

ВОПРОСЫ СУЩЕСТВОВАНИЯ УСТОЙЧИВОГО ЦИКЛА В ОДНОЙ МОДЕЛИ МОЛЕКУЛЯРНОГО РЕПРЕССИЛЯТОРА

В.П. Голубятников

профессор, д.ф.-м.н., г.н.с., e-mail: glbtn@math.nsc.ru

Институт математики им. С.Л. Соболева СО РАН

Новосибирский государственный университет

Аннотация. Рассматривается нелинейная шестимерная динамическая система, моделирующая функционирование простейшего молекулярного репрессиллятора. Установлены достаточные условия существования устойчивого цикла в её фазовом портрете.

Ключевые слова: нелинейная динамическая система, модели генных сетей, гиперболические стационарные точки, циклы, теорема Брауэра о неподвижной точке, устойчивость.

1. При моделировании широкого класса генных сетей используются нелинейные динамические системы вида:

$$\begin{aligned}\frac{dm_1}{dt} &= -k_1m_1 + F_1(\tilde{p}_3); & \frac{d\tilde{p}_1}{dt} &= \mu_1m_1 - \beta_1\tilde{p}_1; \\ \frac{dm_2}{dt} &= -k_2m_2 + F_2(\tilde{p}_1); & \frac{d\tilde{p}_2}{dt} &= \mu_2m_2 - \beta_2\tilde{p}_2; \\ \frac{dm_3}{dt} &= -k_3m_3 + F_3(\tilde{p}_2); & \frac{d\tilde{p}_3}{dt} &= \mu_3m_3 - \beta_3\tilde{p}_3.\end{aligned}\tag{1}$$

Здесь нелинейные слагаемые в уравнениях $F_j(\tilde{p})$ — гладкие положительные монотонно убывающие функции неотрицательного аргумента, описывающие отрицательные обратные связи; k_j, μ_j, β_j — положительные параметры, характеризующие динамику биохимических процессов в моделируемой генной сети. Всюду в дальнейшем будем предполагать, что $j = 1, 2, 3$ и что если $j = 1$, то $j - 1 = 3$.

В наших предыдущих работах [1, 3] эта система изучалась в случае $\mu_j = \beta_j$, для которого были получены условия существования по крайней мере одного цикла в её фазовом портрете.

В так называемом симметричном безразмерном случае, в котором $k_1 = k_2 = k_3 = 1$, $\mu_1 = \mu_2 = \mu_3$, $\mu_j = \beta_j$ и $F_1(p) = F_2(p) = F_3(p) = F(p) \equiv \alpha(1 + p^\gamma)^{-1} + \alpha_0$, система (1) была предложена в [13] для описания динамики синтетической кольцевой генной сети, связывающей три белка с концентрациями $p_1(t)$, $p_2(t)$,

$p_3(t)$, репрессирующими друг друга по циклу, и соответствующие мРНК с концентрациями $m_1(t)$, $m_2(t)$, $m_3(t)$. Здесь и далее все параметры предполагаются положительными. Такая динамическая система инвариантна относительно циклических замен пар переменных $(m_1, p_1) \Rightarrow (m_2, p_2) \Rightarrow (m_3, p_3) \Rightarrow (m_1, p_1)$. В недавних работах [7, 8, 14] исследования этого симметричного случая были продолжены с целью доказательства существования и устойчивости бегущих волн у таких динамических систем. В работе [9] подобные симметричные системы изучались с целью расчёта кольцевых электрических сетей, состоящих из идентичных однонаправленно связанных генераторов.

В несимметричном случае подобные системы изучались и в [16], где в качестве нелинейных слагаемых рассматривались также и монотонно возрастающие функции. Следуя этой работе, совершим линейную замену переменных $\mu_j p_j := \tilde{p}_j$, $f_j(p_{j-1}) := F_j(\tilde{p}_{j-1})$, после чего система (1) принимает более симметричный вид:

$$\begin{aligned} \frac{dm_1}{dt} &= -k_1 m_1 + f_1(p_3); & \frac{dp_1}{dt} &= m_1 - \beta_1 p_1; \\ \frac{dm_2}{dt} &= -k_2 m_2 + f_2(p_1); & \frac{dp_2}{dt} &= m_2 - \beta_2 p_2; \\ \frac{dm_3}{dt} &= -k_3 m_3 + f_3(p_2); & \frac{dp_3}{dt} &= m_3 - \beta_3 p_3. \end{aligned} \quad (2)$$

Основной целью настоящей работы является установление достаточных условий существования по крайней мере одного устойчивого цикла системы (2) в её инвариантной области, которая будет описана ниже.

