

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
СИБИРСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ
ИНСТИТУТ МАТЕМАТИКИ ИМ. С. Л. СОБОЛЕВА

На правах рукописи

ЮРИЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ ГАЙДОВ

Геометрические задачи моделирования генных сетей

01.01.02 — дифференциальные уравнения, динамические системы
и оптимальное управление

Автореферат диссертации на соискание учёной степени
кандидата физико-математических наук

Новосибирск 2011

Работа выполнена в Новосибирском государственном педагогическом университете

Научный руководитель:

д. ф.-м. н., профессор

Владимир Петрович Голубятников

Официальные оппоненты:

д. ф.-м. н., профессор В. Л. Васкевич,

к. ф.-м. н. И. И. Титов

Ведущая организация:

Институт вычислительных технологий СО РАН, г. Новосибирск

Защита состоится 14 апреля 2011 г. в 15:00 на заседании диссертационного совета Д 003.015.04 при Институте математики им. С. Л. Соболева СО РАН по адресу: 630090, г. Новосибирск, пр. Академика Коптюга, 4.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института математики им. С. Л. Соболева СО РАН.

Автореферат разослан „ 3 “ ____марта____ 2011 года.

Учёный секретарь
диссертационного совета

к. ф.-м. н.

В. Л. Мирошниченко

Общая характеристика работы

Актуальность темы

Современное развитие многих разделов чистой и прикладной математики тесно связано с изучением замкнутых (периодических) траекторий нелинейных динамических систем. Такие исследования вместе с изучением неподвижных точек предоставляют способ описания асимптотической картины поведения динамических систем. Так, например, проведенное в труде А. Пуанкаре „О кривых, определяемых дифференциальными уравнениями“ исследование существования, устойчивости и других характеристик периодических траекторий динамических систем явилось одной из отправных точек развития топологии.

Хорошо известно, что информация о топологических характеристиках фазовых портретов позволяет давать качественное описание поведения траекторий динамических систем. Поэтому в наших рассуждениях занимают важное место топологические и геометрические конструкции, в том числе, мы используем понятие индекса векторного поля.

Отметим, что математическими задачами, возникающими в биологии, в разное время занимались в том числе и известные специалисты по геометрии и топологии — А. Н. Колмогоров, М. Громов, С. Смейл, М. Хирш и др., см., например, [II, X, XIII, XIV].

Актуальность исследования периодических траекторий динамических систем, моделирующих те или иные биологические процессы, обусловлена также и тем, что суточные, годовые и прочие периоды (ритмы) жизнедеятельности организмов являются важным объектом изучения в разнообразных разделах биологии, см., например, [IV, XII, XIII, XIV].

Основными долговременными целями наших исследований являются математическое обоснование и объяснение проводимых в рамках сотрудничества Новосибирского государственного университета и институтов Сибирского отделения РАН больших серий численных экспериментов с моделями генных сетей, регуляция в которых подчинена, в основном, отрицательным обратным связям — [I, XI].

Модели, близкие нашим, широко изучаются и описываются в многочисленных публикациях последних лет. Основные принципы построения

математических моделей генных сетей и биохимических процессов, происходящих в живых организмах, подробно изложены в [IV, XII].

Вопросы существования стационарных точек, периодических траекторий и их устойчивости для динамических систем, моделирующих генные сети, исследуются в [I, IV, IX, X].

В рассматриваемых нами нелинейных динамических системах неотрицательные переменные величины сопоставлены концентрациям некоторых веществ (обычно белков). Аналогичные динамические системы, отвечающие моделям с отрицательной обратной связью, встречаются в самых разнообразных областях науки и техники. Конкретные правые части динамических систем отвечают различным механизмам регуляции. Вообще говоря, эти механизмы различны для различных веществ, рассматриваемых в модели. В настоящей работе рассматриваются в первую очередь такие виды зависимостей, в которых на скорость изменения количества одного вещества влияет его собственная концентрация (отрицательная обратная связь) и концентрация ещё одного вещества (в основном случае тоже отрицательная обратная связь). Причём в рассматриваемых нами случаях все участвующие в реакции вещества можно так упорядочить, что каждое из них будет влиять на синтез только следующего по упорядочению вещества, помимо самого себя. Другие авторы рассматривают также случаи влияния на скорость синтеза сразу нескольких предыдущих по такому упорядочению веществ, см., например, [III, IV, VIII]. Особо выделяются так называемые симметричные генные сети, то есть такие, в которых следующее уравнение соответствующей динамической системы получается из предыдущего уравнения циклической заменой переменных. Для таких моделей исследования ведутся проще, а результаты часто можно обобщить и на их несимметричные аналоги.

