Владикавказский математический журнал
2023, Том 25, Выпуск 4, С. 80–90

УДК 517.938
DOI 10.46698/p2633-9872-2872-p

ПЕРИОДИЧЕСКИЕ ТРАЕКТОРИИ НЕЛИНЕЙНЫХ МОДЕЛЕЙ КОЛЬЦЕВЫХ ГЕННЫХ СЕТЕЙ[#]

Л. С. Минушкина[1]

[1] Новосибирский государственный университет,
Россия, 630090, Новосибирск, ул. Пирогова, 1
E-mail: `l.minushkina@g.nsu.ru`

Аннотация. Статья посвящена качественному анализу двух динамических систем, моделирующих функционирование кольцевых генных сетей. Уравнения трехмерной динамической системы содержат монотонно убывающие гладкие функции, описывающие отрицательные связи. Шестимерная динамическая система состоит из трех уравнений с монотонно убывающими гладкими функциями и из трех уравнений с монотонно возрастающими гладкими функциями, характеризующими отрицательные и положительные связи. В обеих моделях процесс деградации описан нелинейными гладкими функциями. С целью локализации циклов для обеих систем построены инвариантные области. В данной работе показано, что каждая из двух систем имеет единственную стационарную точку в инвариантной области, и найдены условия, при которых эта точка является гиперболической. Основной результат настоящей работы — доказательство существования цикла в инвариантной подобласти, из которой траектории не могут перейти в другие подобласти, полученные при дискретизации фазового портрета. Циклы трехмерной и шестимерной систем ограничивают двумерные инвариантные поверхности, на которых лежат траектории данных динамических систем.

Ключевые слова: кольцевая генная сеть, математические модели, положительные и отрицательные связи, инвариантные области и поверхности, циклы, нелинейная деградация.

AMS Subject Classification: 37C27, 37N25, 92B05, 92B25.

Образец цитирования: *Минушкина Л. С.* Периодические траектории нелинейных моделей кольцевых генных сетей // Владикавк. матем. журн.—2023.—Т. 25, вып. 4.—С. 80–90. DOI: 10.46698/p2633-9872-2872-p.

1. Введение

В данной работе мы исследуем две динамические системы дифференциальных уравнений кинетического типа, описывающих динамику изменения концентраций компонент генной сети, — трехмерную и шестимерную. Более подробная биологическая интерпретация рассматриваемых дифференциальных уравнений представлена, например, в [1–4]. В обеих системах процессы синтеза и деградации характеризуются монотонными гладкими функциями, известные частные случаи которых — функция Хилла, Гласса — Маки, а также рациональные и линейные функции. Ранее мы изучали класс таких моделей, в которых скорости разложения компонент генных сетей описываются линейными функциями, а скорости синтеза — ступенчатыми разрывными функциями. Для подобных моделей были установлены условия существования, единственности, см. [5], и в некоторых случаях, см. [6, 7], условия устойчивости периодических траекторий.

[#]Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда, проект № 23–21–00019.
© 2023 Минушкина Л. С.

Рассматриваемая ниже трехкомпонентная генная сеть регулируется отрицательными связями, которым соответствуют монотонно убывающие гладкие функции. Условия существования периодического решения для аналогичных кольцевых систем, у которых одна связь отрицательна, а все остальные положительны, в случае произвольных размерностей были установлены в [3, 4, 6].

В работе [8] изучалось однопараметрическое семейство трехмерных нелийнейных динамических систем, моделирующих генную сеть. Для такого семейства было описано изменение поведения траекторий в зависимости от значений параметра, найдены бифуркационные значения параметра и построено семейство периодических решений.

Во второй части настоящей работы описан фазовый портрет шестимерной динамической системы с тремя отрицательными и тремя положительными связями, которым соответствуют монотонно убывающие и монотонно возрастающие гладкие функции. В работе [9] была построена модель искусственного генетического осциллятора, называемого репрессилятором, в котором каждый из трех элементов подавляет синтез следующего элемента по кругу. Данная упрощенная модель может описывать такой механизм, как циркадные ритмы. В уравнениях предложенной в [9] системы переменные m_j и p_j обозначают концентрации мРНК и белков соответственно. Отрицательным связям соответствуют функции Хилла, положительным — линейные функции, а система симметрична относительно циклической перестановки пар переменных $(m_1, p_1) \to (m_2, p_2) \to (m_3, p_3) \to (m_1, p_1)$. В отличие от работ [2, 9, 10], мы рассматриваем модель генной сети, в которой деградация компонент описывается нелинейными функциями.

2. Трехмерная модель генной сети

Рассматривается динамическая система

$$\frac{dx_1}{dt} = L_1(x_3) - \Gamma_1(x_1); \quad \frac{dx_2}{dt} = L_2(x_1) - \Gamma_2(x_2); \quad \frac{dx_3}{dt} = L_3(x_2) - \Gamma_3(x_3), \tag{1}$$

моделирующая трехкомпонентную генную сеть, регулируемую тремя отрицательными связями, где переменные $x_j \geqslant 0$ обозначают концентрации веществ. Здесь $j = 1, 2, 3$, $j - 1 := 3$ при $j = 1$. Скорость синтеза $L_j(x_{j-1})$ компоненты номер j описывается гладкой монотонно убывающей функцией. Скорость деградации $\Gamma_j(x_j)$ этой компоненты в данной модели описана монотонно возрастающей ограниченной функцией. L_j, Γ_j — положительные функции неотрицательного аргумента при всех j.