Пусть $A_j := f_j(0)/k_j$, $B_j := A_j/\beta_j$ и

$$Q := [0, A_1] \times [0, B_1] \times [0, A_2] \times [0, B_2] \times [0, A_3] \times [0, B_3].$$

Также, как и в [4, 16], где изучались фазовые портреты подобных динамических систем, в том числе и других размерностей, можно проверить, что параллелепипед Q , лежащий в положительном октанте \mathbb{R}_+^6 , является инвариантной областью системы (2); все траектории, начинающиеся в Q при $t = 0$, остаются в нём при всех $t > 0$.

Координаты любой стационарной точки системы (2) удовлетворяют соотношениям $m_j = \beta_j p_j$ и находятся из уравнения

$$k_1 m_1 = f_1 \left(\frac{f_3 \left(\frac{f_2(m_1/\beta_1)}{\beta_2 k_2} \right)}{\beta_3 k_3} \right), \quad (3)$$

в котором правая часть — композиция трёх монотонно убывающих гладких функций — монотонно убывает с ростом m_1 , а левая возрастает. Следовательно, уравнение (3) имеет единственное решение, и потому стационарная точка S_0 системы (2) существует и единственна. Пусть $S_0 = (m_1^0; p_1^0; m_2^0; p_2^0; m_3^0; p_3^0)$ — её координаты; через $(-q_j)$ будем обозначать производную $df_j(p)/dp$, вычисленную при $p = p_{j-1}^0$, здесь $q_j > 0$, так как производная монотонно убывающей функции отрицательна.

Для описания фазового портрета системы (2), следуя [6, 10, 18], где подобные построения проводились для аналогичных динамических систем, разобьём область Q плоскостями, $m_j = m_j^0$, $p_j = p_j^0$, проходящими через точку S_0 . Обозначим полученные параллелепипеды (блоки) разбиения бинарными индексами:

$$\mathcal{E} = \{\varepsilon_1 \varepsilon_2 \varepsilon_3 \varepsilon_4 \varepsilon_5 \varepsilon_6\} = \{ \mathbf{X} \in Q \mid m_1 \geq_{\varepsilon_1} m_1^0; p_1 \geq_{\varepsilon_2} p_1^0; m_2 \geq_{\varepsilon_3} m_2^0; p_2 \geq_{\varepsilon_4} p_2^0; m_3 \geq_{\varepsilon_5} m_3^0; p_3 \geq_{\varepsilon_6} p_3^0, \} , \quad (4)$$

где $\mathbf{X} = (m_1, p_1, m_2, p_2, m_3, p_3)$, $\varepsilon_1, \varepsilon_2, \varepsilon_3, \varepsilon_4, \varepsilon_5, \varepsilon_6 \in \{0, 1\}$, и отношения порядка задаются следующим образом: символ \geq_0 означает \leq , а символ \geq_1 означает \geq .

Так же, как в [3, 6, 18], проверяется, что при такой дискретизации фазового портрета динамической системы (2) для любых двух соседних блоков \mathcal{E}_1 и \mathcal{E}_2 разбиения (4), имеющих общую пятимерную грань $\mathcal{E}_1 \cap \mathcal{E}_2$, траектории всех точек этой грани переходят только в один из этих двух блоков — либо из \mathcal{E}_1 в \mathcal{E}_2 : $\mathcal{E}_1 \rightarrow \mathcal{E}_2$, либо наоборот: $\mathcal{E}_2 \rightarrow \mathcal{E}_1$.

Матрица линеаризации системы (2) в точке S_0 имеет вид:

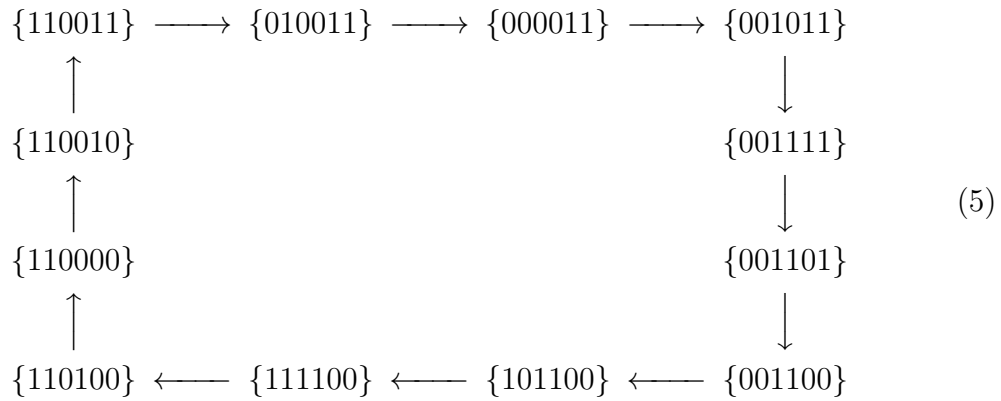
$$M_0 = \begin{pmatrix} -k_1 & 0 & 0 & 0 & 0 & -q_1 \\ 1 & -\beta_1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -q_2 & -k_2 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & -\beta_2 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -q_3 & -k_3 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & -\beta_3 \end{pmatrix} .$$

