

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт математики им. С.Л. Соболева
Сибирского отделения Российской академии наук

На правах рукописи

Кириллова Наталья Евгеньевна

**О фазовых портретах динамических систем
в моделях генных сетей**

Специальность 01.01.02 — Дифференциальные уравнения,
динамические системы и оптимальное управление

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата физико-математических наук

Научный руководитель:
доктор физ.-мат. наук, профессор
Голубятников Владимир Петрович

Новосибирск — 2022

Оглавление

Введение	4
Актуальность темы исследования	4
Цели и задачи исследования	5
Методология и методы исследования	6
Научная новизна	7
Основные результаты диссертации, выносимые на защиту	8
Теоретическая и практическая значимость результатов	9
Апробация работы	9
Публикации	11
Структура и основные результаты работы	12
Глава I. Существование циклов и их локализация в фазовых портретах	15
§ 1.1 Введение	15
§ 1.2 Алгоритм построения инвариантной области в фазовых портретах динамических систем, моделирующих кольцевые генные сети	22
§ 1.3 Случай десятимерной динамической системы	28
§ 1.4 Структурно несимметричная девятимерная модель кольцевой генной сети	36
Глава II. Геометрические свойства фазовых портретов моделей генных сетей	40
§ 2.1 Частично симметричная динамическая система. Неединственность цикла	41
§ 2.2 Асимметричная система Еловица–Лейблера. Существование инвариантной поверхности	46
§ 2.3 Семимерная система, моделирующая кольцевую генную сеть без положительных связей	56

Глава III. Некольцевые генные сети	63
§ 3.1 Математическая модель трёхкомпонентной генной сети	64
3.1.1 Случай генной сети IV класса	64
3.1.2 Случай генной сети II класса	70
3.1.3 Обратная трёхкомпонентная генная сеть	70
3.1.4 Случай генной сети смешанного класса	72
§ 3.2 Четырёхмерная модель неколецевой генной сети	74
3.2.1 Стационарные точки системы (33)	75
3.2.2 Линеаризация системы (33) около её стационарной точки .	77
§ 3.3 Шестимерная модель циркадного осциллятора	82
3.3.1 Единственность стационарной точки системы (39)	87
3.3.2 О неустойчивости стационарной точки системы (39)	89
Заключение	93
Список литературы	95
Приложение	107
Построение фазовых портретов с помощью программы STEP	108
Реализация алгоритма дискретизации на языке C Sharp	113

Введение

Актуальность темы исследования

Данная работа направлена на решение фундаментальной проблемы построения и описания моделей функционирования широкого класса генных сетей, содержащих кольцевые структуры. Такие структуры реализуют в генных сетях обратные связи различных типов — положительные, отрицательные, а также переменные, которые описываются в математических моделях унимодальными функциями. В последнее время исследования таких генных сетей стали особенно актуальными ввиду бурного развития применений математических методов в биоинформатике, что отражено во многих отечественных и зарубежных публикациях [17, 18, 49, 71, 72] и др. В ходе выполнения работы изучались фазовые портреты ряда динамических систем, моделирующих указанные генные сети, вопросы существования и (не)единственности осциллирующих траекторий, их устойчивость, взаимное расположение и другие геометрические особенности этих фазовых портретов.

Работа направлена на решение фундаментальной задачи построения и анализа математических моделей кольцевых, а также некольцевых генных сетей. Изучаемые модели описываются системами дифференциальных уравнений, поведение решений этих систем в значительной степени определяется геометрией их фазовых портретов. Наличие кольцевых структур в генных сетях задает в них обратные связи — положительные, отрицательные и переменные, описываемые в математических моделях с помощью унимодальных функций (Гласса–Макки, Рикера и др., см. [67, 73, 91]). Кроме того, в ориентированных графах, моделирующих кольцевые структуры кольцевых генных сетей, возникают циклы, с помощью которых можно локализовать в фазовых портретах положение периодических траекторий и других возможных аттракторов. Задача поиска и описания таких особенностей фазовых портретов в последнее время становится актуальной и для теории динамических

систем, и для её приложений в моделировании широкого круга природных явлений.

Значительная часть задач современной биоинформатики состоит в описании и исследовании функционирования регуляторных контуров генных сетей, в разработке подходов к управлению происходящими в них процессами и решению обратных задач идентификации параметров математических моделей таких процессов. Подробному обзору постановок таких задач посвящена коллективная монография «Системная Компьютерная Биология», ИЦиГ СО РАН, 2008 г., см. [50]. Исследования, проведенные в рамках диссертации, находятся в русле этих актуальных задач биоинформатики, и, с другой стороны, изучаемые математические модели генных сетей самым тесным образом связаны с современной проблематикой качественной теории дифференциальных уравнений и, в частности, теории динамических систем, с описанием странных аттракторов и хаотического поведения траекторий, выявлением «спрятанных аттракторов» (Hidden attractors), см. [71]. К этому направлению исследований примыкают также и классическая 16-я проблема Гильберта, и проблема Пуанкаре «Центр–Фокус», см. [52, 88]. Часть публикаций по исследованию свойств моделей генных сетей вышла в соавторстве с сотрудниками ИЦиГ СО РАН, многие постановки математических задач возникали из анализа результатов биологических экспериментов [24, 26, 69]. Опыт многолетнего сотрудничества с биологами показывает, что полученные математические результаты позволяют решать актуальные задачи, представляющие интерес как для математиков, так и для биологов, см., например, [26, 69].

Цели и задачи исследования

Целью работы является исследование математических моделей функционирования широкого круга генных сетей. Основные задачи исследования состоят в следующем:

- Описание фазовых портретов многомерных динамических систем, моделирующих функционирование кольцевых и более сложных генных сетей, изучение их интегральных многообразий, вопросов существования и (не)единственности циклов, исследование их взаимного расположения;
- Описание геометрических и комбинаторных структур их фазовых портретов и их изменений при вариациях параметров. Проведение численных экспериментов с такими моделями генных сетей с целью иллюстрации установленных в ходе работы теорем и утверждений;
- Исследование вопросов неустойчивости стационарных точек с целью выявления циклов в фазовых портретах у систем различной размерности, в том числе и для моделей некольцевых генных сетей.

Методология и методы исследования

При построении и исследовании моделей кольцевых генных сетей использовались классические методы качественной теории обыкновенных дифференциальных уравнений, дифференциальной геометрии и топологии, см. [27, 54, 60, 85], а также разработанные ранее комбинации этих методов, описанные, например, в работах [10, 32, 77]. В частности, Акинъшиным А.А., Казанцевым М.В. и Голубятниковым В.П. был разработан метод стратификации фазовых портретов на «потенциальные уровни», которые мы далее для краткости будем называть *валентностью*, и для большинства рассматриваемых моделей генных сетей было установлено, что вдоль траекторий соответствующей динамической системы потенциальный уровень не может возрастать, что позволяет контролировать поведение таких траекторий и выявлять циклы, в том числе и не только устойчивые, см. [4].

Также основные теоремы о существовании циклов, установленные и доказанные в этой работе, опираются на классическую теорему Брауэра о непо-

движной точке. Хотя эта теорема не гарантирует ни единственности, ни устойчивости цикла, она всё же важна для изучения подобных и других задач, и именно на основании этой теоремы, а также благодаря результатам, описанным в [60], нам удалось доказать существование циклов у систем, рассмотренных в данной работе.

Помимо этого, в ходе работы применялись численные методы решения дифференциальных уравнений, моделирующие функционирование генных сетей, и соответствующее программное обеспечение, разработанное под руководством С.И. Фадеева в Институте Математики им. С.Л. Соболева СО РАН, см. [53].

Научная новизна

Основная идея исследования состоит в описании функционирования кольцевых и более сложных генных сетей методами качественной теории дифференциальных уравнений, в частности, с помощью геометрических свойств фазовых портретов динамических систем, моделирующих такие генные сети. Ранее модели кольцевых генных сетей изучались в очень упрощённом варианте, см. [16, 17, 18, 49, 72], а именно предполагалось, что:

- Генная сеть состоит из трёх белков и соответствующих им мРНК;
- Моделирующие генную сеть динамические системы симметричны относительно циклических перестановок пар переменных, что означает идентичность кинетических параметров различных белков и мРНК;
- Отрицательные обратные связи имеют специальный вид — описываются функцией Хилла.

В данной работе весь круг вопросов моделирования генных сетей изучался без перечисленных предположений, то есть количество пар «белок-мРНК»

могло быть больше, чем три, кинетические параметры у различных компонент, вообще говоря, были различными, отрицательные обратные связи описывались произвольной монотонно убывающей функцией.

Также, в отличие от более ранних работ, исследовались динамические системы, моделирующие генные сети, которые не имеют симметричной структуры, а являются частично симметричными или вовсе несимметричными. Рассмотрение таких моделей генных систем позволило изучить вопросы неединственности циклов, в частности, в параграфе 2.1 приведена частично симметричная модель генной сети, у которой существует минимум два цикла.

Такие более реалистические модели генных сетей, описание топологических и геометрических характеристик их фазовых портретов и их интегральных подмногообразий, классификация этих портретов по конечным наборам их траекторий и по индексам зацеплений этих траекторий позволили дать более точное описание моделируемых природных процессов.

Основные результаты диссертации, выносимые на защиту

1. Получены условия существования циклов для структурно симметричных и несимметричных динамических систем малой размерности. Эти условия распространены на более широкие классы динамических систем, моделирующих кольцевые генные сети.

2. Построены инвариантные области, гомеоморфные торами, в фазовых портретах динамических систем кинетического типа.

3. Разработан алгоритм построения таких инвариантных торических областей.

4. Для частично симметричной 18D модели доказана неединственность существования циклов в фазовом портрете этой системы.

5. Получены условия существования инвариантной двумерной поверх-

ности для несимметричной динамической системы типа Еловица–Лейблера.

6. Показана устойчивость стационарных точек трёхмерных динамических систем, описывающих функционирование некольцевых генных сетей, установлены условия единственности и неустойчивости стационарной точки у четырёхмерной и шестимерной моделей некольцевой генной сети, регулирующей функционирование циркадного осциллятора, а также условия существования циклов в их фазовых портретах.

Теоретическая и практическая значимость результатов

Работа носит теоретический характер. В процессе изучения систем уравнений для различных моделей генных сетей удалось описать структуру фазовых портретов этих систем, изучить вопросы устойчивости их стационарных точек и (не)единственности решений, построить инвариантные многообразия. Был реализован алгоритм дискретизации фазовых портретов на языке C Sharp. Полученные в работе результаты могут быть использованы в биоинформатике и других смежных дисциплинах при исследовании математических моделей генных сетей.

Апробация работы

Результаты работы докладывались и обсуждались на семинарах Института Математики им. С.Л. Соболева СО РАН в 2018 и 2021 гг., в том числе на семинаре «Избранные вопросы математического анализа» (руководитель д.ф.-м.н., профессор Г.В. Демиденко; 2022 г.), ежегодно на семинарах «Уравнения математической биологии» в Новосибирском Государственном Университете (руководители д.ф.-м.н., проф. В.П. Голубятников и к.ф.-м.н., доцент Э.А. Бибердорф; 2017–2022 гг.), на семинарах «Качественная теория дифференциальных уравнений» в НГУ (руководители к.ф.-м.н., доцент Г.А. Чумаков и к.ф.-м.н., доцент Н.А. Чумакова; 2017, 2018 гг.), на семинарах «Математи-

ческое моделирование медико-биологических систем» в НГУ (руководитель д.ф.-м.н., доцент О.Ф. Воропаева; 2017, 2018 гг.), на объединённом семинаре в ФИЦ ИВТ «Информационно–вычислительные технологии» (руководители академик Ю.И. Шокин, д.ф.-м.н., профессор В.М. Ковеня, д.т.н., доцент В.Б. Барахнин; 2021 г.), на семинаре «Гемодинамика» в ИГиЛ СО РАН (руководитель д.ф.-м.н. А.П. Чупахин; 2021 г.), а также на 22 конференциях:

- Международная конференция «Ломоносовские чтения на Алтае», Барнаул, АлтГУ, 2017 и 2018 гг.;
- The Conference «Dynamics in Siberia», Новосибирск, 2018 и 2021 гг.;
- The 3rd International Symposium «ММ-НПС-ВВВ-2018», Новосибирск, 2018 г.;
- BGRS SB The 11th International Conference, Новосибирск, 2018 г.;
- X и XIII Международная молодежная научная школа–конференция «Теория и численные методы решения обратных и некорректных задач», Новосибирск, 2018 и 2021 гг.;
- Международная конференция «Математическое и компьютерное моделирование», Омск, ОмГУ, 2018, 2019, 2020, 2021 гг.;
- Международная школа–конференция «Соболевские чтения», Новосибирск, 2018 г.;
- Международная конференция «Марчуковские научные чтения», Новосибирск, 2019 и 2020 гг.;
- Международная конференция в честь 90-летия академика С.К. Годунова «Математика в приложениях», Новосибирск, 2019 г.;
- XX Всероссийская конференция молодых учёных по математическому моделированию и информационным технологиям, Новосибирск, 2019 г.;

- Международная конференция «Мальцевские чтения», Новосибирск, 2020 г.;
- Международная научная конференция «Ломоносов», Москва, МГУ, 2021 г.;
- Конференция в честь Международного дня женщин в математике, Новосибирск, ИМ СО РАН, 2021 г.;
- The International Scientific Conference «Modern Methods, Problems and Applications of Operator Theory and Harmonic Analysis X», Ростов-на-Дону, 2021 г.;
- Международная конференция «Дифференциальные уравнения и смежные вопросы», посвящённая И.Г. Петровскому, Москва, МГУ, 2021 г.

Публикации

Основные результаты по теме диссертации опубликованы в 13 работах, в том числе 6 статей, из которых 5 — статьи в изданиях, включённых в перечень журналов, рекомендуемых ВАК, а также входящих в базы Web of Science и Scopus.

Во всех работах, выполненных в соавторстве с научным руководителем [23, 24, 26, 69], последнему принадлежат постановка задач и общее руководство.

В работе [26] биологическая интерпретация принадлежит Подколотной О.А. и Подколотному Н.Л., случай семимерной динамической системы был рассмотрен Аюповой Н.Б. и Юношевой Е.В. Результат, полученный при исследовании шестимерной динамической системы в этой работе, принадлежит автору диссертации.

В публикации [47] описание алгоритма и пример его использования для десятимерной системы с гладкими функциями в её правых частях принад-

лежит автору диссертации, а описание математической постановки задачи со ступенчатыми функциями и пример использования алгоритма для шестимерной динамической системы — соавтору.

В статье [69] биологическая интерпретация принадлежит Бухариной Т.А. и Фурман Д.П., вычислительные эксперименты с рассматриваемой динамической системой проводились Казанцевым М.В. Математический результат первой части этой работы получен автором диссертации.

Из всех работ, выполненных в соавторстве, в диссертацию вошли только результаты, принадлежащие лично автору.

Структура и основные результаты работы

Диссертация состоит из введения и четырёх глав, заключения и списка литературы. Четвёртая глава диссертации приведена после списка литературы в качестве Приложения. Общий объём диссертации составляет 117 страниц, включая 20 рисунков. Библиографический список содержит 95 наименований.

Во **введении** даётся краткий обзор литературы по вопросам, связанным с темой диссертации, показана актуальность темы исследования, излагается структура и краткое содержание основных результатов работы.

В главах **I** и **II** изучаются динамические системы, моделирующие кольцевые генные сети. В § 1.1 приводится схема функционирования таких моделей в общем виде, объясняется значение всех коэффициентов и переменных, используемых в этих двух главах, устанавливаются леммы, актуальные для дальнейших исследований. В § 1.2 описывается алгоритм дискретизации фазовых портретов, приводятся (демонстрируются?) примеры работы этого алгоритма. В §§ 1.3, 1.4 для десятимерной и девятимерной, соответственно, динамических систем, моделирующих кольцевые генные сети, применяется алгоритм, описанный в § 1.2, строится диаграмма переходов, устанавливаются теоремы о существовании по крайней мере одного цикла у каждой из

этих систем.

Во [второй](#) главе рассматриваются динамические системы, моделирующие кольцевые генные сети, у которых цикл может быть неединственным, строятся инвариантные поверхности и многообразия для этих систем. В [§ 2.1](#) изучается восемнадцатимерная динамическая система, у которой фазовый портрет содержит более одного цикла. Для шестимерной и семимерной динамических систем, описанных в [§§ 2.2, 2.3](#), изучается вопрос существования инвариантных поверхностей, рассматриваются асимметричный случай системы Еловица-Лейблера, а также случай, в котором правые части дифференциальных уравнений системы содержат только монотонно убывающие функции.

Глава [III](#) посвящена исследованию динамических систем, моделирующих некольцевые генные сети. В [§ 3.1](#) рассмотрены трёхмерные системы. Параграф разделён на четыре пункта, в которых, согласно [\[51\]](#), приведены примеры динамических систем различных классов генных сетей. Устанавливается, что во всех таких динамических системах стационарная точка устойчива, а их фазовые портреты не содержат циклы. В параграфах [3.2](#) и [3.3](#), соответственно, исследуются четырёхмерная и шестимерная динамические системы такого типа. Для этих систем выведены условия единственности и неустойчивости их стационарных точек, а также показано, что эти динамические системы содержат по крайней мере один цикл в своих фазовых портретах.

[Приложение](#) находится после списка литературы и включает в себя результаты численных экспериментов, проведённых для иллюстрации доказанных в работе утверждений. Содержание [Приложения](#) делится на две части: в первой части описаны численные эксперименты, проведённые с помощью пакета STER, во второй — реализован алгоритм дискретизации фазовых портретов для кольцевых генных сетей, подробности о котором содержатся в параграфе [1.2](#) этой работы.

В [заключении](#) подводятся итоги исследования, перечисляются основные

результаты диссертации и намечаются перспективы дальнейших исследований.

Далее всюду в нумерациях основных результатов будет предполагаться, что первая цифра нумерации — это номер текущей главы, вторая цифра — номер соответствующего параграфа, а третья — номер непосредственно Леммы, Теоремы и т.д. Эти цифры для удобства будут разделены точкой.

Автор выражает глубокую и искреннюю благодарность своему научному руководителю Голубятникову В.П. за постановку интересных задач, ценные замечания и поддержку, а также Аюповой Н.Б. и Бибердорф Э.А. за полезные обсуждения и комментарии.

Глава I. Существование циклов и их локализация в фазовых портретах

§ 1.1. Введение

В этой главе изучаются фазовые портреты динамических систем, которые моделируют кольцевые генные сети, описываемые схемами следующего типа:

$$\dots \rightarrow p_{n,s_n} \text{---} | m_1 \rightarrow p_{1,1} \rightarrow \dots \rightarrow p_{1,s_1} \text{---} | m_2 \rightarrow p_{2,1} \rightarrow \dots \rightarrow p_{2,s_2} \text{---} | m_3 \rightarrow \dots \quad (1)$$

Подобные динамические системы, которые также конструируются по схеме (1) с целью описания суточных ритмов (циклов) в живых организмах, были рассмотрены ранее, см., например, [65, 72, 75, 86]. Интерес к этим циклам связан с тем, что в функционировании организмов периодические процессы (циркадные и другие ритмы) играют важную роль. Поведение траекторий указанных динамических систем существенным образом зависит от геометрических характеристик их фазовых портретов: сепаратрис, границ областей притяжения аттракторов и т.п., см. [85, 92].

Здесь знак $\text{---} |$ обозначает отрицательные обратные связи, моделируемые монотонно убывающими функциями, а знак \rightarrow соответствует положительным обратным связям, которые описываются монотонно возрастающими функциями, см. [3, 9, 68]. Параметры m_j описывают концентрации мРНК, $p_{j,s}$ — концентрации белков, соответствующих промежуточным стадиям в кольцевой генной сети.

Схема (1) является общей схемой построения динамических систем, моделирующих кольцевые генные сети, в которых между мРНК с номером j и мРНК с номером $j + 1$ присутствует s_j промежуточных стадий синтеза белков с концентрациями $p_{j,1}, \dots, p_{j,s_j}$. Одна из таких систем рассматривается в параграфе 1.4. В параграфе 1.3 описывается модель генной сети, для которой $n = 5$, $s_1 = s_2 = s_3 = s_4 = s_5 = 1$, а в первом параграфе главы II устанавли-

вается неединственность цикла для системы более высокой размерности (все s_j в этом случае также равны 1).

В [72] уже рассматривалась симметричная шестимерная динамическая система Еловица–Лейблера — положительные коэффициенты μ_j и ν_j , характеризующие скорости синтеза биохимических веществ, были равны между собой, а коэффициенты k_j равнялись 1. В работе [10] эта система изучалась в структурно симметричной форме — коэффициенты k_j были различными и не равными 1.

В настоящей работе мы расширяем класс таких систем, предполагая, что все коэффициенты в них различны, и будем рассматривать структурно симметричную 10D и частично симметричную 18D системы, а также структурно несимметричную девятимерную систему с несколькими промежуточными стадиями образования белка.

Чтобы формально описать алгоритм дискретизации фазовых портретов рассмотренных ниже систем, приведём общий вид этих систем:

$$\frac{dx_j}{dt} = -k_j x_j + f_j(x_{j-1}), \quad j = \overline{1, n}, \quad (2)$$

где n — размерность исследуемой системы. Функции f_j здесь гладкие, могут быть как монотонно возрастающими, так и монотонно убывающими. В дальнейшем там, где это потребуется, для наглядности, будем обозначать убывающие функции буквой L , а возрастающие — буквой Γ , см. [6]. В статье Еловица–Лейблера [72], а также в других работах, см. [86, 87], в качестве гладких монотонно убывающих функций в правых частях динамических систем использовались функции Хилла. Здесь функции L не имеют конкретного вида, а предполагаются гладкими и монотонно убывающими.

Для системы (2) мы будем рассматривать задачу Коши с неотрицательными начальными данными. Поскольку на каждой координатной плоскости соответствующая координата вектора скорости dx_j/dt положительна, решения этой задачи Коши остаются положительными при всех $t > 0$.

Пусть $A_j := f_j(0)/k_j$. Построим в n -мерном положительном октанте параллелепипед Q следующим образом:

$$Q := \prod_{j=1}^{j=n} [0, A_j].$$

Лемма 1.1.1. Q является положительно инвариантной областью системы (2).

Далее всюду, для простоты изложения, будем говорить, что Q — инвариантная область.

Доказательство. Нетрудно проверить, что при достаточно больших временах все траектории системы (2) попадают в прямоугольный параллелепипед Q . В самом деле, векторное поле через любую из граней параллелепипеда направлено внутрь него, и при больших либо меньших значениях аргументов знаки соответствующих координат векторного поля сохраняются: $\dot{x}_j|_{x_j \geq A_j} \leq 0$, $\dot{x}_j|_{x_j \leq 0} \geq 0$. Тем самым Q — инвариантная область, то есть все траектории, начинающиеся в Q при $t = 0$, остаются в ней при всех $t > 0$. В частности, траектории, выходящие из точек, лежащих вне области Q , со временем $t \rightarrow +\infty$ попадут внутрь инвариантного параллелепипеда и останутся там при всех $t > 0$, см. [3, 20]. \square

Следующая Лемма о единственности стационарной точки справедлива в случае, когда количество определённых на всей вещественной оси монотонно убывающих функций f_j в системе (2) нечётно. В противном случае, у этой системы стационарная точка может оказаться неединственной, см. [3]. На рисунке 1 ниже схематично приведён пример такой ситуации.

Лемма 1.1.2. Если количество монотонно убывающих функций в правых частях системы (2) нечётно, то система (2) имеет единственную стационарную точку.

Доказательство. В стационарной точке все скорости равны нулю, поэто-

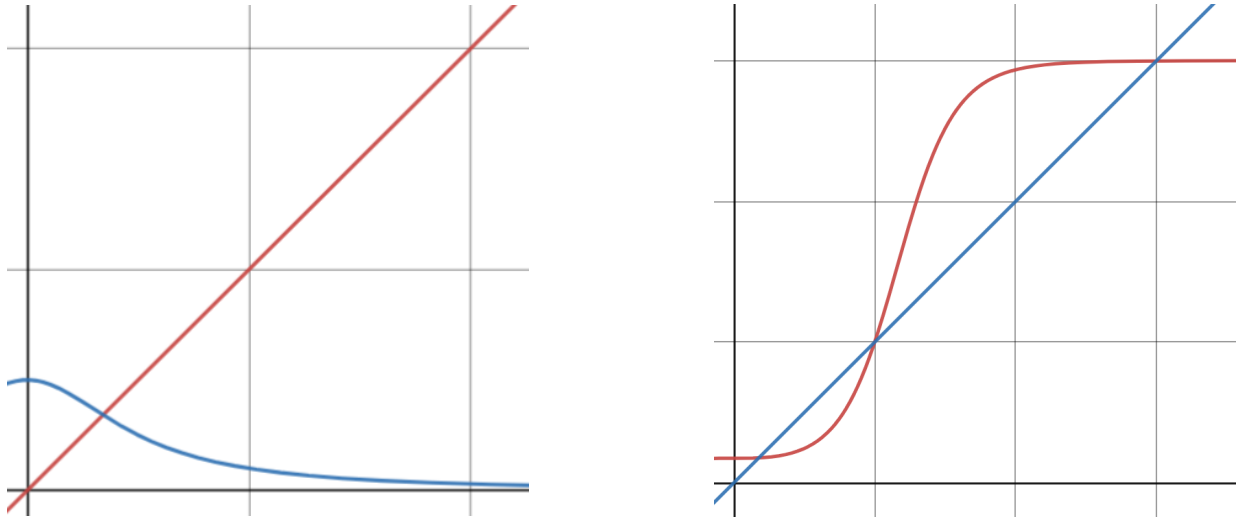


Рис. 1: Графики функций левой и правой частей уравнения (3) в случае, когда количество монотонно убывающих функций f_j нечётно (слева) и когда оно чётно (справа)

му для доказательства Леммы приравняем к нулю правые части уравнений системы (2) и выразим все координаты x_j друг через друга. Например, $\dot{x}_n = -k_n x_n + f_n(x_{n-1}) = 0$. Отсюда $x_n = \frac{f_n(x_{n-1})}{k_n}$. Подставим x_n в первое уравнение $\dot{x}_1 = -k_1 x_1 + f_1(x_n)$ и выразим из него x_1 , получим: $k_1 x_1 = f_1\left(\frac{f_n(x_{n-1})}{k_n}\right)$. То же самое проделаем со всеми переменными и заметим, что координаты любой стационарной точки системы (2) находятся из уравнения

$$k_1 x_1 = f_1(F_n(F_{n-1}(\dots(F_2(x_1))))), \quad (3)$$

в котором $F_j(x_{j-1}) := \frac{f_j(x_{j-1})}{k_j}$, при этом в уравнении (3) правая часть — композиция нечётного $(2m + 1)$ числа монотонно убывающих гладких функций и $(n - 2m - 1)$ монотонно возрастающих гладких функций — монотонно убывает с ростом x_1 , а левая часть возрастает. Значит уравнение (3) имеет единственное решение, и потому система (2) имеет ровно одну стационарную точку $S_0 \in Q$. Лемма 1.1.2 доказана. \square

Далее, при рассмотрении уравнения $x = \mathcal{L}(x)$ на каком-либо отрезке $[0, a]$, где функция $\mathcal{L}(x)$ — гладкая, положительная и монотонно убывающая, мы будем всюду предполагать, что выполнено неравенство $\mathcal{L}(a) < a$. Из этого неравенства следует, что уравнение $x = \mathcal{L}(x)$ имеет единственное решение на

отрезке $[0, a]$, см. [14].

Пусть система (2) имеет нечётное количество монотонно убывающих гладких функций в своих правых частях. Для описания поведения траекторий этой системы разобьём инвариантный параллелепипед Q плоскостями $x_j = x_j^0$, проходящими через стационарную точку $S_0 = (x_1^0, x_2^0, \dots, x_{n-1}^0, x_n^0)$, на 2^n более мелких параллелепипедов, которые мы будем называть блоками и нумеровать бинарными мультииндексами:

$$\mathcal{E} = \{\varepsilon_1 \varepsilon_2 \dots \varepsilon_{n-1} \varepsilon_n\}. \quad (4)$$

Здесь $\varepsilon_j = 0$, если в текущем блоке $x_j \leq x_j^0$, и $\varepsilon_j = 1$, если для внутренних точек этого блока выполнено противоположное неравенство $x_j > x_j^0$.

Определение 1.1.1. *Количество соседних блоков, в которые переходит траектория, будем называть валентностью исходного блока.*

Например, мы говорим, что блок имеет валентность один, если из него возможен переход траектории только в один соседний блок. В работах [4, 32] вместо слова «валентность» использовался более громоздкий термин «потенциальный уровень».

Для всех динамических систем, рассмотренных в главах I и II, через W_1 будем обозначать объединение всех блоков валентности 1. Для каждой такой системы область W_1 является инвариантным множеством.

Замечание. *С ростом размерности системы количество блоков, составляющих область W_1 , стремится к нулю по сравнению с количеством всех блоков в системе.*

Действительно, количество одновалентных блоков при любой размерности системы n равно $2n$, подробно см. [32, 47], а количество всех блоков разбиения (4), как уже было сказано ранее, равно 2^n . Таким образом, отношение $\frac{2n}{2^n}$ стремится к нулю с ростом n .

Лемма 1.1.3. *Для любой пары $\mathcal{E}_1, \mathcal{E}_2$ смежных блоков траектории всех точек их общей грани $F = \mathcal{E}_1 \cap \mathcal{E}_2$ проходят либо из \mathcal{E}_1 в \mathcal{E}_2 ($\mathcal{E}_1 \Rightarrow \mathcal{E}_2$), либо*

из \mathcal{E}_2 в \mathcal{E}_1 ($\mathcal{E}_2 \Rightarrow \mathcal{E}_1$).

Доказательство. Пусть в уравнении $\frac{dx_1}{dt} = -k_1x_1 + f_1(x_n)$ функция $f_1(x_n)$ является положительной монотонно убывающей функцией. Возьмём любые два соседних блока, например $\{1\varepsilon_2 \dots \varepsilon_{n-1}1\}$ и $\{0\varepsilon_2 \dots \varepsilon_{n-1}1\}$, траектории в которых граничат по $(n-1)$ -мерному параллелепипеду F_0 , лежащему в плоскости $x_1 = x_1^0$. Для точек общей грани F_0 вычисляется первая координата вектора скорости $\frac{dx_1}{dt} = -k_1x_1^0 + f_1(x_n)$. Поскольку в этих смежных блоках последняя координата $\varepsilon_n = 1$, т.е. $x_n \geq x_n^0$, имеем $\dot{x}_1 = -x_1^0 + f_1(x_n) \leq -x_1^0 + f(x_n^0) = 0$. Отсюда следует, что $f_1(x_n) \leq f_1(x_n^0) = x_1^0$, а $\dot{x}_1 \leq 0$. Это значит, что траектории всех точек грани F_0 остаются в блоке $\{0\varepsilon_2 \dots \varepsilon_{n-1}1\}$ и не переходят в блок $\{1\varepsilon_2 \dots \varepsilon_{n-1}1\}$. Для остальных пар соседних блоков доказательство проводится аналогично. \square

В заключение этого параграфа введём ещё несколько понятий, которые будут использоваться при описании динамических систем, исследуемых в первых двух главах.