Одной из задач при исследовании данной динамической системы является построение инвариантной области для локализации положения цикла в фазовом портрете. Область $\mathscr{Q}^3$ называется (положительно) инвариантной, если траектории точек этой области не покидают ее при $t \to +\infty$. Будем строить $\mathscr{Q}^3$ в виде параллелепипеда $\mathscr{Q}^3 = [x_1^-, x_1^+] \times [x_2^-, x_2^+] \times [x_3^-, x_3^+]$. Для каждой переменной x_j найдем такие минимальные значения x_j^+ и максимальные x_j^-, что при всех $x_j > x_j^+$ и $x_j < x_j^-$ векторное поле заведомо направлено только внутрь граней параллелепипеда $\mathscr{Q}^3$, т. е. траектории системы (1) могут только входить в область $\mathscr{Q}^3$ и выполняется неравенство

$$\dot{x}_j = L_j(x_{j-1}) - \Gamma_j(x_j) < 0,$$

откуда $\Gamma_j(x_j) > L_j(x_{j-1})$.

Если для каждого j существует такой x_j, что $\Gamma_j(x_j) = \max L_j(x_{j-1}) = L_j(0)$, тогда $x_j^+ = \Gamma_j^{-1}(L_j(0))$, $x_j^- = 0$ — искомые границы отрезков, причем для всех

$x_j \in [x_j^-, x_j^+]$ значения функций Γ_j и обратных им определены. Если хотя бы для одного j $\sup \Gamma_j(x_j) < L_j(0)$, то построение инвариантной области требует дополнительных шагов и становится более громоздким.

При $0 \leqslant x_j \leqslant \Gamma_j^{-1}(L_j(0))$ для всех $j = 1, 2, 3$ траектории не выходят из области

$$\mathscr{Q}^3 = \big[0, \Gamma_1^{-1}(L_1(0))\big] \times \big[0, \Gamma_2^{-1}(L_2(0))\big] \times \big[0, \Gamma_3^{-1}(L_3(0))\big].$$

В силу монотонности функций Γ_j и L_j, так же, как и в [11, 12], доказывается следующая лемма.

Лемма 1. *Траектории системы* (1), *попадающие в область* $\mathscr{Q}^3$, *не покидают эту область с ростом времени.*

Лемма 2. *Область* $\mathscr{Q}^3$ *содержит единственную стационарную точку* S_0^3 *системы* (1).

Для доказательства леммы 2 приравняем последовательно правые части уравнений системы к нулю и получим:

$$x_3 = \Gamma_3^{-1}\big(L_3\big(\Gamma_2^{-1}\big(L_2\big(\Gamma_1^{-1}(L_1(x_3))\big)\big)\big)\big).$$

Композиция нечетного числа монотонно убывающих функций в правой части данного равенства монотонно убывает, в левой части монотонно возрастающая функция. Следовательно, данное уравнение имеет единственный корень $x_3^{(0)}$, а при $0 \leqslant x_3 \leqslant \Gamma_3^{-1}(L_3(0))$ значения композиции функций определены. Остальные координаты можно найти, выражая их через $x_3^{(0)}$. Таким образом, система (1) имеет единственную стационарную точку S_0 с координатами (x_1^0, x_2^0, x_3^0), лежащую внутри области $\mathscr{Q}^3$.

Если провести через точку $S_0^3(x_1^0, x_2^0, x_3^0)$ три плоскости, параллельные координатным, получим разбиение области $\mathscr{Q}^3$ на восемь более мелких параллелепипедов, каждый из которых мы занумеруем бинарным мультииндексом:

$$\{\varepsilon_1\varepsilon_2\varepsilon_3\}, \quad \text{где} \quad \varepsilon_j = \begin{cases} 1, & \text{если } x_j \geqslant x_j^0, \\ 0, & \text{если } x_j < x_j^0. \end{cases}$$

Далее будем называть такие параллелепипеды блоками. Шесть из них обладают таким свойством, что траектории их точек могут перейти из каждого блока только в один соседний, пересекая их общую грань.

При переходе траектории из блока в блок нумерация каждого следующего блока отличается от предыдущего значением только одного индекса, согласно правилам

$$\{\#\,00*\} \to \{\#\,01*\}, \quad \{\#11*\} \to \{\#10*\},$$

где $\#$ и $*$ — ноль, единица или отсутствие индекса.

В работе [11] для более простого случая системы (1), когда $\Gamma_j(x_j) = x_j$, было показано, что объединение шести блоков разбиения, перечисленных ниже в диаграмме (2), можно сузить до объединения призм, проведя диагонали в этих блоках. Кроме того, в более ранних работах, например, в [11, 12], было установлено, что для каждой пары соседних блоков траектории системы (1) могут переходить только в одном направлении: либо из блока B_1 в блок B_2, либо из B_2 в B_1.

Итак, траектории системы (1) переходят по шести указанным блокам, следуя стрелкам диаграммы

$$\begin{array}{ccccc} \{100\} & \longrightarrow & \{101\} & \longrightarrow & \{001\} \\ \uparrow & & & & \downarrow \\ \{110\} & \longleftarrow & \{010\} & \longleftarrow & \{011\} \end{array} \tag{2}$$

Из каждого оставшегося параллелепипеда $\{000\}$ и $\{111\}$ траектории могут выходить через внутренние грани, попадая в блоки диаграммы (2). Однако из каждого блока диаграммы (2) траектории не могут входить в блоки $\{000\}$ и $\{111\}$.