Модели генных сетей, подобные рассматриваемым нами, изучаются с различных точек зрения. Так, например, в некоторых случаях (в частности это так при больших степенях γ в функциях Хилла $f(u) = \alpha/(1 + u^\gamma)$, стоящих в правых частях уравнений рассматриваемых во второй главе динамических систем, см. ниже) поведение систем таково, что траектория быстро перемещается из окрестности одной точки в окрестность другой, что, пренебрегая самим процессом перемещения, позволяет рассматривать

дискретную модель происходящего процесса. В частности, при этом может быть построен конечный автомат.

Другим подходом (или модификацией непрерывного) может служить использование стохастических элементов в динамической системе ([V]). Стохастический подход — когда некоторые параметры или воздействия среды точно не известны — может применяться и в связке с дискретным подходом путём построения дискретных случайных процессов (например, цепей Маркова).

Наш подход к изучению генных сетей относится к так называемым непрерывным. Более точно, он основан на системах обыкновенных дифференциальных уравнений химической кинетики.

В настоящей работе мы (в числе прочего) изучаем неподвижные точки динамических систем описанных видов — они соответствуют положениям равновесия моделируемой системы веществ. Относительно этих положений равновесия изучается вопрос их устойчивости. Также в работе приведён способ нахождения инвариантных областей. Нам удаётся описать поведение динамической системы внутри инвариантных областей, разбивая их на меньшие подобласти, такие, что мы можем гарантировать факт перемещения траектории из одной такой меньшей области в другую. Это даёт ещё одну возможность (пренебрегая конкретным видом траектории внутри этих меньших областей) рассмотрения дискретных моделей.

Нами впервые найдены достаточные условия возникновения периодических режимов функционирования моделей, а также достаточные условия существования устойчивых периодических режимов. Они представляют большой интерес, поскольку позволяют обнаруживать цикличное поведение, важное как в биологии, так и в смежных науках.

Биологическая интерпретация полученных и подобных им результатов и их связи с периодическими режимами функционирования природных генных сетей (репрессия конечного продукта синтеза мРНК, циркадные ритмы, митотические осцилляции и др.) обсуждается в [III, IV, VI].

Разграничение областей регулярного и хаотического поведения траекторий изучаемых динамических систем является важной проблемой моделирования генных сетей актуальной в биоинформатике, генной инженерии и других областях естественных наук. В некоторых многомерных генных

сетях в проведенных нашими коллегами из Института математики и Института цитологии и генетики СО РАН численных экспериментах систематически наблюдались периодические траектории, а также наблюдалось хаотическое поведение траекторий [VII], и потому изучение условий регулярности поведения траекторий является одной из главных наших задач.

Цели работы

Описание фазовых портретов нелинейных динамических систем, моделирующих функционирование различных классов генных сетей. В том числе описание неподвижных точек, диссипативности систем.

Исследование условий существования периодических траекторий и условий существования устойчивых периодических траекторий в рассматриваемых трёхмерных нелинейных динамических системах.

Возможное применение полученных результатов к исследованию фазовых портретов природных генных сетей.

Методы исследований

В работе используются методы обыкновенных дифференциальных уравнений, в частности теория бифуркаций и теория устойчивости, методы численного моделирования, методы дифференциальной топологии.

Научная новизна

Результаты являются новыми и заключаются в следующем.

- Получены достаточные условия существования периодических траекторий в трёхмерных моделях генных сетей, регулируемых либо только отрицательными обратными связями, либо простыми комбинациями положительных и отрицательных обратных связей.
- Для таких моделей генных сетей установлены достаточные условия существования устойчивых периодических траекторий.

- Разработанные методы применены к исследованию фазового портрета нелинейной динамической системы, моделирующей процесс исправления повреждения ДНК.

Теоретическая и практическая ценность

Диссертация имеет теоретический характер, её результаты могут быть полезны в изучении и построении моделей биологических процессов и исследовании фазовых портретов диссипативных динамических систем.

