На правах рукописи

Кириллова Наталья Евгеньевна

О фазовых портретах динамических систем в моделях генных сетей

01.01.02 — Дифференциальные уравнения,
динамические системы и оптимальное управление

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата физико–математических наук

Новосибирск — 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте математики им. С. Л. Соболева Сибирского отделения Российской академии наук.

Научный руководитель:	**Голубятников Владимир Петрович,** доктор физико-математических наук, профессор
Официальные оппоненты:	**Казаков Александр Леонидович,** доктор физико-математических наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт динамики систем и теории управления имени В. М. Матросова Сибирского отделения Российской академии наук, главный научный сотрудник **Федоров Владимир Евгеньевич,** доктор физико-математических наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Челябинский государственный университет», профессор кафедры математического анализа
Ведущая организация:	Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр информационных и вычислительных технологий»

Защита состоится «14» июня 2022 г. в 15:00 на заседании диссертационного совета Д 003.015.04 при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте математики им. С. Л. Соболева Сибирского отделения Российской академии наук (ИМ СО РАН) по адресу: 630090, г. Новосибирск, проспект Академика Коптюга, 4.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ИМ СО РАН: `http://math.nsc.ru/`.

Автореферат разослан «12» мая 2022 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 003.015.04,
кандидат физико-математических наук М. А. Скворцова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования.

Данная работа направлена на решение фундаментальной проблемы построения и анализа математических моделей функционирования широкого класса генных сетей, содержащих кольцевые и некольцевые структуры. В последнее время исследования таких генных сетей стали особенно актуальными ввиду развития применений математических методов в биоинформатике, что отражено во многих отечественных и зарубежных публикациях, например в работах Еловица и Лейблера[1], Колесова и Розова[2,3] 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.

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[4], Рикера и др). Кроме того, в ориентированных графах, моделирующих дискретные 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.

---

[1]Elowitz M.B., Leibler S. A Synthetic Oscillatory Network of Transcriptional Regulators // Nature. 2000. V. 403. P. 335–338.

[2]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.

[3]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.

[4]Mackey M.C., Glass L. Oscillation and chaos in physiological control systems // Science. 1977, V. 15, P. 287–289.

Значительная часть задач современной биоинформатики состоит в описании и исследовании функционирования регуляторных контуров генных сетей и в разработке подходов к управлению происходящими в них процессами и решение обратных задач идентификации параметров математических моделей таких процессов. Подробному обзору постановок таких задач посвящена коллективная монография «Системная Компьютерная Биология»[5], ИЦиГ СО РАН, 2008 г. 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)[6]. К этому направлению исследований примыкают также и классическая 16-я проблема Гильберта[7], и проблема Пуанкаре «Центр–Фокус»[8]. 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 [1, 4, 6]. 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, [2, 5].

Цели и задачи исследования.

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 чис-

[5]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.

[6]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.

[7]Ilyashenko Yu. Centennial histiry of Hilbert's 16th problem // Bulletin (New Series) of the American Math. Society. 2002, V. 39, № 3, P. 301–354.

[8]Немыцкий В.В., Степанов В.В. Качественная теория дифференциальных уравнений / Под ред. Б.П. Демидовича. Москва: Изд-во ОГИЗ, 1947. – 448 с.

ленных 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.

Методы исследований.

При построении и исследовании моделей кольцевых генных сетей использовались классические методы качественной теории обыкновенных дифференциальных уравнений, дифференциальной геометрии и топологии, а также разработанные ранее комбинации этих методов, описанные, например, в работах Акиньшина А.А. и Голубятникова В.П.[9]

Также основные теоремы о существовании циклов, установленные и доказанные в диссертационной работе, опираются на классическую теорему Брауэра о неподвижной 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 нам удалось доказать существование циклов у систем, рассмотренных в данной диссертационной работе.

Помимо этого, в ходе работы применялись численные методы решения дифференциальных уравнений, моделирующих функционирование генных сетей, реализованные на языке C Sharp, и соответствующее программное обеспечение, разработанное под руководством С.И. Фадеева в Институте Математики им. С. Л. Соболева СО РАН.

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[1,2,3], 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 озна-

[9]Акиньшин А.А., Голубятников В.П. Циклы в симметричных динамических системах // Сиб. Жур. Чистой и Прикл. Математики. 2012, Т. 12, № 2, С. 3 – 12.

чает идентичность кинетических параметров различных белков и мРНК;

- Отрицательные обратные связи имеют специальный вид — описываются функцией Хилла.