Метод разбиения инвариантной области основан на идеях, предложенных в работах [4, 13] для уравнений со ступенчатыми функциями, решение которых можно найти явно в каждом блоке разбиения. Хотя уравнения, приведенные в нашей работе, содержат гладкие функции, провести подобное разбиение имеет смысл, особенно для старших размерностей, с целью локализации цикла в фазовом портрете.

Для исследования поведения траекторий в окрестности стационарной точки S_0^3 построим матрицу линеаризации в этой точке

$$J_3(S_0^3) = \begin{pmatrix} -p_1 & 0 & -q_1 \\ -q_2 & -p_2 & 0 \\ 0 & -q_3 & -p_3 \end{pmatrix},$$

где положительные параметры $p_j = \Gamma_j'$, $-q_j = L_j'$ — это производные монотонных функций Γ_j, L_j, вычисленные в точке S_0^3.

Характеристический многочлен этой матрицы, умноженный на -1, имеет вид

$$\chi(\lambda) = \lambda^3 + (p_1+p_2+p_3)\lambda^2 + (p_1p_2+p_2p_3+p_1p_3)\lambda + p_1p_2p_3 + q_1q_2q_3.$$

Согласно критерию Вышнеградского, см. [14, 15], многочлен $f = a_0x^3 + a_1x^2 + a_2x + a_3$ с положительными вещественными коэффициентами является устойчивым тогда и только тогда, когда $a_1a_2 > a_0a_3$. Однако в отличие от [14], нас интересует случай, когда стационарная точка неустойчива. Отсюда, если

$$(p_1+p_2+p_3)(p_1p_2+p_1p_3+p_2p_3) < p_1p_2p_3 + q_1q_2q_3, \tag{3}$$

то характеристический многочлен с положительными коэффициентами имеет в точности один отрицательный корень, а другие два — комплексно сопряженные с положительной вещественной частью. Тогда точка S_0^3 является гиперболической и для нее справедлива теорема Гробмана — Хартмана.

Теорема (Гробман, Хартман [16, 17])**.** *Пусть множество $U \subset \mathbb{R}^n$ открыто, отображение $\Phi : U \to \mathbb{R}^n$ непрерывно дифференцируемо и $O \in \mathbb{R}^n$ — гиперболическая неподвижная точка отображения Φ. Тогда существуют такие окрестности U_1, U_2, V_1, V_2 точки O и такой гомеоморфизм h: $U_1 \cup U_2 \to V_1 \cup V_2$, что $\Phi = h^{-1} \circ D\Phi_0 \circ h$ на U_1, т. е. следующая диаграмма коммутативна:*

$$\begin{array}{ccc} \Phi : U_1 & \longrightarrow & U_2 \\ {\scriptstyle h}\big\downarrow & & {\scriptstyle h}\big\downarrow \\ D\Phi_0 : V_1 & \longrightarrow & V_2 \end{array}$$

Здесь $D\Phi_0$ — линейная часть отображения Φ.

Пусть $\Phi : F_0 \to F_0$ — отображение Пуанкаре, представляющее собой композицию шести сдвигов точек грани $F_0 = \{101\} \cap \{001\}$ вдоль траекторий системы (1) согласно стрелкам диаграммы (2). Вырежем из грани F_0 пересечение этой грани с малой окрестностью Ω стационарной точки S_0^3 и обозначим $\Sigma^2 = F_0 \setminus (\Omega \cap F_0)$. Усеченная грань Σ гомеоморфна двумерному диску, тогда по теореме Брауэра непрерывное отображение $\Phi : \Sigma^2 \to \Sigma^2$ имеет неподвижную точку P, траектория которой является периодической. Следовательно, справедлива следующая теорема.

Теорема 1. *Если выполняется условие* (3), *то у системы* (1) *существует цикл* $\mathscr{C}^3$, *который содержится в инвариантной области* $\mathscr{Q}^3$.

Построим инвариантную поверхность траекторий системы (1). Принципы построения аналогичны изложенным в [18, 19]. Пусть V и $\overline{V}$ — комплексные собственные векторы, соответствующие паре комплексно сопряженных собственных значений $\lambda_{1,2} = \alpha \pm i\beta$ с положительной вещественной частью. Векторы $\operatorname{Re} V$ и $\operatorname{Im} V$ лежат в объединении блоков диаграммы (2), тогда плоскость P_1^2, натянутая на эти векторы, также содержится в объединении этих блоков. Третий собственный вектор лежит либо в блоке $\{000\}$, либо в $\{111\}$. Проведем в плоскости P_1^2 отрезок $[S_0, P_0]$ с началом в стационарной точке S_0. Под действием линеаризованного отображения Пуанкаре, обозначим его $\Psi = D\Phi_0$, $[S_0^3, P_0] \subset [S_0^3, \Psi(P_0)]$, и при итерациях отображения Ψ мы получим последовательность вложенных отрезков

$$\big[S_0^3, P_0\big] \subset \big[S_0, \Psi(P_0)\big] \subset \big[S_0^3, \Psi(\Psi(P_0))\big] \subset \ldots \subset \big[S_0^3, P^*\big],$$

где точка P^* является неподвижной для Ψ. Отображение h^{-1} из теоремы Гробмана — Хартмана в малой окрестности точки S_0^3 переводит $[S_0^3, P_0]$ в дугу, соединяющую образ точки $h^{-1}(P_0)$ и S_0^3. Тогда полученная выше последовательность отрезков перейдет в последовательность вложенных дуг с концом в точке P. Траектории точек, лежащих на дуге S_0^3P, образуют двумерную инвариантную поверхность системы (1), ограниченную траекторией точки P, которая по теореме 1 является циклом $\mathscr{C}^3$.