Апробация работы

Результаты, вошедшие в диссертацию, докладывались и обсуждались на конференциях:

- международные конференции „Human & Computers“, Айдзу-Вакамацу, Япония, 2005, 2006,
- международные конференции „Bioinformatics of Genome Regulation and Structure“, Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, 2006, 2008, 2010,
- международная конференция „Обратные и некорректные задачи математической физики“, Институт математики СО РАН, Новосибирск, 2007,
- международная конференция „Дифференциальные уравнения, теория функций и их приложения“, Новосибирский государственный университет, 2007,
- всероссийская конференция „Математика в современном мире“, Институт математики СО РАН, Новосибирск, 2007,
- всероссийская конференция „Математика в приложениях“, Институт математики СО РАН, Новосибирск, 2009.

Результаты диссертации докладывались также на семинарах:

- „Математика в приложениях“, Институт математики СО РАН, руководитель академик РАН С. К. Годунов,
- „Избранные вопросы математического анализа“, Институт математики СО РАН, руководитель профессор Г. В. Демиденко,
- „Объединенный семинар кафедры вычислительной математики и Института вычислительной математики и математической геофизики СО РАН“, руководитель профессор В. П. Ильин,
- „Информационно-вычислительные технологии“, Институт вычислительных технологий СО РАН, руководители академик РАН Ю. И. Шокин, профессор В. М. Ковеня,
- „Обратные задачи математической физики“, Институт математики СО РАН, руководитель профессор Ю. Е. Аниконов.

Публикации

Основные результаты диссертации опубликованы в десяти работах автора, список которых приведён в конце автореферата. Из них три ([1, 2, 3]) — в журналах, содержащихся в Перечне ведущих периодических изданий, рекомендуемых ВАК.

Структура и объём работы

Диссертация состоит из введения, четырёх глав, двух приложений, списка литературы из 45 наименований, содержит 16 рисунков. Общий объём диссертации составляет 78 страниц.

Краткое содержание работы

Во введении описывается основное содержание работы и даётся краткий обзор по теме диссертации.

В первой главе перечислены основные модели генных сетей, изученных в диссертации, приводятся соответствующие нелинейные динамические системы химической кинетики и их простейшие биологические интер-

претации. Перечислены некоторые конкретные виды правых частей динамических систем. В биологических приложениях рассматриваются случаи, в которых нелинейные слагаемые правых частей имеют весьма специальный вид, обычно это рациональные функции с положительными коэффициентами. Такие функции мы преимущественно и использовали в иллюстративных численных экспериментах. Однако в нашей работе существенны только качественные характеристики правых частей: монотонность, унимодальность, и некоторые оценки на их производные, а не их конкретный вид. Именно при условиях подобного типа и получены основные результаты: о существовании циклов и о существовании устойчивых циклов.

А именно, рассматриваются системы

$$\dot{x}_1 = f_1(x_3) - x_1, \quad \dot{x}_2 = f_2(x_1) - x_2, \quad \dot{x}_3 = f_3(x_2) - x_3,$$

в которых функции f_i , будучи положительными (неотрицательными) и ограниченными, убывают, либо — имеющий несколько иную биологическую интерпретацию случай —

$$\dot{x}_1 = \alpha_1 - x_1 g_1(x_3), \quad \dot{x}_2 = \alpha_2 - x_2 g_1(x_1), \quad \dot{x}_3 = \alpha_3 - x_3 g_1(x_2),$$

где $\alpha_i > 0$ — постоянные, а g_i — положительные возрастающие функции. Функции полагаются кусочно-гладкими и непрерывными, а переменные положительными. В некоторых рассмотрениях можно несколько расширить общность вида рассматриваемых правых частей.

Также в первой главе делаются замечания о гладкости правых частей уравнений и описываются численные методы построения иллюстраций.

Во второй главе рассматриваются трёхмерные динамические системы с *монотонно убывающей правой частью*, моделирующие регуляцию генных сетей посредством отрицательных обратных связей. Трёхмерность рассматриваемых моделей качественно, в частности топологически, отличает их от двумерных.

Более подробно, в первом параграфе описываются неподвижные точки систем с монотонными правыми частями. Здесь установлено, что каждая из систем указанного вида имеет в положительном октанте единственную неподвижную точку, а также замечено, что этот результат распространя-

ется на другие (не только трёхмерные) нечётномерные аналоги рассматриваемых систем. Во втором параграфе приводятся способы построения положительно инвариантных областей: от более грубых, состоящих из прямоугольных параллелепипедов, до более точных, состоящих из треугольных призм, или более сложно устроенных, из криволинейных областей. В третьем параграфе строится отображение Пуанкаре (отображение последования) с помощью разбиения построенной ранее инвариантной области плоскостями, проходящими через неподвижную точку, и отслеживания направления векторного поля на таких плоскостях. Также в третьем параграфе приводится исследование линеаризации систем в неподвижной точке.