Определение 1.1.2. *Динамическая система вида (2) является структурно симметричной, если последовательность символов L и Γ , описывающих правые части $\{f_1f_2 \dots f_n\}$ этой системы, повторяется с периодом 1 или 2.*

В параграфе 1.3 рассматривается десятимерная динамическая система, имеющая последовательность символов $(L\Gamma L\Gamma L\Gamma L\Gamma L\Gamma)$. Такая система является структурно симметричной и имеет период 2. В § 2.3, а также в других работах, см., например, [4], рассматривались случаи структурно симметричных систем, у которых период был равен 1.

Структурно несимметричной динамической системой будем называть такую систему, которая не является структурно симметричной. В параграфе 1.4 изучается девятимерная динамическая система вида (2), имеющая последовательность символов $(L\Gamma\Gamma L\Gamma\Gamma L\Gamma)$, у которой нет периода.

Определение 1.1.3. *Частично симметричной динамической системой назовём систему вида (2), правые части которой повторяют друг друга с периодом большим, чем 2.*

В параграфе 2.1, например, исследуется восемнадцатимерная частично симметричная динамическая система, правые части которой повторяют друг друга с периодом равным 6.

§ 1.2. Алгоритм построения инвариантной области в фазовых портретах динамических систем, моделирующих кольцевые генные сети

В этом параграфе приведён алгоритм построения блоков валентности один. Данный алгоритм актуален также и для динамических систем, у которых функции f_j в правых частях являются ступенчатыми, а не гладкими. Описание данного алгоритма и примеров его применения для систем как с гладкими, так и со ступенчатыми функциями осуществлялось в соавторстве с Л.С. Минушкиной, см. [47]. Построенные кольцевые диаграммы переходов траекторий из блока в блок позволят в дальнейших рассуждениях применить теорему Боля–Брауэра о неподвижной точке.

1 шаг. Пусть первый индекс начального блока равен нулю, то есть набор его индексов выглядит следующим образом: $\mathcal{E}_1 = \{0 \varepsilon_2 \dots \varepsilon_n\}$. Чтобы соблюсти условие одновалентности, построим начальный блок так, чтобы изменилась, например, только первая пара индексов $\{0 \varepsilon_2\}$, а остальные индексы остались неизменными.

2 шаг. Далее возможны две ситуации:

а) если второе уравнение системы (2) содержит убывающую функцию, то для того, чтобы первая пара индексов поменялась, нужно, чтобы $\varepsilon_2 = 0$;

б) если второе уравнение системы (2) содержит возрастающую функцию, то для того, чтобы первая пара индексов поменялась, нужно, чтобы $\varepsilon_2 = 1$.

3 шаг. Чтобы блок оставался одновалентным, то есть чтобы из него больше не было никаких переходов, нужно заполнить оставшиеся индексы таким образом, чтобы ни один из них при переходе в следующий блок не изменился.

Если на втором шаге **срабатывает** условие а) и мы получаем, что индекс ε_2 равен 0, тогда:

а) если третье уравнение системы (2) содержит убывающую функцию, то для того, чтобы первая пара индексов не менялась, нужно, чтобы $\varepsilon_3 = 1$;

б) если третье уравнение системы (2) содержит возрастающую функцию, то для того, чтобы первая пара индексов не менялась, нужно, чтобы $\varepsilon_3 = 0$.

В случае, если при выполнении второго шага алгоритма ε_2 равно 1 и выполнен пункт б), то:

а) если третье уравнение системы (2) содержит убывающую функцию, то для того, чтобы первая пара индексов не менялась, нужно, чтобы $\varepsilon_3 = 0$;

б) если третье уравнение системы (2) содержит возрастающую функцию, то для того, чтобы первая пара индексов не менялась, нужно, чтобы $\varepsilon_3 = 1$.

Дальнейшие шаги выполняем аналогично шагу 3 до тех пор, пока не будет найден последний блок, из которого возможен переход только в блок \mathcal{E}_1 , и система не замкнётся.

Далее приведём примеры построения блоков валентности один для конкретных динамических систем.

Пример построения блока валентности 1 для системы размерности 6.

Опишем построение блока валентности 1 для системы, правая часть которой имеет вид $LGLLG$. Симметричный случай подобной динамической системы был предложен в [72] и подробно изучался в [16, 17, 49].

Пусть для определенности в блоке, с которого начинается диаграмма, $\varepsilon_1 = 0$, т.е. $x_1 < 1$. Построение можно начать и с $\varepsilon_1 = 1$, поскольку траектория рано или поздно пересечет гиперплоскость $x_1 = 1$. На данном шаге блок выглядит следующим образом: $\{0\varepsilon_2\varepsilon_3\varepsilon_4\varepsilon_5\varepsilon_6\}$.

Далее требуем, чтобы переход осуществлялся через грань $x_2 = 1$, т.е. значение ε_2 в следующем блоке должно поменяться. Определим знак производной во втором уравнении системы, которое имеет вид:

$$\frac{dx_2}{dt} = -k_2x_2 + \Gamma_1(x_1).$$

В этом уравнении $\Gamma_1(x_1) = 0$, поскольку для любой точки внутри искомого блока $x_1 < 1$. Тогда при $x_2 > 1$ траектория выходит из блока только через

грань $x_2 = 1$, и $\varepsilon_2 = 1$. Заметим, что при переходе значения остальных ε_j для следующего блока не меняются, следовательно блок теперь выглядит так: $\{01\varepsilon_3\varepsilon_4\varepsilon_5\varepsilon_6\}$.

Рассмотрим теперь соответствующее третьей переменной x_3 уравнение:

$$\frac{dx_3}{dt} = -k_3x_3 + L_2(x_2).$$

Для неё имеем $L_2(x_2) = 0$, тогда производная отрицательна, при $x_3 < 1$ траектории системы не выходят через грань $x_3 = 1$. На этом шаге нумерация искомого блока имеет вид $\{010\varepsilon_4\varepsilon_5\varepsilon_6\}$.

Уравнение для x_4 записывается так:

$$\frac{dx_4}{dt} = -k_4x_4 + \Gamma_2(x_3).$$

Здесь $\Gamma_2(x_3) = 0$, при $x_4 < 1$ траектории системы не выходят через грань $x_4 = 1$, получаем блок $\{0100\varepsilon_5\varepsilon_6\}$.

На следующем шаге имеем уравнение

$$\frac{dx_5}{dt} = -k_5x_5 + L_3(x_4).$$

Так как $x_4 < 1$, то $L_3(x_4) > 0$, значит для того, чтобы траектории системы не выходили через грань $x_5 = 1$, необходимо, чтобы $x_5 > 1$. Искомый блок теперь имеет следующий вид: $\{01001\varepsilon_6\}$.

Аналогичное рассуждение проводим и для переменной x_6 :

$$\frac{dx_6}{dt} = -k_6x_6 + \Gamma_3(x_5).$$

Здесь $\Gamma_3(x_5) > 1$, следовательно, чтобы траектории системы не вышли через грань $x_6 = 1$, нужно, чтобы $x_6 > 1$. На этом этапе построение первого блока валентности 1 завершено, представим этот блок: $\{010011\}$.

Таким образом, можно построить диаграмму сдвигов вдоль траектории

системы, начиная с найденного блока валентности один:

... \rightarrow

$\{010011\} \rightarrow \{000011\} \rightarrow \{001011\} \rightarrow \{001111\} \rightarrow \{001101\} \rightarrow \{001100\} \rightarrow$
 $\{101100\} \rightarrow \{111100\} \rightarrow \{110100\} \rightarrow \{110000\} \rightarrow \{110010\} \rightarrow \{110011\}$
 $\rightarrow \dots$

Следует отметить, что если зафиксировать значение индекса для первой переменной ($\varepsilon_1 = 0$) и определить направление перехода, выбрав грань ($y_1 = 1$), можно построить блок валентности 1 единственным образом. Если же выбрать на первом шаге другую переменную и другую грань, по которым осуществляется сдвиг, и зафиксировать другое значение выбранного ε_j (не 0, а 1), то получим блок, принадлежащий этой диаграмме. Следовательно, выше указаны все блоки валентности 1, поэтому для поиска цикла инвариантную область можно сузить до объединения этих 12 блоков. Некоторые подобные динамические системы могут иметь и другие циклы, содержащиеся в дополнении к области, которая включает в себя все блоки валентности 1, см. § 2.1.

Пример построения диаграммы для системы размерности 10.

В главе I рассматривается десятимерная модель кольцевой геновой сети, у которой правые части уравнений задаются функциями:

$$f_{2j-1} = L_{2j-1}, f_{2j} = \Gamma_{2j}, j = \overline{1, 10}.$$

С помощью описанного выше алгоритма строится диаграмма

$$\begin{aligned}
 \dots &\rightarrow \{1100110011\} \rightarrow \{0100110011\} \rightarrow \{0000110011\} \rightarrow \{0010110011\} \rightarrow \\
 &\rightarrow \{0011110011\} \rightarrow \{0011010011\} \rightarrow \{0011000011\} \rightarrow \{0011001011\} \rightarrow \\
 &\rightarrow \{0011001111\} \rightarrow \{0011001101\} \rightarrow \{0011001100\} \rightarrow \{1011001100\} \rightarrow \\
 &\rightarrow \{1111001100\} \rightarrow \{1101001100\} \rightarrow \{1100001100\} \rightarrow \{1100101100\} \rightarrow \\
 &\quad \rightarrow \{1100111100\} \rightarrow \{1100110100\} \rightarrow \{1100110000\} \rightarrow \\
 &\quad \quad \quad \rightarrow \{1100110010\} \rightarrow \{1100110011\} \rightarrow \dots
 \end{aligned}$$

переходов траекторий этой системы по блокам валентности 1. Пользуясь Леммой 1.1.3, заметим, что переход из блока $\mathcal{E}_1 = \{1100110011\}$ можно осуществить только один, по первой паре чисел: пара мультииндексов $\{11\}$ соответствует убывающей функции, а значит, переходит в пару $\{01\}$. Таким образом, делаем вывод, что блок \mathcal{E}_1 переходит в блок $\mathcal{E}_2 = \{0100110011\}$. Откуда, согласно Лемме 1.1.3, можно совершить только один переход, по второй паре чисел: $\{10\}$ переходит в $\{00\}$, соответственно, третий блок \mathcal{E}_3 будет состоять из следующего набора мультииндексов: $\{0000110011\}$.

И так далее, продолжая аналогичные рассуждения, мы замыкаем цепочку блоков последним блоком $\{1100110010\}$, откуда траектории переходят в блок \mathcal{E}_1 .

В работе [23] подобные построения были проведены и для восемнадцатимерной системы вида (2), для которой с помощью дискретизации (4) фазового портрета была установлена неединственность цикла.

Аналогичная диаграмма для несимметричной динамической системы приводится в [68]. Во всех случаях построение диаграмм из блоков валентности один проводилось с помощью описанного выше алгоритма. Подобные динамические системы рассмотрены в [10, 65]: в [10] такая диаграмма была получена перебором, а в [65] она была построена для модели генной сети с количеством промежуточных стадий образования белка больше 1.

Данные рассуждения справедливы для любой размерности систем вида (2), в которых количество дифференциальных уравнений с убывающими функциями в их правых частях нечётно, см. [32].

§ 1.3. Случай десятимерной динамической системы

В качестве математических моделей кольцевых генных сетей во многих публикациях исследуются нелинейные динамические системы вида (5). Такие системы описывают, например, функционирование молекулярных репрессилаторов, как это сделано в работах [10, 16, 17, 72].

$$\begin{aligned}
 \frac{dm_1}{dt} &= -k_1 m_1 + f_1(p_5); & \frac{dp_1}{dt} &= \mu_1 m_1 - \nu_1 p_1; \\
 \frac{dm_2}{dt} &= -k_2 m_2 + f_2(p_1); & \frac{dp_2}{dt} &= \mu_2 m_2 - \nu_2 p_2; \\
 \frac{dm_3}{dt} &= -k_3 m_3 + f_3(p_2); & \frac{dp_3}{dt} &= \mu_3 m_3 - \nu_3 p_3; \\
 \frac{dm_4}{dt} &= -k_4 m_4 + f_4(p_3); & \frac{dp_4}{dt} &= \mu_4 m_4 - \nu_4 p_4; \\
 \frac{dm_5}{dt} &= -k_5 m_5 + f_5(p_4); & \frac{dp_5}{dt} &= \mu_5 m_5 - \nu_5 p_5.
 \end{aligned} \tag{5}$$

Здесь $f_j(p)$ — непрерывно дифференцируемые монотонно убывающие положительные функции неотрицательного аргумента, описывающие отрицательные обратные связи; k_j, μ_j, ν_j — положительные постоянные, характеризующие кинетику биохимических процессов в моделируемой генной сети.

В [10] подобная шестимерная система изучалась в частном случае $\mu_j = \nu_j$, для которого были получены условия существования по крайней мере одной периодической траектории (цикла) в её фазовом портрете. Здесь мы будем предполагать, что $j = 1, 2, 3, 4, 5$ и что если $j = 1$, то $j - 1 = 5$.

Аналогичная системе (5) шестимерная динамическая система была предложена в [72] для описания кинетики кольцевой генной сети, связывающей три белка с концентрациями $p_1(t), p_2(t), p_3(t)$, репрессирующих друг друга по циклу, и соответствующие мРНК с концентрациями $m_1(t), m_2(t), m_3(t)$. При этом рассматривался симметричный безразмерный случай: $k_1 = k_2 = k_3 = 1$, $\mu_1 = \mu_2 = \mu_3$, $\mu_j = \nu_j$ и $f_j(p) \equiv \alpha(1 + p^\gamma)^{-1} + \alpha_0$, где $\alpha + \alpha_0$ — это максимально возможное значение скорости синтеза, а α_0 — это «фоновое» значение

этой скорости, такая система была предложена в [72] с целью моделирования динамики кольцевой геной сети, связывающей три белка с концентрациями $p_1(t)$, $p_2(t)$, $p_3(t)$, репрессирующих друг друга по циклу, и соответствующие им мРНК с концентрациями $m_1(t)$, $m_2(t)$, $m_3(t)$. Соответствующая динамическая система симметрична, то есть инвариантна относительно циклических замен пар переменных $(m_1, p_1) \Rightarrow (m_2, p_2) \Rightarrow (m_3, p_3) \Rightarrow (m_1, p_1)$, см., например, [15]. Мы расширяем предложенную в [72] шестимерную динамическую систему, все результаты, полученные в данном параграфе, будут справедливы также и для систем более высокой размерности.

В работах [16, 17] для этого симметричного случая были доказаны существование и устойчивость бегущих волн в кольцевых геной сетях. В работе [18] те же авторы изучали аналогичные системы с целью расчёта кольцевых электрических цепей, симметричных относительно подобных циклических перестановок.

В этой главе устанавливаются достаточные условия существования по крайней мере одного цикла, вообще говоря, несимметричной системы (5) в её инвариантной области

$$Q^{10} := \prod_{j=1}^{j=5} ([0, A_j] \times [0, B_j]).$$

Здесь $A_j := f_j(0)/k_j$ и $B_j := \mu_j A_j/\nu_j$.

Так же, как и в [7, 14], где изучались фазовые портреты подобных динамических систем других размерностей, а также следуя Лемме 1.1.1, можно проверить, что параллелепипед Q^{10} , лежащий в положительном октанте \mathbb{R}_+^{10} , является инвариантной областью системы (5), то есть все траектории, начинающиеся в Q^{10} при $t = 0$, остаются в нем при всех $t > 0$.

Координаты любой стационарной точки системы (5) удовлетворяют соот-

ношениям $\mu_j m_j = \nu_j p_j$ и находятся из уравнения

$$k_1 m_1 = f_1 \left(F_5 \left(F_4 \left(F_3 \left(F_2 \left(\frac{\mu_1 m_1}{\nu_1} \right) \right) \right) \right) \right), \quad (6)$$

в котором $F_j(p) := \frac{\mu_j}{\nu_j k_j} f_j(p)$ — монотонно убывающие функции. При этом в уравнении (6) правая часть — композиция пяти монотонно убывающих гладких функций — монотонно убывает с ростом m_1 , а левая возрастает. Значит уравнение (6) имеет единственное решение, и потому система (5), согласно Лемме 1.1.2, имеет в точности одну стационарную точку S_{10} . Пусть $(m_1^0; p_1^0; m_2^0; p_2^0; m_3^0; p_3^0; m_4^0; p_4^0; m_5^0; p_5^0)$ — ее координаты; обозначим через $(-q_j)$ производную $df_j(p)/dp$ строго монотонно убывающей функции f_j , вычисленную при $p = p_{j-1}^0$. Отметим, что $q_j > 0$, а стационарная точка лежит внутри параллелепипеда Q^{10} . Этот универсальный факт важен для всех динамических систем, рассматриваемых в этой главе и далее.

Как и в самом начале главы I, § 1.1, для описания поведения траекторий системы (5), следуя работам [14, 75, 86], в которых такие построения проводились для других подобных динамических систем, разобьём инвариантный параллелепипед Q^{10} плоскостями $m_j = m_j^0$, $p_j = p_j^0$, проходящими через стационарную точку S_{10} , на 2^{10} более мелких параллелепипедов, которые мы будем называть блоками и нумеровать бинарными индексами:

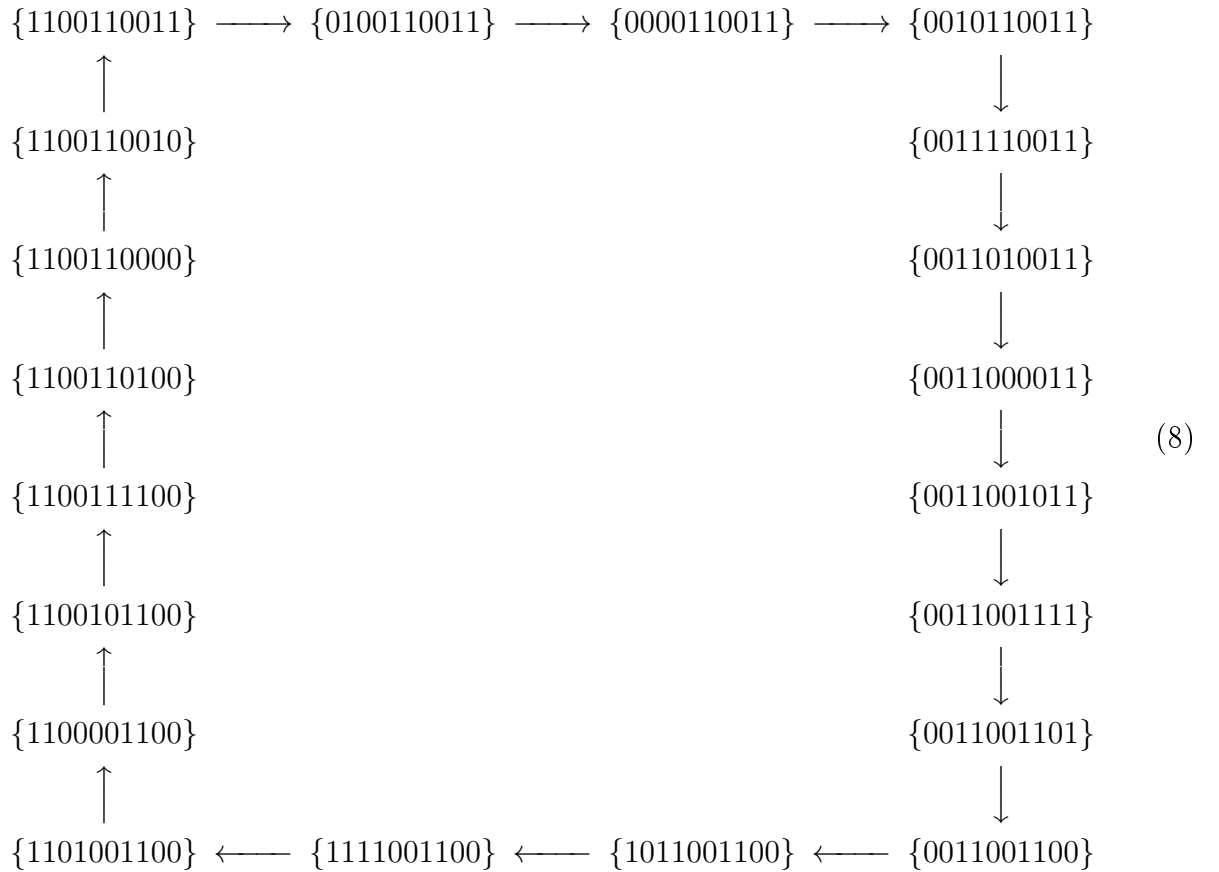
$$\mathcal{E} = \{\varepsilon_1 \varepsilon_2 \varepsilon_3 \varepsilon_4 \varepsilon_5 \varepsilon_6 \varepsilon_7 \varepsilon_8 \varepsilon_9 \varepsilon_{10}\}. \quad (7)$$

Здесь $\varepsilon_j = 0$, если в текущем блоке $m_j \leq m_j^0$, $p_j \leq p_j^0$, и $\varepsilon_j = 1$, если для внутренних точек этого блока выполнено противоположное неравенство $m_j > m_j^0$, $p_j > p_j^0$, для всех $j = \overline{1, 5}$.

Рассуждениями, аналогичными приведенным в [10, 75, 86], можно проверить, что при таком разбиении фазового портрета системы (5) справедлива Лемма 1.1.3. Напомним её формулировку: для любых двух его соседних блоков \mathcal{E}_1 и \mathcal{E}_2 , имеющих общую девятимерную грань $\mathcal{E}_1 \cap \mathcal{E}_2$, траектории всех

точек этой грани переходят только в один из этих двух блоков — либо из \mathcal{E}_1 в \mathcal{E}_2 : $\mathcal{E}_1 \rightarrow \mathcal{E}_2$, либо наоборот: $\mathcal{E}_2 \rightarrow \mathcal{E}_1$.

Полный ориентированный граф, описывающий для разбиения (7) всевозможные переходы из блока в блок, содержит 2^{10} вершин; для ряда других подобных динамических систем такие графы рассматривались ранее (см., в частности, [32, 75, 86]) под названием Граф Доменов Динамической Системы (State Transition Diagram). В литературе эту диаграмму также называют State Transition Graph, а в [4] используется термин Граф Кластеров.



Для более компактного описания диаграмм у систем больших размерностей будем использовать следующие обозначения: $Z := 0011$, $Z^2 := 00110011$ — последовательность булевых индексов. Тогда диаграмма (8) кратко пере-

пишется в следующем виде:

$$\begin{aligned} \dots \rightarrow \{11Z^2\} \rightarrow \{01Z^2\} \rightarrow \{00Z^2\} \rightarrow \{001011Z\} \rightarrow \\ \rightarrow \{Z11Z\} \rightarrow \{Z01Z\} \rightarrow \{Z00Z\} \rightarrow \{Z001011\} \rightarrow \\ \rightarrow \{Z^211\} \rightarrow \{Z^201\} \rightarrow \dots \end{aligned}$$

Вторая половина этой диаграммы строится аналогичным образом, с циклическим сдвигом булевых мультииндексов относительно Z .

Периодическая последовательность блоков — диаграмма (8) — показывает, по каким двадцати блокам разбиения (7) может проходить цикл динамической системы (5). Алгоритм построения цепочек одновалентных блоков уже был подробно описан в § 1.2.

Так же, как и в [10], где подобным же образом рассматривалась шестимерная динамическая система, аналогичная (5), можно проверить, что для каждого из перечисленных в диаграмме (8) блоков траектории динамической системы (5) могут переходить из него в другие блоки разбиения (7) только в направлении, указанном в этой диаграмме. Обозначим через W_1 объединение всех этих двадцати блоков. Отметим, что в диаграмме (8) перечислены все блоки валентности 1 — из каждого из них траектории могут переходить только в один соседний блок. Остальные 1004 блоков разбиения (7) имеют валентности равные 3, 5, 7 и 9 — только нечётные, подробнее см. [4, 32].

Определение 1.3.1. *Стационарная точка динамической системы называется гиперболической, если собственные числа соответствующей матрицы линеаризации имеют положительные и/или отрицательные вещественные части, но не являются мнимыми.*

Как утверждает известная теорема Гробмана–Хартмана (см., например, [27] или [85], где на стр. 294 эта теорема называется *Теорема 7.1*), в достаточно малой окрестности U гиперболической стационарной точки S_{10} нелинейной динамической системы с помощью непрерывной замены переменных

эта система линеаризуется. Таким образом в окрестности U поведение траекторий такой динамической системы полностью определяется собственными числами матрицы её линеаризации в точке S_{10} . В случаях, когда у матрицы линеаризации динамической системы имеются и мнимые собственные числа, построение подобной окрестности U оказывается затруднительным или и вовсе невозможным в виду бифуркационных явлений.

Рассмотрим матрицу линеаризации M_{10} системы (5) в точке S_{10} :

$$M_{10} = \begin{pmatrix} -k_1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -q_1 \\ \mu_1 & -\nu_1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -q_2 & -k_2 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \mu_2 & -\nu_2 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -q_3 & -k_3 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \mu_3 & -\nu_3 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -q_4 & -k_4 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \mu_4 & -\nu_4 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -q_5 & -k_5 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \mu_5 & -\nu_5 \end{pmatrix}.$$

У определителя этой матрицы в его стандартном разложении имеется всего два ненулевых слагаемых — произведение диагональных элементов и произведение $a^{10} := \prod_{j=1}^{j=5} q_j \mu_j$ недиагональных элементов, поэтому характеристический многочлен матрицы M_{10} может быть записан в форме

$$P_{10}(\lambda) = \prod_{j=1}^{j=5} (k_j + \lambda)(\nu_j + \lambda) + a^{10}.$$

Следующая Лемма вытекает из принципа аргумента и доказывается дословно так же, как её аналог, установленный в [10] для шестимерной системы вида (5) в случае $\nu_j = \mu_j$.

Лемма 1.3.1. *При достаточно больших значениях параметра a харак-*

теристический многочлен $P_{10}(\lambda)$ имеет в точности четыре комплексных корня с положительными вещественными частями и шесть комплексных корней с отрицательными вещественными частями.

В формулировке этой Леммы фраза «при достаточно больших значениях параметра a » означает, что этот параметр достаточно большой по сравнению с константами, характеризующими скорости распада рассматриваемых веществ. Например, в случае, когда $k_j = \nu_j = k$, параметр a считается достаточно большим при $a > \frac{k}{\cos 54^\circ}$. Следуя критерию Рауса–Гурвица, при выполнении этого неравенства не все главные миноры матрицы Гурвица будут являться положительными, а значит характеристический многочлен $P_{10}(\lambda)$ имеет корни как с отрицательными вещественными частями, так и с положительными.

Упорядочим пары собственных чисел матрицы M_{10} в порядке убывания их вещественных частей: $\operatorname{Re}\lambda_{1,2} > \operatorname{Re}\lambda_{2,3} > 0 > \dots > \operatorname{Re}\lambda_{9,10}$.

Доказательство основного результата в этой главе основано на принципе тора (т.е. теоремы Брауэра о неподвижной точке, см. [54]), с помощью которого для широких классов других динамических систем, аналогичных (5), были установлены условия существования хотя бы одной периодической траектории (цикла), см. в частности [4, 83, 86].

Пусть $F = \{000011\} \cap \{001011\}$ — общая девятимерная грань двух соседних блоков в диаграмме (8), и пусть $U \approx D^4 \times D^6$ — достаточно малая открытая окрестность стационарной точки S_{10} ; здесь четырехмерный диск D^4 параллелен плоскости, построенный по собственным числам $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \lambda_4$, а шестимерный диск D^6 подобным же образом построен по остальным собственным числам матрицы M_{10} , имеющим отрицательные вещественные части.

Рассмотрим усеченную грань $F' = F \setminus (F \cap U)$, это компактное множество, гомеоморфное девятимерному кубу. Траектории ее точек после прохождения по всем блокам диаграммы (8) возвращаются в F' . В соответствии с принци-

пом тора (теоремой Брауэра о неподвижной точке), в компакте F' найдется по крайней мере одна точка, траектория которой возвращается при указанном обходе по диаграмме (8) в эту же точку, то есть является циклом. Отсюда вытекает Теорема:

Теорема 1.3.1. *Если характеристический многочлен матрицы M_{10} имеет четыре корня с положительными вещественными частями и шесть корней с отрицательными вещественными частями, то динамическая система (5) имеет по крайней мере один цикл C_{10} , содержащийся в области $W' = W_1 \setminus (W_1 \cap U)$, и проходящий по ней согласно диаграмме (8).*

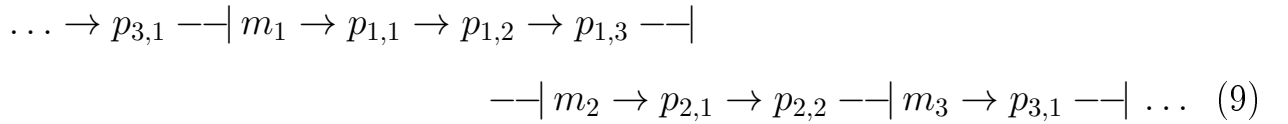
Здесь область W' , содержащая блоки валентности 1 и не содержащая открытую окрестность стационарной точки S_{10} , является областью, гомеоморфной тору.

Отметим, что гиперболичность стационарной точки S_{10} здесь используется существенным образом для линеаризации системы (5) в окрестности этой точки и построения окрестности U , см. [23].

§ 1.4. Структурно несимметричная девятимерная модель кольцевой геной сети

В этом разделе мы изучаем фазовые портреты динамических систем, которые моделируют функционирование геной сетей, описываемых кольцевыми схемами обратных связей с «многостадийными» образованиями белков. В отличие от систем, рассмотренных, например, в параграфах 1.3 и 2.1, здесь структура геной сети не имеет симметрии.