3. Шестимерная модель генной сети

Рассмотрим шестимерную динамическую систему

$$\frac{dx_j}{dt} = L_j(y_{j-1}) - \Gamma_j(x_j); \quad \frac{dy_j}{dt} = G_j(x_j) - \gamma_j(y_j), \tag{4}$$

в которой x_j обозначают концентрации мРНК, а переменные y_j — концентрации белков. Здесь, как и ранее, положим $j = 1, 2, 3$, $j - 1 := 3$ при $j = 1$. Данная система обобщает модель репрессилятора, предложенную в работе [9]. Репрессоры ингибируют транскрипцию следующего гена путем отрицательной связи, выраженной гладкой монотонно убывающей функцией L_j. Процессу трансляции соответствует положительная связь, описываемая гладкой монотонно убывающей функцией G_j, см. также [1].

Как и в предыдущем разделе, будем искать инвариантную область в виде шестимерного параллелепипеда $\mathscr{Q}^6 = \prod_{j=1}^3 [x_j^-, x_j^+] \times [y_j^-, y_j^+]$, на гранях которого векторное поле будет направлено внутрь. Правые границы отрезков найдем аналогично рассуждениям, представленным для трехмерной системы (1).

В настоящей работе рассмотрены только те случаи, когда для всех j определены значения $\Gamma_j^{-1}(L_j(0))$ и $\gamma_j^{-1}(\sup G_j)$. Тогда $x_j^- = 0$ и $x_j^+ = \Gamma_j^{-1}(L_j(0))$, $y_j^- = 0$ и $y_j^+ = \gamma_j^{-1}(\sup G_j)$, соответственно, и для всех $x_j > x_j^+$, $y_j > y_j^+$ будут выполнены неравенства

$$\dot{x}_j = L_j(x_{j-1}) - \Gamma_j(x_j) < 0, \quad \dot{y}_j = G_j(x_{j-1}) - \gamma_j(x_j) < 0.$$

Если указанные неравенства не выполняются, то комбинаторная структура фазового портрета динамической системы (4) становится довольно сложной. Таким образом, траектории системы (4), попадая в параллелепипед

$$\mathscr{Q}^6 = \prod_{j=1}^{3} \big[0, \Gamma_j^{-1}(L_j(0))\big] \times \big[0, \gamma_j^{-1}(\sup G_j)\big],$$

не покидают его при $t \to \infty$, и справедлива следующая лемма.

Лемма 3. *Шестимерный параллелепипед* $\mathscr{Q}^6$ *является инвариантным для траекторий системы* (4).

Приравняв правые части уравнений, увидим, что уравнение

$$y_3 = \gamma_3^{-1}\bigl(G_3\bigl(\Gamma_3^{-1}\bigl(L_3\bigl(\gamma_2^{-1}\bigl(G_2\bigl(\Gamma_2^{-1}\bigl(L_2\bigl(\gamma_1^{-1}\bigl(G_1\bigl(\Gamma_1^{-1}(L_1(y_3))\bigr)\bigr)\bigr)\bigr)\bigr)\bigr)\bigr)\bigr)\bigr)\bigr),$$

определяющее координаты стационарной точки, имеет единственное решение. При этом в области $\mathscr{Q}^6$ значения обратных функций и всей композиции корректно определены, а каждая из координат, в которых выполняется равенство нулю правых частей уравнений системы (4), меньше правой границы соответствующего отрезка, т. е. $x_j^{(0)} < x_j^+$ и $y_j^{(0)} < y_j^+$. Значит, верна следующая лемма.

Лемма 4. *Динамическая система* (4) *имеет единственную стационарную точку* $\mathscr{S}_0^6 = \bigl(x_1^{(0)}, y_1^{(0)}, x_2^{(0)}, y_2^{(0)}, x_3^{(0)}, y_3^{(0)}\bigr)$ *внутри инвариантной области* $\mathscr{Q}^6$.

Аналогичные системы рассматривались в случае линейных функций Γ_j и γ_j, а также в случае ступенчатых L_j и G_j в работах [5, 12, 20].

Проведем разбиение инвариантного параллелепипеда на 64 более мелких параллелепипеда (блока) гиперплоскостями $\{x_j = x_j^0\}$, $\{y_j = y_j^0\}$ и занумеруем их бинарными мультииндексами, как и в предыдущем разделе. Определим направления переходов траекторий системы (4) по блокам разбиения. Если в паре соседних индексов второму индексу соответствует уравнение с убывающей функцией L_j, то нумерация блоков при переходе траектории из одного блока в соседний меняется по правилу

$$\{*\,00\#\} \to \{*\,01\#\}, \quad \{*11\#\} \to \{*10\#\}.$$

Если второму индексу в паре соответствует уравнение с возрастающей функцией G_j, то справедливо правило

$$\{*\,01\#\} \to \{*\,00\#\}, \quad \{*10\#\} \to \{*11\#\},$$

где $*$, $\#$ — наборы индексов, возможно, пустые.