В аналитическом выражении определителя этой матрицы всего два ненулевых слагаемых — произведение диагональных элементов и произведение $a^6 := q_1 q_2 q_3$ недиагональных элементов, поэтому характеристический многочлен матрицы M_0 может быть записан в форме

$$P(\lambda) = (k_1 + \lambda)(k_2 + \lambda)(k_3 + \lambda)(\beta_1 + \lambda)(\beta_2 + \lambda)(\beta_3 + \lambda) + a^6 .$$

Напомним, что стационарная точка динамической системы называется **гиперболической**, если собственные числа соответствующей матрицы линеаризации имеют как положительные, так и отрицательные вещественные части, но не имеют мнимых вещественных частей. Упорядочим пары собственных чисел матрицы M_0 в порядке убывания их вещественных частей: $\text{Re}\lambda_{1,2} > \text{Re}\lambda_{2,3} > \text{Re}\lambda_{5,6}$. В дальнейшем мы будем рассматривать именно такую комбинацию знаков этих вещественных частей, при которой стационарная точка S_0 является гиперболической.

Следующая диаграмма показывает, по каким двенадцати блокам разбиения (4) может проходить цикл динамической системы (2).



Для каждого блока, указанного в диаграмме, траектории системы (2) могут переходить из него в другие блоки разбиения (4) только в направлении, указанном в диаграмме. Обозначим через W объединение всех этих двенадцати блоков.

Пусть $U \approx D^2 \times D^4$ — достаточно малая открытая окрестность стационарной точки S_0 ; здесь двумерный диск D^2 параллелен плоскости и построен по собственным числам λ_1, λ_2 , а четырёхмерный диск D^4 аналогичным образом построен по остальным собственным числам матрицы M_0 , имеющим отрицательные вещественные части.

Следующие два утверждения доказываются дословно так же, как их аналоги, установленные в [3] для системы (1) в случае $\beta_j = \mu_j$.

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

Теорема 1. Если характеристический многочлен матрицы M_0 имеет два корня с положительными вещественными частями и четыре корня с отрицательными вещественными частями, то динамическая система (2) имеет по крайней мере один цикл C , содержащийся в области $W' = W \setminus (W \cap U)$ и проходящий по ней в соответствии с диаграммой (5).

Следует подчеркнуть, что гиперболичность стационарной точки S_0 используется здесь существенным образом для линеаризации системы (2) в окрестности точки S_0 с целью построения окрестности U . Такая линеаризация существует на основании теоремы Гробмана-Хартмана [12].

Если же у матрицы линеаризации динамической системы имеются и мнимые собственные числа, то для построения такой окрестности U потребуются старшие члены разложения правых частей уравнений системы в окрестности её стационарной точки. В случаях вырожденности этих старших членов описание фазового портрета динамической системы становится необозримо сложным. В ряде ранних публикаций, посвящённых математическому моделированию подобных генных сетей, см., например, [11], это обстоятельство не было учтено.

2. В дальнейших рассуждениях об условиях существования устойчивого цикла системы (2) мы ограничимся описанием «частично симметричного» слу-

чая $k_1 = k_2 = k_3 = k$. Все остальные положительные параметры β_j , а также монотонно убывающие гладкие функции f_j , как и в [1, 3], будут полагаться произвольными.

Следуя Р. Смиту [17] (см. также [5, 10]), представим систему (2) в бескоординатной форме:

$$\dot{X} = A \cdot X + \Phi(X), \tag{6}$$

где все нелинейные слагаемые правых частей системы (2) (но не только они) содержатся во втором слагаемом $\Phi(X)$, вектор-функция $X(t)$ имеет координаты $(m_1, p_1, m_2, p_2, m_3, p_3)$, и матрица A имеет постоянные коэффициенты. Именно, пусть

$$\Phi = \begin{pmatrix} f_1(p_3) + \eta p_3; \\ m_1(1 - \eta) + p_1(k - \beta_1); \\ f_2(p_1) + \eta p_1; \\ m_2(1 - \eta) + p_2(k - \beta_2); \\ f_3(p_2) + \eta p_2; \\ m_3(1 - \eta) + p_3(k - \beta_3); \end{pmatrix},$$

здесь η — некоторый положительный параметр, и пусть $A = -kE + \eta D$, где

$$D = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -1 \\ 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \end{pmatrix}.$$

Обозначим через $\chi(z) := (zE - A)^{-1}$ переходную матрицу для матрицы A , см. [15, 17]; здесь $z \in \mathbb{C}$. Пусть $\theta(x) := \sup \|\chi(i\omega - x)\|$ для $-\infty < \omega < \infty$, $x > 0$, и пусть Φ' — матрица Якоби отображения $\Phi : \mathbb{R}_+^6 \rightarrow \mathbb{R}^6$.