Итогом главы является теорема о существовании цикла.

Теорема 1. *Для рассматриваемых в этой главе систем существует периодическая траектория в инвариантной области, если вещественные части комплексно сопряжённых собственных значений матрицы Якоби линеаризации системы в неподвижной точке положительны.*

Доказательство основано на построенной ранее в этой же главе инвариантной области, не содержащей неподвижных точек, и применению к ней принципа тора (или, что тоже, топологической теоремы Брауэра о неподвижной точке).

Результаты второй главы опубликованы в статьях [2, 5, 6, 8, 9], а также тезисах шести международных конференций.

Третья глава диссертации посвящена исследованию устойчивости траекторий рассматриваемых динамических систем (в данной главе несколько более узкого класса систем, чем рассматривался в предыдущей главе). Приведены теоремы Г. Борга и Р. Смита. Условия теоремы Борга в применении к нашим моделям генных сетей оказываются довольно ограниченными. Для указанных динамических систем найдены оценки норм переходных матриц и с помощью подхода, разработанного Расселом Смитом [XV], получены достаточные условия существования устойчивых циклов.

А именно, для систем вида

$$\dot{x}_1 = f_1(x_3) - x_1, \quad \dot{x}_2 = f_2(x_1) - x_2, \quad \dot{x}_3 = f_3(x_2) - x_3$$

справедлива

Теорема 2. *Если в дополнение к условиям теоремы 1, во всей инвариантной области, не содержащей неподвижных точек, для некоторого $\eta > 0$ выполнены неравенства $-7\eta < f'_i(x_{i-1}) < -\eta$ для всех функций f_i , $i \in \{1, 2, 3\}$, при $i = 1$ полагается $i - 1 = 3$, то в данной инвариантной области существует устойчивая периодическая траектория.*

Этот результат опубликован в [3].

В четвёртой главе результаты второй и третьей глав, аналогичными приведённым там методами, обобщаются на более сложные нелинейные динамические системы. Именно, в четвёртой главе рассматриваются комбинации положительных и отрицательных обратных связей, которые описываются унимодальными функциями, то есть функциями, имеющими ровно один максимум на рассматриваемой положительной области изменения аргумента; мы будем обозначать такие функции буквой h (с порядковым индексом), а системы записывать следующим образом:

$$\dot{x}_1 = h_1(x_3) - x_1, \quad \dot{x}_2 = h_2(x_1) - x_2, \quad \dot{x}_3 = h_3(x_2) - x_3.$$

В биологических исследованиях чаще всего встречаются следующие функции в правых частях уравнений динамических систем: функция Гласса—Макки $h(u) = \beta u / (1 + u^\gamma)$, функция логистического дифференциального уравнения $h(u) = ru(1 - u/K)$, функция Риккера $h(u) = u \exp(r(1 - u/K))$ (они описаны в первой главе). Здесь β , γ , r , K — некоторые положительные параметры.

Подобные комбинации обратных связей наблюдаются во многих природных и искусственных генных сетях, см., в частности, [VI], где было отмечено, что наличие положительных обратных связей ухудшает устойчивость поведения траекторий соответствующих динамических систем. Данные механизмы регуляции описывают случаи, когда концентрация некоторого регулирующего полимера до некоторого порогового значения способствует ускорению синтеза регулируемого полимера, а при превышении этой пороговой концентрации, скорость синтеза начинает убывать. Более подробно биологические интерпретации таких моделей описаны, например, в [III, IV, XII].

Были рассмотрены *три случая*: в правой части одного уравнения стоит унимодальная функция, в двух уравнениях стоят унимодальные функции, и во всех трёх уравнениях правые части содержат унимодальную функцию: $\dot{x}_i = h(x_{i-1}) - x_i$ (здесь, как и ранее, $i \in \{1, 2, 3\}$ и $i - 1 = 3$ при $i = 1$).

Во всех трёх случаях в достаточно общих ситуациях исследованы неподвижные точки этих динамических систем и линеаризации систем в этих точках. Также предложен способ построения инвариантных областей, содержащих лишь по одной неподвижной точке.

