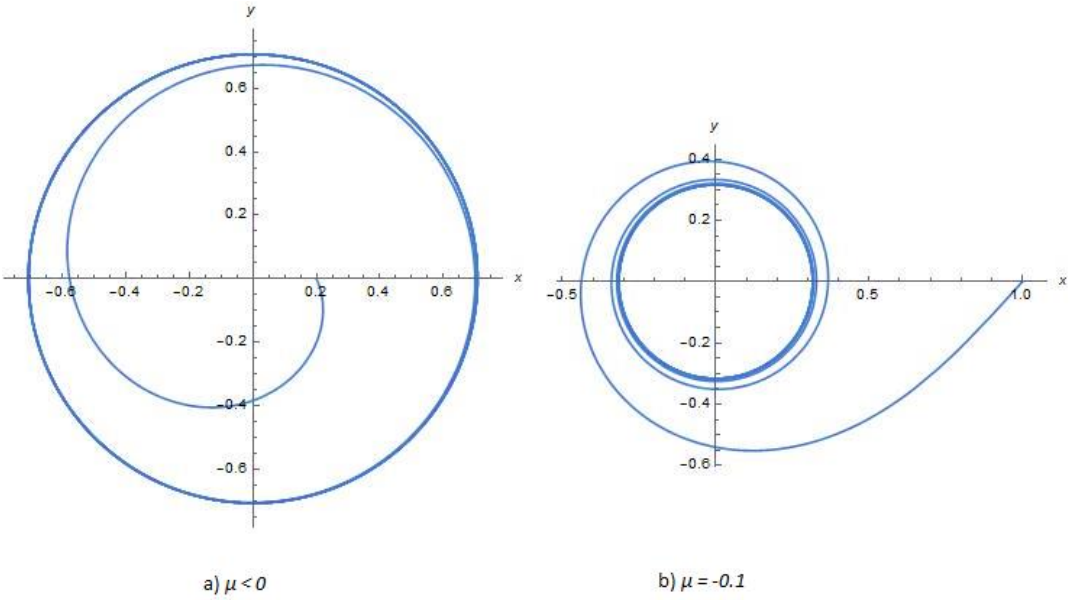
Promotrimo sada primjer dvodimenzionalnog sustava:

$$\begin{aligned} \dot{r} &= \mu r + r^3 - r^5, \\ \dot{\theta} &= \omega - br^2. \end{aligned} \tag{25}$$

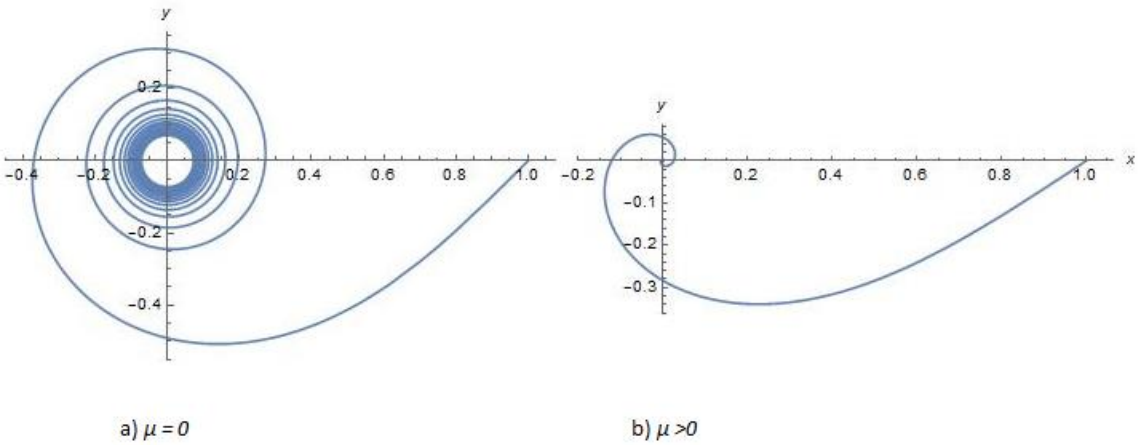
Za vrijednost $\mu < 0$, postoje dva atraktora – stabilan granični ciklus i stabilna fiksna točka u ishodištu koordinatnog sustava (Slika 28.). Između njih se prostire nestabilni ciklus. Kako μ raste, nestabilni ciklus se sužava oko fiksne točke. Potkritična Hopfova bifurkacija se pojavljuje u $\mu = 0$, gdje se nestabilni ciklus smanjuje do nulte amplitude i u potpunosti zahvaća ishodište, čineći ga nestabilnim (Slika 29). Rješenja koja su ostala u blizini ishodišta sada su prisiljena prerasti u oscilacije velikih amplituda.

Uočljivo je da sustav, pri promjeni parametra μ, pokazuje efekt *histereze*[*]. Jednom kada započnu oscilacije velikih amplituda, ne mogu se zaustaviti jednostavnim vraćanjem vrijednosti parametra μ na nulu. U stvari, oscilacije velikih amplituda trajati će do vrijednosti $\mu = -1/4$, gdje se stabilni i nestabilni ciklusi sudaraju i anihiliraju.

[*] histereza (grč.) – vremenska nepodudarnost između uzročnika i učinka neke pojave, bilo da učinak ne nastupa zajedno s uzročnikom ili da traje i nakon prestanka djelovanja uzročnika



Slika 28. Potkritična Hopfova bifurkacija za μ<0.



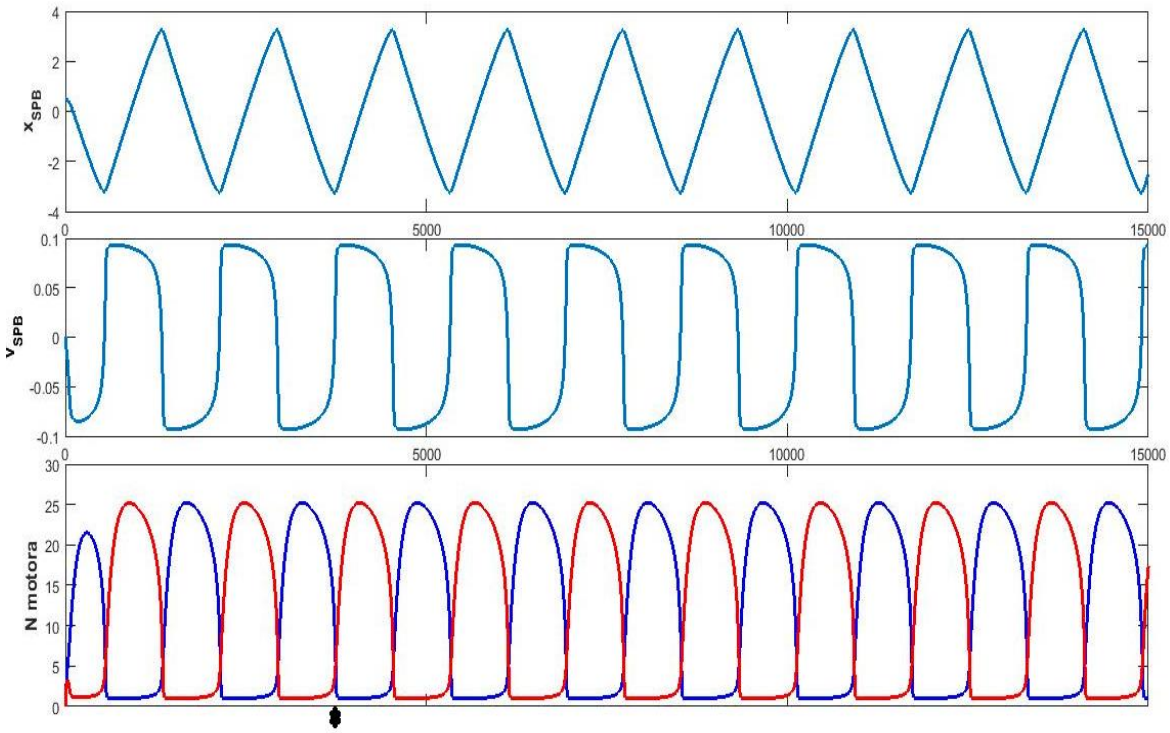
Slika 29. Potkritična Hopfova bifurkacija za μ≥0.