Рассматривается схема функционирования геной сети (1) при $n = 3$, $s_1 = 3$, $s_2 = 2$, $s_3 = 1$:



Здесь знак $\text{---} |$ обозначает отрицательные обратные связи в геной сети, а знак \rightarrow соответствует положительным обратным связям, как и на стр. 15, см. также [3, 9, 68]. Параметры m_j описывают концентрации мРНК, p_{j,s_i} — концентрации белков, соответствующих промежуточным стадиям в кольцевой геной сети. В действительности этих стадий может оказаться очень много, примеры таких систем изучались ранее в [28, 30].

Рассмотрим в качестве примера такой модели следующую динамическую систему, которая является структурно несимметричной:

$$\begin{aligned} \frac{dx_1}{dt} &= -k_1x_1 + f_1(x_9); & \frac{dx_2}{dt} &= \mu_2x_1 - k_2x_2; & \frac{dx_3}{dt} &= \mu_3x_2 - k_3x_3; \\ \frac{dx_4}{dt} &= \mu_4x_3 - k_4x_4; & \frac{dx_5}{dt} &= -k_5x_5 + f_5(x_4); & \frac{dx_6}{dt} &= \mu_6x_5 - k_6x_6; \\ \frac{dx_7}{dt} &= \mu_7x_6 - k_7x_7; & \frac{dx_8}{dt} &= -k_8x_8 + f_8(x_7); & \frac{dx_9}{dt} &= \mu_9x_8 - k_9x_9. \end{aligned} \quad (10)$$

Здесь f_1, f_5, f_8 — гладкие положительные монотонно убывающие функции, которые описывают отрицательные обратные связи; уравнения 2, 3, 4, 6, 7 и 9,

не содержащие функций f_1, f_5, f_8 , соответствуют положительным обратным связям в генной сети; положительные коэффициенты μ_j, k_j характеризуют кинетику моделируемых процессов, $j = 1, \dots, 9$.

Рассмотренные в параграфах 1.3 и 2.1 модели генных сетей и соответствующие им динамические системы являются частным случаем схемы (1), все s_i в тех случаях были равны 1, то есть отсутствовали промежуточные стадии возникновения белков. Система (10) описывает появление белков в несколько стадий: первый белок p_1 образуется в три стадии, второй белок p_2 — в две стадии, а последний третий белок p_3 — как и в предыдущих случаях, в одну стадию, вследствие чего структура системы (10) не имеет симметрии.

Пусть

$$A_j := \frac{f_j(0)}{k_j}, \text{ если } j = 1, 5, 8;$$

$$A_j := \frac{\mu_j}{k_j} A_{j-1}, \text{ если } j \neq 1, 5, 8;$$

$$Q^9 := \prod_{j=1}^{j=9} [0, A_j] \subset \mathbb{R}_+^9.$$

Обозначим через X девятимерную вектор-функцию с координатами $x_1(t), \dots, x_9(t)$. Следующие две Леммы уже были в общем случае описаны в начале главы I. Здесь они устанавливаются так же, как и в § 1.3, см. также [10, 23], и следуют из анализа знаков координат вектора dX/dt на гранях параллелепипеда Q^9 и из решения системы уравнений $dX/dt = 0$.

Лемма 1.4.1. Q^9 — инвариантная область системы (10).

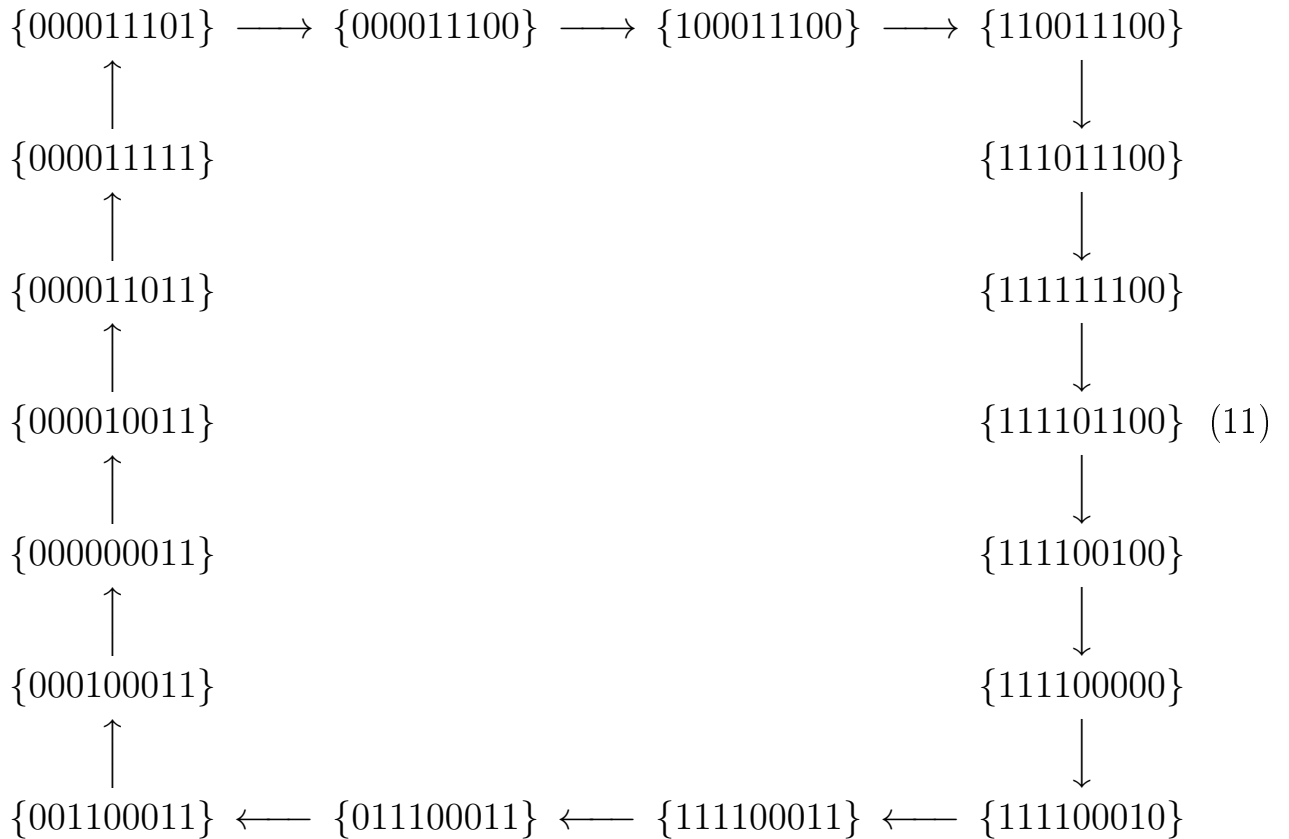
Лемма 1.4.2. Система (10) имеет одну и только одну стационарную точку $S_9 \in Q^9$.

Обозначим координаты точки $S_9 = (x_1^0; x_2^0; x_3^0; x_4^0; x_5^0; x_6^0; x_7^0; x_8^0; x_9^0)$ и рассмотрим девять гиперплоскостей, параллельных координатным плоскостям и содержащих точку S_9 . Таким образом, Q^9 разбивается этими гиперплоскостями на 2^9 блоков, которые мы пронумеруем бинарными мультииндексами $\{\varepsilon_1 \dots \varepsilon_9\}$. Здесь $\varepsilon_j = 0$, если в этом блоке $x_j \leq x_j^0$, и $\varepsilon_j = 1$, если для внут-

ренных точек этого блока выполнено противоположное неравенство $x_j > x_j^0$.

Для рассматриваемой девятимерной системы также выполняется Лемма 1.1.3, формулировка и доказательство которой приведены в начале главы I.

Как и в предыдущих параграфах, мы говорим, что *валентность блока* $E = \{\varepsilon_1 \dots \varepsilon_9\}$ равна ℓ , если число его соседних блоков E_j таких, что $E \Rightarrow E_j$, равно ℓ .



Циклическая диаграмма (11) составлена из всех блоков, которые имеют валентность, равную 1, а стрелки в этой диаграмме показывают возможные перемещения из блока в блок. Диаграмма (11) построена с помощью алгоритма, описанного в § 1.2, так же, как это делалось для других систем, исследованных в главе I. Обозначим через W_1 объединение блоков, перечисленных в этой диаграмме. Так же как и в Леммах 1.1.1 и 1.1.3, проверяется, что W_1 является инвариантной областью системы (10). Рассмотрим матрицу линеаризации этой системы в точке S_9 .

$$M_9 = \begin{pmatrix} -k_1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -q_1 \\ \mu_2 & -k_2 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \mu_3 & -k_3 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \mu_4 & -k_4 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -q_5 & -k_5 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \mu_6 & -k_6 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \mu_7 & -k_7 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -q_8 & -k_8 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \mu_9 & -k_9 \end{pmatrix}$$

Здесь $-q_j = \frac{df_j}{dp_{j-1}}$ для $j = 1, 5, 8$. Характеристический многочлен матрицы M_9 имеет вид:

$$P_9(\lambda) = - \prod_{j=1}^{j=9} (k_j + \lambda) - a^9, \quad \text{где} \quad a^9 := \prod_{j=1,5,8} q_j \prod_{j \neq 1,5,8} \mu_j.$$

Лемма 1.4.3 так же, как и Лемма 1.3.1, основана на принципе аргумента и следует рассуждениям, приведённым на стр. 33 в параграфе 1.3.

Лемма 1.4.3. *Для достаточно большого значения параметра a стационарная точка S_9 является гиперболической, а многочлен $P_9(\lambda)$ имеет четыре корня с положительными вещественными частями и пять корней с отрицательными вещественными частями.*

Здесь, так же как и в Лемме 1.3.1, параметр a полагается достаточно большим по сравнению с константами k_j и ν_j . Например, пусть $k_j = \nu_j = k$, тогда параметр a считается достаточно большим при $a > \frac{k}{\cos 60^\circ} = 2k$.

Доказательство этой Леммы проводится так же, как и в случае десяти-мерной системы (5), рассмотренной ранее, см. параграф 1.3.

Теорема 1.4.1. *Если S_9 — гиперболическая точка системы (10), то инвариантная область W_1 содержит по крайней мере один цикл системы (10) и этот цикл переходит из блока в блок согласно диаграмме (11).*

Глава II. Геометрические свойства фазовых портретов моделей генных сетей

Вопросы единственности и устойчивости циклов нелинейных динамических систем, подобных рассмотренным в главе I, изучались в [13, 77].

Здесь мы рассматриваем другие достопримечательности фазовых портретов динамических систем. Ранее мы строили кольцевые диаграммы переходов траекторий через смежные грани соответствующих блоков, чтобы для дальнейших рассуждений применить теорему Брауэра о неподвижной точке. Эта теорема не гарантирует устойчивость и единственность циклов в области W_1 . В этой главе, в параграфе 2.1, для восемнадцатимерной динамической системы доказана неединственность цикла, а именно — существование по крайней мере двух циклов у этой системы. Для шестимерной и семимерной систем из параграфов 2.2 и 2.3 соответственно в их фазовых портретах построены инвариантные поверхности, содержащие периодическую траекторию. В § 2.1 восемнадцатимерная динамическая система является частично симметричной, а в § 2.2 рассмотрена полностью несимметричная шестимерная система типа Еловица–Лейблера.

§ 2.1. Частично симметричная динамическая система.

Неединственность цикла

Рассмотрим теперь 18-мерный аналог (12) динамической системы (5) в частично симметричном случае. Именно, пусть для уравнений этой системы выполнены условия: $f_1 = f_4 = f_7$; $f_2 = f_5 = f_8$; $f_3 = f_6 = f_9$; $k_1 = k_4 = k_7$; $k_2 = k_5 = k_8$; $k_3 = k_6 = k_9$, и пусть такие же условия частичной симметрии выполняются также и для параметров μ_j, ν_j :

$$\begin{aligned}
 \frac{dm_1}{dt} &= -k_1 m_1 + f_1(p_9); & \frac{dm_2}{dt} &= -k_2 m_2 + f_2(p_1); & \frac{dm_3}{dt} &= -k_3 m_3 + f_3(p_2); \\
 \frac{dm_4}{dt} &= -k_1 m_4 + f_1(p_3); & \frac{dm_5}{dt} &= -k_2 m_5 + f_2(p_4); & \frac{dm_6}{dt} &= -k_3 m_6 + f_3(p_5); \\
 \frac{dm_7}{dt} &= -k_1 m_7 + f_1(p_6); & \frac{dm_8}{dt} &= -k_2 m_8 + f_2(p_7); & \frac{dm_9}{dt} &= -k_3 m_9 + f_3(p_8); \\
 \frac{dp_1}{dt} &= \mu_1 m_1 - \nu_1 p_1; & \frac{dp_2}{dt} &= \mu_2 m_2 - \nu_2 p_2; & \frac{dp_3}{dt} &= \mu_3 m_3 - \nu_3 p_3; \\
 \frac{dp_4}{dt} &= \mu_1 m_4 - \nu_1 p_4; & \frac{dp_5}{dt} &= \mu_2 m_5 - \nu_2 p_5; & \frac{dp_6}{dt} &= \mu_3 m_6 - \nu_3 p_6; \\
 \frac{dp_7}{dt} &= \mu_1 m_7 - \nu_1 p_7; & \frac{dp_8}{dt} &= \mu_2 m_8 - \nu_2 p_8; & \frac{dp_9}{dt} &= \mu_3 m_9 - \nu_3 p_9.
 \end{aligned} \tag{12}$$

Отметим, что в фазовом портрете динамической системы (12) шестимерная плоскость $\mathbb{P}^6 \subset \mathbb{R}^{18}$, задаваемая уравнениями

$$M_1 = m_1 = m_4 = m_7; \quad M_2 = m_2 = m_5 = m_8; \quad M_3 = m_3 = m_6 = m_9;$$

$$P_1 = p_1 = p_4 = p_7; \quad P_2 = p_2 = p_5 = p_8; \quad P_3 = p_3 = p_6 = p_9,$$

является инвариантным множеством — траектории всех точек этой плоскости в силу частичной симметрии системы (12) остаются в \mathbb{P}^6 при всех $t \in \mathbb{R}$. Подставляя эти уравнения в систему (12), получаем новую динамическую систему, которая подробно рассмотрена в параграфе 2.2 (см. ниже):

$$\begin{aligned} \frac{dM_1}{dt} &= -k_1M_1 + f_1(P_3); & \frac{dM_2}{dt} &= -k_2M_2 + f_2(P_1); & \frac{dM_3}{dt} &= -k_3M_3 + f_3(P_2); \\ \frac{dP_1}{dt} &= \mu_1M_1 - \nu_1P_1; & \frac{dP_2}{dt} &= \mu_2M_2 - \nu_2P_2; & \frac{dP_3}{dt} &= \mu_3M_3 - \nu_3P_3. \end{aligned} \quad (13)$$

Так же как и для системы (5) из главы I, в области \mathbb{R}_+^{18} конструируется параллелепипед $Q^{18} = \left(\prod_{j=1}^{j=3} [0, A_j] \times [0, B_j] \right)^3$, $j = 1, 2, 3$, и доказывается, что для системы (12) эта область инвариантна. Поскольку количество монотонно убывающих функций f_j нечётно, как и в главе I, значит Q^{18} содержит в точности одну стационарную точку S_{18} этой системы.

Здесь, как и в параграфах 1.3, 1.4, $A_j = f_j(0)/k_j$, $B_j = \mu_j A_j / \nu_j$, и последнее из перечисленных утверждений следует из того, что композиция девяти монотонно убывающих функций f_j из первой части системы (12) также монотонно убывает, таким образом единственность точки $S_{18} \in Q^{18}$ вытекает из 9-мерного аналога формулы (6).

Ввиду частичной симметричности динамической системы (12), координаты точки S_{18} имеют вид

$$(m_1^0, p_1^0, m_2^0, p_2^0, m_3^0, p_3^0, m_1^0, p_1^0, m_2^0, p_2^0, m_3^0, p_3^0, m_1^0, p_1^0, m_2^0, p_2^0, m_3^0, p_3^0),$$

а характеристический многочлен матрицы линеаризации M_{18} системы (12) в точке S_{18} представим в форме

$$P_{18}(\lambda) = \prod_{j=1}^{j=3} ((k_j + \lambda)(\nu_j + \lambda))^3 + a^{18}, \quad \text{где} \quad a^{18} := \prod_{j=1}^{j=3} (q_j \mu_j)^3.$$

При очень малых (по сравнению с параметром a , см. стр. 33) значениях положительных параметров k_j и ν_j корни многочлена $P_{18}(\lambda)$ можно сделать сколь угодно близкими к корням многочлена $P_0(\lambda) = \lambda^{18} + a^{18}$. Многочлен $P_0(\lambda)$ имеет два мнимых корня, восемь корней с отрицательной веществен-

ной частью и восемь — с положительной. Вещественные части всех корней λ_j многочлена $P_{18}(\lambda)$ отличаются от вещественных частей соответствующих корней $\{\lambda_j(P_0)\}$ достаточно мало, причём $Re(\lambda_j(P_0)) - Re(\lambda_j(P_{18})) > 0$. Отсюда вытекает следующая Лемма:

Лемма 2.1.1. *При достаточно больших значениях параметра a характеристический многочлен $P_{18}(\lambda)$ имеет в точности восемь комплексных корней с положительными вещественными частями и десять комплексных корней с отрицательными вещественными частями.*

Аналогично примерам, приведённым для Лемм 1.3.1 и 1.4.3, в случае, когда $k_j = \nu_j = k$, параметр a считается достаточно большим при

$$a > \frac{k}{\cos 70^\circ}.$$

Параллелепипед Q^{18} разбивается на 2^{18} блоков, которые нумеруются бинарными индексами так же, как это было сделано для динамической системы (5), см. формулу (7). Граф доменов системы (12) и аналогичная (8) диаграмма, состоящая из соответствующих блоков валентности 1, выглядят довольно громоздко. Эту диаграмму несложно построить, пользуясь алгоритмом, описанным в главе I, но, как и в параграфе 1.3, для краткости изложения мы приведём её в следующем виде. Обозначим через Z последовательность булевых индексов 0011, пусть $Z^2 := 00110011$, $Z^3 := 001100110011$ и т.д., тогда следующая последовательность представляет типичный фрагмент указанной циклической диаграммы для системы (12):

$$\begin{aligned} \dots \rightarrow \{11Z^4\} \rightarrow \{01Z^4\} \rightarrow \{00Z^4\} \rightarrow \{001011Z^3\} \rightarrow \\ \rightarrow \{Z11Z^3\} \rightarrow \{Z01Z^3\} \rightarrow \{Z00Z^3\} \rightarrow \{Z001011Z^2\} \rightarrow \\ \rightarrow \{Z^211Z^2\} \rightarrow \{Z^201Z^2\} \rightarrow \{Z^200Z^2\} \rightarrow \{Z^2001011Z\} \rightarrow \\ \rightarrow \{Z^311Z\} \rightarrow \{Z^301Z\} \rightarrow \{Z^300Z\} \rightarrow \{Z^3001011\} \rightarrow \\ \{Z^411\} \rightarrow \{Z^401\} \rightarrow \dots \quad (14) \end{aligned}$$

Как и в диаграммах (8) и (11), перечисленные (и аналогичные неперечисленные) здесь блоки имеют валентность равную единице.

Доказательство следующей Теоремы полностью аналогично доказательству Теоремы 1.3.1.

Теорема 2.1.1. *Если стационарная точка S_{18} динамической системы (12) гиперболична, то эта система имеет по крайней мере один цикл C_{18} , содержащийся в области W_1 — в объединении одновалентных блоков диаграммы (14) — и проходящий по W_1 согласно этой диаграмме.*

С другой стороны, ограничение динамической системы (12) на инвариантную плоскость \mathbb{P}^6 является 6-мерной динамической системой (13), также рассмотренной в [10]. Так же как и при доказательстве Теоремы 1.3.1, проверяется, что при достаточно больших значениях параметра a плоскость \mathbb{P}^6 содержит цикл C_6 системы (12). При этом пересекающиеся с этой плоскостью блоки, на которые разбивается параллелепипед Q^{18} , образуют диаграмму вида

$$\dots \rightarrow \{11Z11Z11Z\} \rightarrow \{01Z01Z01Z\} \rightarrow \{00Z00Z00Z\} \rightarrow \dots$$

Заметим, что в приведённой выше диаграмме содержатся блоки, внутри которых трижды повторяются «сегменты» $11Z$, $01Z$, $00Z$ и т.д. Если ограничить эту диаграмму одним её «сегментом», то она окажется идентичной диаграмме (18) из параграфа 2.2, см. ниже.

Все перечисляемые здесь блоки имеют валентность равную трём — у каждого из них бинарный индекс состоит из трёх одинаковых частей — и тем самым ни один из них не содержится в диаграмме (14). Таким образом нами установлена

Теорема 2.1.2. *Если стационарная точка S_{18} частично симметричной динамической системы (12) гиперболична, то эта система имеет по крайней мере два различных цикла $C_6 \subset W_3$ и $C_{18} \subset W_1$.*

Комбинаторная структура W_3 гораздо сложнее даже для системы с меньшей размерностью 5, см. [19].

Лемма 2.1.2. $\mathcal{C}_6 \subset \mathbb{P}^6 \subset W_3$.

Доказательство этого утверждения полностью повторяет доказательство Леммы 2.2.2, рассмотренной ниже, в параграфе 2.2, при изучении системы (15), которая с точностью до переобозначений совпадает с системой (13).

§ 2.2. Асимметричная система Еловица–Лейблера.

Существование инвариантной поверхности

В предыдущих параграфах были получены условия существования периодических траекторий (циклов) у динамических систем биохимической кинетики, моделирующих кольцевые генные сети, см. [23, 47, 69]. В этом параграфе, используя результаты монографии [60], мы строим в фазовом портрете одной такой динамической системы инвариантную поверхность, содержащую периодическую траекторию, существование которой было установлено в [10].

Мы изучаем нелинейную динамическую систему вида (15) как математическую модель кольцевой генной сети:

$$\begin{aligned}\frac{dm_1}{dt} &= -k_1m_1 + f_1(p_3); & \frac{dp_1}{dt} &= \mu_1m_1 - \nu_1p_1; \\ \frac{dm_2}{dt} &= -k_2m_2 + f_2(p_1); & \frac{dp_2}{dt} &= \mu_2m_2 - \nu_2p_2; \\ \frac{dm_3}{dt} &= -k_3m_3 + f_3(p_2); & \frac{dp_3}{dt} &= \mu_3m_3 - \nu_3p_3.\end{aligned}\tag{15}$$

Ранее эта система уже упоминалась в параграфе 2.1 как система (13), но не была рассмотрена подробно.

Здесь $f_j(p)$ — гладкие монотонно убывающие положительные функции неотрицательного аргумента, описывающие отрицательные обратные связи в моделируемой генной сети; k_j , μ_j , ν_j — положительные константы, характеризующие динамику биохимических процессов. В частности, коэффициент k_j описывает скорость естественного распада мРНК с концентрацией m_j , ν_j соответствует скорости распада белка с концентрацией p_j , а параметр μ_j является коэффициентом пропорциональности концентрации мРНК с номером j и скоростью синтеза соответствующего ей белка в их положительной обратной связи, подробнее см. [15, 72].

Главная задача в этом параграфе — построить инвариантные многообра-

зия несимметричной системы (15) в области

$$Q := \prod_{j=1}^{j=3} ([0, A_j] \times [0, B_j]).$$

Здесь $A_j := f_j(0)/k_j$ и $B_j := \mu_j A_j/\nu_j$. В работах [10, 23] было установлено, что подобные области Q являются инвариантными для систем вида (15), и описан процесс поиска стационарных точек S_0 этих систем: координаты $(m_1^0; p_1^0; m_2^0; p_2^0; m_3^0; p_3^0)$ этой точки удовлетворяют соотношениям $\mu_j m_j = \nu_j p_j$ и находятся из уравнения

$$k_1 m_1 = f_1 \left(\varphi_3 \left(\varphi_2 \left(\frac{\mu_1 m_1}{\nu_1} \right) \right) \right), \quad (16)$$

которое напрямую следует из уравнения (3), описанного в начале главы I.

В этом уравнении также функции $\varphi_j(p) := \frac{\mu_j}{\nu_j k_j} f_j(p)$ монотонно убывают. Правая часть уравнения (16) представляет собой композицию трёх гладких монотонно убывающих функций, а следовательно, монотонно убывает, если растёт концентрация m_1 . Левая часть этого уравнения — линейная функция — возрастает с ростом m_1 . Этот факт доказывает то, что уравнение (16) имеет единственное решение, а система (15), в свою очередь, обладает только одной стационарной точкой S_{10} . Обозначим через $-q_j$ производные монотонно убывающих функций df_j/dp , вычисленные при $p = p_{j-1}^0$. Будем полагать, что $j - 1 := 3$ при $j = 1$.

Для описания поведения траекторий системы (15), следуя работам [23, 86], в которых такие построения проводились для других подобных динамических систем, разобьём инвариантный параллелепипед Q плоскостями $m_j = m_j^0$, $p_j = p_j^0$, проходящими через стационарную точку S_{10} , на 2^6 более мелких параллелепипедов, которые мы будем называть блоками и нумеровать бинарными мультииндексами:

$$\mathcal{E} = \{\varepsilon_1 \varepsilon_2 \varepsilon_3 \varepsilon_4 \varepsilon_5 \varepsilon_6\} \quad (17)$$

Здесь нечётные номера соответствуют переменным m_j , а чётные номера — переменным p_j .

Мы полагаем, что $\varepsilon_{2j-1} = 0$, если для всех точек рассматриваемого блока выполняется неравенство $m_j \leq m_j^0$, и $\varepsilon_{2j} = 0$, если $p_j \leq p_j^0$, а также $\varepsilon_{2j-1} = 1$, если для всех точек рассматриваемого блока выполняется неравенство $m_j \geq m_j^0$, и $\varepsilon_{2j} = 1$, если $p_j \geq p_j^0$.

Опираясь на рассуждения, приведённые в [10, 86], мы можем сделать вывод, что при такой дискретизации фазового портрета системы (15) траектории всех точек общей пятимерной грани $\mathcal{E}_1 \cap \mathcal{E}_2$ любых двух смежных блоков \mathcal{E}_1 и \mathcal{E}_2 следуют либо из \mathcal{E}_1 в \mathcal{E}_2 : $\mathcal{E}_1 \Rightarrow \mathcal{E}_2$, либо из \mathcal{E}_2 в \mathcal{E}_1 : $\mathcal{E}_2 \Rightarrow \mathcal{E}_1$. Алгоритм построения таких блоков подробно описан в главе I, § 1.2.

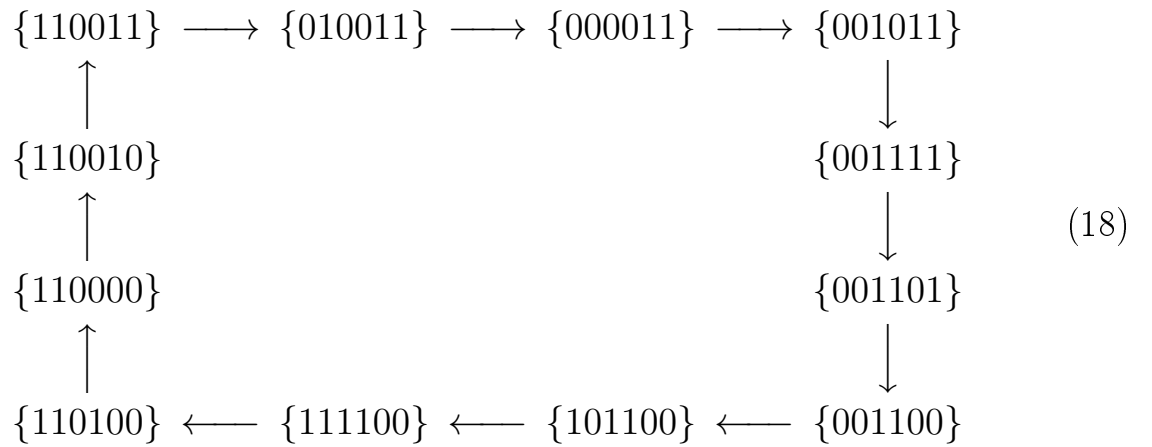


Диаграмма (18) представляет собой циклическую последовательность блоков и содержит те двенадцать блоков из разбиения (17), по которым проходит цикл динамической системы (15). В статье [10] эта диаграмма рассматривалась при доказательстве существования цикла, в этом же параграфе мы не только ищем цикл, но и строим инвариантную поверхность системы (15).

Используя результаты [10], где система (15) рассматривалась в частном случае $\mu_j = \nu_j$, $j = 1, 2, 3$, мы можем проверить, что для каждого из перечисленных в диаграмме (18) блоков траектории динамической системы (15) могут переходить из него в другие блоки разбиения (17) только в направлении, указанном в этой диаграмме. Обозначим через W_1 объединение всех этих двенадцати блоков. Эти блоки имеют валентность 1; это означает, что из

каждого из них траектории могут переходить только в один соседний блок.

Отметим, что в диаграмме (18) перечислены все блоки валентности 1, остальные 52 блока дискретизации (17) имеют валентности равные 3 и 5 — только нечётные. При этом блоков валентности 5 — из которых траектории могут следовать в 5 соседних блоков — в разбиении (17) тоже 12 (обозначим их объединение как W_5), а количество блоков валентности 3 — всех оставшихся блоков — равно 40 (их объединение — это W_3), см. [81, 82].

Как и ранее, в параграфах 1.3, 1.4 и 2.1, стационарная точка динамической системы (15) является гиперболической. В монографии [60] такие точки называются *элементарными*.

Рассмотрим матрицу линеаризации M_6 системы (15) в точке S_6 :

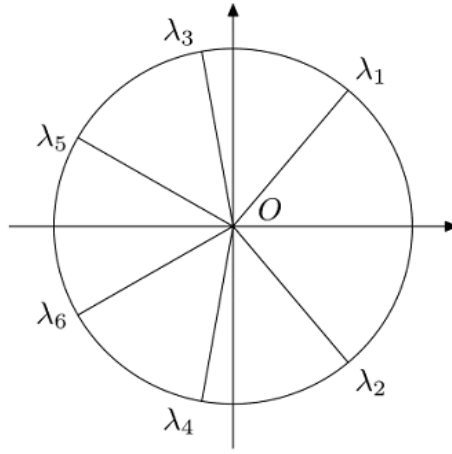
$$M_6 = \begin{pmatrix} -k_1 & 0 & 0 & 0 & 0 & -q_1 \\ \mu_1 & -\nu_1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -q_2 & -k_2 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \mu_2 & -\nu_2 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -q_3 & -k_3 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \mu_3 & -\nu_3 \end{pmatrix}.$$

Её характеристический полином можно представить в виде

$$P_6(\lambda) = \prod_{j=1}^{j=3} (k_j + \lambda)(\nu_j + \lambda) + a^6, \quad \text{где} \quad a^6 := \prod_{j=1}^{j=3} q_j \mu_j.$$

Лемма 2.2.1. При достаточно больших значениях параметра a характеристический многочлен $P_6(\lambda)$ имеет в точности два комплексных корня с положительными вещественными частями и четыре комплексных корня с отрицательными вещественными частями.