Результаты диссертации являются новыми и заключаются в следующем.

В данной работе весь круг вопросов моделирования генных сетей изучался без перечисленных предположений, то есть количество белков 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 совсем 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, выявление 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 положения, 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 торам, 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 поверхности для несимметричной динамической системы типа Еловица–Лейблера.

6. Показана устойчивость стационарных точек трехмерных 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 ценность.

Работа носит теоретический характер. Ее результаты и методы могут быть применены для изучения кинетики биохимических веществ как в кольцевых, так и в некольцевых генных сетях. Результаты работы могут быть использованы в качественной теории дифференциальных уравнений и в её приложениях в биоинформатике.

Степень достоверности и апробация работы. Результаты диссертации приведены в виде строгих математических утверждений и численных экспериментов, иллюстрирующих применение этих утверждений. Достоверность результатов гарантируется строгими доказательствами и совпадением полученных результатов с исследованными ранее частными случаями, а также публикациями в ведущих рецензируемых изданиях и апробацией результатов диссертации. 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 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 «MM-HPC-BBB-2018», Новосибирск, 2018 г.;
- The 11th International Conference BGRS SB, 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 диссертации опубликованы в 13 работах автора, список которых приведен в конце автореферата [1-13]. Из них 6 статей [1-6], 5 из которых опубликованы в изданиях, включённых в перечень журналов, рекомендуемых ВАК, а также входящих в базы Web of Science и Scopus [1-5].

Во всех работах, выполненных в соавторстве с научным руководителем [1, 2, 4, 5, 7], последнему принадлежат постановка задач и общее руководство.

В статье [2] 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.

В работе [5] биологическая интерпретация принадлежит Подколодной О.А. и Подколодному 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 [6] описание алгоритма и пример его использования для десятимерной системы с гладкими функциями в её правых частях принадлежит автору диссертации, а описание математической постановки задачи со ступенчатыми функциями и пример использования алгоритма для шестимерной динамической системы — соавтору, Минушкиной Л.С.

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

Структура и объем работы. Диссертация состоит из введения, трех глав, заключения, списка литературы, включающего 95 наименований, и приложения. Общий объем диссертации составляет 117 страниц с учетом 20 рисунков.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во Введении описываются основные результаты диссертации и дается краткий обзор по теме диссертации.

В первой главе рассматриваются фазовые портреты динамических систем кинетического типа, имеющих следующий общий вид:

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

где n — размерность исследуемой системы, x_j — концентрации биохимических компонентов. Функции f_j предполагаются гладкими, могут быть как монотонно возрастающими, так и монотонно убывающими.

В более ранних работах других авторов в качестве гладких монотонно убывающих функций в правых частях динамических систем использовались функции Хилла. Здесь эти функции не имеют конкретного вида, а предполагаются абстрактными.

Для динамической системы мы рассматриваем 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 динамической системы.*

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

Лемма 1.1.2. *Если количество монотонно убывающих функций в правых частях динамической системы нечётно, то эта система имеет единственную стационарную точку.*

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 $[0, a]$.

Пусть динамическая система имеет нечётное количество монотонно убывающих 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

$S_0 = (x_1^0, x_2^0, \ldots, x_{n-1}^0, x_n^0)$, на 2^n более мелких параллелепипедов, которые мы будем называть блоками и нумеровать бинарными мультииндексами:

$$\mathcal{E} = \{\varepsilon_1\varepsilon_2 \ldots \varepsilon_{n-1}\varepsilon_n\}.$$

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.*

Для всех динамических систем, рассмотренных в первой и второй главах, через W_1 будем обозначать объединение всех блоков валентности 1, а через W_3 будем обозначать объединение всех блоков валентности 3. 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.*

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

В заключение первого параграфа этой главы приводится ещё несколько понятий, которые будут использоваться при описании динамических систем, исследуемых в первых двух главах.

Определение 1.1.2. *Динамическая система вида* (1) *является структурно симметричной, если последовательность символов L и Γ, описывающих правые части $\{f_1 f_2 \ldots f_n\}$ системы* (1), *повторяется с периодом* 1 *или* 2.