Potkritične Hopfove bifurkacije se pojavljuju u dinamici nervnih ćelija, u aeroelastičnom podrhtavanju i drugim aerodinamičnim vibracijama, kao i pri pojavi nestabilnosti u strujanju fluida. Pod uvjetom da, u promatranom sustavu, dolazi do pojave Hopfovih bifurkacija, kako se može odrediti je li ta bifurkacija natkritična ili potkritična? Linearizacija ne daje odgovor, jer u oba slučaja par vlastitih vrijednosti se pomiče sa lijeve na desnu poluravninu. Tip bifurkacije se može odrediti analitički, ali je proces kompliciran. Numerički, pomoću računala, određivanje tipa bifurkacije je brže i jednostavnije. Ako se mali, granični ciklus

pojavi odmah nakon što fiksna točka postane nestabilna i ako se njegova amplituda vrati na nulu kako se parametar mijenja, bifurkacija je, gotovo sigurno, natkritična. U suprotnom, bifurkacija je, gotovo uvijek, potkritična, kada najbliži atraktor može biti daleko od fiksne točke, a sustav pokazuje histerezu sa promjenom vrijednosti parametra.

9 REZULTATI

Numeričko rješenje dinamičkog sustava opisanog jednadžbama (10) potvrđuje činjenicu da minimalni model može generirati oscilacije. Numeričko rješenje je dobiveno programom Matlab, a korištene su vrijednosti parametara dane u Tablica 1. Nastale oscilacije SPB-a imaju gotovo trokutasti valni oblik, s amplitudom nešto manjom od $L/2$ (Slika 30.). Ovo se reflektira u gotovo kvadratnom valnom obliku brzine SPB-a. Ukupan broj motora dineina, koji povezuju mikrotubule i stanični korteks, ovise o brzini SPB-a: kada se promijeni smjer kretanja SPB-a (obilježeno sa zvjezdicom na Slika 30.) , broj motora dineina priključenih na novi vodeći mikrotubul se povećava. Istovremeno, broj motora dineina na mikrotubulu, koji je sada prateći mikrotubul, se smanjuje.

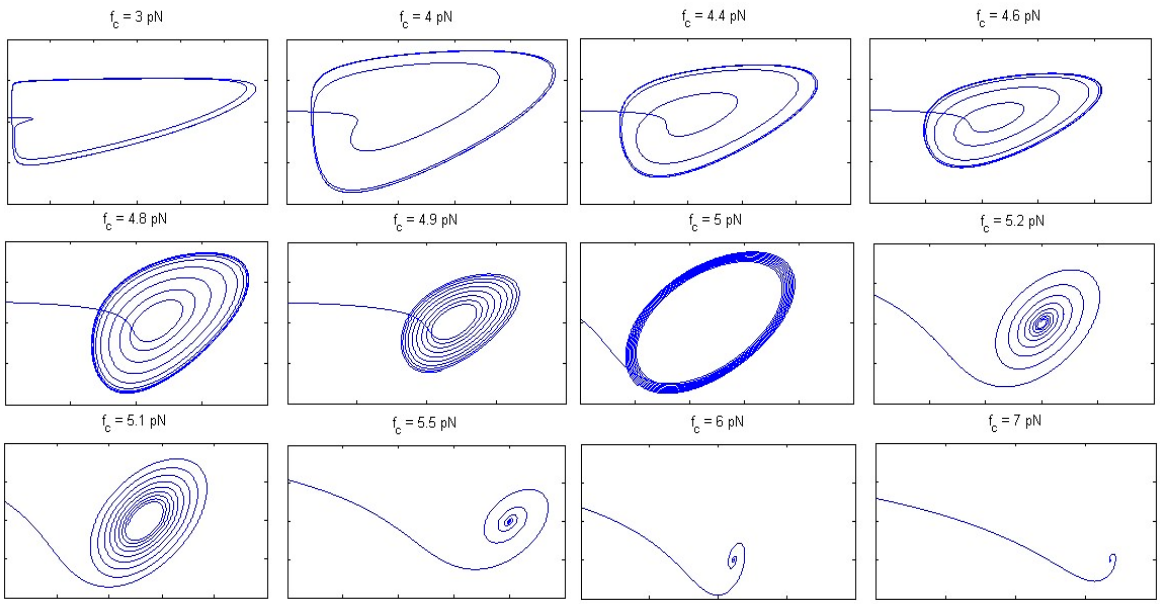


Slika 30. Numeričko rješenje minimalnog modela

Brzo odvajanje motora dineina sa pratećeg mikrotubula je rezultat velike sile opterećenja koja djeluje na motore dineina koji se opiru gibanju SPB-a. U usporedbi sa motorima na pratećem mikrotubulu, na motore dineina na vodećem mikrotubulu djeluje niža sila opterećenja, čime je i stopa odvajanja niža što omogućava njihovo akumuliranje. Ukratko, oscilacije su generirane promjenom stope odvajanja koja ovisi o opterećenju, dok proces priključivanja motora ne ovisi o tome je li mikrotubul vodeći ili prateći.

Slika 31. prikazuje fazne portrete minimalnog modela. Vrijednosti ostalih parametara su iste kao i na ilustraciji minimalnog modela kojeg prikazuje Tablica 1, uz izuzetak parametra $v_0 = 0.1\,\frac{\mu m}{min}$ji se pokazao kao idealna vrijednost za generiranje oscilacija za dane vrijednosti sile f_c. Atraktori na faznim portretima koji odgovaraju vrijednostima parametra od $f_c = 3\,pN$ do $f_c = 5\,pN$ su granični ciklusi. Općenito za minimalni model, zatvorene orbite su vidljiv na faznim portretima za vrijednosti parametra $f_c \leq 5\,pN$.

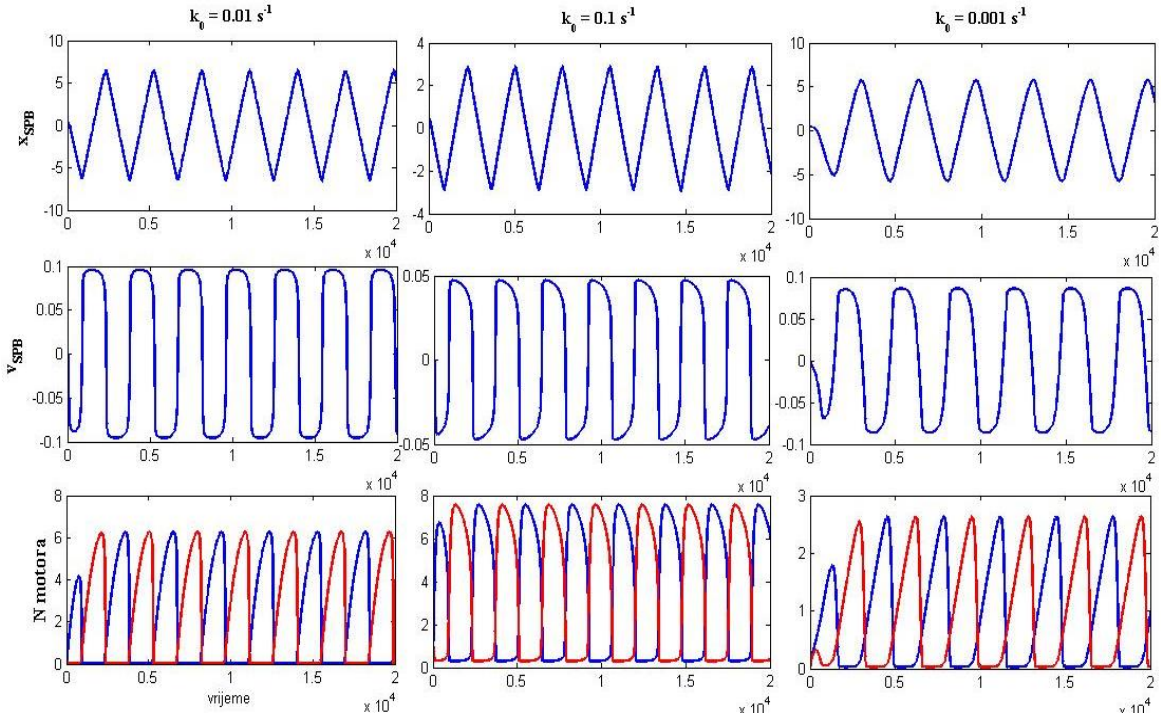
Trajektorije koje su prikazane na faznim portretima za vrijednosti parametra $f_c > 5\,pN$ odgovaraju stabilnim fiksnim točkama, dok je za vrijednosti parametra $f_c > 6pN$ vidljivo da se oscilacije jedva generiraju.



Slika 31.Fazni portreti minimalnog modela za različite vrijednosti parametra fc.

9.1. Utjecaj parametara na minimalni model

Kako bismo odredili područje u parametarskom prostoru u kojoj se oscilacije generiraju, varirali smo tri parametra koja nemaju eksperimentalno izmjerene vrijednosti, $k_0, k_{on}c$ i f_c. Kada se stopa odvajanja u odsutnosti opterećenja, k_0, povećava ili smanji deset puta, u odnosu na vrijednost danu u tablici (Slika 32.), ponašanje modela se bitno ne mijenja.