Инвариантная область данной системы разбивается на три подобласти. Мы будем исследовать подобласть W_1, в которой траектории могут перейти из каждого блока только в один соседний, пересекая их общую пятимерную грань. Порядок перехода определяет диаграмма (State Transition Diagram), подробные правила построения которой описаны в [4, 12] для более простых динамических систем, у которых функции G_j, Γ_j, γ_j были линейными,

$$\begin{tikzcd}
\{110011\} \arrow[r] & \{010011\} \arrow[r] & \{000011\} \arrow[r] & \{001011\} \arrow[d] \\
\{110010\} \arrow[u] & & & \{001111\} \arrow[d] \\
\{110000\} \arrow[u] & & & \{001101\} \arrow[d] \\
\{110100\} \arrow[u] & \{111100\} \arrow[l] & \{101100\} \arrow[l] & \{001100\} \arrow[l]
\end{tikzcd} \tag{5}$$

Помимо блоков, указанных в диаграмме (5), область $\mathscr{Q}^6$ содержит 12 блоков, из которых траектории могут перейти в один из пяти соседних блоков. Обозначим эту подобласть W_5. В случае ступенчатых функций L_j, G_j в работе [21] была построена двумерная инвариантная поверхность траекторий подобной системы в данной неинваринтной области. Ориентированный граф, описывающий переходы по подобласти W_3, состоящей из объединения оставшихся 40 блоков разбиения, имеет довольно сложную комбинаторную структуру, см. [20, 21].

Составим матрицу линеаризации системы (4) в окрестности стационарной точки

$$J_6(\mathscr{S}_0^6) = \begin{pmatrix} -\Gamma_1^{'} & 0 & 0 & 0 & 0 & L_1^{'} \\ G_1^{'} & -\gamma_1^{'} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & L_2^{'} & -\Gamma_2^{'} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & G_2^{'} & -\gamma_2^{'} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & L_3^{'} & -\Gamma_3^{'} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & G_3^{'} & -\gamma_3^{'} \end{pmatrix}.$$

Здесь производные вычислены в стационарной точке $\mathscr{S}_0^6$. Характеристический полином этой матрицы имеет вид

$$\chi_{J_6(\mathscr{S}_0^6)} = (\lambda + p_1)(\lambda + p_2)(\lambda + p_3)(\lambda + q_1)(\lambda + q_2)(\lambda + q_3) + k_1 k_2 k_3 l_1 l_2 l_3,$$

где $p_i = \Gamma_i^{'}$, $q_i = \gamma_i^{'}$, $l_i = -L_i^{'}$, $k_i = G_i^{'}$. Все его коэффициенты положительны. Если существует хотя бы два комплексно сопряженных корня с положительной вещественной частью, то стационарная точка $\mathscr{S}_0^6$ неустойчива.

При достаточно больших значениях k_j, l_j по сравнению с p_j, q_j характеристический многочлен матрицы линеаризации $J_6(\mathscr{S}_0^6)$ не имеет чисто мнимых корней. Два корня расположены в правой полуплоскости и четыре — в левой, как было установлено в [19] для гладких систем с линейными положительными связями. Тогда стационарная точка $\mathscr{S}_0^6$ удовлетворяет условиям теоремы Гробмана — Хартмана и поведение траекторий в малой окрестности стационарной точки определяется поведением траекторий линеаризованной системы.

Выберем, например, грань $f_0 = \{110011\} \cap \{010011\}$ и вырежем из нее пересечение этой грани с окрестностью точки $\mathscr{S}_0^6$. Полученная пятимерная усеченная грань гомеоморфна пятимерному диску. Отображение Пуанкаре усеченной грани в себя имеет неподвижную точку, а ее траектория является циклом.

Теорема 2. *Если характеристический многочлен матрицы линеаризации динамической системы* (4) *имеет хотя бы два комплексно сопряженных корня с положительной вещественной частью и при этом не имеет чисто мнимых корней, то у системы* (4) *существует цикл* $\mathscr{C}^6$*, проходящий по блокам диаграммы* (5).

Для системы (4) можно построить инвариантную поверхность, следуя рассуждениям, изложенным ранее в [19] для аналогичных гладких систем с линейными функциями Γ_j, γ_j и G_j. Пусть $\lambda_{1,2} = a \pm ib$ — пара комплексно сопряженных собственных значений с $a > 0$, а Z — комплексный собственный вектор, соответствующий λ_1. Пусть Z имеет координаты $(1, z_2, z_3, z_4, z_5, z_6)$. Знаки координат векторов $\operatorname{Re} Z$ и $\operatorname{Im} Z$ определяются следующим образом:

$$\operatorname{Re} Z = (+ + -0 - -), \quad \operatorname{Im} Z = (0 - + + --).$$

$\operatorname{Re} z_4$ и $\operatorname{Im} z_1$ равны нулю, но вектор $\operatorname{Re} Z$ содержится в объединении двух блоков $\{110000\} \cup \{110100\}$, а вектор $\operatorname{Im} Z$ — в $\{001100\} \cup \{101100\}$. Значит, плоскость Π_1^2, натянутая на два этих вектора, лежит в объединении блоков диаграммы (5) W_1. Напомним, что $\mathscr{Q}^6$ распадается на три подобласти, т. е. $\mathscr{Q}^6 = W_1 \cup W_3 \cup W_5$. Аналогичным образом можно показать, что пары векторов, соответствующие $\lambda_{3,4}$ и $\lambda_{5,6}$, попадают в две другие подобласти W_3 и W_5.