Например, в параграфе 1.3 рассматривается десятимерная динамическая система, имеющая последовательность символов $(L\Gamma L\Gamma L\Gamma L\Gamma L\Gamma)$, в следующем виде:

$$\begin{aligned}
&\frac{dm_1}{dt} = -k_1 m_1 + f_1(p_5); \quad \frac{dp_1}{dt} = \mu_1 m_1 - \nu_1 p_1;\\
&\frac{dm_2}{dt} = -k_2 m_2 + f_2(p_1); \quad \frac{dp_2}{dt} = \mu_2 m_2 - \nu_2 p_2;\\
&\frac{dm_3}{dt} = -k_3 m_3 + f_3(p_2); \quad \frac{dp_3}{dt} = \mu_3 m_3 - \nu_3 p_3;
\end{aligned} \tag{2}$$

$$\frac{dm_4}{dt} = -k_4 m_4 + f_4(p_3); \quad \frac{dp_4}{dt} = \mu_4 m_4 - \nu_4 p_4;$$
$$\frac{dm_5}{dt} = -k_5 m_5 + f_5(p_4); \quad \frac{dp_5}{dt} = \mu_5 m_5 - \nu_5 p_5.$$

Такая система является структурно симметричной и имеет период 2. В параграфе 2.3, а также в других работах[9] 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, например, изучается девятимерная динамическая система вида (1), имеющая последовательность сиволов ($L\Gamma\Gamma\Gamma L\Gamma\Gamma L\Gamma$), у которой нет периода:

$$\frac{dx_1}{dt} = -k_1 x_1 + f_1(x_9); \quad \frac{dx_2}{dt} = \mu_2 x_1 - k_2 x_2; \quad \frac{dx_3}{dt} = \mu_3 x_2 - k_3 x_3;$$
$$\frac{dx_4}{dt} = \mu_4 x_3 - k_4 x_4; \quad \frac{dx_5}{dt} = -k_5 x_5 + f_5(x_4); \quad \frac{dx_6}{dt} = \mu_6 x_5 - k_6 x_6; \tag{3}$$
$$\frac{dx_7}{dt} = \mu_7 x_6 - k_7 x_7; \quad \frac{dx_8}{dt} = -k_8 x_8 + f_8(x_7); \quad \frac{dx_9}{dt} = \mu_9 x_8 - k_9 x_9.$$

Определение 1.1.3. *Частично симметричной динамической системой назовём систему вида* (1), *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:

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

$$\frac{dp_7}{dt} = \mu_1 m_7 - \nu_1 p_7; \quad \frac{dp_8}{dt} = \mu_2 m_8 - \nu_2 p_8; \quad \frac{dp_9}{dt} = \mu_3 m_9 - \nu_3 p_9. \qquad (4)$$

В Первой главе также описывается алгоритм построения инвариантной области в фазовых портретах динамических систем, а также разбираются случаи структурно симметричной десятимерной и структурно несимметричной девятимерной системы. Два основных результата этой главы для каждой из этих систем представлены ниже.

Лемма 1.3.1. *При достаточно больших значениях параметра a характеристический многочлен $P_{10}(\lambda)$ имеет в точности четыре комплексных корня с положительными вещественными частями и шесть комплексных корней с отрицательными вещественными частями.*

Теорема 1.3.1. *Если характеристический многочлен матрицы линеаризации системы* (2) *имеет четыре корня с положительными вещественными частями и шесть корней с отрицательными вещественными частями, то динамическая система* (2) *имеет по крайней мере один цикл, содержащийся в области $W' = W_1 \setminus (W_1 \cap U)$, и проходящий по ней согласно построенной диаграмме.*

Здесь U — это окрестность стационарной точки S_{10} системы (2).

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.*

Теорема 1.4.1. *Если S_9 — гиперболическая точка системы* (3), *то инвариантная область W_1 содержит по крайней мере один цикл системы* (3), *и этот цикл переходит из блока в блок согласно построенной диаграмме.*

Также в первой главе и далее для каждой из систем приводятся оценки параметра a и строятся диаграммы переходов траектории по блокам согласно уже описанному алгоритму.

Во второй главе исследуются другие достопримечательности фазовых портретов динамических систем. В этой главе для частично симметричной восемнадцатимерной динамической системы (4) доказана неединственность цикла, а именно — существование по крайней мере двух циклов у этой системы. Для несимметричной шестимерной и семимерной систем, соответственно, в их фазовых портретах построены инвариантые поверхности, содержащие периодическую траекторию. Для всех этих систем доказаны аналогичные, как в главе I, утверждения и получены новые результаты, которые приведены ниже.