Slika 32. Ponašanje modela za različite vrijednosti parametara. Prvi redak slika predstavlja položaj SPB-a, drugi redak brzinu SPB-a, a treći redak broj motora na desnom (plavo) i lijevom (crveno) mikrotubulu.

9.2. Analiza stabilnosti

Vrijednosti ravnotežnog stanja sustava (10) može se pronaći izjednačavajući sve vremenske derivacije sa nulom i rješavajući nastale jednadžbe. Da bismo pronašli ravnotežne točke dinamičkog sustava, kinetičke jednadžbe (10) izjednačimo sa nulom:

$$\frac{dx_{SPB}}{dt} = 0 = v_0 \frac{f_0\left[n_r\left(\frac{L}{2} - x_{SPB}\right) - n_l\left(\frac{L}{2} + x_{SPB}\right)\right]}{f_0\left[n_r\left(\frac{L}{2} - x_{SPB}\right) + n_l\left(\frac{L}{2} + x_{SPB}\right)\right] + \xi v_0}. \tag{26}$$

Primjenjujući da je $f_0, v_0, \xi \neq 0$, dobivamo prvu ravnotežnu točku sustava

$$x_0 = \frac{L(n_r - n_l)}{2(n_r + n_l)} \tag{27}$$

Ponavljajući isti postupak za preostale dvije jednadžbe sustava:

$$\frac{dn_l}{dt} = 0 = k_{on}c - k_0 \exp\left[\frac{f_0}{f_c}\left(1 + \frac{1}{v_0}\frac{dx_{SPB}}{dt}\right)\right] n_l \tag{28}$$

$$k_{on}c = k_0 \exp\left[\frac{f_0}{f_c}\left(1 + \frac{1}{v_0}\frac{dx_{SPB}}{dt}\right)\right] n_l. \tag{29}$$

Uvrštavanjem $x_{SPB} = x_0 = \frac{L(n_R - n_L)}{2(n_R + n_L)}$ u jednadžbu (21) dobivamo jednostavan izraz

$$k_{on}c = k_0 \exp\left(\frac{f_0}{f_c}\right) n_l, \tag{30}$$

iz čega slijedi druga ravnotežna točka sustava:

$$n_l^0 = \frac{k_{on}c}{k_0}\, e^{\left(-f_0/f_c\right)} \tag{31}$$

Analogno tome, rješavajući kinetičku jednadžbu za desni mikrotubul dobivamo treću ravnotežnu točku sustava

$$n_r^0 = \frac{k_{on}c}{k_0}\, e^{\left(-f_0/f_c\right)}. \tag{32}$$

U ravnotežnom stanju, gustoća motora na lijevom mikrotubulu je jednaka gustoći motora na desnom mikrotubulu, odnosno:

$$n_l^0 = n_r^0 = n_0 \tag{33}$$

Kako u ravnotežnom stanju ne postoji asimetrija u gustoći motora na mikrotubulima, sustav neće generirati oscilacije, odnosno nema gibanja SPB-a,

$$x_{SPB}|_{n_0} = x_0 = 0. \tag{34}$$

Jednadžbe (31), (32) i (34) predstavljaju ravnotežne točke dinamičkog sustava (10). Drugi korak analize stabilnosti je izračunati Jakobijevu matricu sustava u ravnotežnom stanju. U ovom trenutku moramo razlikovati Jakobijevu matricu originalnog sustava i matricu lineariziranog sustava oko referentne ravnotežne točke. Dok Jakobijeva matrica originalnog nelinearnog sustava sadržava i varijable i konstantne, matrica lineariziranog sustava sadržava samo konstante. Za dinamički sustav (10), Jakobijeva matrica izgleda:

$$J(x_0, n_0) = \begin{bmatrix} \left(\frac{\partial}{\partial x_{SPB}} \frac{dx_{SPB}}{dt}\right)_{x_0} & \left(\frac{\partial}{\partial n_r^0} \frac{dx_{SPB}}{dt}\right)_{n_r^0} & \left(\frac{\partial}{\partial n_l^0} \frac{dx_{SPB}}{dt}\right)_{n_l^0} \\ \left(\frac{\partial}{\partial x_{SPB}} \frac{dn_r}{dt}\right)_{x_0} & \left(\frac{\partial}{\partial n_r^0} \frac{dn_r}{dt}\right)_{n_r^0} & \left(\frac{\partial}{\partial n_l^0} \frac{dn_r}{dt}\right)_{n_l^0} \\ \left(\frac{\partial}{\partial x_{SPB}} \frac{dn_l}{dt}\right)_{x_0} & \left(\frac{\partial}{\partial n_r^0} \frac{dn_l}{dt}\right)_{n_r^0} & \left(\frac{\partial}{\partial n_l^0} \frac{dn_l}{dt}\right)_{n_l^0} \end{bmatrix} \tag{35}$$

Radi lakšeg snalaženja prilikom računanja, svaki element Jakobijeve matrice smo označili sa $a_{ij}(i, j = 1,2,3)$ i računali zasebno.

$$\begin{aligned}
a_{11} &= \left(\frac{\partial}{\partial x_{SPB}} \frac{dx_{SPB}}{dt}\right)_{x_0} = \frac{-2f_0 v_0 k_{on} c}{\xi v_0 k_0 e^{f_0/f_c} + L f_0 k_{on} c} \\
a_{12} &= \left(\frac{\partial}{\partial n_r^0} \frac{dx_{SPB}}{dt}\right)_{n_r^0} = \frac{L f_0 k_o v_0}{2\left(L f_0 k_{on} c e^{-f_0/f_c} + \xi v_0 k_0\right)} \\
a_{13} &= \left(\frac{\partial}{\partial n_l^0} \frac{dx_{SPB}}{dt}\right)_{n_l^0} = \frac{-L f_0 k_o v_0}{2\left(L f_0 k_{on} c e^{-f_0/f_c} + \xi v_0 k_0\right)} \\
a_{21} &= \left(\frac{\partial}{\partial x_{SPB}} \frac{dn_r}{dt}\right)_{x_0} = \frac{-2f_0^2 (k_{on} c)^2}{f_c\left(L f_0 k_{on} c + \xi v_0 k_0 e^{f_0/f_c}\right)} \\
a_{22} &= \left(\frac{\partial}{\partial n_r^0} \frac{dn_r}{dt}\right)_{n_r^0} = -k_0 e^{f_0/f_c} + \frac{L f_0^2 k_o k_{on} c}{2f_c\left(L f_0 k_{on} c e^{-f_0/f_c} + \xi v_0 k_0\right)} \\
a_{23} &= \left(\frac{\partial}{\partial n_l^0} \frac{dn_r}{dt}\right)_{n_l^0} = \frac{-L f_0^2 k_o k_{on} c}{2f_c\left(L f_0 k_{on} c e^{-f_0/f_c} + \xi v_0 k_0\right)} \\
a_{31} &= \left(\frac{\partial}{\partial x_{SPB}} \frac{dn_l}{dt}\right)_{x_0} = \frac{2f_0^2 (k_{on} c)^2}{f_c\left(L f_0 k_{on} c + \xi v_0 k_0 e^{f_0/f_c}\right)} \\
a_{32} &= \left(\frac{\partial}{\partial n_r^0} \frac{dn_l}{dt}\right)_{n_r^0} = \frac{-L f_0^2 k_o k_{on} c}{2f_c\left(L f_0 k_{on} c e^{-f_0/f_c} + \xi v_0 k_0\right)} \\
a_{33} &= \left(\frac{\partial}{\partial n_l^0} \frac{dn_l}{dt}\right)_{n_l^0} = -k_0 e^{f_0/f_c} + \frac{L f_0^2 k_o k_{on} c}{2f_c\left(L f_0 k_{on} c e^{-f_0/f_c} + \xi v_0 k_0\right)}
\end{aligned} \tag{36}$$

U elementima Jakobijeve matrice uočena je simetrija:

$$\begin{aligned}
a_{12} &= -a_{13} \\
a_{21} &= -a_{31} \\
a_{22} &= a_{33} \\
a_{23} &= a_{32}
\end{aligned} \tag{37}$$

Sljedeći korak je pronaći vlastite vrijednosti Jakobijeve matrice. Vlastite vrijednosti $\lambda_1, \cdots, \lambda_n$ su, u principu, n rješenja (korijeni) karakteristične jednadžbe

$$det(J - \lambda I) = 0 \tag{38}$$

gdje je I jedinična matrica, $I = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$.