Далее, проведем в плоскости Π_1^2 отрезок $[\mathscr{S}_0^6, U_0]$, содержащийся в окрестности точки $\mathscr{S}_0^6$. Под действием отображения $\psi = D\varphi_0$ (линейной части отображения Пуанкаре φ) этот отрезок перейдет в $[\mathscr{S}_0^6, \psi(U_0)]$, содержащий $[\mathscr{S}_0^6, U_0]$. После некоторого числа итераций ψ получим последовательность вложенных отрезков, ограниченных $[\mathscr{S}_0^6, U^*]$, где U^* — неподвижная точка отображения ψ. При непрерывной замене координат h, определенной в теореме Гробмана — Хартмана, данная последовательность отрезков перейдет в последовательность вложенных дуг, ограниченную дугой, которая соединяет $\mathscr{S}_0^6$ и $U = h^{-1}(U^*)$. Траектории всех точек, лежащих на этой дуге, образуют двумерную инвариантную поверхность системы (4). Эта поверхность ограничена циклом $\mathscr{C}^6$.

4. Заключение

Таким образом, в настоящей работе установлены достаточные условия существования циклов в инвариантных областях для двух моделей кольцевых генных сетей с гладкими монотонными функциями. Показано, что при выполнении данных условий циклы ограничивают двумерные инвариантные поверхности, содержащие траектории рассматриваемых динамических систем. В дальнейшем полученные результаты планируется распространить на модели молекулярного репрессилятора, имеющие бóльшие размерности, чем в [1, 9], и учитывающие диффузию компонент, как это было сделано в [2, 10, 22] для моделей других генных сетей, в том числе и для размерностей 10 и 18, см. [23]. Планируются также вычислительные эксперименты с несимметричными системами вида (4) с нелинейной деградацией компонент.

Автор выражает благодарность В. П. Голубятникову за необходимые советы и обсуждения.

Литература

1. *Колесов А. Ю., Розов Н. Х., Садовничий В. А.* Периодические решения типа бегущих волн в кольцевых генных сетях // Изв. РАН. Сер. мат.—2016.—Т. 80, № 3.—С. 67–94.
2. *Волков Е. И., Журов Б. А.* Динамическое поведение изолированного репрессилятора с обратной связью // Изв. вузов. Радиофизика.—2013.—Т. 56, № 10.—С. 774–786.
3. *Hastings S., Tyson J., Webster D.* Existence of periodic solutions for negative feedback cellular control system // J. Differ. Equ.—1977.—Vol. 25.—P. 39–64. DOI: 10.1016/0022-0396(77)90179-6.
4. *Glass L., Pasternack J. S.* Stable oscillations in mathematical models of biological control systems // J. Math. Biology.—1978.—Vol. 6.—P. 207–223. DOI: 10.1007/BF02547797.
5. *Голубятников В. П., Минушкина Л. С.* О единственности цикла в одной модели кольцевой генной сети // Сиб. мат. журн.—2022.—Т. 63, № 1.—С. 95–103.
6. *Golubyatnikov V. P., Minushkina L. S.* On uniqueness and stability of a cycle in one gene network // Sib. Electr. Math. Reports.—2021.—Vol. 18, № 1.—P. 464–473. DOI: 10.33048/semi.2021.18.032.
7. *Голубятников В. П., Иванов В. В.* Единственность и устойчивость цикла в трехмерных блочно-линейных моделях кольцевых генных сетей // Сиб. журн. чист. и прикл. матем.—2018.—Т. 18, № 4.—С. 19–28. DOI: 10.33048/pam.2018.18.402.
8. *Чумаков Г. А., Чумакова Н. А.* Гомоклинические циклы в одной модели генной сети // Мат. заметки СВФУ.—2014.—Т. 21, № 14.—С. 97–106.
9. *Elowitz M. B., Leibler S.* A synthetic oscillatory network of transcriptional regulators // Nature.—2000.—Vol. 403.—P. 335–338. DOI: 10.1038/35002125.