Теорема 2.1.2. *Если стационарная точка S_{18} частично симметричной динамической системы* (4) *гиперболична, то эта система имеет по крайней мере два различных цикла $\mathcal{C}_6 \subset W_3$ и $\mathcal{C}_{18} \subset W_1$.*

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

Здесь $\mathbb{P}^6$ — это инвариантная поверхность, натянутая на собственные векторы, соответствующие собственным значениям с положительной вещественной частью, которые получены из матрицы линеаризации восемнадцатимерной динамической системы в окрестности её стационарной точки. Таким же образом мы будем определять поверхность P_1^2 для асимметричной шестимерной динамической системы, описанной ниже:

$$\begin{aligned} &\frac{dm_1}{dt} = -k_1 m_1 + f_1(p_3); \;\; \frac{dp_1}{dt} = \mu_1 m_1 - \nu_1 p_1; \\ &\frac{dm_2}{dt} = -k_2 m_2 + f_2(p_1); \;\; \frac{dp_2}{dt} = \mu_2 m_2 - \nu_2 p_2; \\ &\frac{dm_3}{dt} = -k_3 m_3 + f_3(p_2); \;\; \frac{dp_3}{dt} = \mu_3 m_3 - \nu_3 p_3. \end{aligned} \tag{5}$$

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

Лемма 2.2.3. *Неустойчивое многообразие W^- содержится в области W_1. Размерность этого неустойчивого многообразия равна* 2.

Теорема 2.2.4. *Если S_6 — гиперболическая стационарная точка, то через неё проходит инвариантная поверхность, содержащая цикл шестимерной динамической системы* (5).

Определения устойчивого и неустойчивого многообразия предполагаются классическими и взяты из литературы. Для следующей семимерной динамической системы был получен аналогичный Теореме 2.2.4 результат.

$$\begin{aligned} &\frac{dx_1}{dt} = -k_1 x_1 + f_1(x_7); \;\; \frac{dx_2}{dt} = -k_2 x_2 + f_2(x_1); \;\; \frac{dx_3}{dt} = -k_3 x_3 + f_3(x_2); \\ &\frac{dx_4}{dt} = -k_4 x_4 + f_4(x_3); \;\; \frac{dx_5}{dt} = -k_5 x_5 + f_5(x_4); \\ &\frac{dx_6}{dt} = -k_6 x_6 + f_6(x_5); \;\; \frac{dx_7}{dt} = -k_7 x_7 + f_7(x_6). \end{aligned} \tag{6}$$

Теорема 2.3.2. *Если S_7 — гиперболическая стационарная точка, то через неё проходит инвариантная поверхность, содержащая цикл семимерной динамической системы* (6).

Третья глава посвящена построению и изучению математических моделей функционирования некольцевых генных сетей, в основном малокомпонентных, например:

$$\frac{dx}{dt} = L_1(y) + L_2(z) - k_1 x; \quad \frac{dy}{dt} = \Gamma_1(x) - k_2 y; \quad \frac{dz}{dt} = \Gamma_2(x) - k_3 z. \quad (7)$$

В параграфе 3.1 доказано, что фазовые портреты рассматриваемой трёхмерной динамической системы биохимической кинетики (7) и её вариаций 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 и в таких системах циклов нет. В параграфах 3.2 и 3.3 рассматриваются уже более сложные системы, увеличивается их размерность, также исследуются стационарные точки на устойчивость.

Теорема 3.1.1. *Стационарная точка S_3 трёхмерной динамической системы* (7) *устойчива.*

В параграфе 3.2 мы расширяем систему (7):

$$\frac{dx}{dt} = L(p) - k_1 x; \quad \frac{du}{dt} = \Gamma_2(x) - k_2 u;$$
$$\frac{dw}{dt} = \Gamma_3(x) - k_3 w; \quad \frac{dp}{dt} = \Gamma_4(u) \cdot \Gamma_5(w) - k_4 p. \quad (8)$$

Теорема 3.2.1. *Плоскость P^2 порождает инвариантную поверхность S четырёхмерной динамической системы* (8)*. Эта поверхность S содержится в области W_1 и содержит цикл $\mathcal{C}$ этой системы.*

Здесь плоскость P^2 — это плоскость, натянутая на собственные векторы, соответствующие собственным значениям с положительной вещественной частью, которые получены из матрицы линеаризации динамической системы (8) в окрестности её стационарной точки.

Теорема 3.2.1 позволяет локализовать положение цикла $\mathcal{C}$ в фазовом портрете четырёхмерной системы.