Odnosno:

$$det \begin{bmatrix} a_{11} - \lambda & a_{12} & a_{13} \\ a_{21} & a_{22} - \lambda & a_{23} \\ a_{31} & a_{32} & a_{33} - \lambda \end{bmatrix}. \tag{39}$$

Konačan oblik karakteristične jednadžbe je:

$$\lambda^2 + \lambda(a_{23} - a_{22} - a_{11}) - 2a_{12}a_{21} + a_{11}(a_{22} - a_{23}) \tag{40}$$

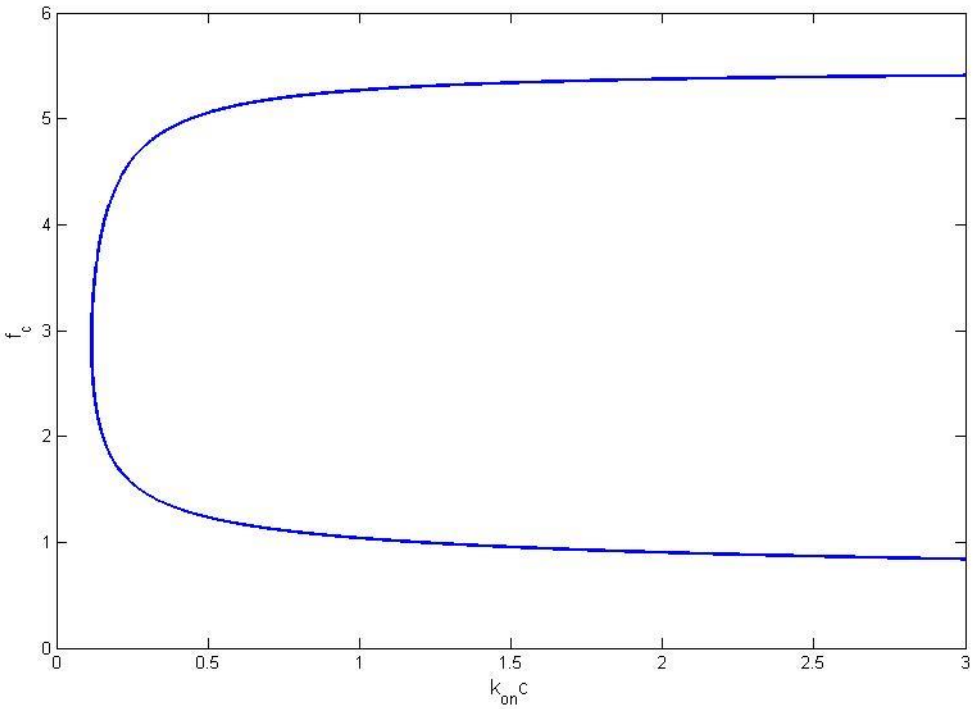
gdje smo primijenili simetrije (37) u elementima Jakobijeve matrice.

Izračunavanjem karakteristične jednadžbe (40) dobivene su vlastite vrijednosti Jakobljeve matrice dinamičkog sustava (10):

$$\begin{aligned} \lambda_{1,2} &= \frac{1}{2f_c\,(Lf_0\,k_{on}\,c + \xi v_0\,k_0\,e^{\frac{f_0}{f_c}}} \left[Le^{f_0/f_c} f_0 k_0 k_{on} c(f_0 - f_c) - f_c k_0 \left(2f_0 k_{on} c + \xi v_0 k_0 e^{2f_0/f_c}\right)\right. \\ &\pm i \sqrt{\left(8f_0 k_0 k_{on} c v_0 f_c^2 \left(Lf_0 k_{on} c + \xi v_0 k_0 e^{f_0/f_c}\right) - \left(Le^{f_0/f_c} f_0 k_0 k_{on} c(f_0 - f_c) - f_c k_0 \left(2f_0 k_{on} c + \xi v_0 k_0 e^{2f_0/f_c}\right)\right)\right]} \end{aligned} \tag{41}$$

Vlastite vrijednosti su kompleksni brojevi s negativnim realnim dijelom, odnosno ravnotežno stanje je stabilno i sustav oscilira. Imaginarni dio je zaslužan za oscilacije, dok promjena režima iz stabilnog u nestabilno stanje vezano je za realni dio vlastitih vrijednosti. Za $Re(\lambda) = 0$ dolazi do promjene režima, odnosno dobivamo izraz za ovisnost parametra f_c:

$$k_{on}c = \frac{f_c k_0^2 \xi v_0 e^{2f_0/f_c}}{f_0\left(Le^{f_0/f_c} f_0 k_0 - Le^{f_0/f_c} f_c k_0 - 2f_c v_0\right)} \tag{42}$$

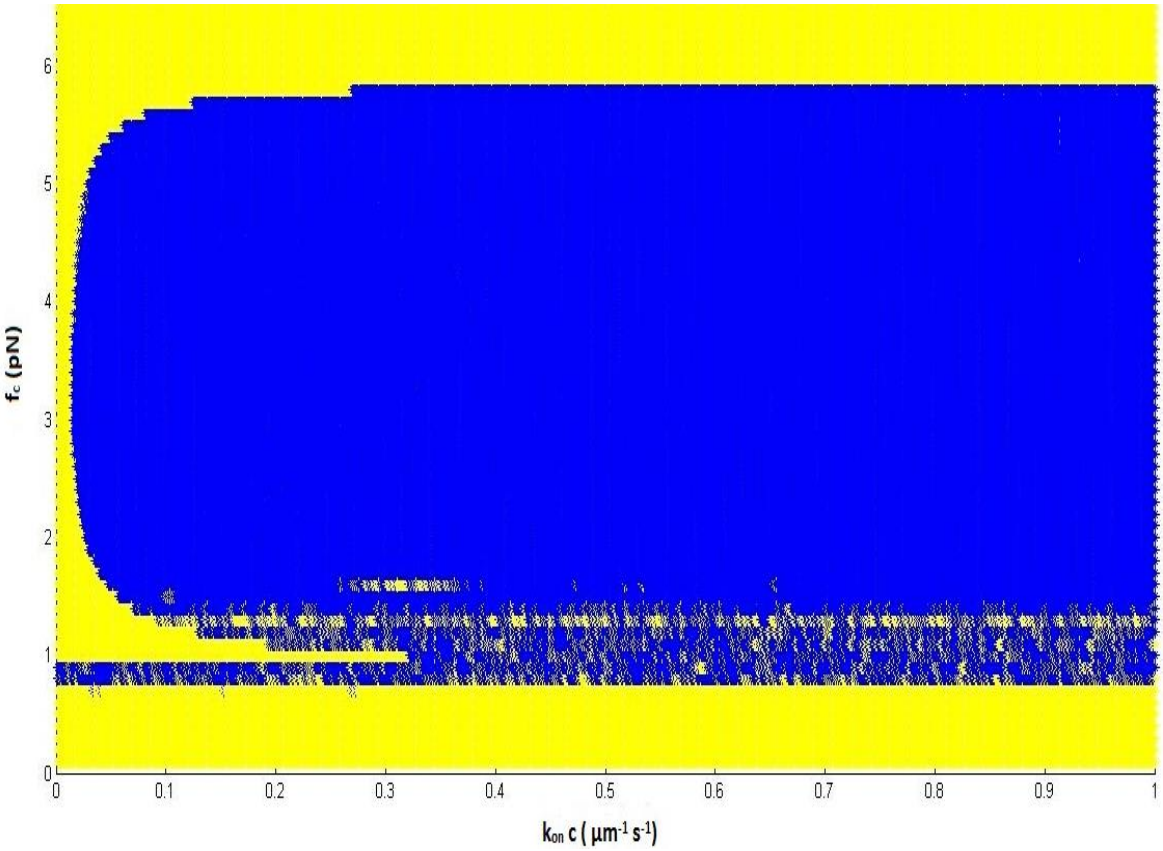


Slika 33.Ovisnost parametra f_c o $k_{on}c$

Na grafu koji prikazuje Slika 33. su vidljiva dva režima rada sustava, definirana vrijednostima parametra f_c – karakteristična sila. Za $f_c \leq 1$ i $f_c \geq 5$ sustav ne oscilira, dok za $f_c \in < 1{,}5 >$ sustav oscilira.

9.3. Numeričko rješenje

Nakon provedene analize stabilnosti, sljedeći korak je ponoviti dobiveni rezultat numerički. U tu svrhu je ponovo korišten program Matlab. Zadatak je bio nadograditi početni program za minimalni model tako da program, na osnovu rezultata dobivenih za x_{SPB}, za sve moguće kombinacije vrijednosti parametara f_c i $k_{on}c$ može odrediti generiraju li se oscilacije ili ne. Jedan od načina na koji se može pristupiti rješavanju ovog problema je uspoređivanje perioda. Program za minimalni model kao rezultat daje graf x_{SPB} iz kojeg se može očitati vrijeme perioda te usporedbom nekoliko zadnjih titraja odrediti da li su to stabilne oscilacije. Drugi način je pronaći amplitude titranja te njihovom usporedbom odrediti opadaju li oscilacije ili su ustaljene ili promatrati međusobne udaljenosti amplituda.