Доказательство и формулировки аналогичных Лемм для динамических систем других размерностей уже приводились в §§1.3 и 1.4. Следуя этим рассуждениям из этих параграфов, приведём оценку параметра a относительно

Рис. 2: Корни многочлена $P_6(\lambda)$

параметра $k = k_j$ в случае рассматриваемой динамической системы (15):

$$a > \frac{k}{\cos 30^\circ} = \frac{2k}{\sqrt{3}}.$$

На Рис. 2 схематично представлено расположение корней характеристического многочлена $P_6(\lambda)$ на комплексной плоскости.

Далее всюду рассматривается случай, когда параметр a достаточно большой. Стоит отметить, что, поскольку параметр a^6 равен произведению μ_j и q_j , тот факт, что он велик, означает, что он таков по сравнению с коэффициентами k_j и ν_j , см. [10].

Теорема 2.2.1. Если характеристический многочлен матрицы M_6 имеет два корня с положительными вещественными частями и четыре корня с отрицательными вещественными частями, то динамическая система (15) имеет по крайней мере один цикл \mathcal{C}_6 , содержащийся в области $W' = W_1 \setminus (W_1 \cap U)$.

В [10] аналогичная Лемма, так же как и Теорема, была установлена для системы (15) в частном случае, когда $\mu_j = \nu_j$ при всех $j = 1, 2, 3$. В рассматриваемом нами несимметричном случае доказательство Леммы 2.2.1 вытекает, как и в [10], из принципа аргумента, а доказательство Теоремы 2.2.1 — из теоремы Брауэра о неподвижной точке.

Отметим, что для линеаризации системы (15) в некоторой окрестности стационарной точки S_6 мы используем свойство её гиперболичности в этой окрестности.

Пусть $\lambda_{1,2} = \alpha_1 \pm i\beta_1$ — собственные числа матрицы M_6 , у которых $\alpha_1 > 0$, $\beta_1 \neq 0$, и $z_{1,2} = x \pm iy$ — соответствующие комплексные собственные векторы. Тогда $M_6(x \pm iy) = (\alpha_1 \pm i\beta_1)(x \pm iy)$, здесь $x, y \in \mathbb{R}^6$. Следовательно,

$$M_6x = \alpha_1x - \beta_1y; \quad M_6y = \alpha_1y + \beta_1x. \quad (19)$$

Нетрудно показать, что вещественные вектора x и y неколлинеарны, значит натянутая на них плоскость P_1^2 является инвариантным подпространством матрицы M_6 . Аналогично, пусть $P_2^2, P_3^2 \subset R^6$ — двумерные плоскости, соответствующие парам собственных чисел λ_3, λ_4 и λ_5, λ_6 соответственно.

Лемма 2.2.2. Если точка S_6 является гиперболической, то пересечение $U \cap P_1^2$ лежит в области W_1 .

Доказательство. Пусть ζ — комплексный собственный вектор матрицы M_6 , соответствующий собственному числу λ_1 с максимально положительной вещественной частью, и пусть его координаты имеют вид $(1, \zeta_2, \zeta_3, \zeta_4, \zeta_5, \zeta_6)$ (этого можно добиться ввиду параллельности всех таких собственных векторов). Рассмотрим уравнение $(M_6 - \lambda_1 E)\zeta = 0$ и найдём знаки вещественных и мнимых частей координат вектора ζ :

$$\begin{pmatrix} -k_1 - \lambda_1 & 0 & 0 & 0 & 0 & -q_1 \\ \mu_1 & -\nu_1 - \lambda_1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -q_2 & -k_2 - \lambda_1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \mu_2 & -\nu_2 - \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -q_3 & -k_3 - \lambda_1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \mu_3 & -\nu_3 - \lambda_1 \end{pmatrix} \times$$

$$\times \begin{pmatrix} 1 \\ \zeta_2 \\ \zeta_3 \\ \zeta_4 \\ \zeta_5 \\ \zeta_6 \end{pmatrix} = 0.$$

Отсюда следует, что

$$\zeta_6 = -\frac{\lambda_1 + k_1}{q_1}; \quad \zeta_5 = -\frac{(\lambda_1 + k_1)(\lambda_1 + \nu_3)}{q_1\mu_3}; \quad \zeta_4 = \frac{(\lambda_1 + k_1)(\lambda_1 + k_3)(\lambda_1 + \nu_3)}{q_1q_3\mu_3};$$

$$\zeta_3 = \frac{(\lambda_1 + k_1)(\lambda_1 + \nu_2)(\lambda_1 + k_3)(\lambda_1 + \nu_3)}{q_1q_3\mu_2\mu_3};$$

$$\zeta_2 = -\frac{(\lambda_1 + k_1)(\lambda_1 + k_2)(\lambda_1 + \nu_2)(\lambda_1 + k_3)(\lambda_1 + \nu_3)}{q_1q_2q_3\mu_2\mu_3}; \quad \zeta_1 = 1.$$

Свободный член в многочлене $P_6(\lambda)$ равен $a^6 + \prod_{j=1}^{j=3} k_j\nu_j$, где k_j и ν_j малы по сравнению с a . Учитывая, что параметр a из характеристического полинома $P_6(\lambda)$ достаточно большой, а коэффициенты k_j и ν_j намного меньше, чем $|\lambda_j|$, мы получаем следующие знаки вещественной и мнимой частей координат вектора ζ :

$$Re(\zeta) = (+ + -? - -), \quad Im(\zeta) = (? - + + - -).$$

Здесь символы «?» означают, что из предыдущих формул знак $Re(\zeta_4)$ нельзя определить однозначно, так как $Re(\zeta_4) \approx \cos(\pi/2) = 0$, однако в диаграмме (18) как раз присутствуют два подходящих блока — $\{110100\}$ и $\{110000\}$. Аналогично для $Im(\zeta_1)$, $\zeta_1 = 1$, поэтому знак мнимой части неизвестен, но для $Im(\zeta)$ в диаграмме (18) тоже найдется пара подходящих блоков — это блоки $\{001100\}$ и $\{101100\}$. Таким образом, каждый из векторов $Re(\zeta)$ и $Im(\zeta)$ лежит в объединении двух блоков из диаграммы (18) и, следовательно, плоскость P_1^2 , натянутая на эти векторы, окажется в W_1 . \square

Для остальных пар $\lambda_{3,4} = \alpha_3 \pm i\beta_3$ и $\lambda_{5,6} = \alpha_5 \pm i\beta_5$ собственных чисел матрицы M_6 аналогичным образом строятся плоскости $P_3^2 \subset W_3$ и $P_5^2 \subset W_5$ соответственно.

В работе [60] для широкого класса динамических систем в окрестностях их стационарных точек были сконструированы устойчивые и неустойчивые подмногообразия фазовых портретов. Пусть ξ — векторное поле на Q , задаваемое правыми частями системы (15), S_6 — критическая точка ξ , а $\varphi_t(x)$ — сдвиг вдоль траектории системы (15).

Определение 2.2.1. Будем говорить, что $W^+(\xi, S_6)$ — *устойчивое многообразие поля ξ в точке S_6* , если

$$W^+(\xi, S_6) = \{x \in Q \mid \varphi_t(x) \rightarrow S_6 \text{ при } t \rightarrow \infty\}.$$

Определение 2.2.2. Будем говорить, что $W^-(\xi, S_6)$ — *неустойчивое многообразие поля ξ в точке S_6* , если

$$W^-(\xi, S_6) = \{x \in Q \mid \varphi_t(x) \rightarrow S_6 \text{ при } t \rightarrow -\infty\}.$$

В случае, если многообразие является устойчивым, траектории системы (15) притягиваются к точке S_6 , в противном случае они отталкиваются от неё.

Определение 2.2.3. W^+ и W^- *трансверсальны* в точке x если и только если $x \notin W^+ \cap W^-$ или $x \in W^+ \cap W^-$ и $T_x Q = T_x W^+ + T_x W^-$, где $T_x X$ — касательное пространство к многообразию Q .

Следующие две Теоремы об устойчивых подмногообразиях фазовых портретов были описаны в [60].

Теорема 2.2.2 (о локально устойчивом многообразии). Пусть Q является конечномерным C^{r+1} многообразием ($r \geq 1$), ξ — векторное поле на Q , а S_6 — гиперболическая стационарная точка. Тогда существует открытая окрестность стационарной точки $V \subset Q$ такая, что:

- 1) $W^+(\xi|V, S_6) \cap W^-(\xi|V, S_6) = \{S_6\}$;
- 2) $W^+(\xi|V, S_6)$ и $W^-(\xi|V, S_6)$ — это C^r подмногообразия многообразия Q ;
- 3) $W^+(\xi|V, S_6)$ и $W^-(\xi|V, S_6)$ трансверсальны в точке S_6 .

Следствие. В открытой окрестности V гиперболической стационарной точки системы (15) существуют подмногообразия W^+ и $W^- \subset V$.

Определение 2.2.4. Отображение $\psi : P \rightarrow Q$ между конечномерными C^r многообразиями P и Q называется *погружением*, если и только если для каждого $p \in P$ касательное отображение $T_p\psi : T_pP \rightarrow T_{\psi(p)}Q$ инъективно. Подмножество $W \subset Q$ называется *C^r -погруженным подмногообразием*, если и только если $\psi : P \rightarrow Q$ и $W = \psi(P)$. В этом случае ψ называется *параметризацией* W , а P , в свою очередь, является *параметрическим пространством* ψ .

Теорема 2.2.3 (о глобально устойчивом многообразии). Пусть Q является компактным C^{r+1} многообразием ($r \geq 1$), ξ — векторное поле на Q , а S_6 — гиперболическая стационарная точка. Тогда $W^+(\xi, S_6)$ и $W^-(\xi, S_6)$ являются C^r -погруженными подмногообразиями многообразия Q , параметризованные Евклидовым пространством.

Пусть $F = \{001100\} \cap \{101100\}$ — общая пятимерная грань двух соседних блоков в диаграмме (18), а $U \approx D^2 \times D^4$ — достаточно малая открытая окрестность стационарной точки S_6 ; здесь двумерный диск $D^2 \subset W_1$ параллелен плоскости P_1^2 , см. (19), а четырёхмерный диск D^4 параллелен двумерной плоскости $P_3^2 \times P_5^2$. Плоскости $\{P_1^2, P_3^2, P_5^2\}$ порождают всё пространство \mathbb{R}^6 .

Рассмотрим усечённую грань $F' = F \setminus (F \cap U)$. Траектории всех точек этой грани после прохождения по блокам диаграммы (18) возвращаются в F' . Траектории всех точек четырёхмерного диска D^4 обратно в этот диск не возвращаются. Из рассуждений в пункте 2 вытекает следующая

Лемма 2.2.3. *Неустойчивое многообразие W^- , существование которого показано выше в Теоремах об устойчивом многообразии, содержится в области W_1 . Размерность этого неустойчивого многообразия равна 2.*

Доказательство. Из Леммы 2.2.2 следует, что каждый из векторов $\operatorname{Re}(z)$ и $\operatorname{Im}(z)$ лежит в объединении двух блоков из диаграммы (18), значит плоскость $P_1^2 \subset W_1$, натянутая на эти векторы, окажется в W^- , и поэтому $W^- \subset W_1$. \square

Из Леммы 2.2.3 вытекает основной результат этой главы:

Теорема 2.2.4. *Если S_6 — гиперболическая стационарная точка, то через неё проходит инвариантная поверхность, содержащая цикл динамической системы (15).*

Доказательство. Как было отмечено выше, из результатов работы [60] следует, что точка $S_6 \in W^-$ неустойчива. Проведём в W^- дугу L через точку S_6 . Траектории точек этой дуги разворачиваются, оставаясь в W^- , но за границы области Q не выходят, так как область Q инвариантна. Каждая такая траектория пересекается с дугой L по последовательности точек, удаляющихся от S_6 . Поскольку эта последовательность ограничена, её предельная точка $Y \in L \subset W^-$ должна лежать на цикле системы (15), который по построению содержится в инвариантной поверхности W^- . \square

Полученные результаты о существовании устойчивых и неустойчивых подмногообразий в фазовом портрете несимметричной модели кольцевой геновой сети и о редукции размерности этого портрета позволяют упрощать численные эксперименты с такими моделями геновых сетей и анализировать поведение траекторий динамических систем, моделирующих функционирование других геновых сетей, в том числе и для систем больших размерностей. Например, в параграфе 2.1 рассматривалась частично симметричная система размерности 18, см. также [23], её исследование сводилось к шестимерной плоскости, что помогло обнаружить в этой системе более одного цикла. Подобная симметрия использовалась в вычислениях, приведенных в работах [3, 4].

§ 2.3. Семимерная система, моделирующая кольцевую генную сеть без положительных связей

В этой главе мы рассмотрим семимерную систему вида (2), все уравнения которой в своих правых частях теперь содержат монотонно убывающие функции f_j , $j = \overline{1, 7}$:

$$\begin{aligned} \frac{dx_1}{dt} &= -k_1x_1 + f_1(x_7); & \frac{dx_2}{dt} &= -k_2x_2 + f_2(x_1); & \frac{dx_3}{dt} &= -k_3x_3 + f_3(x_2); \\ \frac{dx_4}{dt} &= -k_4x_4 + f_4(x_3); & \frac{dx_5}{dt} &= -k_5x_5 + f_5(x_4); \\ \frac{dx_6}{dt} &= -k_6x_6 + f_6(x_5); & \frac{dx_7}{dt} &= -k_7x_7 + f_7(x_6). \end{aligned} \quad (20)$$

Здесь все функции f_j являются гладкими, а положительные коэффициенты k_j по-прежнему характеризуют скорости синтеза и распада белков и мРНК, участвующих в системе.

Так же как и в предыдущих случаях, строим инвариантную область системы (20)

$$Q^7 := \prod_{j=1}^{j=7} [0, A_j], \quad A_j := f_j(0)/k_j$$

и имеем следующие утверждения:

Лемма 2.3.1. Q^7 — инвариантная область системы (20).

Лемма 2.3.2. Система (20) имеет одну и только одну стационарную точку $S_7 \in Q^7$.

Доказательства этих Лемм уже были приведены ранее в общем виде и работают для всех изучаемых систем.

Обозначим координаты точки $S_7 = (x_1^0; x_2^0; x_3^0; x_4^0; x_5^0; x_6^0; x_7^0)$ и, так же как во всех предыдущих параграфах, рассмотрим семь гиперплоскостей, параллельных координатным осям и содержащих точку S_7 . Область Q^7 разбивается этими гиперплоскостями на $2^7 = 128$ блоков, которые мы, как и ранее, нумеруем бинарными мультииндексами $\{\varepsilon_1 \dots \varepsilon_7\}$. Здесь $\varepsilon_j = 0$, если в этом

блоке $x_j \leq x_j^0$, и $\varepsilon_j = 1$, если для внутренних точек этого блока выполнено противоположное неравенство $x_j > x_j^0$.

В этом разбиении, как в случае всех рассмотренных выше динамических систем, для любой пары E_1, E_2 смежных блоков траектории всех точек их общей грани проходят только в одном направлении.

Отметим, что из всех 128 блоков 14 блоков имеют валентность 1 и принадлежат области W_1 , два блока — $\{1111111\}$ и $\{0000000\}$ — имеют валентность 7 и лежат в области W_7 . Область W_3 содержит 70 блоков валентности 3, а область W_5 имеет 42 блока валентности 5.

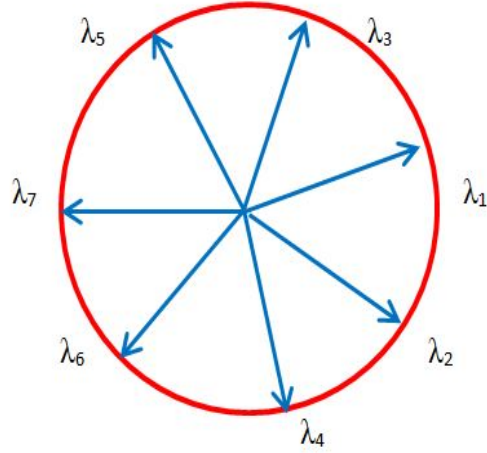
Линеаризуем систему (20) в окрестности стационарной точки S_7 :

$$M_7 = \begin{pmatrix} -k_1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -q_1 \\ -q_2 & -k_2 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -q_3 & -k_3 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -q_4 & -k_4 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -q_5 & -k_5 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -q_6 & -k_6 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -q_7 & -k_7 \end{pmatrix}.$$

Её характеристический многочлен имеет вид:

$$P_7(\lambda) = - \prod_{j=1}^{j=7} (k_j + \lambda) - a^7, \quad a^7 := \prod_{j=1}^{j=7} q_j.$$

На Рис. 3, так же как и в параграфе 2.2, для наглядности, схематично указано расположение корней многочлена $P_7(\lambda)$ на единичной окружности в случае, когда все k_j равны друг другу. Заметим, что у матрицы линеаризации системы (20) две пары комплексно сопряжённых собственных чисел с положительными вещественными частями. Одна пара λ_1, λ_2 образует плоскость, которая лежит в W_1 — объединении всех 14 блоков валентности 1, которые

Рис. 3: Корни многочлена $P_7(\lambda)$

перечислены в диаграмме (21) ниже. Правилу нахождения одновалентных блоков и созданию из них таких цепочек посвящен параграф 1.2 главы I. Далее, используя соображения из параграфа 2.2, опишем построение этой плоскости для системы (20).

$$\begin{array}{ccccccc}
 \{0101010\} & \longrightarrow & \{1101010\} & \longrightarrow & \{1001010\} & \longrightarrow & \{1011010\} \\
 \uparrow & & & & & & \downarrow \\
 \{0101011\} & & & & & & \{1010010\} \\
 \uparrow & & & & & & \downarrow \\
 \{0101001\} & & & & & & \{1010110\} & (21) \\
 \uparrow & & & & & & \downarrow \\
 \{0101101\} & & & & & & \{1010100\} \\
 \uparrow & & & & & & \downarrow \\
 \{0100101\} & \longleftarrow & \{0110101\} & \longleftarrow & \{0010101\} & \longleftarrow & \{1010101\}
 \end{array}$$

Пусть $\lambda_{1,2} = \alpha_1 \pm i\beta_1$ — собственные числа матрицы M_7 , у которых, как и в параграфе 2.2, $\alpha_1 > 0$, $\beta_1 \neq 0$, и $z_{1,2} = x \pm iy$ — соответствующие комплексные собственные векторы. Тогда для этой пары собственных значений системы (20) также справедливы уравнения (19), а это означает, что вещественные вектора x и y неколлинеарны и натянутая на них плоскость P_I^2 является

инвариантным подпространством матрицы M_7 . Для других пар собственных чисел λ_3, λ_4 и λ_5, λ_6 двумерные плоскости $P_{II}^2 \subset W_3$ и $P_{III}^2 \subset W_5$ строятся аналогичным образом.

Лемма 2.3.3. Если точка S_7 является гиперболической, то пересечение $U \cap P_I^2$ лежит в области W_1 .

Доказательство этого утверждения было подробно описано при построении инвариантных областей для системы (15) и является справедливым для рассматриваемой системы (20).

Пусть снова ζ — комплексный собственный вектор матрицы M_7 , соответствующий собственному числу λ_1 с максимально положительной вещественной частью, и пусть его координаты имеют вид $(1, \zeta_2, \zeta_3, \zeta_4, \zeta_5, \zeta_6, \zeta_7)$. Рассмотрим уравнение $(M_7 - \lambda_1 E)\zeta = 0$ и найдём знаки вещественных и мнимых частей координат вектора ζ :

$$\begin{pmatrix} -k_1 - \lambda_1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -q_1 \\ -q_2 & -k_2 - \lambda_1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -q_3 & -k_3 - \lambda_1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -q_4 & -k_4 - \lambda_1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -q_5 & -k_5 - \lambda_1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -q_6 & -k_6 - \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -q_7 & -k_7 - \lambda_1 \end{pmatrix} \times$$

$$\times \begin{pmatrix} 1 \\ \zeta_2 \\ \zeta_3 \\ \zeta_4 \\ \zeta_5 \\ \zeta_6 \\ \zeta_7 \end{pmatrix} = 0.$$

Отсюда следует, что

$$\zeta_7 = -\frac{\lambda_1 + k_1}{q_1}; \quad \zeta_6 = \frac{(\lambda_1 + k_1)(\lambda_1 + k_7)}{q_1 q_7}; \quad \zeta_5 = -\frac{(\lambda_1 + k_1)(\lambda_1 + k_7)(\lambda_1 + k_6)}{q_1 q_7 q_6};$$

$$\zeta_4 = \frac{(\lambda_1 + k_1)(\lambda_1 + k_7)(\lambda_1 + k_6)(\lambda_1 + k_5)}{q_1 q_7 q_6 q_5};$$

$$\zeta_3 = -\frac{(\lambda_1 + k_1)(\lambda_1 + k_7)(\lambda_1 + k_6)(\lambda_1 + k_5)(\lambda_1 + k_4)}{q_1 q_7 q_6 q_5 q_4};$$

$$\zeta_2 = \frac{(\lambda_1 + k_1)(\lambda_1 + k_7)(\lambda_1 + k_6)(\lambda_1 + k_5)(\lambda_1 + q_4)(\lambda_1 + k_3)}{q_1 q_7 q_6 q_5 q_4 q_3}; \quad \zeta_1 = 1.$$

Знаки вещественной и мнимой частей координат вектора ζ будут выглядеть следующим образом:

$$Re(\zeta) = (+ - + - - + -), \quad Im(\zeta) = (? + - + - + -),$$

что соответствует блокам $\{1010010\}$, $\{0101010\}$ и $\{1101010\}$. Все эти блоки содержатся в диаграмме (21), а значит каждый из векторов $Re(\zeta)$ и $Im(\zeta)$ лежит в объединении двух блоков из диаграммы (21) и, следовательно, плоскость P_I^2 , натянутая на эти векторы, окажется в W_1 .

Опираясь на рассуждения и термины, используемые в предыдущем параграфе, проделывая те же самые шаги, мы можем вывести Теорему о локальной устойчивости построенных подмногообразий для данной динамической системы (20). Напомним её формулировку:

Теорема 2.3.1 (о локально устойчивом многообразии). Пусть Q^7 является конечномерным C^{r+1} многообразием ($r \geq 1$), ξ — векторное поле на Q^7 , а S_7 — гиперболическая стационарная точка. Тогда существует открытая окрестность стационарной точки $V \subset Q^7$ такая, что:

- 1) $W^+(\xi|V, S_7) \cap W^-(\xi|V, S_7) = \{S_7\}$;
- 2) $W^+(\xi|V, S_7)$ и $W^-(\xi|V, S_7)$ — это C^r подмногообразия многообразия Q^7 ;
- 3) $W^+(\xi|V, S_7)$ и $W^-(\xi|V, S_7)$ трансверсальны в точке S_7 .

Стоит отметить, что траектории, возникающие в области W_1 , со време-

нем $t \rightarrow +\infty$ будут оставаться в ней. Следовательно, торическая область W_1 является локально и глобально устойчивым подмногообразием. Траектории, образованные в W_3 и W_5 , с увеличением времени могут попасть в область W_1 . Отсюда можно утверждать, что W_3 и W_5 являются локально устойчивыми подмногообразиями, но исследование их глобальной устойчивости представляется довольно трудной задачей, в том числе в силу структурной сложности этих областей.

$$\begin{array}{ccccccc}
 \{1010000\} & \longrightarrow & \{1010001\} & \longrightarrow & \{0010001\} & \longrightarrow & \{0110001\} \\
 \uparrow & & & & & & \downarrow \\
 \{1011000\} & & & & & & \{0100001\} \\
 \uparrow & & & & & & \downarrow \\
 \{1011100\} & & & & & & \{0100011\} & (22) \\
 \uparrow & & & & & & \downarrow \\
 \{1011110\} & & & & & & \{0100010\} \\
 \uparrow & & & & & & \downarrow \\
 \{1001110\} & \longleftarrow & \{1000110\} & \longleftarrow & \{1000010\} & \longleftarrow & \{1100010\}
 \end{array}$$

Доказательство следующего утверждения дословно можно повторить, изучив аналогичную Теорему 2.2.4 из предыдущего параграфа.

Теорема 2.3.2. *Если S_7 — гиперболическая стационарная точка, то через неё проходит инвариантная поверхность, содержащая цикл динамической системы (20).*

Для системы (20) были также найдены циклы, содержащие блоки валентности 3 и 5, лежащие соответственно в областях W_3 и W_5 . Пара таких циклов в качестве примера приведена в диаграммах (22) и (23).

$$\begin{array}{ccccccc}
\{1100001\} & \longrightarrow & \{1000001\} & \longrightarrow & \{0000001\} & \longrightarrow & \{0000011\} \\
\uparrow & & & & & & \downarrow \\
\{1110001\} & & & & & & \{0000010\} \\
\uparrow & & & & & & \downarrow \\
\{1110000\} & & & & & & \{0000110\} & (23) \\
\uparrow & & & & & & \downarrow \\
\{0110000\} & & & & & & \{0000100\} \\
\uparrow & & & & & & \downarrow \\
\{0010000\} & \longleftarrow & \{0011000\} & \longleftarrow & \{0001000\} & \longleftarrow & \{0001100\}
\end{array}$$

Блоки диаграммы (22) принадлежат области W_3 , а блоки диаграммы (23) — области W_5 . Чтобы это проверить, найдём знаки вещественной и мнимой частей координат вектора ζ для блоков диаграммы (22) и (23) соответственно так же, как мы это делали с диаграммой (21):

$$Re(\zeta) = (+ - - + + - -), \quad Im(\zeta) = (? + - - + + -);$$

$$Re(\zeta) = (+ + - - - - +), \quad Im(\zeta) = (? + + + - - -),$$

что соответствует блокам $\{1001100\}$, $\{0100110\}$, $\{1100110\}$ — для первого набора знаков координат и $\{1100001\}$, $\{0111000\}$, $\{1111000\}$ — для второго. Первая тройка блоков содержится в диаграмме (22), а вторая — в диаграмме (23), отсюда плоскость P_{II}^2 окажется в W_3 , а плоскость P_{III}^2 будет лежать в области W_5 .

Глава III. Некольцевые генные сети

В этой главе построены и изучены математические модели функционирования генных сетей, в основном малокомпонентных, участвующих в регуляции суточных ритмов в живых организмах, посредством комбинаций положительных и отрицательных обратных связей между их компонентами [9, 55, 65, 68, 94].

В параграфе 3.1 доказано, что фазовые портреты рассматриваемых трёхмерных динамических систем биохимической кинетики содержат в точности по одной стационарной точке. Установлено, что во всех случаях при всех значениях параметров указанных динамических систем матрицы их линеаризаций в окрестностях стационарных точек имеют либо отрицательные собственные значения, либо собственные значения с отрицательными вещественными частями. Это означает, что стационарные точки рассмотренных систем устойчивы. Построены инвариантные окрестности этих точек, дано описание поведения траекторий систем и биологическая интерпретация полученных результатов.

В первом параграфе этой главы было доказано, что в трёхмерных малокомпонентных моделях стационарные точки устойчивы и нет циклов. В параграфах 3.2 и 3.3 мы рассматриваем уже более сложные системы, увеличивая их размерность, и также исследуем их стационарные точки на устойчивость.

§ 3.1. Математическая модель трёхкомпонентной генной сети

3.1.1. Случай генной сети IV класса

Мы рассматриваем математическую модель трёхкомпонентной генной сети, которая участвует в регуляции циркадных (суточных) ритмов активности процессов метаболизма многих видов живых организмов. В работах [55, 65, 66] приводится описание схем соответствующих биохимических процессов, которые регулируются комбинациями положительных и отрицательных обратных связей между компонентами аналогичных генных сетей.

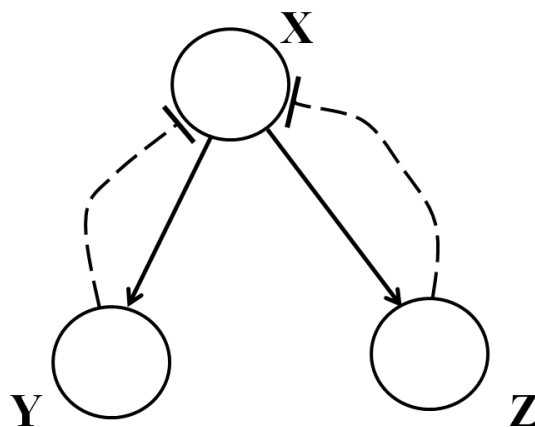


Рис. 4: Схема моделируемой трёхкомпонентной генной сети

На рисунке 4 приведена схема одной такой генной сети, см. [26]. Её компоненты для краткости обозначены через X, Y и Z. Функционирование этой сети происходит следующим образом: вещество X действует на вещества Y и Z посредством положительных обратных связей — прямые стрелки (чем выше концентрация вещества X, тем выше скорость синтеза обоих веществ Y и Z). Вещества Y и Z ингибируют вещество X (скорость синтеза вещества X уменьшается с ростом концентраций каждого из веществ Y и Z) Это отрицательные обратные связи, обозначенные на схеме пунктирными кривыми линиями с T-образными окончаниями. Подобные обозначения используются в литературе при описании схем функционирования разнообразных природ-

ных генных сетей, см., например, [50, 55, 69].

Следуя этим публикациям, в качестве математической модели рассматриваемой генной сети будем изучать нелинейную динамическую систему с гладкими правыми частями

$$\frac{dx}{dt} = L_1(y) + L_2(z) - k_1x; \quad \frac{dy}{dt} = \Gamma_1(x) - k_2y; \quad \frac{dz}{dt} = \Gamma_2(x) - k_3z, \quad (24)$$

в которой $x(t)$, $y(t)$, $z(t)$ — концентрации указанных компонент X , Y и Z , соответственно, гладкие класса C^1 монотонно убывающие неотрицательные функции $L_1(y)$ и $L_2(z)$ моделируют отрицательные обратные связи $Y \dashv\vdash X$ и $Z \dashv\vdash X$, как на рисунке 4. Монотонно возрастающие ограниченные сверху неотрицательные гладкие функции $\Gamma_1(x)$, $\Gamma_2(x)$ моделируют положительные обратные связи $X \rightarrow Y$, $X \rightarrow Z$.