10. *Потапов И. С., Волков Е. И.* Анализ динамических режимов взаимодействующих синтетических генетических репрессиляторов // Компьютерные исследования и моделирование.—2010.—Т. 2, № 4.—С. 403–418. DOI: 10.20537/2076-7633-2010-2-4-403-418.
11. *Гайдов Ю. А., Голубятников В. П.* О некоторых нелинейных динамических системах, моделирующих несимметричные генные сети // Вестн. НГУ. Сер. матем., мех., информ.—2007.—Т. 7, № 2.—С. 19–27.
12. *Казанцев М. В.* О некоторых свойствах графов доменов динамических систем // Сиб. журн. индустр. матем.—2015.—Т. 18, № 4.—С. 42–48. DOI: 10.17377/sibjim.2015.18.405.
13. *Glass L.* Combinatorial and topological methods in nonlinear chemical kinetics // J. Chem. Phys.—1975.—Vol. 63, № 4.—P. 1325–1335. DOI: 10.1063/1.431518.
14. *Вышнеградский И. А.* О регуляторах прямого действия // Теория автоматического регулирования (линеаризованные задачи).—М.: АН СССР, 1949.—С. 41–79.
15. *Постников М. М.* Устойчивые многочлены.—М.: Наука, 1981.—176 с.
16. *Каток А. Б., Хассельблат Б.* Введение в современную теорию динамических систем / Пер. с англ. А. Кононенко.—М.: Изд-во «Факториал», 1999.—768 с.
17. *Хартман Ф.* Обыкновенные дифференциальные уравнения.—М.: Мир, 1970.
18. *Аюпова Н. Б., Голубятников В. П., Минушкина Л. С.* Об инвариантных поверхностях в фазовых портретах моделей кольцевых генных сетей // Сиб. журн. индустр. матем.—2022.—Т. 25, № 4.—С. 5–13.
19. *Кириллова Н. Е.* Об инвариантных поверхностях в моделях генных сетей / Сиб. журн. индустр. матем.—2020.—Т. 23, № 4.—С. 69–76. DOI: 10.33048/SIBJIM.2020.23.405.
20. *Минушкина Л. С.* Фазовые портреты блочно-линейной динамической системы в одной модели кольцевой генной сети // Мат. заметки СВФУ.—2021.—Т. 28, № 2.—С. 34–46. DOI: 10.25587/SVFU.2021.60.20.003.
21. *Golubyatnikov V. P., Minushkina L. S.* On geometric structure of phase portraits of some piecewise linear dynamical systems // Tbilisi Math. J.—2021.—Vol. 7, Special Issue.—P. 49–56.
22. *Golubyatnikov V. P., Ayupova N. B., Kirillova N. E.* On oscillations in a gene network with diffusion // Mathematics.—2023.—Vol. 11, № 8, 1951. DOI: 10.3390/math11081951.
23. *Golubyatnikov V. P., Kirillova N. E.* On cycles in models of functioning of circular gene networks // J. Math. Sci.—2020.—Vol. 246, № 6.—P. 779–788. DOI: 10.1007/s10958-020-04780-7.

Статья поступила 19 мая 2023 г.

Минушкина Лилия Сергеевна
Новосибирский государственный университет,
инженер Международного научно-образовательного математического центра НГУ (ММЦ НГУ),
РОССИЯ, 630090, Новосибирск, ул. Пирогова, 1
E-mail: l.minushkina@g.nsu.ru
https://orcid.org/0009-0007-3508-811X

Vladikavkaz Mathematical Journal
2023, Volume 25, Issue 4, P. 80–90

PERIODIC TRAJECTORIES OF NONLINEAR CIRCULAR GENE NETWORK MODELS

Minushkina, L. S.[1]
[1] Novosibirsk State University, 1 Pirogova St., Novosibirsk 630090, Russia
E-mail: l.minushkina@g.nsu.ru

Abstract. The article is devoted to qualitative analysis of two dynamical systems simulating circular gene network functioning. The equations of three-dimensional dynamical system contain monotonically decreasing smooth functions describing negative feedback. A six-dimensional dynamical system consists of three equations with monotonically decreasing smooth functions and three equations with monotonically increasing smooth functions characterizing negative and positive feedback. In both models the process of degradation is described by nonlinear smooth functions. In order to localize cycles for both systems invariants domains are constructed. It is shown that each of two systems has a unique stationary point in the invariant domain, and conditions under which this point is hyperbolic are found. The main result of the paper is the proof of existence of a cycle in the invariant subdomain from which the trajectories can not pass to other subdomains obtained by discretization of the phase portrait. The cycles of three- and six-dimensional systems bound two-dimensional invariant surfaces, on which the trajectories of these dynamical systems lie.

Keywords: circular gene network, mathematical models, positive and negative feedback, invariant domains and surfaces, cycles, nonlinear degradation.

AMS Subject Classification: 37C27, 37N25, 92B05, 92B25.

For citation: *Minushkina, L. S.* Periodic Trajectories of Nonlinear Circular Gene Network Models, *Vladikavkaz Math. J.*, 2023, vol. 25, no. 4, pp. 80–90 (in Russian). DOI: 10.46698/p2633-9872-2872-p.