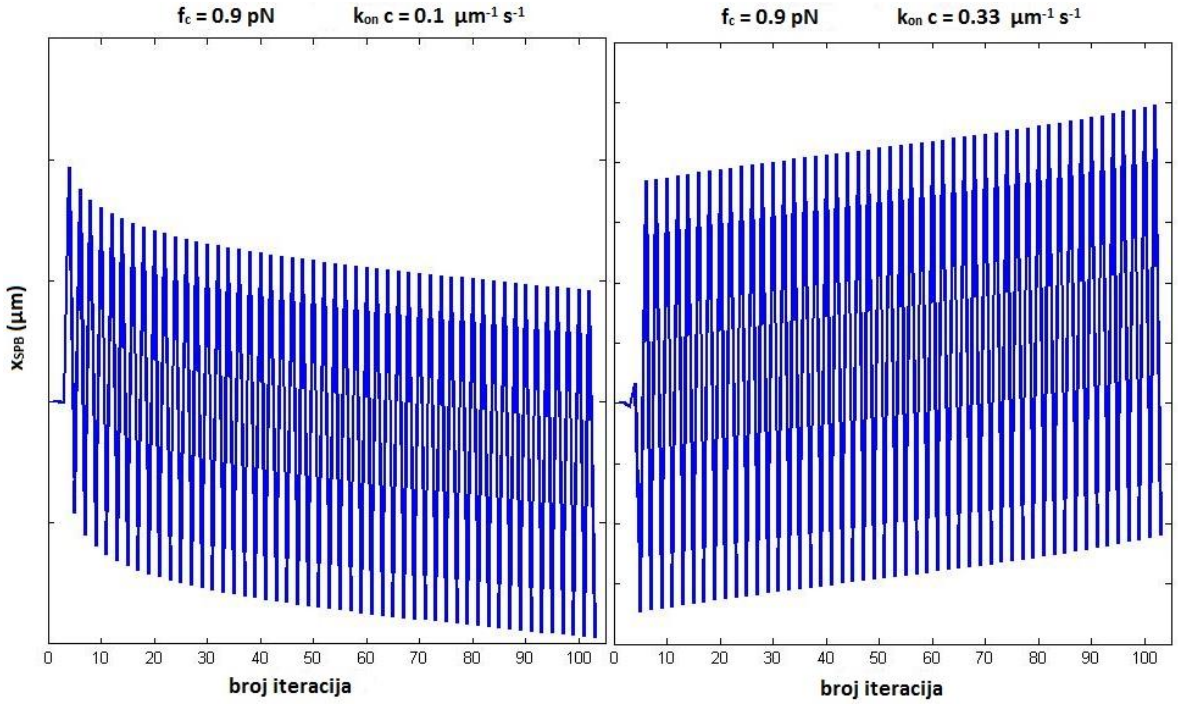


Slika 34. Numeričko rješenje minimalnog modela.

Za numeričko rješavanje odlučila sam se promatrati amplitude titranja. Prvi korak je bio odrediti maksimalne amplitude. U programu Matlab ugrađena je funkcija *findpeaks*[*] koja pronalazi lokalne maksimume ili vrhove. No, krivulje minimalnog modela, dobivene iteracijom, nisu glatke, odnosno tijekom jednog perioda događaju se mali skokovi koje funkcija *findpeaks* automatski detektira kao maksimume, iako to nisu maksimumi. Rješenje

[*] findpeaks (engl.) = funkcija koja pronalazi maksimume

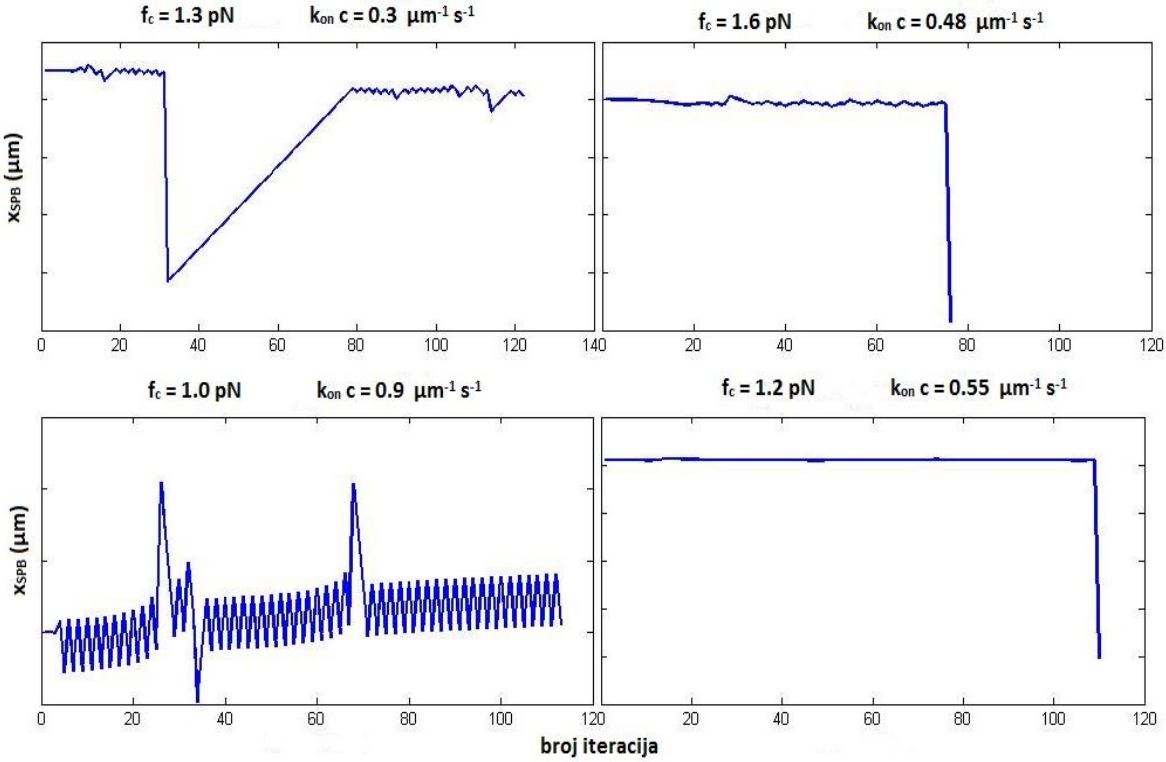
je bilo napisati funkciju koja će moći pronaći i detektirati maksimume, njihove iznose i položaje. *Peakdet* pronalazi maksimume - *maxtab*, i minimume – *mintab*. Maxtab i mintab se sastoje od dvije kolumne: u prvoj kolumni su indeksi odnosno položaji vrhova, a u drugoj iznosi vrhova. Princip na kojem radi funkcija peakdet je da pronalazi neku točku čija vrijednost je veća od prethodne i sljedeće točke, uz uvjet da nema točke veće vrijednosti u njezinoj okolini za neki zadani iznos *delta*. Na taj način je osigurano da mali vrhovi neće biti detektirani i time neće utjecati na daljnji rad programa. Iako funkcija peakdet pronalazi i maksimume i minimume, bazirala sam se na promatranju samo maksimuma. Za svaku kombinaciju vrijednosti parametara f_c i $k_{on}c$ provodi se iteracija minimalnog modela te na podatke dobivene za x_{SPB} djeluje funkcija peakdet i pronalazi maksimume i minimume. Pošto je broj iteracija i više nego dovoljan za uspostavljanje stabilnih oscilacija, morala sam postaviti uvjet na broj maksimuma koje je program u startu mogao zanemariti i tu kombinaciju parametara označiti kao područje u kojoj se oscilacije ne generiraju. Usporedbom apsolutnih vrijednosti razlika nekoliko zadnjih maksimuma dobivamo informaciju o oscilacijama. Prema dobivenom rezultatu (Slika 34.) možemo zaključiti da se analitičko i numeričko rješenje poklapaju .



Slika 35. Generirane oscilacije pri niskim vrijednostima parametara.