Как и в работах [51, 65], положительные коэффициенты k_1 , k_2 , k_3 характеризуют скорости естественного разложения компонент моделируемой генной сети. Будем называть эту генную сеть «первой», во втором параграфе этой главы мы рассмотрим ещё одну подобную конструкцию. Обозначим через A максимальное значение функции $\frac{L_1(y) + L_2(z)}{k_1}$. Поскольку здесь оба слагаемых монотонно убывают, $A = \frac{L_1(0) + L_2(0)}{k_1}$. Через Bk_2 и Ck_3 , соответственно, будем обозначать точные верхние грани значений монотонно возрастающих функций $\Gamma_1(x)$ и $\Gamma_2(x)$.

В [50] исследуются *гипотетические генные сети* — теоретические объекты, которые являются идеализациями регуляторных контуров природных генных сетей. Идеализация состоит в том, что в отличие от природных регуляторных контуров, гипотетические генные сети (ГГС) строятся из однотипных элементов. Такой приём позволяет выделить наиболее существенные детали строения регуляторных контуров генных сетей, связанных с регулированием эффективности экспрессии одних генов другими, и абстрагироваться от второстепенных деталей. В 5 главе этой книги подробно описано разде-

ление ГГС на 5 классов. Изучаемый в этом параграфе случай мы можем отнести к ГГС четвёртого класса — важное отличие этого класса состоит в том, что один и тот же конечный продукт может синтезироваться более чем одним генетическим элементом.

Во всех уравнениях системы (24) и системы (29), рассмотренной в следующем параграфе этой главы, все переменные предполагаются неотрицательными. Фазовые портреты подобных динамических систем и качественные методы анализа поведения их траекторий изучалась ранее при моделировании биохимических процессов в ряде других природных генных сетей [9, 58, 84].

Положения равновесия системы (24), то есть точек, в которых все производные $\frac{dx}{dt}$, $\frac{dy}{dt}$, $\frac{dz}{dt}$ равны нулю, находятся из уравнений

$$\frac{dx}{dt} = L_1(y) + L_2(z) - k_1x = 0 \quad \text{или} \quad k_1x = L_1(y) + L_2(z),$$

$$\frac{dy}{dt} = \Gamma_1(x) - k_2y = 0 \quad \text{или} \quad y = \frac{\Gamma_1(x)}{k_2}, \quad (25)$$

$$\frac{dz}{dt} = \Gamma_2(x) - k_3z = 0 \quad \text{или} \quad z = \frac{\Gamma_2(x)}{k_3}. \quad (26)$$

Отсюда следует, что

$$k_1x = L_1\left(\frac{\Gamma_1(x)}{k_2}\right) + L_2\left(\frac{\Gamma_2(x)}{k_3}\right). \quad (27)$$

Поскольку композиция монотонно возрастающей функции и монотонно убывающей функции является монотонно убывающей функцией, в уравнении (27) обе композиции $L_1\left(\frac{\Gamma_1(x)}{k_2}\right)$ и $L_2\left(\frac{\Gamma_2(x)}{k_3}\right)$ монотонно убывают с ростом x , как и их сумма.

Следовательно, графики монотонно возрастающей функции $f = k_1x$ и монотонно убывающей функции $g = L_1\left(\frac{\Gamma_1(x)}{k_2}\right) + L_2\left(\frac{\Gamma_2(x)}{k_3}\right)$ имеют в точности одну точку пересечения; пусть $x = x^0$ — её абсцисса.

По этой координате x^0 находим единственным образом из уравнений (25)

и (26) остальные координаты стационарной точки системы (24): $y^0 = \frac{\Gamma_1(x^0)}{k_2}$, $z^0 = \frac{\Gamma_2(x^0)}{k_3}$. В точке (x^0, y^0, z^0) , лежащей во внутренности положительного октанта левые части всех уравнений системы (24) обращаются в нуль. Значит имеет место

Лемма 3.1.1. Система (24) имеет в точности одну стационарную точку $S_3 = (x^0, y^0, z^0)$ при любых параметрах системы.

Рассмотрим параллелепипед $Q = [0, A] \times [0, B] \times [0, C]$. Так же как и в предыдущих главах, где рассматривался ряд аналогичных моделей генных сетей, проверяется, что стационарная точка S_3 лежит в его внутренности и что Q является положительно инвариантной областью системы (24), то есть с ростом t траектории точек этого параллелепипеда не выходят за его границы.

Доказательство этих фактов опирается на доказательство Леммы 1.1.1 и состоит в проверке знаков производных dx/dt , dy/dt , dz/dt на гранях параллелепипеда Q . Траектории всех точек его границы с ростом t входят в его внутренность и остаются в ней.

В окрестностях гиперболических стационарных точек поведение траекторий нелинейных динамических систем полностью определяется собственными числами матриц линеаризации этих систем в этих точках. С помощью этого факта мы установим поведение траекторий для систем (24) и (29), рассмотренной далее.

Отметим, что модели генных сетей с более сложными, чем на рисунках 4 и 5, схемами взаимодействия компонент могут содержать несколько стационарных точек, в том числе и устойчивых, и поведение траекторий соответствующих динамических систем становится намного сложнее, чем в рассматриваемых здесь случаях. В частности, в таких моделях могут наблюдаться явления мультистабильности — различные траектории могут притягиваться к различным устойчивым точкам или к другим аттракторам, см., например, [9, 51, 58, 73] и цитированную там литературу.

Матрица линеаризации системы (24) в окрестности точки S_3 имеет вид:

$$M_3 = \begin{pmatrix} -k_1 & -p_1 & -p_2 \\ q_1 & -k_2 & 0 \\ q_2 & 0 & -k_3 \end{pmatrix},$$

здесь $-p_1 = \frac{dL_1}{dy}$, $-p_2 = \frac{dL_2}{dz}$, все производные этих функций вычисляются в стационарной точке; коэффициенты p_1 , p_2 положительны, так как функции L_1 , L_2 монотонно убывают.

Коэффициенты $q_1 = \frac{d\Gamma_1}{dx}$, $q_2 = \frac{d\Gamma_2}{dx}$ тоже положительны, поскольку функции Γ_1 , Γ_2 монотонно возрастают.

Характеристический полином матрицы M_3 имеет вид

$$P(\lambda) = -(\lambda + k_1)(\lambda + k_2)(\lambda + k_3) - (\lambda + k_2)p_2q_2 - (\lambda + k_3)p_1q_1$$

и не имеет чисто мнимых корней.

Подстановкой $\lambda = -k_2$ и $\lambda = -k_3$ можно убедиться в том, что при $k_2 = k_3$ выполняется равенство $P(-k_2) = P(-k_3) = 0$. Если же $k_2 \neq k_3$, то $P(-k_2)$ и $P(-k_3)$ имеют противоположные знаки, и значит отрезок между $-k_2$ и $-k_3$ содержит корень характеристического многочлена. Обозначим минимальный отрицательный корень многочлена $P(\lambda)$ через λ_1 . Для проверки знаков вещественных частей остальных корней этого многочлена воспользуемся критерием Вышнеградского [12], см. также [56]:

У кубического уравнения $ax^3 + bx^2 + cx + d = 0$ с положительными коэффициентами все корни имеют отрицательные вещественные части или сами отрицательны тогда и только тогда, когда $ad < bc$.

Раскроем скобки в уравнении $P(\lambda) = 0$ и приведём подобные. Получим:

$$\lambda^3 + \lambda^2(k_1 + k_2 + k_3) + \lambda(k_1k_2 + k_1k_3 + k_2k_3 + p_2q_2 + p_1q_1) + k_1k_2k_3 + k_2p_2q_2 + k_3p_1q_1 = 0.$$

Здесь, согласно критерию Вышнеградского,

$$a = 1, \quad c = k_1k_2 + k_1k_3 + k_2k_3 + p_2q_2 + p_1q_1,$$

$$b = k_1 + k_2 + k_3, \quad d = k_1k_2k_3 + k_2p_2q_2 + k_3p_1q_1.$$

Проверяем неравенство $ad < bc$:

$$k_1k_2k_3 + k_2p_2q_2 + k_3p_1q_1 < (k_1 + k_2 + k_3)(k_1k_2 + k_1k_3 + k_2k_3 + p_2q_2 + p_1q_1).$$

Раскроем скобки, получим:

$$\begin{aligned} k_1k_2k_3 + k_2p_2q_2 + k_3p_1q_1 < \\ < k_1^2k_3 + k_1k_2k_3 + k_1^2k_2 + k_1p_2q_2 + k_1p_1q_1 + \\ + k_1k_2k_3 + k_2^2k_3 + k_1k_2^2 + k_2p_2q_2 + k_2p_1q_1 + \\ + k_3^2k_1 + k_2k_3^2 + k_1k_2k_3 + k_3p_2q_2 + k_3p_1q_1 \end{aligned}$$

или

$$\begin{aligned} k_1^2k_3 + k_1^2k_2 + k_1p_2q_2 + k_1p_1q_1 + \\ + k_1k_2k_3 + k_2^2k_3 + k_1k_2^2 + k_2p_1q_1 + \\ + k_3^2k_1 + k_2k_3^2 + k_1k_2k_3 + k_3p_2q_2 > 0 \end{aligned}$$

Так как все неизвестные в этом неравенстве являются положительными, то условие Вышнеградского выполняется.

Теорема 3.1.1. *Стационарная точка S_3 системы (24) устойчива.*

Итак, траектории динамической системы (24) в инвариантной области Q ведут себя следующим образом:

а) Если матрица M_3 имеет всего один вещественный корень λ_1 , то траектории всех точек области Q , за исключением двух — приближающихся к

стационарной токе S_3 в направлении, соответствующем собственному значению λ_1 , притягиваются стационарной точкой S_3 «по спиральям».

б) Если же все корни многочлена $P(\lambda)$ вещественны, например, в случае, когда произведения p_2q_2 и p_1q_1 достаточно малы, то траектории всех точек инвариантной области Q притягиваются к стационарной точке S_3 по соответствующим направлениям.

Таким образом, рассмотренная трёхкомпонентная модель (24) геной сети не имеет осциллирующих траекторий. Возникновение осцилляций в динамических системах, моделирующих комплексы всего из одной пары малокомпонентных геной сетей (двухкомпонентных и трёхкомпонентных), хорошо известны, см. статью С. Смейла [94], а также работы [3, 9]. Отметим, что для подобных динамических систем размерности 5 и выше аналогичные параллелепипеду Q инвариантные области могут содержать циклы, в том числе и по несколько циклов, а также инвариантные поверхности, см., например, [8, 19].

3.1.2. Случай геной сети II класса

Если заменить знак сложения в первом уравнении из системы (24) на знак умножения, то полученная динамическая система уже будет относиться ко второму классу ГГС, см. [51]. Стоит отметить, что результаты, полученные для модели IV класса, будут идентичны тем, которые мы получим, если будем исследовать систему (28).

$$\frac{dx}{dt} = L_1(y) \cdot L_2(z) - k_1x; \quad \frac{dy}{dt} = \Gamma_1(x) - k_2y; \quad \frac{dz}{dt} = \Gamma_2(x) - k_3z. \quad (28)$$

3.1.3. Обратная трёхкомпонентная геной сеть

Дословно такими же рассуждениями, как и в пункте 3.1.1, устанавливается единственность и устойчивость стационарной точки в модели геной сети, описываемой схемой, изображённой на Рис. 5. Будем называть эту модель «обратной». Здесь, как и для первой модели, положительные обратные

связи обозначены стрелками, а отрицательные — пунктирными линиями с T-образными окончаниями. Нелинейная динамическая система, моделирующая эту генную сеть, представлена в следующей форме

$$\frac{dx}{dt} = \gamma_1(y) + \gamma_2(z) - k_1x; \quad \frac{dy}{dt} = \ell_1(x) - k_2y; \quad \frac{dz}{dt} = \ell_2(x) - k_3z. \quad (29)$$

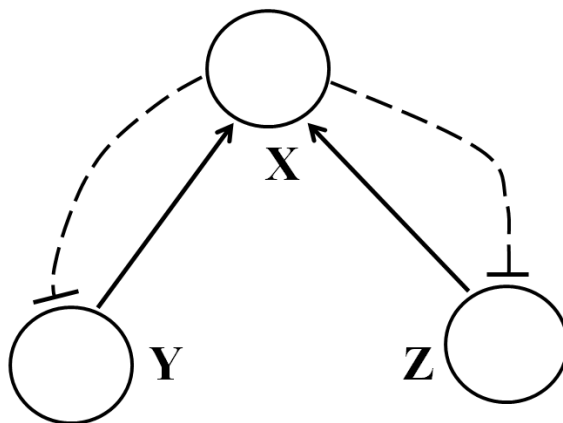


Рис. 5: Схема второй трёхкомпонентной генной сети

Аналогично

$$k_1x = \gamma_1 \left(\frac{\ell_1(x)}{k_2} \right) + \gamma_2 \left(\frac{\ell_2(x)}{k_3} \right)$$

Матрица линеаризации этой динамической системы в окрестности её стационарной точки принимает вид

$$\begin{pmatrix} -k_1 & a_1 & a_2 \\ -b_1 & -k_2 & 0 \\ -b_2 & 0 & -k_3 \end{pmatrix}. \quad (30)$$

Характеристический многочлен этой матрицы:

$$-P(\lambda) = (k_1 + \lambda)(k_2 + \lambda)(k_3 + \lambda) + (k_2 + \lambda)b_2a_2 + (k_3 + \lambda)b_1a_1.$$

Как и для первой модели, положительные коэффициенты a_1 и a_2 обозначают вычисленные в стационарной точке производные монотонно возрастающих положительных ограниченных функций γ_1 и γ_2 , описывающих поло-

жительные обратные связи; отрицательные коэффициенты $(-b_1)$ и $(-b_2)$ — это вычисленные в той же точке производные монотонно убывающих положительных функций ℓ_1 и ℓ_2 , которые описывают отрицательные обратные связи. Аналогичным же образом в положительном октанте пространства переменных (x, y, z) для динамической системы (29) конструируется инвариантный параллелепипед Q и описывается поведение её траекторий.

Так же как и в пункте 3.1.1, из критерия Вышнеградского следует, что собственные числа матрицы (30) либо отрицательны, либо имеют отрицательные вещественные части, значит и траектории модели второй генной сети, рассматриваемой в изоляции от других генных сетей организма, притягиваются к устойчивой стационарной точке системы (29).

3.1.4. Случай генной сети смешанного класса

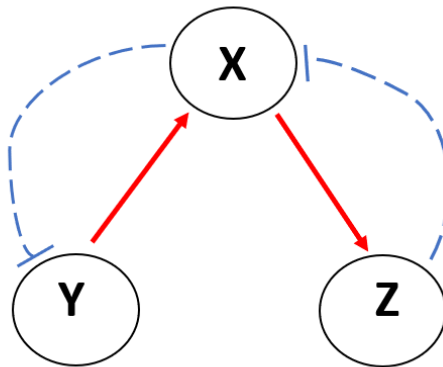


Рис. 6: Схема генной сети смешанного класса

В этом пункте рассматривается следующая динамическая система, схема взаимодействия компонент в которой представлена на рисунке 6. Вещество X действует на вещество Z, а также Y действует на X посредством положительных обратных связей — прямые стрелки на схеме. Вещество Z ингибирует вещество X, а оно, в свою очередь, действует подавляюще на вещество Y. Эти взаимодействия описывают отрицательную связь.

$$\frac{dx}{dt} = k_1(\gamma_1(y) + \ell_1(z) - x); \quad \frac{dy}{dt} = k_2(\ell_2(x) - y); \quad \frac{dz}{dt} = k_3(\gamma_3(x) - z). \quad (31)$$

Стационарная точка системы (31) существует и единственна, так как левая часть уравнения возрастает, а правая — убывает, как и во всех предыдущих случаях:

$$x = \gamma_1(\ell_2(x)) + \ell_1(\gamma_3(x)). \quad (32)$$

Матрица линеаризации системы (31):

$$M_3 = \begin{pmatrix} -k_1 & k_1\gamma_1' & k_1\ell_1' \\ k_2\ell_2' & -k_2 & 0 \\ k_3\gamma_3' & 0 & -k_3 \end{pmatrix}.$$

Рассмотрим характеристический многочлен этой матрицы:

$$P(\lambda) = (-k_1 - \lambda)(-k_2 - \lambda)(-k_3 - \lambda) - (-k_3 - \lambda)k_1\gamma_1'k_2\ell_2' - (-k_2 - \lambda)k_1\ell_1'k_3\gamma_3' = 0.$$

Немного упростим его:

$$-P(\lambda) = (\lambda + k_1)(\lambda + k_2)(\lambda + k_3) + (\lambda + k_3)k_1k_2\gamma_1'|\ell_2'| + (\lambda + k_2)k_1k_3\gamma_3'|\ell_1'| = 0.$$

Раскроем скобки и сгруппируем слагаемые:

$$\begin{aligned} \lambda^3 + \lambda^2(k_1 + k_2 + k_3) + \lambda(k_1k_2 + k_1k_3 + k_2k_3 + k_1k_2\gamma_1'|\ell_2'| + \\ + k_1k_3\gamma_3'|\ell_1'|) + k_1k_2k_3(1 + \gamma_1'|\ell_2'| + \gamma_3'|\ell_1'|) = 0. \end{aligned}$$

Согласно критерию Вышнеградского [56], все вещественные части $\text{Re}\lambda_j$ у этого многочлена отрицательны, а значит стационарная точка системы (31) устойчива.

§ 3.2. Четырёхмерная модель некольцевой геной сети

Как и в предыдущем параграфе, мы рассматриваем математическую модель одной, на этот раз четырёхкомпонентной, геной сети, которая участвует в регуляции циркадных ритмов живых организмов.

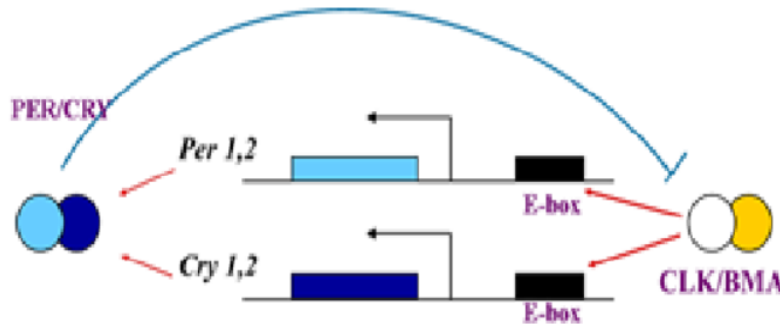


Рис. 7: Схема моделируемой четырёхкомпонентной геной сети [55]

Рассмотрим эту модель. Её компоненты для краткости обозначены через X , U , W и P . Функционирование этой сети происходит следующим образом: белок X стимулирует наработку белков U и W посредством положительных связей, обозначенных красными прямыми стрелками (чем выше концентрация вещества X , тем выше скорость наработки обоих белков U и W). Белки U и W действуют на вещество P также посредством положительных связей. Вещество P ингибирует белок X (уровень активности X уменьшается с ростом концентрации P) — это отрицательная обратная связь, обозначенная на схеме голубой линией с T-образным окончанием.

Здесь в качестве математической модели рассматриваемой геной сети будем изучать гладкую динамическую систему

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= L(p) - k_1x; & \frac{du}{dt} &= \Gamma_2(x) - k_2u; \\ \frac{dw}{dt} &= \Gamma_3(x) - k_3w; & \frac{dp}{dt} &= \Gamma_4(u) \cdot \Gamma_5(w) - k_4p, \end{aligned} \quad (33)$$

в которой $x(t)$, $u(t)$, $w(t)$, $p(t)$ — концентрации указанных компонент X , U , W

и P , соответственно, гладкая класса C^1 монотонно убывающая неотрицательная функция L моделирует отрицательную обратную связь $P \dashrightarrow X$, как на рисунке 7. Эта обратная связь действует с запаздыванием. Здесь для начала мы рассмотрим случай, когда этим запаздыванием можно пренебречь.

Монотонно возрастающие ограниченные сверху неотрицательные гладкие функции $\Gamma_2(x)$, $\Gamma_3(x)$, $\Gamma_4(u)$, $\Gamma_5(w)$ моделируют положительные обратные связи $X \rightarrow U$, $X \rightarrow W$, $U \rightarrow P$, $W \rightarrow P$.

Положительные коэффициенты k_1, k_2, k_3, k_4 характеризуют скорости естественного разложения компонент моделируемой генной сети. Обозначим через A максимальное значение функции $\frac{L(p)}{k_1}$. Поскольку здесь оба слагаемых монотонно убывают, $A = \frac{L(0)}{k_1}$. Через Bk_2 и Ck_3 , соответственно, будем обозначать точные верхние грани значений монотонно возрастающих функций $\Gamma_2(x)$ и $\Gamma_3(x)$, через Dk_4 — точную верхнюю грань значений произведения двух монотонно возрастающих функций $\Gamma_4(u) \cdot \Gamma_5(w)$.

Во всех уравнениях системы (33) все переменные предполагаются неотрицательными. Фазовые портреты подобных динамических систем и качественные методы анализа поведения их траекторий изучались в предыдущих параграфах и главах.

3.2.1. Стационарные точки системы (33)

Положения равновесия системы (33), то есть точек, в которых все производные $\frac{dx}{dt}$, $\frac{du}{dt}$, $\frac{dw}{dt}$, $\frac{dp}{dt}$ равны нулю, находятся из уравнений

$$\frac{dx}{dt} = L(p) - k_1x = 0, \quad \text{или} \quad x = \frac{L(p)}{k_1};$$

$$\frac{du}{dt} = \Gamma_2(x) - k_2u = 0, \quad \text{или} \quad u = \frac{\Gamma_2(x)}{k_2}; \quad (34)$$

$$\frac{dw}{dt} = \Gamma_3(x) - k_3w = 0, \quad \text{или} \quad w = \frac{\Gamma_3(x)}{k_3}; \quad (35)$$

$$\frac{dp}{dt} = \Gamma_4(u) \cdot \Gamma_5(w) - k_4 p = 0, \quad \text{или} \quad p = \frac{\Gamma_4(u) \cdot \Gamma_5(w)}{k_4}. \quad (36)$$

Исключая по очереди переменные p , u , w , получаем:

$$k_1 x = L \left(\frac{\Gamma_4\left(\frac{\Gamma_2(x)}{k_2}\right) \cdot \left(\frac{\Gamma_3(x)}{k_3}\right)}{k_4} \right). \quad (37)$$

Поскольку композиция определенных на всей вещественной оси монотонно убывающей функции и монотонно возрастающих функций является монотонно убывающей функцией, в уравнении (37) правая часть монотонно убывает с ростом x .

Следовательно, графики монотонно возрастающей функции $f = k_1 x$ и монотонно убывающей функции

$$L \left(\frac{\Gamma_4\left(\frac{\Gamma_2(x)}{k_2}\right) \cdot \left(\frac{\Gamma_3(x)}{k_3}\right)}{k_4} \right)$$

имеют в точности одну точку пересечения с абсциссой: $x = x^0$.

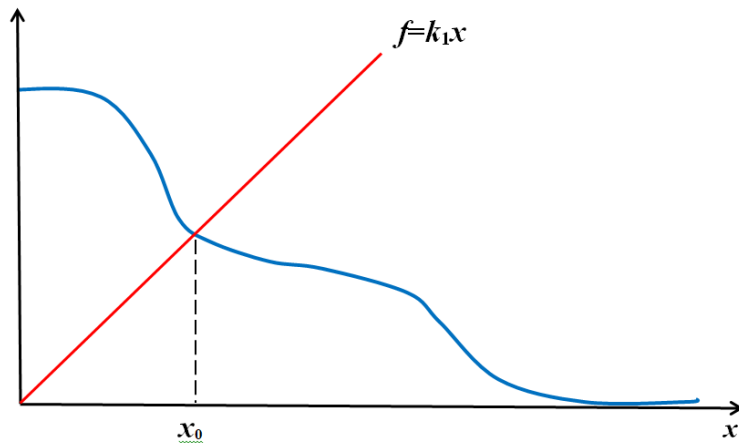


Рис. 8: Единственность стационарной точки

По этой координате x^0 находим единственным образом из уравнений (34), (35), (36) остальные координаты стационарной точки системы (33): $u^0 = \frac{\Gamma_2(x^0)}{k_2}$, $w^0 = \frac{\Gamma_3(x^0)}{k_3}$, $p^0 = \frac{\Gamma_4(u^0) \cdot \Gamma_5(w^0)}{k_4}$. В точке (x^0, u^0, w^0, p^0) внутренней положительного октанта четырехмерного пространства координат (x, u, w, p) левые части всех уравнений системы (33)

обращаются в нуль. Значит имеет место

Лемма 3.2.1. Система (33) имеет в точности одну стационарную точку $S_4 = (x^0, u^0, w^0, p^0)$ при любых параметрах системы.

Рассмотрим параллелепипед $Q = [0, A] \times [0, B] \times [0, C] \times [0, D]$. Так же, как и в работах [9, 50] проверяется, что стационарная точка S_4 лежит в его внутренности, и что Q является положительно инвариантной областью системы (33), то есть с ростом t траектории точек этого параллелепипеда не выходят за его границы.

Доказательство этих фактов состоит в проверке знаков производных $dx/dt, dy/dt, dz/dt$ на гранях параллелепипеда Q . Траектории всех точек его границы с ростом t входят в его внутренность и остаются в ней.

Отметим, что модели генных сетей с более сложными, чем на рисунке 7, схемами взаимодействия компонент могут содержать несколько стационарных точек, в том числе и устойчивых, и поведение траекторий соответствующих динамических систем становится намного сложнее, чем в рассматриваемых здесь случаях. В частности, в таких моделях могут наблюдаться явления мультистабильности — различные траектории могут притягиваться к различным устойчивым точкам, см., например, [50, 58] и цитированную там литературу.

3.2.2. Линеаризация системы (33) около её стационарной точки

Матрица линеаризации системы (33) в окрестности точки S_4 имеет вид:

$$M_4 = \begin{pmatrix} -k_1 & 0 & 0 & -q \\ r_2 & -k_2 & 0 & 0 \\ r_3 & 0 & -k_3 & 0 \\ 0 & r_4 & r_5 & -k_4 \end{pmatrix},$$

здесь $-q = \frac{dL}{dp}$, $r_2 = \frac{d\Gamma_2}{dx}$, $r_3 = \frac{d\Gamma_3}{dx}$, $r_4 = \frac{\partial\Gamma_4}{\partial u} \cdot \Gamma_5(w)$, $r_5 = \frac{\partial\Gamma_5}{\partial w} \cdot \Gamma_4(u)$, все производные этих функций вычисляются в стационарной точке, коэффициент q положителен, так как функция L монотонно убывает.

Коэффициенты $r_2 = \frac{d\Gamma_2}{dx}$, $r_3 = \frac{d\Gamma_3}{dx}$, $r_4 = \frac{\partial\Gamma_4}{\partial u} \cdot \Gamma_5(w)$, $r_5 = \frac{\partial\Gamma_5}{\partial w} \cdot \Gamma_4(u)$, тоже положительны, поскольку функции Γ_2 , Γ_3 , Γ_4 , Γ_5 монотонно возрастают.

Характеристический многочлен матрицы M_4 имеет вид

$$P(\lambda) = (\lambda + k_1)(\lambda + k_2)(\lambda + k_3)(\lambda + k_4) + (\lambda + k_2)qr_3r_5 + (\lambda + k_3)qr_2r_4.$$

Рассмотрим для начала случай $k_2 = k_3 = k$, когда деградации веществ U и W происходят с одинаковой скоростью. Имеем:

$$P(\lambda) = (\lambda + k)[(\lambda + k_1)(\lambda + k)(\lambda + k_4) + q(r_3r_5 + r_2r_4)],$$

одно из собственных чисел матрицы M_4 отрицательно и равно $-k$. Остальные находятся из уравнения

$$(\lambda + k_1)(\lambda + k)(\lambda + k_4) + q(r_3r_5 + r_2r_4) = 0. \quad (38)$$

Знаки вещественных корней и знаки вещественных частей комплексных корней этого уравнения определяют устойчивость стационарной точки S_4 . Если все эти знаки отрицательны, то точка устойчива, если уравнение (38) имеет корни с положительными вещественными частями, то точка S_4 неустойчива.

Для проверки этих знаков воспользуемся критерием Вышнеградского, формулировка которого уже была приведена на стр. 68.

В нашем случае

$$a = 1, b = k_1 + k + k_4, c = k_1k + kk_4 + k_4k_1, d = k_1kk_4 + q(r_3r_5 + r_2r_4).$$

Неравенство $ad < bc$ в нашем случае принимает вид:

$$k_1 k k_4 + q(r_3 r_5 + r_2 r_4) < (k_1 + k_2 + k_3)(k_1 k + k k_4 + k_4 k_1).$$

В случае, когда произведение $q(r_3 r_5 + r_2 r_4)$ велико по сравнению с параметрами k_1, k, k_4 , которые характеризуют скорости деградаций, стационарная точка S_4 системы (33) устойчивой не является, и потому в типичных случаях траектории этой системы к точке S_4 не притягиваются, а «блуждают» по параллелепипеду Q .

Ранее в ряде работ [9, 51, 69] мы установили, что у некоторых динамических систем, похожих на (33), в подобных случаях «блуждающих» траекторий имеются периодические траектории (циклы), содержащиеся в инвариантных параллелепипедах, подобных Q . Эти циклы описывают периодические режимы функционирования генной сети.

Условие «произведение $q(r_3 r_5 + r_2 r_4)$ велико по сравнению с параметрами k_1, k, k_4 » означает, что скорости синтеза компонент моделируемой генной сети превосходят скорости их деградации. Аналогичные условия существования циклов появлялись и ранее, например в работе [20].

Случай, когда $k_2 \neq k_3$ рассматривается аналогичным образом: если произведение $q(r_3 r_5 + r_2 r_4)$ велико по сравнению с параметрами k_1, k_2, k_3, k_4 , то, следуя критерию Рауса–Гурвица, стационарная точка S_4 оказывается неустойчивой, и в фазовом портрете такой динамической системы возможны возникновения осциллирующих траекторий.

Лемма 3.2.2. Если элементы q, r_2, r_3, r_4, r_5 матрицы M_4 достаточно велики по сравнению с параметрами k_1, k_2, k_3, k_4 системы (33), то у этой матрицы есть пара комплексных собственных чисел $\lambda_{1,2}$ с положительными вещественными частями.

Доказательство Леммы 3.2.2 следует из [56].

Пусть $\lambda_{1,2} = \alpha \pm i\beta$ — указанные характеристические числа матрицы M_4 .

Так же как и в параграфе 2.2, построим двумерную плоскость P^2 , соответствующую этой паре комплексных собственных чисел. Этой плоскостью порождается инвариантная поверхность, точки которой вдоль траекторий системы (33) удаляются от стационарной точки S_4 .