References

1. *Kolesov, A. Yu., Rozov, N. Kh. and Sadovnichii, V. A.* Periodic Solutions of Travelling-Wave Type in Circular Gene Networks, *Izvestiya: Mathematics*, 2016, vol. 80, no. 3, pp. 523–548. DOI: 10.1070/im8398.
2. *Volkov, E. I. and Zhurov, B. A.* Dynamic Behaviour of an Isolated Repressilator with Feedback, *Radiophysics and Quantum Electronics*, 2014, vol. 56, no. 10, pp. 697–707. DOI: 10.1007/s11141-014-9474-0.
3. *Hastings, S., Tyson, J. and Webster, D.* Existence of Periodic Solutions for Negative Feedback Cellular Control System, *Journal of Differential Equations*, 1977, vol. 25, pp. 39–64.
4. *Glass, L. and Pasternack, J. S.* Stable Oscillations in Mathematical Models of Biological Control Systems, *Journal of Mathematical Biology*, 1978, vol. 6, pp. 207–223. DOI: 10.1007/BF02547797.
5. *Golubyatnikov, V. P. and Minushkina, L. S.* On Uniqueness of a Cycle in One Circular Gene Network Model, *Siberian Mathematical Journal*, 2022, vol. 63, no. 1, pp. 79–86. DOI: 10.1134/S0037446622010062.
6. *Golubyatnikov, V. P. and Minushkina, L. S.* On Uniqueness and Stability of a Sycle in One Gene Network, *Siberian Electronic Mathematical Reports*, 2021, vol. 18, no. 1, pp. 464–473. DOI: 10.33048/semi.2021.18.032.
7. *Golubyatnikov, V. P. and Ivanov, V. V.* Uniqueness and Stability of a Cycle in Three-Dimensional Block Linear Circular Gene Network Models, *Sibirskii zhurnal chistoi i prikladnoi matematiki* [Siberian Journal of Pure and Applied Mathematics], 2018, vol. 18, no. 4, pp. 19–28 (in Russian). DOI: 10.33048/pam.2018.18.402.
8. *Chumakov, G. A. and Chumakova, N. A.* Homoclinic Cycles in One Gene Network Model, *Matematicheskie zametki SVFU* [Mathematical Notes of NEFU], 2014, vol. 21, no. 14, pp. 97–106 (in Russian).
9. *Elowitz, M. B. and Leibler, S.* A Synthetic Oscillatory Network of Transcriptional Regulators, *Nature*, 2000, vol. 403, pp. 335–338. DOI: 10.1038/35002125.
10. *Potapov, I. S. and Volkov, E. I.* Dynamics Analysis of Coupled Synthetic Genetic Repressilators. *Computer Research and Modeling*, 2010, vol. 2, no. 4, pp. 403–418 (in Russian). DOI: 10.20537/2076-7633-2010-2-4-403-418.
11. *Gaidov, Yu. A. and Golubyatnikov, V. P.* On Some Nonlinear Dynamical Systems Modelling Asymmetric Gene Networks, *Vestnik Novosibirskogo Gosudarstvennogo Universiteta. Seriya Matematika, Mekhanika, Informatika*, 2007, vol. 7, no. 2, pp. 19–27 (in Russian).
12. *Kazantsev, M. V.* On Some Properties of Domain Graphs of Dynamical Systems, *Sibirskii Zhurnal Insdustrial'noi Matematiki*, 2015, vol. 18, no. 4, pp. 42–48 (in Russian). DOI: 10.17377/sibjim.2015.18.405.
13. *Glass, L.* Combinatorial and Topological Methods in Nonlinear Chemical Kinetics, *The Journal of Chemical Physics*, 1975, vol. 63, no. 4, pp. 1325–1335. DOI: 10.1063/1.431518.
14. *Vyshnegradsky, I. A.* On Direct-Action Regulators, *Teorija avtomaticheskogo regulirovanija (linearizovannye zadachi)* [Theory of Automatic Control (Lirearized Problems)], Moscow, USSR AS, 1949, pp. 41–79 (in Russian).
15. *Postnikov, M. M. Ustojchivye mnogochleny* [Stable Polynomials], Moscow, Nauka, 1981, 176 p. (in Russian).
16. *Katok, A. and Hasselblatt, B. Introduction to the Modern Theory of Dynamical Systems (Encyclopedia of Mathematics and Its Applications, Series Number 54)*, Cambridge, Cambridge University, 1995, 822 p.
17. *Hartman, P. Ordinary Differential Equations*, New York, John Wiley & Sons, 1964, 612 p.

18. *Ayupova, N. B., Golubyatnikov, V. P. and Minushkina, L. S.* On Invariant Surfaces in the Phase Portraits of Models of Circular Gene Networks, *Journal of Applied and Industrial Mathematics*, 2022, vol. 16, pp. 589–595.
19. *Kirillova, N. E.* On Invariant Surfaces in Gene Network Models, *Journal of Applied and Industrial Mathematics*, 2020, vol. 14, no. 4, pp. 666–671. DOI: 10.1134/S1990478920040055.
20. *Minushkina, L. S.* Phase Portraits of a Block Linear Dynamical System in One Circular Gene Network Model, *Matematicheskie zametki SVFU* [Mathematical Notes of NEFU], 2021, vol. 28, no. 2, pp. 34–46 (in Russian). DOI: 10.25587/SVFU.2021.60.20.003.
21. *Golubyatnikov, V. P. and Minushkina, L. S.* On Geometric Structure of Phase Portraits of Some Piecewise Linear Dynamical Systems, *Tbilisi Mathematical Journal*, 2021, vol. 7, Special Issue, pp. 49–56.
22. *Golubyatnikov, V. P., Ayupova, N. B. and Kirillova, N. E.* On Oscillations in a Gene Network with Diffusion, *Mathematics*, 2023, vol. 11, no. 8, 1951. DOI: 10.3390/math11081951.
23. *Golubyatnikov, V. P. and Kirillova, N. E.* On Cycles in Models of Functioning of Circular Gene Networks, *Journal of Mathematical Sciences*, 2020, vol. 246, no. 6, pp. 779–788. DOI: 10.1007/s10958-020-04780-7.

Received May 19, 2023

Liliya S. Minushkina
Novosibirsk State University,
1 Pirogova St., Novosibirsk 630090, Russia,
Engineer of Mathematical Center in Academgorodok
E-mail: `l.minushkina@g.nsu.ru`
https://orcid.org/0009-0007-3508-811X