U području malih vrijednosti parametara dolazi do malog odstupanja od analitičkog rješenja. Sustav, u tom području, za dane kombinacije vrijednosti parametara f_c i $k_{on}c$ uspijeva generirati oscilacije jednakih amplituda, no te su oscilacije kratkog vijeka, odnosno

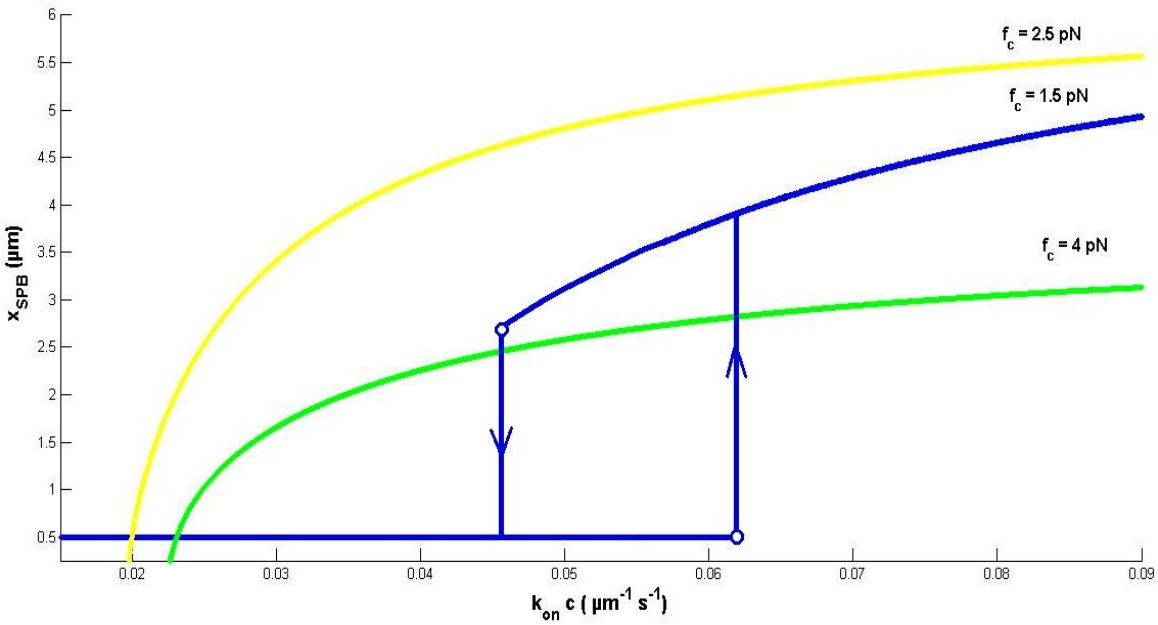
iščezavaju već nakon malog broja iteracija (Slika 35.). Kako je program osmišljen da vrši analizu nekoliko zadnjih maksimuma, odnosno ne postoji uvjet na broj iteracije, područja kombinacije malih vrijednosti parametara su označene kao područje u kojima sustav generira oscilacije stalnih amplituda. Prema analitičkom rješenju (Slika 33.) te točke predstavljaju parametarsko područje u kojima sustav ne generira oscilacije. Pri niskim vrijednostima parametra f_c, uočavaju se točke koje predstavljaju kombinacije vrijednosti parametara za koje sustav ne generira oscilacije. Vidljivo je da oscilacije ili uopće nisu generirane ili utrnu nakon nekoliko desetak iteracija (Slika 36.). Početna titranja su posljedica početne asimetrije u broju molekularnih motora, na desnom i lijevom mikrotubulu, zadane programom kako bi se osiguralo generiranje oscilacija.



Slika 36. Ponašanje dinamičkog sustava u parametarskom prostoru.

Biokemijske oscilacije obično slijede Hopfove bifurkacije, pa tako i numeričko rješenje minimalnog modela predstavlja Hopfovu bifurkaciju. Trebamo odredili koja je vrsta bifurkacije, odnosno radi li se o potkritičnoj ili natkritičnoj bifurkaciji. Kako je spomenuto ranije, kod potkritične Hopfove bifurkacije sustav pokazuje histerezu promjenom vrijednosti parametra. Da bismo saznali pokazuje li minimalni model histerezu, promatrali smo amplitude oscilacija pri promjeni parametra $k_{on}c$ za danu vrijednost parametra f_c.

Amplitude oscilacija, X_{SPB}, prikazane su kao funkcije od $k_{on}c$, za tri različite vrijednosti parametra f_c. Iz grafa (Slika 37.) je vidljivo da povećanjem parametra $k_{on}c$, krivulja za $f_c = 1.5\,pN$ (plavo) pokazuje oštar prijelaz sa oscilacija malih amplituda na oscilacije velikih amplituda, za $k_{on}c = 0.062\ \mu m^{-1}\,s^{-1}$, dok ostale dvije krivulje ($f_c = 2.5\,pN$, žuto, $f_c = 4\,pN$, zeleno) pokazuju glatko povećanje amplitude oscilacija. Histereza se pojavljuje za $k_{on}c \approx 0.046 - 0.062\ \mu m^{-1}\,s^{-1}$, odnosno jednom kada započnu oscilacije velikih amplituda, ne mogu se zaustaviti jednostavnim smanjenjem vrijednosti parametra $k_{on}c$.

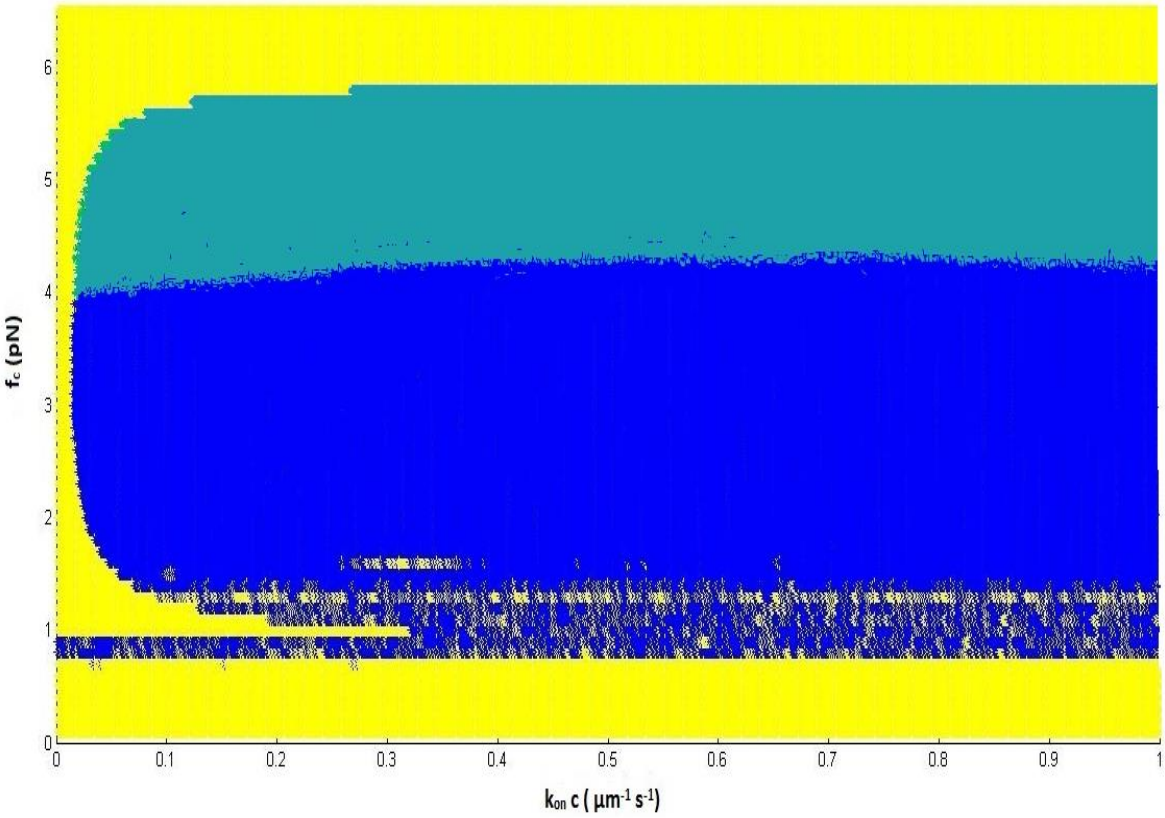


Slika 37. Bifurkacijski dijagram za minimalni model.

Stvarna putanja ka kaosu je vjerojatno mnogo kompliciranija, uključujući višestruke Hopfove bifurkacije, inverzne Hopfove bifurkacije, i dr.