Далее рассмотрим ступенчатое приближение системы (33) с целью локализации возможного положения цикла в инвариантной области Q :

$$\Gamma_2(x) = 0 \quad \text{при} \quad x < x_0; \quad \Gamma_2(x) = Bk_2 \quad \text{при} \quad x \geq x_0;$$

$$\Gamma_3(x) = 0 \quad \text{при} \quad x < x_0; \quad \Gamma_3(x) = Ck_3 \quad \text{при} \quad x \geq x_0;$$

$$\Gamma_4(u) \cdot \Gamma_5(w) = 0 \quad \text{при} \quad u < u_0 \quad \text{и} \quad w < w_0;$$

$$\Gamma_4(u) \cdot \Gamma_5(w) = C_2 \quad \text{при} \quad u < u_0 \quad \text{и} \quad w \geq w_0;$$

$$\Gamma_4(u) \cdot \Gamma_5(w) = C_3 \quad \text{при} \quad u \geq u_0 \quad \text{и} \quad w < w_0;$$

$$\Gamma_4(u) \cdot \Gamma_5(w) = C_3 + C_2 \quad \text{при} \quad u \geq u_0 \quad \text{и} \quad w \geq w_0;$$

$$L(p) = Ak_1 \quad \text{при} \quad p < p_0; \quad L(p) = 0 \quad \text{при} \quad p \geq p_0.$$

Здесь C_1 и C_2 положительные постоянные такие, что $C_1 + C_2 = D$.

Разобьём инвариантный параллелепипед Q плоскостями $x = x_0$, $u = u_0$, $w = w_0$, $p = p_0$ на 16 более мелких параллелепипеда, которые будем для краткости называть блоками и нумеровать бинарными мультииндексами $\{\varepsilon_1, \varepsilon_2, \varepsilon_3, \varepsilon_4\}$, где

$$\varepsilon_1 = 0, \text{ если в этом блоке } x < x_0; \text{ и } \varepsilon_1 = 1, \text{ если в этом блоке } x \geq x_0;$$

$$\varepsilon_2 = 0, \text{ если в этом блоке } u < u_0; \text{ и } \varepsilon_2 = 1, \text{ если в этом блоке } u \geq u_0;$$

$$\varepsilon_3 = 0, \text{ если в этом блоке } w < w_0; \text{ и } \varepsilon_3 = 1, \text{ если в этом блоке } w \geq w_0;$$

$$\varepsilon_4 = 0, \text{ если в этом блоке } p < p_0; \text{ и } \varepsilon_4 = 1, \text{ если в этом блоке } p \geq p_0.$$

Так же как и в работе [25], проверяется, что из блока $\{0000\}$, где $p < p_0$ и $L(p) = Ak_1$, траектории системы (33) могут выходить только через грань $x = x_0$, то есть в блок $\{1000\}$. Обозначим через F_0 грань $p = p_0$, по которой

пересекаются блоки $\{0001\}$ и $\{0000\}$. Из блока $\{1000\}$ через его грань $u = u_0$ траектории системы (33) переходят в блок $\{1100\}$, а траектории точек на его грани $w = w_0$ переходят в блок $\{1010\}$. Из блоков $\{1100\}$ и $\{1010\}$ траектории системы (33) могут переходить только в блок $\{1110\}$, а из этого блока $\{1110\}$ — только в блок $\{1111\}$. Из блока $\{1111\}$ траектории могут выходить только через грань $x = x_0$ в блок $\{0111\}$, а из блока $\{0111\}$ либо через грань $u = u_0$ в блок $\{0011\}$, либо через грань $w = w_0$ в блок $\{0101\}$. Из этих двух блоков $\{0011\}$ и $\{0101\}$ траектории переходят в блок $\{0001\}$ через грани $w = w_0$ и $u = u_0$ соответственно, и из блока $\{0001\}$ все траектории попадают через грань F_0 в исходный блок $\{0000\}$. Тем самым, мы построили отображение Пуанкаре: сдвиг $F_0 \rightarrow F_0$ вдоль проходящих через перечисленные выше блоки траекторий системы (33), начинающиеся на грани F_0 .

Обозначим через W_1 объединение всех десяти блоков, перечисленных в этом построении: $\{0000\}$; $\{1000\}$; $\{1100\} \cup \{1010\} \cup \{1110\}$; $\{1111\}$; $\{0111\}$; $\{0011\} \cup \{0101\} \cup \{0001\}$. Объединения блоков $\{1100\} \cup \{1010\} \cup \{1110\}$ и $\{0011\} \cup \{0101\} \cup \{0001\}$ можно формально обозначить как $\{1**0\}$ и $\{0**1\}$ соответственно, где звёздочки означают возможные комбинации мультииндексов 0 и 1, исключая те варианты, которые образуют уже существующие в этом построении блоки. С помощью такой формализации теперь построим диаграмму в следующем виде:

$$\begin{array}{ccccc}
 \{0000\} & \longrightarrow & \{1000\} & \longrightarrow & \{1**0\} \\
 & & \uparrow & & \downarrow \\
 \{0**1\} & \longleftarrow & \{0111\} & \longleftarrow & \{1111\}
 \end{array}$$

Теорема 3.2.1. *Плоскость P^2 порождает инвариантную поверхность S системы (33). Эта поверхность S содержится в области W_1 и содержит цикл \mathcal{C} системы (33).*

Теорема 3.2.1 позволяет локализовать положение цикла \mathcal{C} в фазовом портрете системы (33) и доказывается так же, как и Теоремы 2.2.1 и 2.2.4.

§ 3.3. Шестимерная модель циркадного осциллятора

Следуя схеме, изображённой на рисунке 9, построим нелинейную динамическую систему (39), моделирующую эту генную сеть. Во всех уравнениях системы монотонно возрастающие положительные нелинейные функции γ_1 и Γ_j описывают положительные связи, а монотонно убывающие положительные функции L_m соответствуют отрицательным связям — как и в [3, 86, 87].

$$\frac{dp}{dt} = k_1(\Gamma_1(u) \cdot \gamma_1(w) - p); \quad \frac{du}{dt} = k_2(\Gamma_2(x) \cdot L_2(p) - u); \quad \frac{dw}{dt} = k_3(\Gamma_3(x) \cdot L_3(p) - w);$$

$$\frac{dz}{dt} = k_4(\Gamma_4(x) \cdot L_4(p) - z); \quad \frac{dx}{dt} = k_5(\Gamma_5(b) - x); \quad \frac{db}{dt} = k_6(C \cdot L_6(z) - b). \quad (39)$$

Все функции, параметры и переменные в этих уравнениях принимают неотрицательные значения. При моделировании генных сетей многими исследователями в качестве убывающих функций $L_m(p)$ рассматривались функции Хилла $\frac{a_m}{c_m + p^{s_m}}$, а в качестве возрастающих функций $\Gamma_j(x)$ — сигмоидные функции $\frac{a_j x^{s_j}}{c_j + x^{s_j}}$, см. в частности [11, 50, 72]. В динамической системе (39) параметр C является вещественной положительной константой. Если предполагать этот параметр непостоянной величиной, то система (39) будет являться семимерной системой. Такой случай был рассмотрен Е.В. Юношевой в работе [26].

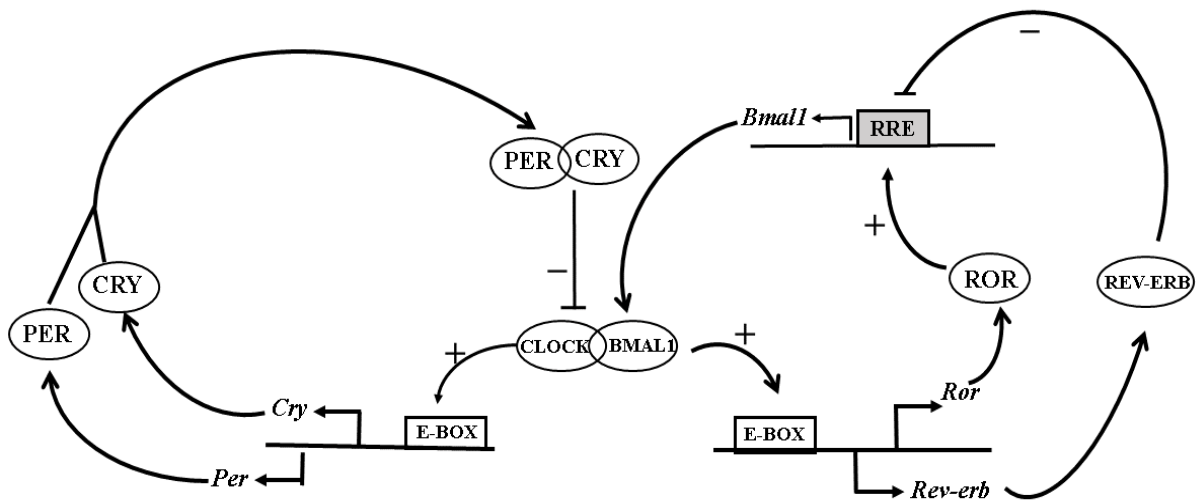


Рис. 9: Схема циркадного осциллятора [26]

На рисунке 9 представлены: С/В – димер CLOCK:BMAL1; белые прямоугольники – E-box элементы, сайты связывания димера С/В в регуляторных районах генов *Per*, *Cry*, *Ror*, *Rev-erb*; серый прямоугольник – RRE-элемент, сайт связывания транскрипционных факторов ROR и REV-ERB в регуляторном районе гена *Bmal1*; (+) означает положительную связь между компонентами, а (–) описывает отрицательную связь между ними. Описание циркадного осциллятора взято из литературы. Такие схемы функционирования циркадных осцилляторов изучались, например, в [55, 62].

В отличие от вышеуказанных публикаций, следуя [75, 87, 95], при качественном описании поведения траекторий динамической системы (39) здесь мы не конкретизируем аналитический вид функций L_m , $\gamma_1(w)$ и $\Gamma_j(x)$, ограничиваясь минимальными требованиями – их гладкостью, монотонностью и равенствами $\Gamma_1(0) = \gamma_1(0) = 0$.

Кроме того, как и в рассуждениях на стр. 18, при рассмотрении уравнения $x = \mathcal{L}(x)$ на каком-либо отрезке $[0, a]$, где функция $\mathcal{L}(x)$ – гладкая, положительная и монотонно убывающая, мы будем всюду предполагать, что выполнено неравенство

$$\mathcal{L}(a) < a. \quad (40)$$

Отсюда, уравнение $x = \mathcal{L}(x)$ имеет единственное решение на отрезке $[0, a]$.

В дальнейшем, так же, как и в [11, 50, 84], при построении численных моделей такой генной сети аналитический вид этих функций и значения параметров будут подбираться в соответствии с литературными данными о биологических экспериментах.

Введём обозначения: $a_1 := \Gamma_1(a_2) \cdot \gamma_1(a_3)$, $a_2 := \Gamma_2(a_5)d_2$, $a_3 := \Gamma_3(a_5)d_3$, $a_4 := \Gamma_4(a_5)d_4$, $a_5 := \Gamma_5(Cd_6)$, $d_2 := \max L_2 = L_2(0)$, $d_3 := \max L_3 = L_3(0)$, $d_4 := \max L_4 = L_4(0)$, $d_6 := \max L_6 = L_6(0)$.

Лемма 3.3.1. *Все траектории системы (39) со временем попадают в*

параллелепипед

$$Q^6 = [0, a_1] \times [0, a_2] \times [0, a_3] \times [0, a_4] \times [0, a_5] \times [0, Cd_6],$$

лежащий в положительном октанте пространства \mathbb{R}^6 переменных p, u, w, z, x, b . В дальнейшем они из этого параллелепипеда не выходят.

Доказательство Леммы 3.3.1 полностью следует схеме доказательства положительной инвариантности аналогичных параллелепипедов, рассмотренных в [14, 40], а также во введении к *первой* главе, см. Лемму 1.1.1.

Таким образом Q^6 — положительно инвариантная область системы (39).

Будем искать стационарные точки динамической системы (39) из уравнений:

$$\begin{aligned} p &= \Gamma_1(u) \cdot \gamma_1(w); & u &= L_2(p) \cdot \Gamma_2(x); & w &= \Gamma_3(x) \cdot L_3(p); \\ z &= \Gamma_4(x) \cdot L_4(p); & x &= \Gamma_5(b); & b &= C \cdot L_6(z). \end{aligned} \quad (41)$$

Исключая из уравнений (41) переменные u, w, z, b , получаем соотношения

$$x = \Gamma_5(C \cdot L_6(L_4(p) \cdot \Gamma_4(x))); \quad (42)$$

$$p = \Gamma_1(L_2(p) \cdot \Gamma_2(x)) \cdot \gamma_1(L_3(p) \cdot \Gamma_3(x)), \quad (43)$$

которые определяют неявные функции, связывающие переменные x и p . Ниже, в Лемме 3.3.2, будет показано, что определяемая из (42) функция $x = \varphi(p)$ и определяемая из (43) функция $p = \psi(x)$ имеют положительные производные, и, следовательно, уравнения (42) и (43) явным образом разрешимы относительно x и, соответственно, p . Графики этих функций схематично представлены на рисунке 10. Это позволит нам сформулировать условия единственности стационарной точки системы (39).

В уравнении (43), если $x = 0$, то $p = 0$, и наоборот, если $p = 0$, то $x = 0$. При произвольном $x = x_0 \in [0, a_5]$ это уравнение принимает вид $p = \Gamma_1(L_2(p) \cdot \Gamma_2(x_0)) \cdot \gamma_1(L_3(p) \cdot \Gamma_3(x_0))$, в левой его части возрастающая функция

от p , а в правой — убывающая. Решение такого уравнения единственное: $p_1 = \psi(x_0)$, см. (40). В противном случае, касательные вектора функций $x = \varphi(p)$ и $p = \psi(x)$ в точках их пересечений не будут сохранять положительную ориентацию, см. Рис. 11.

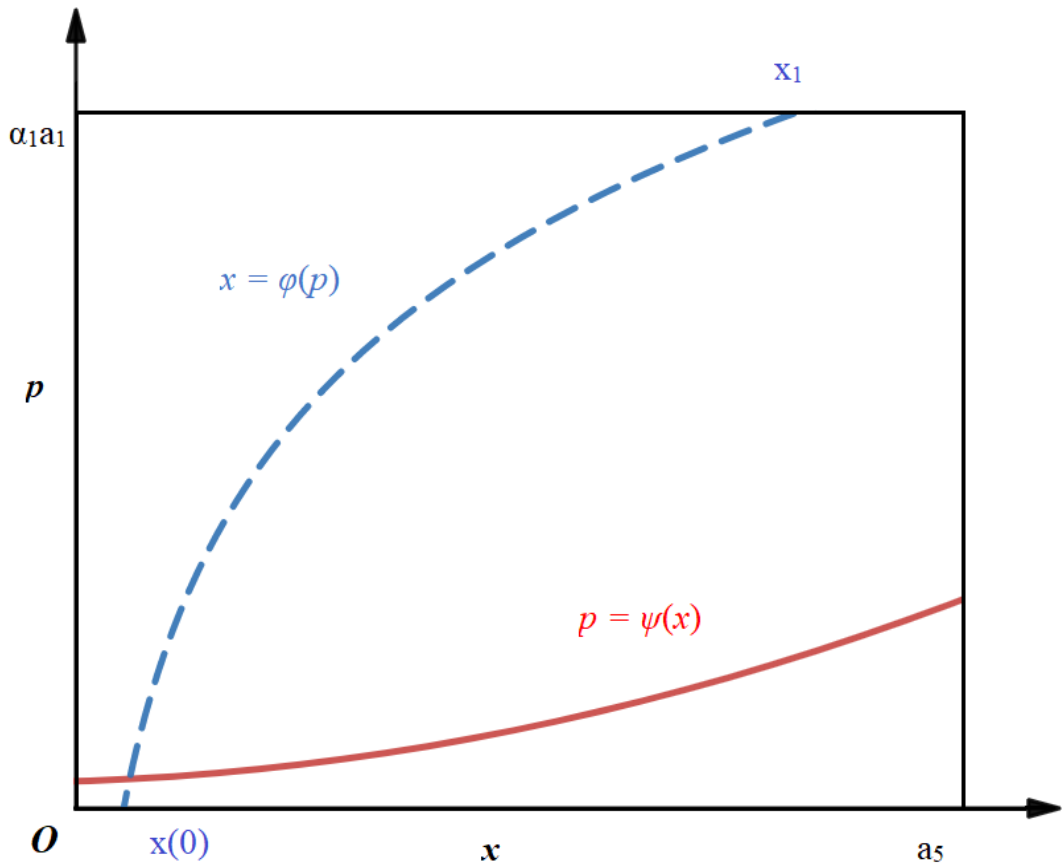


Рис. 10: Графики функций $x = \varphi(p)$ (синий штрихованный) и $p = \psi(x)$ (красный сплошной)

Если $x = 0$, то уравнение (42) неразрешимо относительно p ввиду противоречия

$$0 = \Gamma_5(C \cdot L_6(L_4(p) \cdot \Gamma_4(0))) = \Gamma_5(C \cdot d_6) > 0.$$

Если в уравнении (42) $p = 0$, то $x = \Gamma_5(C \cdot L_6(d_4 \cdot \Gamma_4(x)))$; левая часть возрастает вместе с x , а правая — убывает, решение единственное: $x = x(0) = \varphi(0)$.

Если в (42) положить $p = a_1 \alpha_1$, то $x = \Gamma_5(C \cdot L_6(L_4(a_1 \alpha_1) \cdot \Gamma_4(x)))$; левая часть возрастает вместе с p , а правая — убывает, решение единственное: $x =$

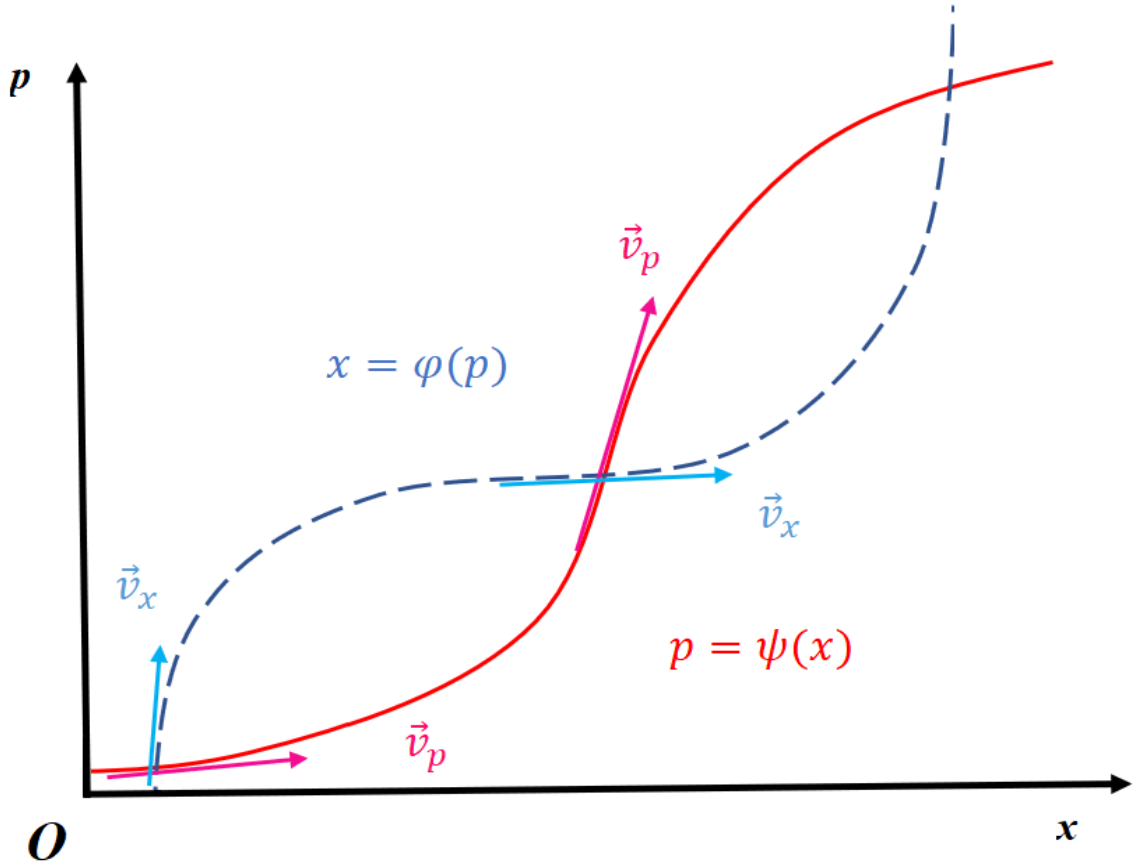


Рис. 11: Положительно и отрицательно ориентированные пары касательных векторов графиков функций $x = \varphi(p)$ и $p = \psi(x)$ в случае неединственности решения этих уравнений

$\varphi(a_1\alpha_1) = x_1$, см. (40) и Рис. 10.

Продифференцируем (42) по p как неявную функцию:

$$\frac{dx}{dp} = \Gamma'_5 C L'_6 (L'_4 \Gamma_4 + L_4 \Gamma'_4 \frac{dx}{dp}),$$

или

$$\frac{dx}{dp} (1 - C \Gamma'_5 L'_6 L_4 \Gamma'_4) = (C \Gamma'_5 L'_6 L'_4 \Gamma_4). \quad (44)$$

Здесь обе скобки положительны, так как $L'_4 < 0$, $L'_6 < 0$.

Продифференцируем (43) по x как неявную функцию:

$$\frac{dp}{dx} = \Gamma'_1 (L'_2 \frac{dp}{dx} \Gamma_2 + L_2 \Gamma'_2) \gamma_1 + \Gamma_1 \gamma'_1 (L'_3 \frac{dp}{dx} \Gamma_3 + L_3 \Gamma'_3),$$

или

$$\frac{dp}{dx}(1 - \Gamma'_1 L'_2 \Gamma_2 \gamma_1 - \Gamma_1 L'_3 \Gamma_3 \gamma'_1) = (\Gamma'_1 L_2 \Gamma'_2 \gamma_1 + \Gamma_1 L_3 \Gamma'_3 \gamma'_1). \quad (45)$$

Обе скобки положительны, так как $L'_2 < 0$, $L'_3 < 0$. Итак, нами доказана

Лемма 3.3.2. $\frac{dx}{dp} = \frac{d\varphi}{dp} > 0$; $\frac{dp}{dx} = \frac{d\psi}{dx} \geq 0$.

Поскольку $\gamma_1(0) = \Gamma_1(0) = 0$, равенство во второй формуле достигается только при $x = 0$.

Значит обе функции $\varphi(p)$ и $\psi(x)$ монотонно возрастают.

3.3.1. Единственность стационарной точки системы (39)

Будет ли точка пересечения графиков монотонно возрастающих функций $x = \varphi(p)$, $p = \psi(x)$ единственной в прямоугольнике $Q^2 = [0, a_5] \times [0, a_1 \alpha_1]$?

Такой вопрос естественным образом возникает в исследовании качественного поведения траекторий динамических систем биохимической кинетики, аналогичных (39), см., например, [93].

Указанный прямоугольник лежит в положительном квадранте координатной плоскости переменных x, p . На рисунке 10 ориентация упорядоченной пары касательных векторов

$$V_x = \left(1; \frac{d\psi}{dx}\right) \quad \text{и} \quad V_p = \left(\frac{d\varphi}{dp}; 1\right)$$

положительна, поэтому для изображённой там точки пересечения графиков смешанное произведение векторов V_x и V_p положительно:

$$1 - \frac{d\psi}{dx} \cdot \frac{d\varphi}{dp} > 0. \quad (46)$$

Лемма 3.3.3. Если в каждой точке пересечения графиков функций $p = \psi(x)$ и $x = \varphi(p)$ выполняется неравенство (46), то точка пересечения этих графиков единственна.

Существование хотя бы одной точки такого пересечения следует из теоремы Жордана, см. [5].

Из того, что неравенство (46) строгое, следует, что эти графики не могут касаться и, значит множество точек их пересечения конечно.

В соседних точках пересечения этих графиков ориентация пары касательных векторов V_x и V_p различна, но согласно неравенству (46) ориентация таких пар векторов должна быть положительной, значит такая точка пересечения всего одна, и Лемма доказана. Перепишем это неравенство в виде

$$\frac{C\Gamma'_5 L'_6 L'_4 \Gamma_4}{1 - C\Gamma'_5 L'_6 L'_4 \Gamma_4} \cdot \frac{\Gamma'_1 L_2 \Gamma'_2 \gamma_1 + \Gamma_1 \gamma'_1 L_3 \Gamma'_3}{1 - \Gamma'_1 L'_2 \Gamma_2 \gamma_1 - \Gamma_1 \gamma'_1 L'_3 \Gamma_3} < 1. \quad (47)$$

Следующее утверждение вытекает из Леммы 3.3.3.

Теорема 3.3.1. *При выполнении неравенства (47) динамическая система (39) имеет единственную стационарную точку.*

Обозначим эту стационарную точку через S_6 . Отметим, что для достаточно широкого круга динамических систем вида (39) неравенство (47) действительно выполнено.

В частности, пусть монотонно возрастающие функции $\Gamma_2(x)$, $\Gamma_3(x)$, $\Gamma_4(x)$, описывающие положительные связи $C/B \rightarrow U$, $C/B \rightarrow W$, $C/B \rightarrow Z$ соответственно, пропорциональны между собой, а монотонно убывающие функции $L_2(p)$, $L_3(p)$, $L_4(p)$, описывающие ингибирование димером P этих положительных связей, также пропорциональны друг другу:

$$\Gamma_2(x) = \xi \Gamma_4(x); \quad \Gamma_3(x) = \mu \Gamma_4(x); \quad L_2(p) = \eta L_4(p); \quad L_3(p) = \varkappa L_4(p). \quad (48)$$

При таких предположениях неравенство (47), эквивалентное неравенству (46), принимает вид:

$$0 < 1 - C\Gamma'_5 L'_6 L'_4 \Gamma_4 - \Gamma'_1 L'_2 \Gamma_2 \gamma_1 - \Gamma_1 \gamma'_1 L'_3 \Gamma_3. \quad (49)$$

Все вычитаемые в этом неравенстве отрицательны, поскольку $L'_6 < 0$, $L'_2 < 0$, $L'_3 < 0$, следовательно, при предположениях (48) неравенство (49) выполнено.

Фактически это неравенство вытекает из двух нестрогих неравенств:

$$L_4 L'_2 \Gamma'_4 \Gamma_2 \geq L'_4 L_2 \Gamma_4 \Gamma'_2 \quad \text{и} \quad L_4 L'_3 \Gamma'_4 \Gamma_3 \geq L'_4 L_3 \Gamma_4 \Gamma'_3. \quad (50)$$

Это достаточные условия единственности точки пересечения графиков монотонно возрастающих функций $x = \varphi(p)$ и $p = \psi(x)$ в прямоугольнике Q^2 , или условия единственности стационарной точки у динамической системы (39).

3.3.2. О неустойчивости стационарной точки системы (39)

Будем считать, что предположения (50) выполнены, и значит динамическая система (39) имеет единственную стационарную точку. Матрица линеаризации этой системы в точке S_6 имеет вид:

$$\mathfrak{M}_6 = \begin{pmatrix} -k_1 & k_1 \Gamma'_1 \gamma_1 & k_1 \Gamma_1 \gamma'_1 & 0 & 0 & 0 \\ k_2 L'_2 \Gamma_2 & -k_2 & 0 & 0 & k_2 L_2 \Gamma'_2 & 0 \\ k_3 L'_3 \Gamma_3 & 0 & -k_3 & 0 & k_3 L_3 \Gamma'_3 & 0 \\ k_4 L'_4 \Gamma_4 & 0 & 0 & -k_4 & k_4 L_4 \Gamma'_4 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -k_5 & k_5 \Gamma'_5 \\ 0 & 0 & 0 & C k_6 L'_6 & 0 & -k_6 \end{pmatrix}.$$

Здесь все производные вычисляются в стационарной точке S_6 . Напомним определение:

Стационарная точка динамической системы называется *гиперболической*, если матрица линеаризации системы в этой точке не имеет мнимых собственных чисел. То есть, вещественные части этих чисел либо строго положительны, либо строго отрицательны, см., например, [60, 63].

В дальнейшем, мы будем предполагать, что точка S_6 является гиперболической, то есть система (39) находится в общем положении. Как хорошо

известно, *гиперболическая стационарная точка системы (39) неустойчива тогда и только тогда, когда матрица \mathfrak{M}_6 имеет собственные числа с положительными вещественными частями.*

Характеристический многочлен $P_6(\lambda)$ этой матрицы имеет только неотрицательные коэффициенты, $\det \mathfrak{M}_6 > 0$, значит многочлен $P_6(\lambda)$ не может иметь вещественных положительных корней. При предположениях (48) полином $P_6(\lambda)$ приводится к более простому виду:

$$\begin{aligned} P_6(\lambda) = & (\lambda + k_6)(\lambda + k_5)(\lambda + k_4)(\lambda + k_3)(\lambda + k_2)(\lambda + k_1) - \\ & - (\lambda + k_6)(\lambda + k_5)(\lambda + k_4)(\lambda + k_2)k_1\Gamma_1\gamma'_1 \cdot k_3L'_3\Gamma_3 - \\ & - (\lambda + k_6)(\lambda + k_5)(\lambda + k_4)(\lambda + k_3)k_1\Gamma'_1\gamma_1 \cdot k_2L'_2\Gamma_2 - \\ & - (\lambda + k_1)(\lambda + k_2)(\lambda + k_3)Ck_6L'_6k_5\Gamma'_5k_4L_4\Gamma'_4. \end{aligned}$$

В очень частном случае, когда все коэффициенты k_j равны друг другу и равны k , введём обозначение: $\Lambda = \lambda + k$, тогда уравнение $P_6(\lambda) = 0$ принимает вид

$$\begin{aligned} \Lambda^6 - \Lambda^4k^2(\Gamma_1\gamma'_1L'_3\Gamma_3 + \Gamma'_1\gamma_1L'_2\Gamma_2) - \Lambda^3k^3(CL'_6\Gamma'_5L_4\Gamma'_4) = \\ \Lambda^3 \cdot [\Lambda^3 - \Lambda k^2(\Gamma_1\gamma'_1L'_3\Gamma_3 + \Gamma'_1\gamma_1L'_2\Gamma_2) - k^3(CL'_6\Gamma'_5L_4\Gamma'_4)] = \Lambda^3 \cdot \mathcal{P}_3(\Lambda) = 0. \end{aligned}$$

Отсюда $\lambda_1 = \lambda_2 = \lambda_3 = -k$ является кратным корнем. Отметим, что все коэффициенты многочлена $\mathcal{P}_3(\Lambda)$ положительны.