В параграфе 3.3 рассматривается шестимерная динамическая система, являющаяся математической моделью циркадного осциллятора:

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

$$\frac{dz}{dt} = k_4(\Gamma_4(x) \cdot L_4(p) - z); \frac{dx}{dt} = k_5(\Gamma_5(b) - x); \frac{db}{dt} = k_6(C \cdot L_6(z) - b). \quad (9)$$

Теорема 3.3.1. *При выполнении неравенства*

$$\frac{C\Gamma_5' L_6' L_4' \Gamma_4}{1 - C\Gamma_5' L_6' L_4 \Gamma_4'} \cdot \frac{\Gamma_1' L_2 \Gamma_2' \gamma_1 + \Gamma_1 \gamma_1' L_3 \Gamma_3'}{1 - \Gamma_1' L_2' \Gamma_2 \gamma_1 - \Gamma_1 \gamma_1' L_3' \Gamma_3} < 1$$

шестимерная динамическая система (9), *моделирующая некольцевую генную сеть, имеет единственную стационарную точку.*

Теорема 3.3.2. *Если матрица линеаризации системы* (9) *имеет собственные числа с положительными вещественными частями и не имеет мнимых собственных чисел, то шестимерная динамическая система* (9) *имеет цикл в области* Q^6.

Теоремы 3.3.1 и 3.3.2 являются основными результатами параграфа 3.3 и Третьей главы в целом.

В первой части **Приложения** в качестве иллюстраций к доказанным теоремам и утверждениям приведены 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. Кроме того, описана реализация алгоритма построения блоков заданной валентности для заданного количества гладких монотонно убывающих и монотонно возрастающих функций. Алгоритм программно реализован на языке программирования C#, вторая часть **Приложения** 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.

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, реализован 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.

3. Описание перестроек фазовых портретов динамических систем при вариации их параметров.

Автор выражает глубокую и искреннюю благодарность своему научному руководителю Голубятникову В.П. за постановку интересных за-

дач, ценные замечания и поддержку, а также Аюповой Н.Б. и Бибердорф Э.А. за полезные обсуждения и комментарии.

Список работ автора по теме диссертации

[1] *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.

[2] *Golubyatnikov V.P., Kazantsev M.V., Kirillova N.E., Bukharina T.A., Furman D.P.* Mathematical and numerical models of two asymmetric gene networks // Siberian Electronic Mathematical Reports. 2018, V. 15, P. 1271 – 1283.

[3] *Кириллова Н.Е.* Об инвариантных поверхностях в моделях генных сетей // Сибирский журнал индустр. математики. 2020, Т. 23, № 4, С. 69 – 76.

[4] *Голубятников В.П., Кириллова Н.Е.* Фазовые портреты моделей двух генных сетей // Математич. заметки СВФУ. 2021, Т. 28, № 1, С. 3 – 11.

[5] *Голубятников В.П., Подколодная О.А., Подколодный Н.Л., Аюпова Н.Б., Кириллова Н.Е., Юношева Е.В.* Об условиях существования циклов в двух базовых моделях циркадного осциллятора млекопитающих // Сибирский журнал индустр. математики. 2021, Т. 24, № 4, С. 39 – 53.

[6] *Кириллова Н.Е., Минушкина Л.С.* О дискретизации фазовых портретов динамических систем // Известия АлтГУ. 2019, Т. 108, № 4, С. 82 – 85.

Публикации в трудах международных и всероссийских конференций:

[7] *Голубятников В.П., Кириллова Н.Е.* Математическое и компьютерное моделирование кольцевых генных сетей // Избранные труды международной конференции «Ломоносовские чтения на Алтае. Фундаментальные проблемы науки и образования». Барнаул, АлтГУ. 2017. С. 6 – 16.

[8] *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.

[9] *Кириллова Н.Е.* Математическая модель асимметричной кольцевой генной сети // Труды международной конференции «Ломоносовские чтения на Алтае». Барнаул, АлтГУ. 2018. С. 489 – 493.

[10] *Кириллова Н.Е.* О существовании циклов нелинейных динамических систем специального вида // Международная конференция «Соболевские чтения», Новосибирск. 2018. С. 102.

[11] *Кириллова Н.Е.* Фазовые портреты моделей генных сетей // XX Всероссийская конференция молодых учёных по математическому моделированию и информационным технологиям, Новосибирск. 2019. С. 20.

[12] *Кириллова Н.Е.* Об интегральных поверхностях в моделях генных сетей // Международная конференция «Марчуковские чтения», Новосибирск. 2020. С. 162.

[13] *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