10 ZAKLJUČAK

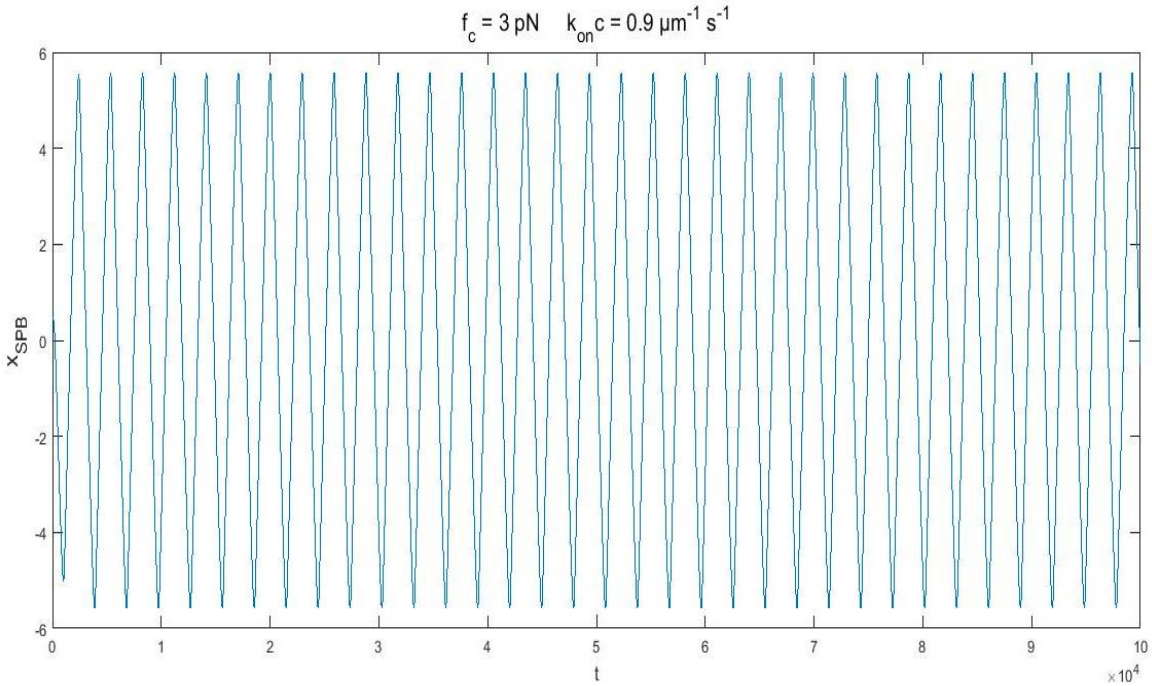
Minimalni model opisan diferencijalnim jednadžbama (10), osim što pokazuje jasno definirano područje u parametarskom prostoru u kojem se oscilacije generiraju (Slika 34), pokazuje i dva režima titranja: titranje malih amplituda i titranje velikih amplituda (Slika 38).



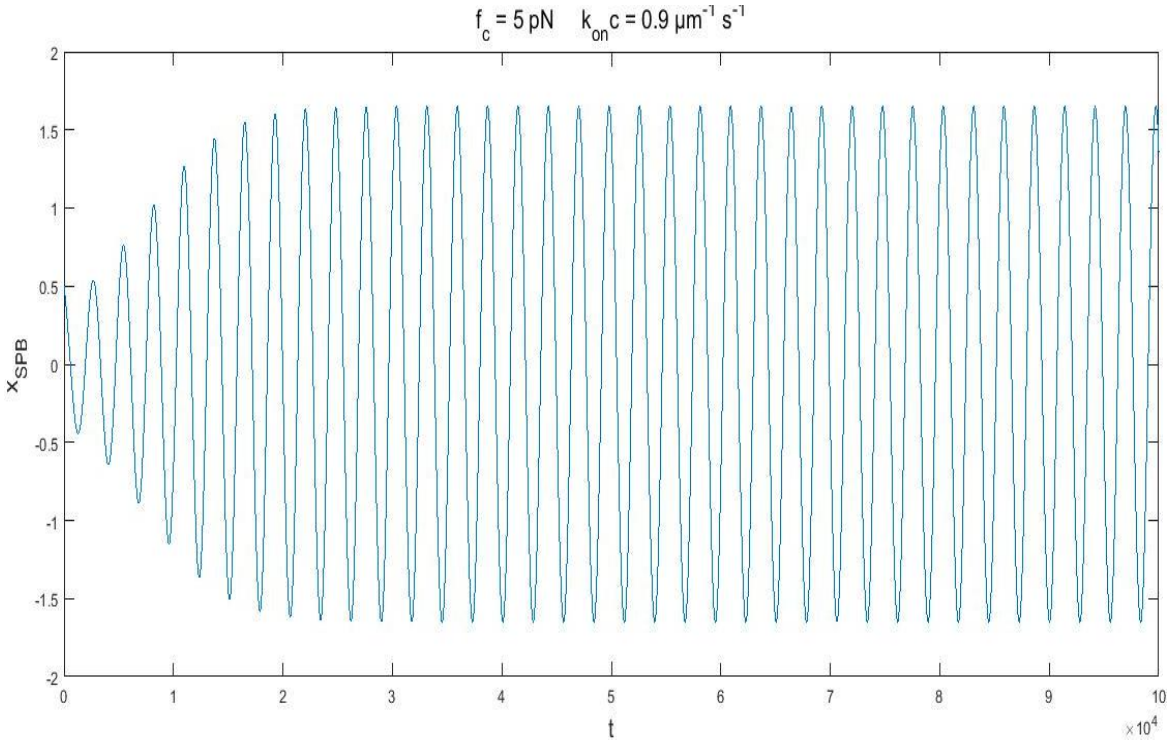
Slika 38. Dva režima titranja minimalnog modela.

Postojanje dvaju režima titranja je definirano parametrom f_c, karakterističnom silom sustava. Za $f_c < 4\,pN$ broj molekularnih motora na pratećem mikrotubulu je znatno manji od broja motora na vodećem. Brzo odvajanje motora sa pratećem mikrotubula je posljedica velikog opterećenja koje vrše upravo mnogobrojni motori na pratećem mikrotubulu pa ovaj režim možemo nazvati režim velikog opterećenja što za posljedicu ima oscilacije velikih amplituda (Slika 39.). Oscilacije velikih amplituda je svojstvo potkritične Hopfove bifurkacije. Još jedna potvrda da ovaj režim odgovara potkritičnoj Hopfovoj bifurkacija je i pojava histereze koja se javlja za $f_c = 1.5\,pN$ (Slika 37.). Za $f_c > 4\,pN$ broj molekularnih motora na pratećem mikrotubulu je usporedan s brojem motora na vodećem mikrotubulu zbog čega ga možemo nazvati režimom niskog opterećenja. Oscilacije koje su javljaju u

ovom režimu su oscilacije malih amplituda, što je svojstvo natkritične Hopfove bifurkacije (Slika 40.).



Slika 39. Oscilacije velikih amplituda minimalnog modela.



Slika 40. Oscilacije malih amplituda minimalnog modela.

Važno je naglasiti da može doći do pojave i *degenerirane* Hopfove bifurkacije. Tipičan primjer predstavlja njihalo u viskoznoj okolini (prigušeno gibanje) $\ddot{x} + \mu\dot{x} +$

$\sin x = 0$. Kako se mijenja prigušenje μ, od pozitivnog ka negativnom, tako se stabilnost fiksne točke, u ishodištu koordinatnog sustava, mijenja iz stabilne u nestabilnu zavojnicu. Međutim, za $\mu = 0$, nema prave Hopfove bifurkacije, jer ne postoje granični ciklusi ni za $\mu > 0$, ni za $\mu < 0$. Umjesto toga, za $\mu = 0$ imamo kontinuirani pojas zatvorenih orbita koje okružuju ishodište. Ove orbite ne predstavljaju granične cikluse jer nisu izolirane - u svakoj okolini bilo koje od ovih zatvorenih orbita nalazi se bar još jedna.

Pojava Hopfovih bifurkacija predstavlja osnovu kvaziperiodičnog puta u kaos, koji je prvi put uočen u dinamici van der Polovog oscilatora, gdje spiralni čvor postaje nestabilan i prelazi u granični ciklus kroz Hopfovu bifurkaciju, koji potom prelazi u torus kroz drugu Hopfovu bifurkaciju (Neimark – Sacker bifurkaciju), nakon čega dolazi do pojave kaosa. Iako je veoma teško odrediti kompletan niz bifurkacija koje vode do kaosa, smatra se da je Hopfova bifurkacija i kvaziperiodični put i kaos najčešće susretan u primjenama. Ovaj rezultat je logičan, s obzirom na to da su vlastite vrijednosti nasumičnog višedimenzionalnog sustava raspoređene preko cijele kompleksne ravnine, sa samo malim brojem na realnoj osi.

11 LITERATURA

[1] Vogel, S.K., Pavin N., Maghelli N., Jülicher F., Tolić-Nørrelykke I.M. : Self-organization of dynein motors generates meiotic nuclear oscillations. // PLoS Biol. 2009 Apr 21;7(4):e1000087. doi: 10.1371/journal.pbio.1000087.

[2] Vogel, S.K., Pavin N., Maghelli, N., Jülicher F., Tolić-Nørrelykke I.M.: Microtubules and motor proteins: Mechanically regulated self-organization in vivo. // Eur. Phys. J. Spec. Top. (2009) 178: 57. doi:10.1140/epjst/e2010-01182-6

[3] Obermann H., Mandelkow E.M., Lange G., Mandelkow E.: Microtubule oscillations. Role of nucleation and microtubule number concentration. // The Journal of Biological Chemistry (March 15, 1990) 265, 4382-4388.