Кубическое уравнение $\mathcal{P}_3(\Lambda) = 0$ имеет один отрицательный корень Λ_4 ; согласно теореме Виета, сумма всех его корней равна нулю. Так как $\frac{d\mathcal{P}_3(\Lambda)}{d\Lambda} > 0$, оставшиеся его корни комплексны и их вещественная часть положительна: $\Re\Lambda_{5,6} = -\frac{\Lambda_4}{2}$.

Условие $\Re\lambda_{5,6} > 0$ эквивалентно неравенству $-\Lambda_4 - 2k > 0$ или $-2k > \Lambda_4$. Значит положительность этих вещественных частей эквивалентна неравен-

ству $\mathcal{P}_3(-2k) > 0$, где

$$\mathcal{P}_3(-2k) = -8k^3 + 2k^3(\Gamma_1\gamma'_1L'_3\Gamma_3 + \Gamma'_1\gamma_1L'_2\Gamma_2) - k^3(CL'_6\Gamma'_5L_4\Gamma'_4).$$

Здесь выражения в скобках отрицательны, так как $L'_j < 0$.

В рассматриваемом случае $k_j = k$ характеристический многочлен матрицы линеаризации имеет комплексно сопряжённые корни λ_5 и λ_6 с положительной вещественной частью, если

$$-CL'_6\Gamma'_5L_4\Gamma'_4 > 8 - 2(\Gamma_1\gamma'_1L'_3\Gamma_3 + \Gamma'_1\gamma_1L'_2\Gamma_2), \quad (51)$$

то есть когда вычисленные в стационарной точке S_6 значения функции L_4 , постоянной C и производных функций Γ_4 , Γ_5 , $-L'_6$, регулирующих процессы, изображённые в правой части схемы генной сети на Рис. 9 (в стабилизирующей петле обратной связи), достаточно велики по сравнению со значениями функций, регулирующих связи, изображённые в левой части этой схемы.

В случае $k_j = k$ и в случаях, когда все эти коэффициенты k_j отличаются друг от друга достаточно мало, неравенство (51) является необходимым и достаточным условием неустойчивости стационарной точки.

Так же как и в [40, 60], в случае, когда стационарная точка S_6 неустойчива, используя Теоремы о локально неустойчивом и глобально неустойчивом многообразиях, в фазовом портрете системы (39) можно построить инвариантную двумерную поверхность, соответствующую паре собственных чисел матрицы \mathfrak{M}_6 с положительными вещественными частями. Траектории всех точек этой поверхности удаляются вдоль неё от точки S_6 и в то же время, согласно Лемме 3.3.1, не могут выйти за пределы положительно инвариантной области Q^6 . Следовательно, имеет место

Теорема 3.3.2. *Если матрица \mathfrak{M}_6 имеет собственные числа с положительными вещественными частями и не имеет мнимых собственных чисел, то динамическая система (39) имеет цикл в области Q^6 .*

Для выполнения численных экспериментов с шестимерной системой (39), рассмотренной в этом параграфе, А.А. Акинъшин создал облачный вычислительный ресурс, см. [2, 61]. Опираясь на результаты этих вычислительных экспериментов, нам удалось составить диаграмму переходов траектории по блокам, как это делалось ранее, в предыдущих главах. Полная запись этой диаграммы выглядит довольно громоздко, поэтому приводится здесь схематично в следующем виде:

$$\begin{array}{ccc}
 E_1 & \longrightarrow & E_2 \\
 \uparrow & & \downarrow \\
 E_6 & & E_3 \\
 \uparrow & & \downarrow \\
 E_5 & \longleftarrow & E_4
 \end{array} \tag{52}$$

В диаграмме (52) через E_j обозначены объединения соответствующих блоков, как это делалось в параграфе 3.2 на стр. 81, следующим образом:

E_1 — объединение восьми блоков $\{111110\}$, $\{101110\}$, $\{110110\}$, $\{111010\}$, $\{111111\}$, $\{011110\}$, $\{010100\}$, $\{001100\}$;

E_2 — объединение четырёх блоков $\{111100\}$, $\{110100\}$, 101100 , $\{111000\}$;

E_3 — объединение семи блоков $\{110000\}$, $\{101000\}$, $\{100100\}$; $\{100000\}$, $\{110001\}$, $\{101001\}$, $\{111001\}$;

E_4 — объединение восьми блоков $\{000001\}$, $\{010001\}$, $\{001001\}$, $\{000101\}$, $\{000000\}$, $\{100001\}$, $\{101011\}$, $\{110011\}$;

E_5 — объединение четырёх блоков $\{000011\}$, $\{001011\}$, $\{010011\}$, $\{000111\}$;

E_6 — объединение семи блоков $\{001111\}$, $\{010111\}$, $\{011011\}$; $\{011111\}$, $\{001110\}$, $\{010110\}$, $\{000110\}$.

Таким образом, согласно Теореме 3.3.2, динамическая система (39) имеет цикл, и этот цикл проходит по диаграмме (52).

Заключение

В настоящей диссертационной работе изучены вопросы существования и неединственности циклов и их локализации в фазовых портретах нелинейных динамических систем, возникающих при моделировании ряда кольцевых и некольцевых генных сетей. Такие динамические системы рассмотрены в случаях небольших размерностей (6, 7, 9, 18 и др.).

Основные результаты работы:

1. В фазовых портретах широкого класса динамических систем кинетического типа, моделирующих функционирование кольцевых генных сетей, построены инвариантные области, гомеоморфные торам. Разработан алгоритм построения таких инвариантных торических областей.

2. Для динамических систем размерностей 10 и 18, обладающих структурной симметрией, а также для структурно несимметричной системы размерности 9 получены условия существования циклов в указанных инвариантных торических областях.

3. Для несимметричного аналога шестимерной динамической системы Еловица-Лейблера установлены условия существования инвариантной двумерной поверхности, содержащей цикл этой системы. Показано, что и этот цикл, и поверхность содержатся в инвариантной торической области.

4. Для указанной выше динамической системы размерности 18 установлены условия существования двух циклов; один из них лежит в инвариантной торической области, а другой — во внутренности дополнения у этой области.

5. Для четырёхмерной и для шестимерной динамических систем, которые моделируют некольцевую генную сеть циркадного осциллятора, установлены условия единственности и неустойчивости их стационарных точек, а также условия существования циклов в их фазовых портретах. Показано, что у трёхмерных аналогов таких динамических систем стационарные точки единственны и устойчивы, и что циклов у таких систем нет.

6. Для динамических систем, рассмотренных в главах I и II, реали-

зован алгоритм дискретизации фазовых портретов динамических систем в программе Microsoft Visual Studio на языке программирования C#.

Результаты диссертации допускают несколько направлений развития, например:

- 1.** Изучение геометрии фазовых портретов динамических систем кинетического типа, аналогичных рассмотренным в диссертации и имеющих несколько стационарных точек.
- 2.** Исследование подобных динамических систем, содержащих немонотонные функции в своих правых частях, см. [90].
- 3.** Описание перестроек фазовых портретов динамических систем при вариации их параметров.

Список литературы

- [1] *Акинъшин А.А.* 2017. — [Электронный ресурс] URL:
<https://gist.github.com/AndreyAkinshin/8e881d202de068669aaddc0defd2730c>
- [2] *Акинъшин А.А.* 2021. — [Электронный ресурс] URL:
<https://andreyakinshin.shinyapps.io/simulation-2021-09>
- [3] *Акинъшин А.А., Бухарина Т.А., Голубятников В.П., Фурман Д.П.* Математическое моделирование взаимодействия двух клеток в пронеуральном кластере крылового имагинального диска *D.melanogaster* // Вестник НГУ, сер.: Матем., мех., информ. 2014, Т. 14, № 4, С. 3 – 10.
- [4] *Акинъшин А.А., Голубятников В.П.* Циклы в симметричных динамических системах // Сибирский журнал чистой и прикладной математики. 2012, Т. 12, № 2, С. 3 – 12.
- [5] *Аносов Д.В.* Отображения окружности, векторные поля и их применения / Москва: изд-во МЦНМО, 2003. – 120 с.
- [6] *Аюпова Н.Б., Голубятников В.П.* О двух классах нелинейных динамических систем. Четырехмерный случай // Сибирский матем. журн. 2015, Т. 56, № 2, С. 282 – 289.
- [7] *Аюпова Н.Б., Голубятников В.П.* О единственности цикла в трехмерной модели молекулярного репрессилатора // Сибирский журнал промышленной математики. 2014, Т. 17, № 1, С. 3 – 7.
- [8] *Аюпова Н.Б., Голубятников В.П.* Строение фазового портрета одной кусочно-линейной динамической системы // Сибирский журнал промышленной математики. 2019, Т. 22, № 4, С. 19 – 25.

- [9] *Аюпова Н.Б., Голубятников В.П.* Трехклеточная модель ранней стадии развития одного пронеурального кластера // Сибирский журнал индустриальной математики. 2017, Т. 20, № 2, С. 15 – 20.
- [10] *Аюпова Н.Б., Голубятников В.П., Казанцев М.В.* О существовании цикла в одной несимметричной модели молекулярного репрессилатора // Сибирский журн. вычислит. матем. 2017, Т. 20, № 2, С. 121 – 129.
- [11] *Бухарина Т.А., Акинъшин А.А., Голубятников В.П., Фурман Д.П.* Математическая и численная модель Центрального Регуляторного Контура системы морфогенеза механорецепторов дрозофилы // Сибирский журнал индустриальной математики. 2020, Т. 23, № 2, С. 41 – 50.
- [12] *Вышнеградский И.А.* О регуляторах прямого действия / Известия Технологического института. СПб: изд-во АН СССР, 1949. – 42 с.
- [13] *Гайдов Ю.А.* Об устойчивости периодических траекторий в некоторых моделях генных сетей // Сибирский журнал индустриальной математики. 2008, Т. 11, № 1, С. 57 – 62.
- [14] *Гайдов Ю.А., Голубятников В.П.* О некоторых нелинейных динамических системах, моделирующих несимметричные генные сети // Вестник НГУ, серия Математика, мех., информатика. 2007, Т. 7, № 2, С. 8 – 17.
- [15] *Глызин С.Д., Колесов А.Ю., Розов Н.Х.* Квазиустойчивые структуры в кольцевых генных сетях // Журнал вычислительной математики и математической физики. 2018, Т. 58, № 5, С. 682 – 704.
- [16] *Глызин С.Д., Колесов А.Ю., Розов Н.Х.* Существование и устойчивость релаксационного цикла в математической модели репрессилатора // Математические заметки. 2017, Т. 101, № 1, С. 58 – 67.
- [17] *Глызин С.Д., Колесов А.Ю., Розов Н.Х.* Явление буферности в кольце-

вых генных сетях // Теоретич. и математич. физика. 2016, Т. 187, № 3, С. 560 – 579.

- [18] *Глызин С.Д., Колесов А.Ю., Розов Н.Х.* Явление буферности в кольцевых цепочках однонаправленно связанных генераторов // Известия РАН, серия математическая. 2014, Т. 78, № 4, С. 73 – 108.
- [19] *Голубятников В.П., Градов В.С.* О неединственности циклов в некоторых кусочно-линейных моделях генных сетей // Математич. Труды ИМ СО РАН. 2020, Т. 23, № 1, С. 107 – 122.
- [20] *Голубятников В.П., Иванов В.В.* Единственность и устойчивость цикла в трехмерных блочно-линейных моделях кольцевых генных сетей // Сибирский журнал чистой и прикладной математики. 2018, Т. 18, № 4, С. 19 – 28.
- [21] *Голубятников В.П., Кириллова Н.Е.* Математическое и компьютерное моделирование кольцевых генных сетей // Труды международной конференции «Ломоносовские чтения на Алтае. Фундаментальные проблемы науки и образования». Барнаул, АлтГУ. 2017. С. 6 – 16.
- [22] *Голубятников В.П., Кириллова Н.Е.* О двух дискретизациях фазовых портретов моделей генных сетей // Международная конференция «Математическое и компьютерное моделирование», Омск, ОмГУ. 2020. С. 51.
- [23] *Голубятников В.П., Кириллова Н.Е.* О циклах в моделях функционирования кольцевых генных сетей // Сибирский журнал чистой и прикладной математики. 2018, Т. 18, № 1, С. 54 – 63.
- [24] *Голубятников В.П., Кириллова Н.Е.* Фазовые портреты моделей двух генных сетей // Математич. заметки СВФУ. 2021, Т. 28, № 1, С. 3 – 11.

- [25] *Голубятников В.П., Голубятников И.В., Лихошвай В.А.* О существовании и устойчивости циклов в пятимерных моделях генных сетей // Сибирский журнал вычислит. математ. 2010, Т. 13, № 4, С. 403 – 411.
- [26] *Голубятников В.П., Подколотная О.А., Подколотный Н.Л., Аюпова Н.Б., Кириллова Н.Е., Юношева Е.В.* Об условиях устойчивости существования циклов в двух базовых моделях циркадного осциллятора млекопитающих // Сибирский журнал индустриальной математики. 2021, Т. 24, № 4, С. 1 – 13.
- [27] *Гробман Д.М.* Топологическая классификация окрестностей особой точки в n -мерном пространстве // Математич. сборник. 1962, Т. 56, № 1, С. 77 – 94.
- [28] *Демиденко Г.В.* Системы дифференциальных уравнений высокой размерности и уравнения с запаздывающим аргументом // Сибирский математический журнал. 2012, Т. 53, № 6, С. 1274 – 1282.
- [29] *Демиденко Г.В., Лихошвай В.А.* О дифференциальных уравнениях с запаздывающим аргументом // Сибирский математический журнал. 2005, Т. 46, № 3, С. 538 – 552.
- [30] *Демиденко Г.В., Колчанов Н.А., Лихошвай В.А., Матушкин Ю.Г., Фадеев С.И.* Математическое моделирование регулярных контуров генных сетей // Журнал вычислительной математики и математической физики. 2004, Т. 44, № 12, С. 2276 – 2295.
- [31] *Евдокимов А.А.* Цепные коды и snake-in-the-box problem // Ученые записки Казанского университета, физико-математические науки. 2014, Т. 156, кн. 3, С. 55 – 65.
- [32] *Казанцев М.В.* О некоторых свойствах графов доменов динамических

систем // Сибирский журнал индустриальной математики. 2015, Т. 18, № 4, С. 42 – 49.

- [33] *Казанцев М.В., Акинъшин А.А., Голубятников В.П.* Сравнительный анализ некоторых численных методов моделирования генных сетей с использованием языка R // Труды международной конференции «Ломоносовские чтения на Алтае. Фундаментальные проблемы науки и образования». Барнаул, АлтГУ. 2014. С. 548 – 554.
- [34] *Кириллова Н.Е.* Дискретизация фазового портрета моделей кольцевых генных сетей // Международная конференция «Мальцевские чтения», Новосибирск. 2020. С. 74.
- [35] *Кириллова Н.Е.* Комбинаторная структура моделей кольцевых генных сетей // Международная конференция «Марчуковские чтения», Новосибирск. 2019. С. 155.
- [36] *Кириллова Н.Е.* Математическая модель асимметричной кольцевой генной сети // Труды международной конференции «Ломоносовские чтения на Алтае. Фундаментальные проблемы науки и образования». Барнаул, АлтГУ. 2018. С. 489 – 493.
- [37] *Кириллова Н.Е.* О существовании циклов нелинейных динамических систем специального вида // Международная конференция «Соболевские чтения», Новосибирск. 2018. С. 102.
- [38] *Кириллова Н.Е.* О циклах в асимметричных моделях кольцевых генных сетей // Международная конференция «Математическое и компьютерное моделирование», Омск, ОмГУ. 2018. С. 100 – 102.
- [39] *Кириллова Н.Е.* Об инвариантных поверхностях в моделях кольцевых генных сетей // Международная научная конференция «Ломоносов», Москва, МГУ. 2021. — [Электронный ресурс] URL:

<https://lomonosov-msu.ru/archive/Lomonosov-2021/data/section-19-22107.htm>

- [40] *Кириллова Н.Е.* Об инвариантных поверхностях в моделях генных сетей // Сибирский журнал индустриальной математики. 2020, Т. 23, № 4, С. 69 – 76.
- [41] *Кириллова Н.Е.* Об интегральных поверхностях в моделях генных сетей // Международная конференция «Марчуковские чтения», Новосибирск. 2020. С. 162.
- [42] *Кириллова Н.Е.* Об одной модели кольцевой генной сети // X Международная научная школа-конференция «Теория и численные методы решения обратных и некорректных задач», Новосибирск. 2018. С. 31.
- [43] *Кириллова Н.Е.* Об одной модели циркадного осциллятора // Международная конференция «Математическое и компьютерное моделирование», Омск, ОмГУ. 2021. С. 55.
- [44] *Кириллова Н.Е.* Об устойчивости стационарных точек в моделях генных сетей // XIII Международная молодежная научная школа-конференция «Теория и численные методы решения обратных и некорректных задач», Новосибирск. 2021. — [Электронный ресурс] URL: <http://conf.ict.nsc.ru/tcmiip2021/reportlist>
- [45] *Кириллова Н.Е.* Фазовые портреты моделей генных сетей // XX Всероссийская конференция молодых учёных по математическому моделированию и информационным технологиям, Новосибирск. 2019. С. 20.
- [46] *Кириллова Н.Е., Минушкина Л.С.* Алгоритм дискретизации цикла в моделях кольцевых генных сетей // Международная конференция «Математическое и компьютерное моделирование», Омск, ОмГУ. 2019. С. 55 – 57.

- [47] *Кириллова Н.Е., Минушкина Л.С.* О дискретизации фазовых портретов динамических систем // Известия АлтГУ. 2019, Т. 108, № 4, С. 82 – 85.
- [48] Колебательные процессы в биологических и химических системах / Под ред. Е.Е. Селькова, А.М. Жаботинского, С.Э. Шноля. — Москва: Изд-во «Наука», 1967.
- [49] *Колесов А.Ю., Розов Н.Х., Садовничий В.А.* Периодические решения типа бегущих волн в кольцевых генных сетях // Известия РАН, серия математическая. 2016, Т. 80, № 3, С. 67 – 94.
- [50] *Лихошвай В.А., Голубятников В.П., Демиденко Г.В., Евдокимов А.А., Фадеев С.И.* Системная Компьютерная Биология / отв. ред. Н.А. Колчанов, С.С. Гончаров, В.А. Лихошвай, В.А. Иванисенко. — Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2008. — 769 с.
- [51] *Лихошвай В.А., Голубятников В.П., Демиденко Г.В., Евдокимов А.А., Фадеев С.И.* «Теория генных сетей» в книге «Системная компьютерная биология» / отв. ред. Н.А. Колчанов, С.С. Гончаров, В.А. Лихошвай, В.А. Иванисенко. — Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2008. — С. 395 – 480.
- [52] *Немыцкий В.В., Степанов В.В.* Качественная теория дифференциальных уравнений / Под ред. Б.П. Демидовича. Москва: Изд-во ОГИЗ, 1947. — 448 с.
- [53] Пакет программ «СТЕР» для численного исследования систем нелинейных уравнений и автономных систем общего вида. Описание работы пакета «СТЕР» на примерах задач из учебного курса «Инженерная химия каталитических процессов» / Фадеев С.И., Покровская С.А., Березин А.Ю., Гайнова И.А. Учебное пособие, Новосиб. гос. университет, 1998. — 178 с.

- [54] *Петровский И.Г.* Лекции по теории обыкновенных дифференциальных уравнений. М. МГУ, 1984. – 295 с.
- [55] *Подколотная О.А.* Молекулярно-генетические аспекты взаимодействия циркадных часов и метаболизма энергетических субстратов млекопитающих // Генетика. 2014, Т. 50, № 2, С. 1 – 13.
- [56] *Постников М.М.* Устойчивые многочлены. М. УРСС, 2004. – 175 с.
- [57] *Фадеев С.И., Лескова Н.Е., Акбердин И.Р.* Исследование модели функционального состояния эмбриональных стволовых клеток мышей методом продолжения решения по параметру // Вычислительные технологии. 2017, Т. 22, № 1, С. 67 – 83.
- [58] *Чумаков Г.А., Чумакова Н.А.* Гомоклинические циклы в одной модели генной сети // Математич. заметки СВФУ. 2014, Т. 21, № 4, С. 97 – 106.
- [59] *Abou-Jaoudé W., Traynard P., Monteiro P.T., Saez-Rodriguez J., Helikar T., Thieffry D., Chaouiya C.* Logical modeling and dynamical analysis of cellular networks // Front. Genet. 2016, 7(94):01–20.
- [60] *Abraham R., Robbin J.* Transversal mappings and flows. New York: W. A. Benjamin, Inc., 1967.
- [61] *Akinshin A.A., Golubyatnikov V.P., Kirillova N.E.* On a cycle in one model of circadian oscillator // International Conference “Differential Equations and Related Topics” dedicated to I.G.Petrovskii, Moscow. 2021. P. 7 – 8.
- [62] *Almeida S., Chaves M., Delaunay F.* Transcription-based circadian mechanism controls the duration of molecular clock states in response to signaling inputs // Journal of Theoretical Biology. 2020, V. 484, P. 110015.
- [63] *Anosov D.V.* Remarks concerning hyperbolic sets // Journal of mathematical sciences. 1996, V. 78, № 5, P. 497 – 529.

- [64] *Baer S.M., Li B., Smith H.L.* Multiple limit cycles in the standard model of three species competition for three essential resources // *J. Math. Biol.* 2006, 52:745–60.
- [65] *Banks H.T., Mahaffy J.M.* Stability of cyclic gene models for systems involving repression // *J. theor. Biol.* 1978, V 74, P. 323 – 334.
- [66] *Bass J.* Circadian topology of metabolism // *Nature.* 2012, V. 491, № 7424, P. 348 – 356.
- [67] *Brännström A., Sumpter D.J.T.* The role of competition and clustering in population dynamics // *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences.* 2005, V. 272, P. 2065 – 2072.
- [68] *Bukharina T.A., Furman D.P., Golubyatnikov V.P.* A model study of the morphogenesis of *D.melanogaster* mechanoreceptors: The central regulatory circuit // *Journal of Bioinform. and Computational Biology.* 2015, V. 13, № 01, P. 1540006-1 – 1540006-15.
- [69] *Bukharina T.A., Golubyatnikov V.P., Kirillova N.E., Furman D.P., Kazantsev M.V.* Mathematical and numerical models of two asymmetric gene networks // *Siberian Electronic Mathematical Reports.* 2018, V. 15, P. 1271 – 1283.
- [70] *Chen H., Levo M., Barinov L., Fujioka M., Jaynes J.B., Gregor T.* Dynamic interplay between enhancer-promoter topology and gene activity // *Nat. Genet.* 2018, 50:1296–1303.
- [71] *Dudkowski D., Jafari S., Kapitaniak T., Kuznetsov N.V., Leonov G.A., Prasad A.* Hidden attractors in dynamical systems // *Physics Reports.* 2016, V. 637, P. 1 – 50.
- [72] *Elowitz M.B., Leibler S.* A Synthetic Oscillatory Network of Transcriptional Regulators // *Nature.* 2000, V. 403, P. 335 – 338.

- [73] *Gaidov Yu.A., Golubyatnikov V.P.* On the Existence and Stability of Cycles in Gene Networks with Variable Feedbacks // Contemporary Mathematics. 2011, V. 553, P. 61 – 74.
- [74] *Gaidov Yu.A., Golubyatnikov V.P., Kleshchev A.G., Volokitin E.P.* Modeling of asymmetric gene networks functioning with different types of Regulation // Biophysics. 2006, 51(suppl. 1):S61–S65.
- [75] *Glass L., Pasternak J.S.* Stable oscillations in mathematical models of biological control systems // Journal of Math. Biology. 1978, V. 6, P. 207 – 223.
- [76] *Glass L., Wilds R.* Contrasting methods for symbolic analysis of biological regulatory networks // Physic. Review. 2009, V. 80, P. 062902-1 – 062902-4.
- [77] *Golubyatnikov V.P., Golubyatnikov I.V.* On periodic trajectories in odd-dimensional gene network models // Russ. J. Numer. Anal. Math. Modelling. 2011, V. 26, №. 4, P. 397 – 412.
- [78] *Golubyatnikov V.P., Kirillova N.E.* A model of one circadian oscillator // The International Scientific Conference “Modern Methods, Problems and Applications of Operator Theory and Harmonic Analysis X”, Rostov-on-Don. 2021. P. 23.
- [79] *Golubyatnikov V.P., Kirillova N.E.* On cycles in models of asymmetric circular gene networks // The 3rd International Symposium “MM-HPC-BBB-2018”. Международная конференция, Новосибирск. 2018. С. 27.
- [80] *Golubyatnikov V.P., Kirillova N.E.* On existence of cycles in some asymmetric dynamical systems // Dynamics in Siberia. Международная конференция, Новосибирск, 2018. — 2 с.
- [81] *Golubyatnikov V.P., Minushkina L.S.* Combinatorics and geometry of circular gene networks models // Pisma v Vavilovskii Zhurnal Genetiki

i Seleksii – Letters to Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2020, 6(4):188–192.

- [82] *Golubyatnikov V.P., Minushkina L.S.* On geometric structure of phase portraits of some piecewise linear dynamical systems // Tbilisi Mathematical Journal, Special Issue. 2021, 7:49–56.
- [83] *Golubyatnikov V., Likhoshvai V., Ratushnyi A.* Existence of closed trajectories in 3D gene networks // The Journ. of Three-Dimensional Images. 2004, V. 18, № 4, P. 96 – 101.
- [84] *Golubyatnikov V.P., Mjolsness E., Gaidov Yu.A.* Topological index of a model of *p53-Mdm2* circuit // Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2009, V. 13, № 1, P. 160 – 162.
- [85] *Hartman P.* Ordinary Differential Equations. New York: Wiley, 1964.
- [86] *Hastings S., Tyson J.J., Webster D.* Existence of periodic solutions for negative feedbacks cellular control systems // Journal of Differential Equations. 1977, V. 25, P. 39 – 64.
- [87] *Hofbauer J., Mallet-Paret J., Smith H.L.* Stable periodic solutions for the hypercycle system // Journal of Dynamics and Differential Equations. 1991, V. 3, № 3, P. 423 – 436.
- [88] *Ilyashenko Yu.* Centennial history of Hilbert’s 16th problem // Bulletin (New Series) of the American Math. Society. 2002, V. 39, № 3, P. 301 – 354.
- [89] *Kirillova N.E.* The phase portraits of the gene networks models // Международная конференция в честь 90-летия академика С.К. Годунова «Математика в приложениях», Новосибирск. 2019. С. 270.

- [90] *Likhoshvai V.A., Fadeev S.I., Kogai V.V., Khlebodarova T.M.* Alternative splicing can lead to chaos // Journal of Bioinformatics and Computational Biology. 2015, V. 13, № 1, P. 1540003-1 – 1540003-25.
- [91] *Mackey M.C., Glass L.* Oscillation and chaos in physiological control systems // Science. 1977, V. 15, P. 287 – 289.
- [92] *Mischaikow K.* Topological Techniques for Efficient Rigorous Computations in Dynamics // Acta Numerica. 2002, V. 11, P. 435 – 477.
- [93] *Newman S.A., Forgacs G.* Complexity and self-organization in biological development and evolution // In: Complexity in Chemistry, Biology and Ecology. 2005, Springer, P. 49 – 96.
- [94] *Smale S.* A mathematical model of two cells via Turing's equation // AMS Lecture Notes in Applied Mathematics. 1974, V. 6, P. 15 – 26.
- [95] *Smith R.* Orbital stability of ordinary differential equations // Journ. Diff. Equations. 1987, V. 69, P. 265 – 287.

Приложение

Результаты проведённых нами численных экспериментов приводятся здесь с целью проиллюстрировать доказанные в предыдущих главах утверждения.

В первой части Приложения описаны результаты численных экспериментов, сделанных с помощью пакета программ STEP. В пакете используются вычислительные высокоэффективные алгоритмы, ориентированные на исследование абстрактных систем произвольных размеров, что позволяет при помощи записи конкретного вида правых частей легко адаптировать пакет к конкретным задачам. Пакет является инструментом для численного исследования автономных систем и включает в себя следующие разделы:

- интегрирование автономных систем;
- исследование стационарных решений в зависимости от параметра методом продолжения по параметру с определением устойчивости методом Годунова–Булгакова;
- анализ диаграмм стационарных решений, позволяющий выявить бифуркационные значения параметра системы.

Во второй части Приложения описана реализация алгоритма построения цепочек заданной валентности для заданных гладких монотонно убывающих и монотонно возрастающих функций. Алгоритм программно реализован на языке программирования C#, данный раздел включает в себя характеристику основных классов и библиотек, которые использовались в процессе написания программы, а также в нём приводятся необходимые пояснения к функционалу пользовательского интерфейса.

Построение фазовых портретов с помощью программы STEP

Численные эксперименты по построению фазовых портретов и проекций траекторий вышеописанных систем проводились с помощью пакета программ STEP [53], авторами которого являются Фадеев С.И., Медведев А.Е., Гайнова И.А., Королёв В.К. и др. Пакет STEP был разработан в Институте Математики им. С.Л. Соболева СО РАН. Данный пакет программ может оказаться полезным для специалистов в области математического моделирования в различных приложениях: описание процессов в катализе, биологии и т.д., когда изучение свойств математической модели непосредственно или приближенно связано с численным анализом автономной системы уравнений (или просто системы нелинейных уравнений).