В частности, во втором случае (две унимодальные правые части, одна монотонно убывающая) установлено, что одна неподвижная точка оказывается притягивающей (устойчивой), а около остальных неподвижных точек с топологическим индексом -1 построены инвариантные области, в каждой из которых, выполняются аналоги теорем 1 и 2.

Аналогичные результаты получены для каждой из перечисленных типов моделей генных сетей с унимодальными функциями.

Результаты четвёртой главы публиковались в [1].

Первое приложение посвящено применению разработанных методов к системе более общего вида, являющейся реальной моделью процессов, происходящих в повреждённой клетке. Изучаются проекции четырёхмерного векторного поля скоростей на одну трёхмерную координатную плоскость. Установлена взаимосвязь топологического индекса такой проекции и уровня повреждений (одной из переменных динамической системы).

Результаты этого раздела опубликованы в биологическом журнале [10] и в тезисах математической конференции.

Во втором приложении описывается возможность применения теории бифуркаций Андронова—Хопфа к системам, рассматриваемым во второй и третьей главах (с монотонной правой частью). Приведены условия на параметры конкретных правых частей динамических систем для удовлетворения условий теоремы Андронова—Хопфа о зарождении бифуркационного цикла.

Результаты второго приложения публиковались в [5, 6, 7, 8, 9].

*Работа выполнялась при поддержке РФФИ, гранты 03-01-00328
и 09-01-00070.*

*Автор выражает искреннюю благодарность своему науч-
ному руководителю Владимиру Петровичу Голубятникову за
полезные обсуждения и внимание к работе.*

Список литературы

- [1] *Гайдов Ю. А., Голубятников В. П., Лихошвай В. А.* О некоторых нелинейных динамических системах, моделирующих несимметричные генные сети. 2 // Вестник НГУ. Серия: Математика, механика, информатика. — 2010. — Т. 10, № 1. — С. 18—28.
- [2] *Гайдов Ю. А., Голубятников В. П.* О некоторых нелинейных динамических системах, моделирующих несимметричные генные сети // Вестник НГУ. Серия: Математика, механика, информатика. — 2007. — Т. 7, № 2. — С. 8—17.
- [3] *Гайдов Ю. А.* Об устойчивости периодических траекторий в некоторых моделях генных сетей // Сибирский журнал индустриальной математики. — 2008. — Т. 11, № 1. — С. 57—62.
- [4] *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. — Suppl. 1. — P. 61—65.
- [5] *Golubyatnikov V. P., Gaidov Yu. A., Kleshchev A. G.* Asymmetric Models of the Gene Networks // Proc. 5th International Conf. „Bioinformatics of Genome Regulation and Structure“. — Novosibirsk, 2006. — Vol. 3. — P. 56—59.
- [6] *Golubyatnikov V. P., Gaidov Yu. A., Kleshchev A. G.* Mathematical Modeling of Asymmetric Gene Networks with Different Types of Regulation Mechanisms // Proc. 9th International Conf. „Human & Computers“. — Japan: University of Aizu, 2006. — P. 1—6.
- [7] *Golubyatnikov V. P., Gaidov Yu. A., Kleshchev A. G., Volokitin E. P.* Gene Networks Models with Different Types of Regulation // Proc. 5th International Conf. „Bioinformatics of Genome Regulation and Structure“. — Novosibirsk, 2006. — Vol. 3. — P. 60—63.
- [8] *Golubyatnikov V. P., Likhoshvai V. A., Gaidov Yu. A., Kleshchev A. G., Lashina E. A.* Regular and Chaotic Dynamics in the Gene Networks

- Modeling // Proc. 8th International Conf. „Human & Computers—2005“. — Japan: University of Aizu, 2005. — P. 7—12.
- [9] *Golubyatnikov V. P., Likhoshvai V. A., Volokitin E. P., Gaidov Yu. A., Osipov A. F.* Periodic trajectories and Andronov—Hopf Bifurcations in Models of Gene Networks // *Bioinformatics of Genome Regulation and Structure II*. — Springer Science+Business Media Inc., 2006. — P. 405—414.
- [10] *Golubyatnikov V. P., Mjolsness E., Gaidov Yu. A.* Topological Index of the p53—Mdm2 Circuit // *Информационный вестник ВОГиС*. — 2009. — Т. 13, № 1. — С. 160—162.

В работах [2, 4] и трудах конференций [5, 6, 7] В. П. Голубятникову принадлежит постановка задачи, в остальном вклад авторов равноценный.