[4] Cooper GM.: The Cell: A Molecular Approach . 2nd Edition. Sunderland (MA): Sinauer Associates; 2000.

[5] O'Connor, C. M. & Adams, J. U.: Essentials of Cell Biology. Cambridge, MA: NPG Education, 2010.

[6] Waterman-Storerlink C.M., Salmon E.D.: Microtubule dynamics: Treadmilling comes around again. // Current Biology. Volume 7, Issue 6, pR369–R372, 1 June 1997.

[7] Yoder T.J., Pearson C.G., Bloom K., Davis T.N.: The Saccharomyces cerevisiae Spindle Pole Body Is a Dynamic Structure. // Mol Biol Cell. 2003 Aug; 14(8): 3494–3505.

[8] Knop M., Schiebel E.: Spc98p and Spc97p of the yeast γ-tubulin complex mediate binding to the spindle pole body via their interaction with Spc110p. // The EMBO Journal (1997) Volume 16, Issue 23 pp 6985-6995.

[9] Strogatz S.H.: Nonlinear Dynamics And Chaos: With Applications To Physics, Biology, Chemistry, And Engineering (Studies in Nonlinearity). 1st Edition. Massachusetts; 1994.

[10] Khalil Hassan K.: Nonlinear systems . 2nd Edition. Prentice Hall, 1996.

[11] Vukić Z., Kuljača Lj., Đonlagić D., Tešnjak S.: Nonlinear control system. New York: Marcel Dekker, Inc., 2003 (monografija).

[12] Das, N., Dutta, T. K.: Hopf-bifurcations on a Nonlinear Chaotic Discrete Model. // International Journal of Advanced Scientific Research and Technology, Issue 2, Vol. 1, February, 2012.

[13] Das, M.C., Baishya T.K., Sarmah H.K.: Hopf-Bifurcation Ina Two Dimensional Nonlinear Differential Equation. // International Journal Of Modern Engineering Research (IJMER), Vol. 4, Issue 1, Jan. 2014.

[14] Govaerts W., Kuznetsov Y.A., Sijnave B.: Numerical methods for the generalized Hopf bifurcation. // Society for Industrial and Applied Mathematics, Siam j. Numer. Anal.Vol. 38

[15] Novak B, Tyson JJ.: Design Principles of Biochemical Oscillators. Nature reviews Molecular cell biology.// 2008; 9(12):981-991. doi:10.1038/nrm2530.

[16] Faye G.: An introduction to bifurcation theory.// NeuroMathComp Laboratory, INRIA, Sophia Antipolis, CNRS, ENS Paris, France, October 6, 2011.

[17] Karaaslanlı C. Ç. : Bifurcation Analysis and Its Applications, Numerical Simulation - From Theory to Industry, // InTech, DOI: 10.5772/50075. (2012).

[18] Itovich G.R., Robbio F.I., Moiola J.L. : Bifurcation theory and the harmonic content of Oscillations. // Revista de la Union matematica Argentina, Volumen 47, Numero 2, 2006.

[19] Kuznetsov Y.A.: Elements of Applied Bifurcation Theory. Second Edition, Volume 112, Mathematics Subject Classification , 2000.

[20] Crawford J.D.: Introduction to bifurcation theory. Reviews of Modern Physics, Vol. 63, No. 4, October 1994.

[21] Banerjee S.: Dynamics for engineers.Wiley, 2005.

[22] Pantaloni D., Carlier M.F., Melki R. : Oscillations in microtubule polymerization: the rate of GTP regeneration on tubulin controls the period. //The EMBO Journal vol.7 no.9 pp.2653 - 2659, 1988.

[23] Mandelkow E.M., Mandelkow E. : Microtubule Oscillations. Cell Motility and the Cytoskeleton 22:235-244 (1992.)

[24] Carlier M. F., Melki R., Pantaloni D., Hills T. L., Chen Y.: Synchronous oscillations in microtubule polymerization. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 84, pp. 5257-5261, August 1987. Cell Biology

[25] Phillips R., Kondev J., Theriot J. : Physical biology of the cell. // 2008. Garland Publishing

[26] Schliwa M., Woehlke G.: Molecular motors // Vol 422, 17 APRIL 2003. Nature

12 POPIS SLIKA

Slika 1. Reprodukcija stanice kvasca 1
Slika 2. Par kvaščevih stanica tijekom reprodukcije. Nuklearne oscilacije počinju nakon formiranja zigote i spajanja roditeljskih jezgri. Slika je snimana tijekom perioda od ~ 5 sati. (Izvor: [2]) 2
Slika 3. Oscilacije vretenastog tjelešca(SPB). SPB je označen zelenim, fluorescentnim proteinom (GFP) i na slici je označen crvenom točkom. Period oscilacije je ~ 5 minuta i duljina stanice je 14 μm. (Izvor: [2]) 2
Slika 4. Struktura mikrotubula 4
Slika 5. Vrste molekularnih motora. a) miozin b) kinezin c) dinein. Domene motora su prikazane žuto bojom, pridruženi proteini smeđom bojom, a namotane domene (coiled-coil) prikazane su paralelnim crnim crtama. 6
Slika 6. Shematski prikaz minimalnog modela. (A-E) Događaji tijekom oscilacija. (F) Proces priključivanja i odvajanja dineina 9
Slika 7. Granični ciklus (izvor [9]) 15
Slika 8. Moguća ravnotežna stanja loptice na valovitoj površini. 17
Slika 9. Klasifikacija prema vlastitim vrijednostima i pripadni fazni portreti za dvodimenzionalni sustav. Atraktor-stabilna fiksna točka (lijevo). Repeler-nestabilna fiksna točka (desno) 21
Slika 10. Klasifikacija prema vlastitim vrijednostima i pripadni fazni portreti za dvodimenzionalni sustav. Spiralni izvor-nestabilna fiksna točka (lijevo). Spiralni ponor-stabilna fiksna točka (desno). 22
Slika 11.Klasifikacija prema vlastitim vrijednostima i pripadni fazni portreti za dvodimenzionalni sustav. Sedlo čvor-nestabilna fiksna točka (lijevo). Centar-marginalno stabilna-neutralna fiksna točka (desno) 22
Slika 12. Sedlo-čvor bifurkacija. 23
Slika 13. Bifurkacijski dijagram za sedlo-čvor bifurkaciju. 24
Slika 14. Transkritična bifurkacija. 25
Slika 15.Bifurkacijski dijagram za transkritičnu bifurkaciju. 26

Slika 16. Natkritična račvasta bifurkacija. 26
Slika 17. Bifurkacijski dijagram za natkritičnu bifurkaciju. 27
Slika 18.Potkritična vrčasta bifurkacija za danu normalnu formu. 28
Slika 19. Bifurkacijski dijagram za normalnu formu potkritične vrčaste bifurkacije (izvor: [9]). 28
Slika 20. Bifurkacijski dijagram za potkritičnu vrčastu bifurkaciju. 29
Slika 21. Sedlo-čvor bifurkacija u dvodimenzionalnom sustavu. 31
Slika 22. Natkritična vrčasta bifurkacija. 32
Slika 23. Potkritična vrčasta bifurkacija. 33
Slika 24. Transkritična bifurkacija. 33
Slika 25. Vlastite vrijednosti u kompleksnoj ravnini. 34
Slika 26. Natkritična Hopfova bifurkacija. 35
Slika 27. Natkritična Hopfova bifurkacija za $\mu>0$. 36
Slika 28. Potkritična Hopfova bifurkacija za $\mu<0$. 38
Slika 29. Potkritična Hopfova bifurkacija za $\mu\geq0$. 38
Slika 30. Numeričko rješenje minimalnog modela 40
Slika 31.Fazni portreti minimalnog modela za različite vrijednosti parametra fc. 41
Slika 32. Ponašanje modela za različite vrijednosti parametara. Prvi redak slika predstavlja položaj SPB-a, drugi redak brzinu SPB-a, a treći redak broj motora na desnom (plavo) i lijevom (crveno) mikrotubulu. 42
Slika 33.Ovisnost parametra f_c o $k_{on}c$ 46
Slika 34. Numeričko rješenje minimalnog modela. 47
Slika 35. Generirane oscilacije pri niskim vrijednostima parametara. 48
Slika 36. Ponašanje dinamičkog sustava u parametarskom prostoru. 49
Slika 37. Bifurkacijski dijagram za minimalni model. 50
Slika 38. Dva režima titranja minimalnog modela. 51
Slika 39. Oscilacije velikih amplituda minimalnog modela. 52
Slika 40. Oscilacije malih amplituda minimalnog modela. 52