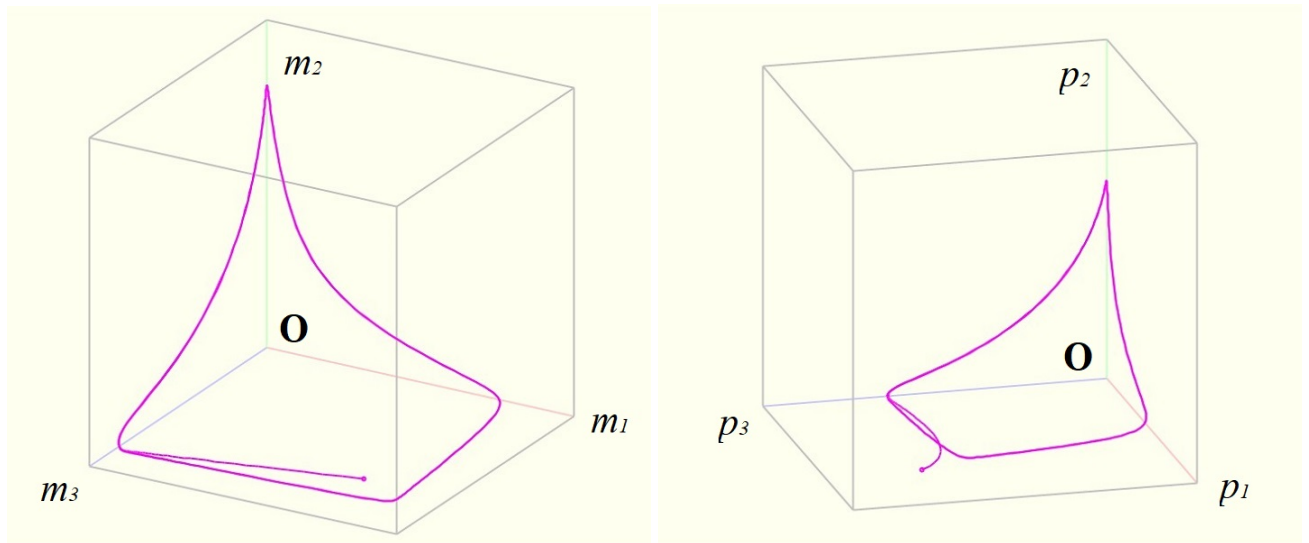


Рис. 12: Проекция траектории системы (5) и её предельного цикла на плоскость переменных $m_1m_2m_3$ (слева) и на плоскость переменных $p_1p_2p_3$ (справа).

На рисунке 12 для десятимерной системы (5) показаны проекции траектории и её предельного цикла на трёхмерные плоскости переменных $m_1m_2m_3$ (слева) и на плоскость переменных $p_1p_2p_3$ (справа). Параметры и функции в правых частях уравнений этой системы имеют вид:

$$k_1 = 0,91; k_2 = 0,92; k_3 = 0,93; k_4 = 0,94; k_5 = 0,95;$$

$$\mu_1 = 1; \mu_2 = 1, 1; \mu_3 = 1, 2; \mu_4 = 1, 3; \mu_5 = 1, 4;$$

$$\nu_1 = 1, 4; \nu_2 = 1, 5; \nu_3 = 1, 6; \nu_4 = 1, 7; \nu_5 = 1, 8; 6$$

$$f_1(p_5) = \frac{40}{1 + p_5^2}; f_2(p_1) = 40 \exp(-2p_1); f_3(p_2) = \frac{40}{1 + p_2^3};$$

$$f_4(p_3) = 40 \exp(-3p_3); f_5(p_4) = \frac{40}{1 + p_4^4}.$$

Начальная точка изображенной траектории имеет координаты

$$X_0 = (36; 35; 0, 1; 0, 2; 35; 36; 0, 2; 0, 1; 34; 33).$$

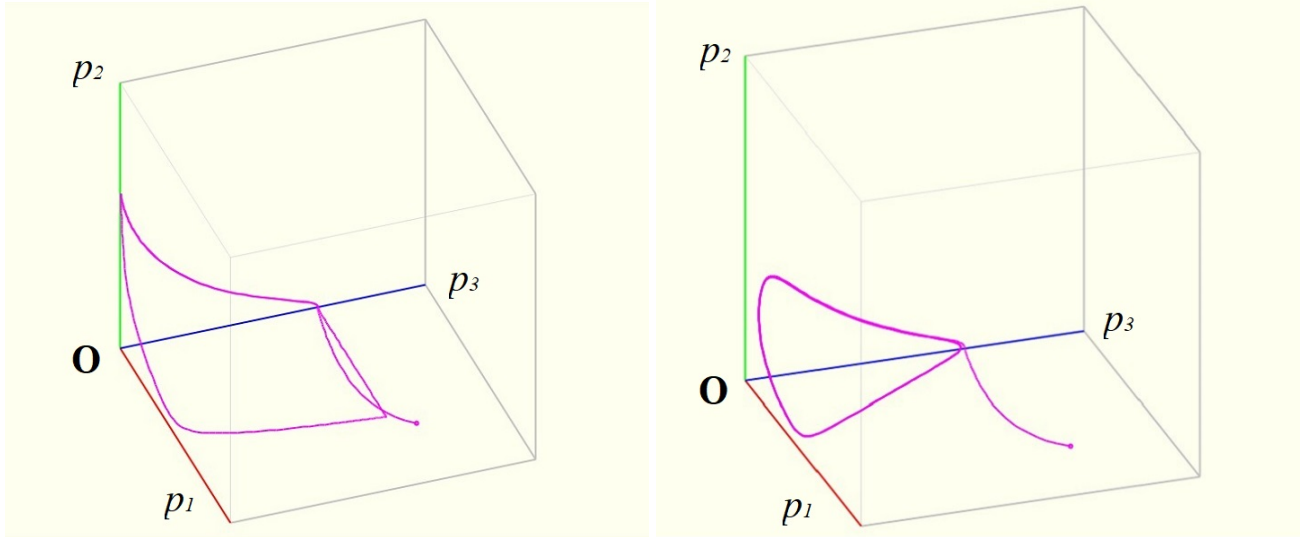


Рис. 13: Проекция на трёхмерную плоскость переменных $p_1 p_2 p_3$ двух траекторий и их предельных циклов системы (12).

На рисунке 13 для восемнадцатимерной системы (12) показаны проекции двух траекторий и их предельных циклов на трёхмерную плоскость переменных $p_1 p_2 p_3$. Слева проекция цикла \mathcal{C}_{18} и наматывающейся на него траектории, проходящих по блокам валентности 1, справа — проекция цикла \mathcal{C}_6 и соответствующей траектории, лежащих в инвариантной плоскости \mathbb{P}^6 . Стоит отметить, что плоскость \mathbb{P}^6 не имеет пересечений с областью W_1 , которая содержит цикл \mathcal{C}_{18} , кроме стационарной точки S_{18} . Для рисунка 13 параметры и функции в правых частях системы (12) имеют вид:

$$k_1 = 0, 91; k_2 = 0, 92; k_3 = 0, 93; \mu_1 = 1; \mu_2 = 1, 1; \mu_3 = 1, 2;$$

$$\nu_1 = 1, 4; \nu_2 = 1, 5; \nu_3 = 1, 6;$$

$$f_1(p) = \frac{40}{1 + p^2}; f_2(p) = 40 \exp(-3p); f_3(p) = \frac{40}{1 + p^4}.$$

Начальные точки указанных двух траекторий имеют координаты:
 $(36; 35; 0, 1; 0, 2; 35; 36; 0, 2; 0, 1; 34; 33; 0, 25; 0, 2; 36; 35; 0, 2; 0, 1; 35; 36)$ —
 для цикла C_{18} и
 $(36; 35; 0, 1; 0, 2; 35; 36; 36; 35; 0, 1; 0, 2; 35; 36; 36; 35; 0, 1; 0, 2; 35; 36)$ —
 для цикла C_6 .

Так же, как и на рисунке 12, «хвосты» у этих траекторий свидетельствуют о том, что в окрестности изображенных циклов переменные расщепляются на быстрые и медленные.

Для аналогичных системам (5), (12) частично симметричных и полностью симметричных динамических систем размерностей $4k + 2$ можно провести подобные построения и получить соответствующие аналоги Теоремы 2.1.1. В случае, когда число $2k + 1$ не является простым, для таких систем устанавливается неединственность циклов, как это сделано в Теореме 2.1.2, см. также [4].

Для таких размерностей так же, как и в Теоремах 1.3.1, 2.1.1 и 2.1.2, конструируются инвариантные области W_{4k+2} и инвариантные плоскости, содержащие циклы C_{4j+2} , что позволяет локализовать положение этих циклов в фазовых портретах соответствующих динамических систем, аналогичных (5), (12).

Результаты, аналогичные Теоремам 1.3.1, 2.1.1, 2.1.2, и построения, используемые в их доказательствах, находят широкие применения в моделировании природных генных сетей, см., например, [3, 57, 72, 76, 90].

Для системы (10) также были проведены эксперименты в пакете STEP, некоторые из результатов представлены на рисунках 14, 15 и 16, где параметры в уравнениях системы имеют вид:

$$k_1 = 1, 1; k_2 = 1, 2; k_3 = 1, 3; k_4 = 1, 4; k_5 = 1, 5;$$

$$k_6 = 1, 6; k_7 = 1, 7; k_8 = 1, 8; k_9 = 1, 9;$$

$$\mu_2 = 1, 15; \mu_3 = 1, 25; \mu_4 = 1, 35; \mu_6 = 1, 55; \mu_7 = 1, 65; \mu_9 = 1, 85;$$

$$f_1(x_9) = 30 \exp(-3x_9), f_5(x_4) = \frac{40}{1 + x_4^2}, f_8(x_7) = 30 \exp(-4x_7).$$

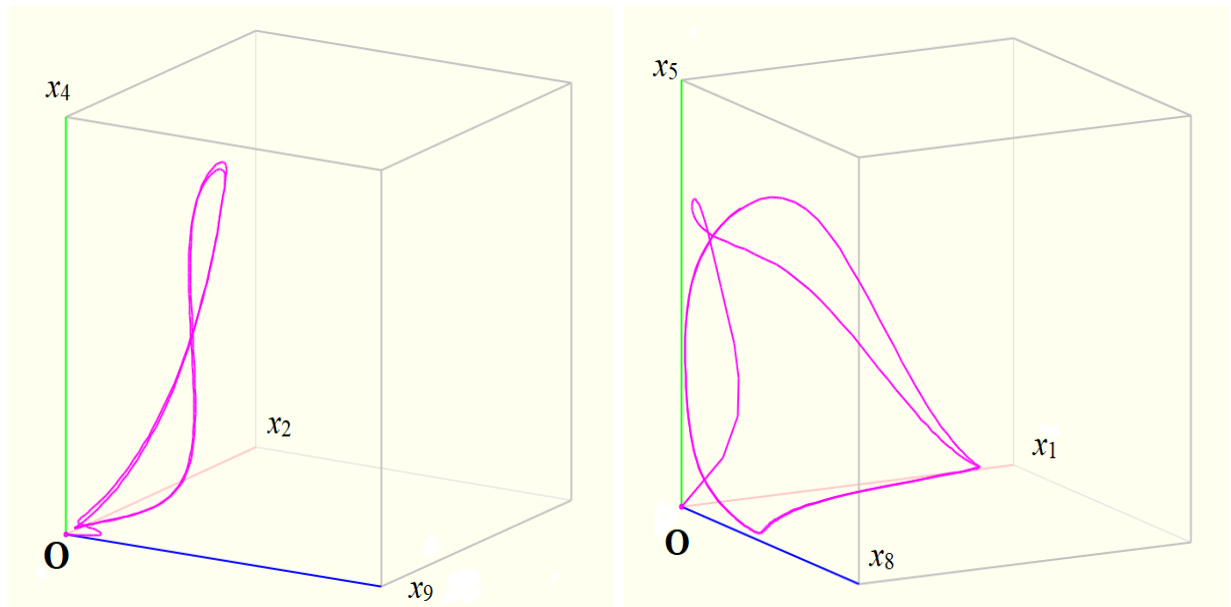


Рис. 14: Проекция траектории девятимерной системы (10) и её предельного цикла на плоскость переменных x_2, x_4, x_9 (слева) и x_1, x_5, x_8 (справа).

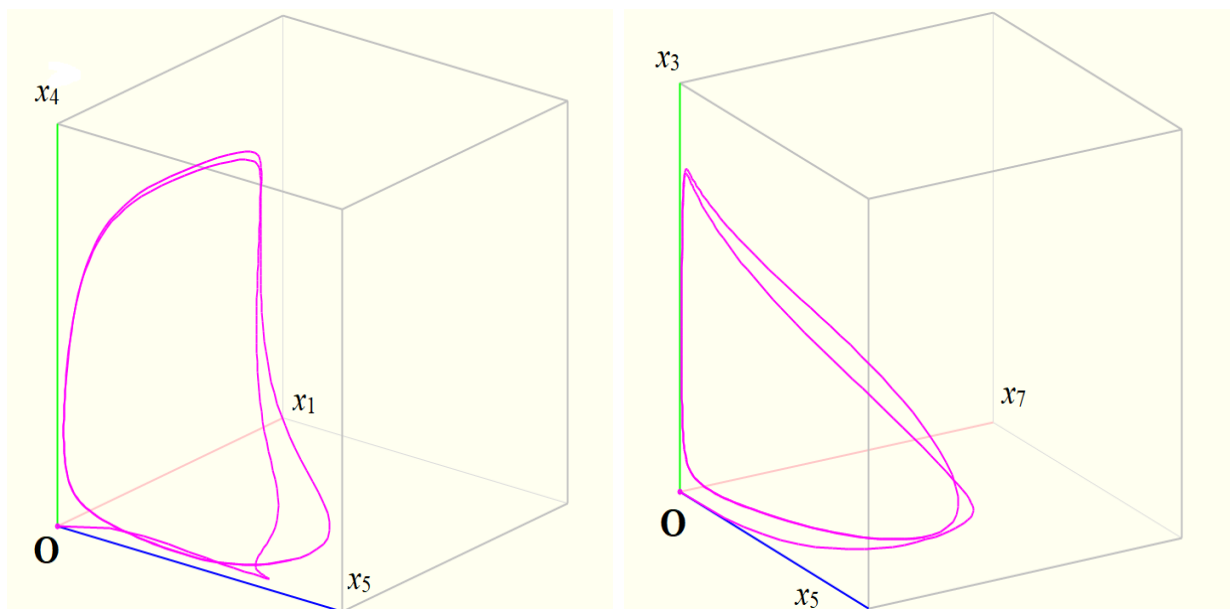


Рис. 15: Проекция траектории девятимерной системы (10) и её предельного цикла на плоскость переменных x_1, x_4, x_5 (слева) и x_7, x_3, x_5 (справа).

В правом верхнем углу рисунка 16 указано, какие цвета имеют графики функций $x_j(t)$, $j = 1, 2, \dots, 9$.

С целью проверки приведенных результатов по просьбе автора диссертации в рамках совместного гранта РФФИ, номер гранта 18-01-00057, численные эксперименты были воспроизведены А.А. Акинъшиным другими программами и методами повышенной точности, см. [1]. Для девятимерной систе-

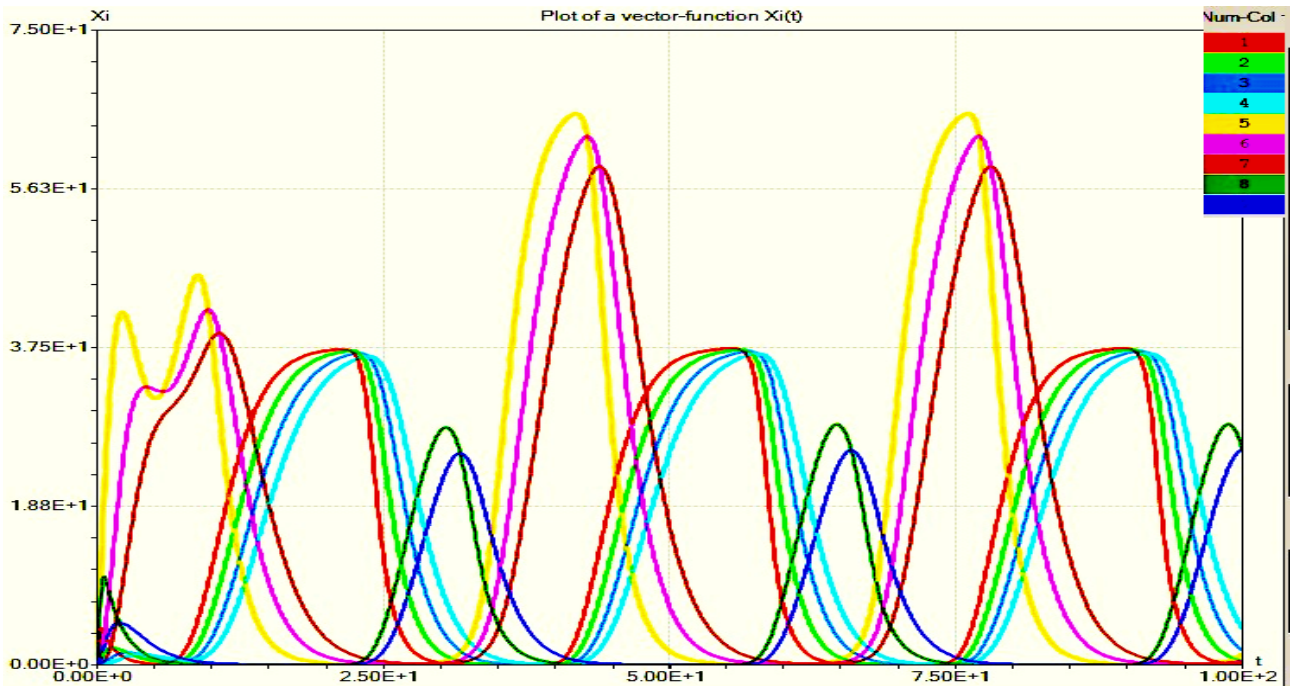


Рис. 16: Притяжение траектории к периодическому решению системы (10).

мы (10) численный эксперимент был проведён на языке программирования R с похожими параметрами системы. Результат этого эксперимента видно на Рис. 17. Стоит подчеркнуть, что результаты, показанные на Рис. 16 и 17, практически идентичны.

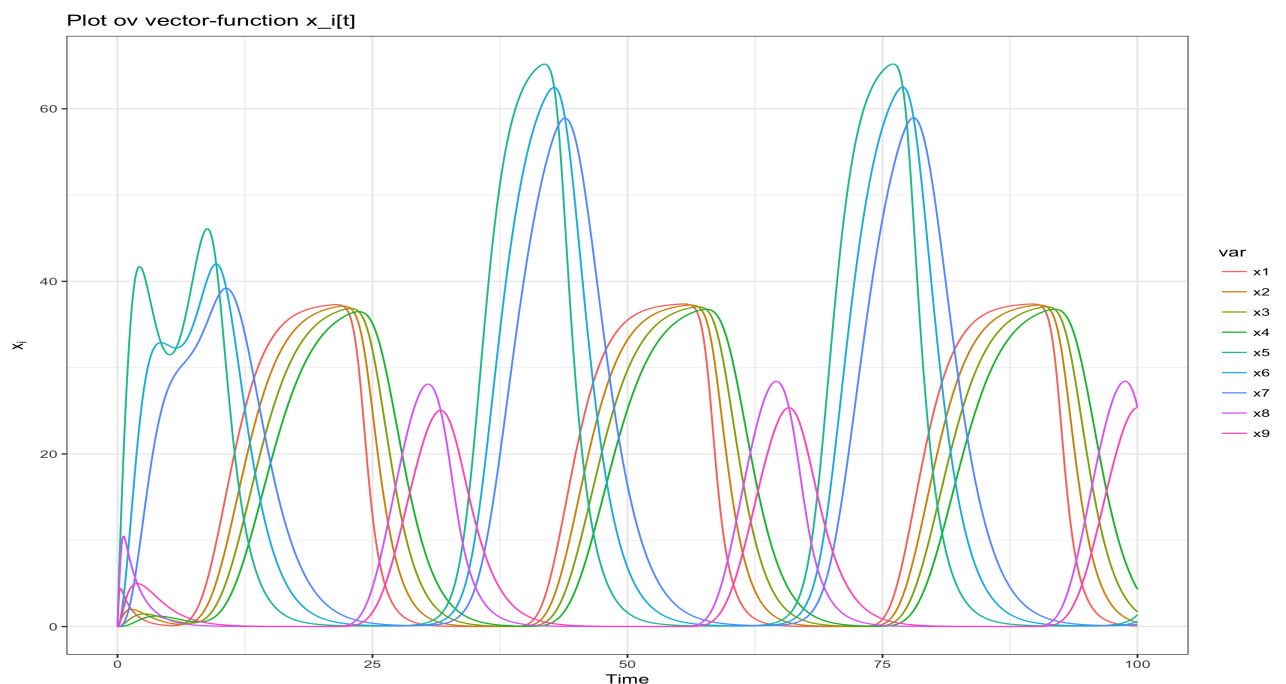


Рис. 17: Притяжение траектории к периодическому решению системы (10), реализованное на языке R (А.А. Акиншин).

Реализация алгоритма дискретизации на языке C Sharp

В качестве практического дополнения к параграфу 1.2 была написана программа на языке программирования C# в приложении Microsoft Visual Studio, которое включает в себя интегрированную среду разработки программного обеспечения и ряд других инструментов.

Программа ищет цепочки блоков заданной валентности для заданной последовательностью функций $L\Gamma$, находящихся в правых частях уравнений рассматриваемой динамической системы. Эти параметры задаются пользователем посредством их ввода в соответствующие поля интерфейса, см. Рис. 20. Ниже, на Рис. 18 и 19, приведена основная часть алгоритма дискретизации фазовых портретов, описанного в § 1.2. На Рис. 18 с помощью приватной функции `CreateConnection` реализуется правило, по которому изменяются индексы в блоках. Напомним его: для убывающей функции L пара индексов $\{00\}$ переходит в $\{01\}$, а пара $\{11\}$ переходит в $\{10\}$; для возрастающей функции Γ — $\{01\} \rightarrow \{00\}$ и $\{10\} \rightarrow \{11\}$. Также программой предусмотрена проверка отбираемых блоков на возможные ошибки, см. Рис. 19. На этом же рисунке описан процесс вывода нужных блоков на экран пользователя в поле «Логи».

Основные классы, с помощью которых писалась программа:

- `class MainForm` — отвечает за пользовательский интерфейс, обеспечивает настройку начальных данных, а также запуск процесса поиска необходимых блоков;
- `class Presenter` — отвечает за обработку основных процессов и общения с пользовательским интерфейсом и данными;
- `class Settings` — отвечает за данные настроек интерфейса;
- `class Cell` — служит «капсулой» для одной ячейки блока, хранит данные одного блока, а также связи перехода текущего блока в другие;

```

private void Indexing(int i_start, int count) {
    if(!sampling[i_start].is_use) {
        return;
    }

    List<byte[]> list_cell = new List<byte[]>(0);

    for(; i_start < count; i_start++) {
        list_cell.Clear();

        for(int i_cell = 0; i_cell < length_cell; i_cell++) {
            if(rule[i_cell] == 'L') {
                if(sampling[i_start].celles[list_indexes_cell[i_cell]] == 0 && sampling[i_start].celles[list_indexes_cell[i_cell + 1]] == 0) {
                    list_cell.Add(new byte[length_cell]);
                    Array.Copy(sampling[i_start].celles, 0, list_cell[list_cell.Count - 1], 0, length_cell);
                    list_cell[list_cell.Count - 1][list_indexes_cell[i_cell + 1]] = 1;
                }
                if(sampling[i_start].celles[list_indexes_cell[i_cell]] == 1 && sampling[i_start].celles[list_indexes_cell[i_cell + 1]] == 1) {
                    list_cell.Add(new byte[length_cell]);
                    Array.Copy(sampling[i_start].celles, 0, list_cell[list_cell.Count - 1], 0, length_cell);
                    list_cell[list_cell.Count - 1][list_indexes_cell[i_cell + 1]] = 0;
                }
            }
            if(rule[i_cell] == 'G') {
                if(sampling[i_start].celles[list_indexes_cell[i_cell]] == 1 && sampling[i_start].celles[list_indexes_cell[i_cell + 1]] == 0) {
                    list_cell.Add(new byte[length_cell]);
                    Array.Copy(sampling[i_start].celles, 0, list_cell[list_cell.Count - 1], 0, length_cell);
                    list_cell[list_cell.Count - 1][list_indexes_cell[i_cell + 1]] = 1;
                }
                if(sampling[i_start].celles[list_indexes_cell[i_cell]] == 0 && sampling[i_start].celles[list_indexes_cell[i_cell + 1]] == 1) {
                    list_cell.Add(new byte[length_cell]);
                    Array.Copy(sampling[i_start].celles, 0, list_cell[list_cell.Count - 1], 0, length_cell);
                    list_cell[list_cell.Count - 1][list_indexes_cell[i_cell + 1]] = 0;
                }
            }
        }

        for(int i = 0; i < list_cell.Count; i++) {
            sampling[i_start].indexes.Add(GetIndex(list_cell[i]));

            if(sampling[i_start].indexes.Count > valence) {
                sampling[i_start].is_use = false;
                break;
            }
        }
    }
}
}
}

```

Рис. 18: Реализация алгоритма дискретизации

- class Chains — это основной класс, который отвечает за поиск блоков;
- class ConfigLoader — позволяет сохранять объект класса в файл с последующим его считыванием. Служит вспомогательным классом для класса Settings;
- interface IMainForm — служит «прослойкой» для класса MainForm, не дает классу Presenter прямого доступа к классу MainForm в целях безопасности и дополнительных ошибок.

Основные функции класса Chains:

- public void Process(string rule, int valence) — служит для запуска процесса поиска цепочек;

```

private void Search(int i_thread, int i_sapmle) { //+
    if(!sampling[i_sapmle].is_use) { //Если sapmle не используется то выход;
        return;
    }

    for(int i = 1; i < thread_search[i_thread].current_result.Count; i++) {
        if(thread_search[i_thread].current_result[i].SequenceEqual(sampling[i_sapmle].celles)) { //Если повторения есть, то выход;
            return;
        }
    }

    for(int i_indexes = 0; i_indexes < sampling[i_sapmle].indexes.Count; i_indexes++) {
        if(thread_search[i_thread].current_result.Count > 1 && sampling[thread_search[i_thread].i_start_sample].celles.SequenceEqual(sampling[i_sapmle].celles)) {
            lock(locker) { //Блокируем данные для потоков;
                if(!IsCoincidence(list_result, thread_search[i_thread].current_result)) { //Проверка на повторения;
                    list_result.Add(CreateCopy(thread_search[i_thread].current_result)); //Добавляем цикл в список результатов;
                    Notif?.Invoke($" {list_result.Count}. {GetLine(thread_search[i_thread].current_result)}");
                }
            }
        }
        else {
            thread_search[i_thread].current_result.Add(CreateCopy(sampling[i_sapmle].celles));
            Search(i_thread, sampling[i_sapmle].indexes[i_indexes]); //Запускаем рекурсия искать дальше;
            thread_search[i_thread].current_result.RemoveAt(thread_search[i_thread].current_result.Count - 1);
        }
    }
}

ссылка:1
public List<string> GetResult() {
    List<string> list_line = new List<string>();

    for(int j = 0; j < list_result.Count; j++) {
        list_line.Add(GetLine(list_result[j]));
    }

    return list_line;
}

```

Рис. 19: Вывод результата на экран

- private void Preparation(string rule, int valence) — необходима для первичной подготовки данных, а именно:
 - создания всех возможных блоков;
 - создания индексов переходов (связей между блоками);
- private void Indexing(int i start, int count) — вспомогательная функция, обрабатывает последовательность функции и сохраняет индексы переходов у блоков;
- private void ProcessValence() — исключает из обработки блоки ненужной валентности;
- private void Search(int i thread, int i sapmle) — рекурсивная функция поиска цепочек и сохранения результата в список;
- public List<string> GetResult() — получение результата в виде текстовых строк;

- `public void StopProcess()` — останавливает все вспомогательные потоки обработки данных.

Основные используемые библиотеки:

- `System.Collections.Generic` — обеспечивает доступ к реализуемым стандартным структурам данных, например: стек, очередь, словарь — они могут пригодиться для решения различных специальных задач;
- `System.Linq` — представляет простой и удобный язык запросов к источнику данных. В качестве источника данных может выступать объект, реализующий интерфейс `IEnumerable` (например, стандартные коллекции, массивы), набор данных `DataSet`, документ XML. Но, вне зависимости от типа источника, `Linq` позволяет применить ко всем один и тот же подход для выборки данных;
- `Newtonsoft.Json.Linq` — нужна для реализации класса `ConfigLoader`, скачивается отдельно.

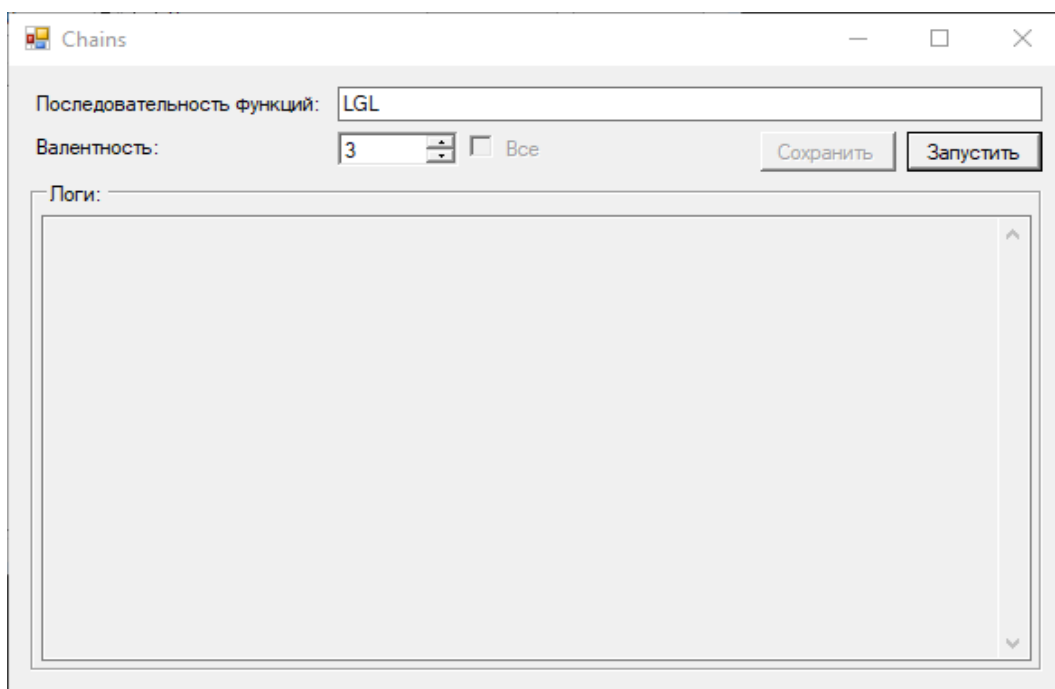


Рис. 20: Интерфейс программы

Интерфейс программы включает в себя:

- Поле «Последовательность функции» — позволяет ввести $L\Gamma$ последовательность;
- Поле «Валентность» — позволяет ввести нужную валентность искомым блокам;
- Кнопка «Запустить/Остановить» — позволяет, соответственно, либо запустить процесс до полной обработки данных, либо приостановить процесс, не дожидаясь завершения обработки данных;
- Поле «Логи» — позволяет вывести информацию о запуске/остановке/завершении процесса, а также результат выполнения программы.