В статье [10] В. П. Голубятникову и Э. Мьёлснесу принадлежат постановка задачи и интерпретация результатов. Автору диссертации принадлежит вычислительная часть работы.

В работе [1] и трудах международных конференций [8, 9] В. П. Голубятникову и В. А. Лихошвай принадлежат постановки задач и интерпретация результатов. В остальном вклад всех авторов равноценный.

Список цитируемой литературы

- [I] *Волокитин Е. П.* О предельных циклах в простейшей модели гипотетической геной сети // *Сибирский журнал индустриальной математики*. — 2004. — Т. 7, № 3. — С. 57—65.
- [II] *Колмогоров А. Н., Петровский И. Г., Пискунов Н. С.* Исследование уравнения диффузии, соединенной с возрастанием количества вещества, и его применение к одной биологической проблеме // *Бюллетень МГУ, секция А*. — 1937. — Т. 1, № 6. — С. 1—26.
- [III] *Лихошвай В. А., Матушкин Ю. Г., Фадеев С. И.* Задачи теории функционирования геной сетей // *Сибирский журнал индустриальной математики*. — 2003. — Т. 6, № 2. — С. 64—80.
- [IV] *Системная компьютерная биология. Интеграционные проекты* / Ред. Н. А. Колчанов, С. С. Гончаров, В. А. Лихошвай, В. А. Иванисенко. — Новосибирск: Издательство СО РАН, 2008. — Вып. 14.

- [V] *Chickarmane V., Ray A., Sauro H. M., Nadim A.* A Model for p53 Dynamics Triggered by Damage // *SIAM J. Applied Dynamical Systems*. — 2007. — Vol. 6, № 1. — P. 61–78.
- [VI] *Elowitz M. B., Leibler S.* A Synthetic Oscillatory Network of Transcription Regulators // *Nature*. — 2000. — Vol. 403. — P. 335–338.
- [VII] *Gardner T. S., Cantor C. R., Collins J. J.* Construction of a Genetic Toggle Switch in *Escherichia Coli* // *Nature*. — 2000. — Vol. 403. — P. 339–342.
- [VIII] *Golubyatnikov V. P., Likhoshvai V. A., Fadeev S. I., Matushkin Yu. G., Ratushny A. V., Kolchanov N. A.* Mathematical and Computer Modeling of Genetic Networks // *Proc. 6th International Conf. „Human & Computers—2003“*. — Japan: University of Aizu, 2003. — P. 200–205.
- [IX] *Hastings S., Tyson J., Webster D.* Existence of Periodic Solutions for Negative Feedback Cellular Control Systems // *Journal of Differential Equations*. — 1977. — Vol. 25. — P. 39–64.
- [X] *Hirsch M. W.* Systems of Differential Equations which are Competitive or Cooperative: I. Limit Sets // *SIAM J. Mathematical Analysis*. — 1982. — Vol. 13, № 2. — P. 167–179.
- [XI] *Likhoshvai V. A., Matushkin Yu. G., Fadeev S. I.* The Global Operation Modes of Gene Networks Determined by the Structure of Negative Feedbacks // *Bioinformatics of Genome Regulation and Structure*. — Boston: Kluwer Academic Press, 2004. — P. 319–329.
- [XII] *Murray J. D.* *Mathematical Biology. I. An Introduction*. — 3rd ed. — New-York etc.: Springer-Verlag, 2002.
- [XIII] *Pattern Formation in Biology, Vision and Dynamics* / Eds. A. Carbone, M. Gro-mov, P. Prusinkiewicz. — New Jersey: World Scientific, 2000.
- [XIV] *Smale S.* A Mathematical Model of Two Cells via Turing's Equation // *AMS Proc. on Pure and Applied Mathematics*. — 1974. — Vol. 6. — P. 15–26.
- [XV] *Smith Russel A.* Orbital Stability for Ordinary Differential Equations // *Journal of Differential Equations*. — 1987. — Vol. 69. — P. 265–287.

ГАЙДОВ Юрий Александрович

Геометрические задачи моделирования генных сетей

Автореферат диссертации на соискание учёной степени
кандидата физико-математических наук

Подписано в печать 18.02.2011. Формат 60×84 1/16.

Усл. печ. л. 0,9.

Уч.-изд. л. 0,6.

Тираж 120 экз.

Заказ № 13.

Отпечатано в ООО „Омега Принт“,
630090, г. Новосибирск, пр. Лаврентьева, 6