В работе [17] было установлено (Теорема 3 и Лемма 6), что:

Если у системы (6) матрица A имеет в точности два собственных числа $\lambda_{1,2}$, у которых вещественные части больше, чем $-\rho$, где $\rho > 0$, и в инвариантной области W' выполняется неравенство

$$\|\Phi'\| < \theta(\rho)^{-1}, \tag{7}$$

то система (5) имеет по крайней мере один устойчивый цикл в области W' .

3. Доказательство существования устойчивого цикла у динамической системы (2) в области W' будет сведено к проверке условия (7). Можно показать, что симметричная матрица $\Phi' \cdot (\Phi')^\perp$, определяющая квадрат нормы матрицы

Φ' , разбивается на три блока:

$$B_1 = \begin{pmatrix} (f'_1 + \eta)^2 & (f'_1 + \eta)(k - \beta_3) \\ (f'_1 + \eta)(k - \beta_3) & (k - \beta_3)^2 + (1 - \eta)^2 \end{pmatrix},$$

$$B_2 = \begin{pmatrix} (f'_2 + \eta)^2 & (f'_2 + \eta)(k - \beta_1) \\ (f'_2 + \eta)(k - \beta_1) & (k - \beta_1)^2 + (1 - \eta)^2 \end{pmatrix},$$

$$B_3 = \begin{pmatrix} (f'_3 + \eta)^2 & (f'_3 + \eta)(k - \beta_2) \\ (f'_3 + \eta)(k - \beta_2) & (k - \beta_2)^2 + (1 - \eta)^2 \end{pmatrix},$$

соответствующие парам координатных осей (Om_1, Op_3) , (Om_2, Op_1) и (Om_3, Op_2) .

Итак, мы получаем оценку

$$\|\Phi'\|^2 = \max_j \{\|B_j\|\}.$$

Корни характеристического многочлена $(k + \lambda(A))^6 + \eta^6 = 0$ матрицы A , у которых вещественные части максимальны, имеют вид $\lambda_{1,2} = -k + \eta\sqrt{3}/2 \pm \eta i/2$, у остальных его корней вещественные части меньше или равны $-k$, и поэтому в качестве параметра ρ можно выбрать любое число γk , где $0 < \gamma < 1$.

Матрица D в ортогональном базисе

$$e_1 = (1, 0, 1, 0, 1, 0), \quad e_2 = (0, 1, 0, 1, 0, 1),$$

$$e_3 = (2, \sqrt{3}, -1, 0, -1, -\sqrt{3}), \quad e_4 = (0, -1, \sqrt{3}, 2, -\sqrt{3}, -1),$$

$$e_5 = (2, -\sqrt{3}, -1, 0, -1, \sqrt{3}), \quad e_6 = (0, -1, -\sqrt{3}, 2, \sqrt{3}, -1)$$

распадается на три двумерных блока:

$$De_1 = e_2, \quad De_2 = -e_1; \quad 2De_3 = \sqrt{3}e_3 - e_4, \quad 2De_4 = e_3 + \sqrt{3}e_4;$$

$$2De_5 = -\sqrt{3}e_5 - e_6, \quad 2De_6 = e_5 - \sqrt{3}e_6.$$

Следовательно, переходная матрица $(i\omega - \rho)E - A = (i\omega + k - \rho)E - \eta D$ распадается на блоки:

$$H_{1,2} = \begin{pmatrix} i\omega + k - \rho & \eta \\ -\eta & i\omega + k - \rho \end{pmatrix},$$

$$H_{3,4} = \begin{pmatrix} i\omega + k - \rho - \eta\sqrt{3}/2 & \eta/2 \\ -\eta/2 & i\omega + k - \rho - \eta\sqrt{3}/2 \end{pmatrix},$$

$$H_{5,6} = \begin{pmatrix} i\omega + k - \rho + \eta\sqrt{3}/2 & \eta/2 \\ -\eta/2 & i\omega + k - \rho + \eta\sqrt{3}/2 \end{pmatrix}.$$

Чтобы найти $\theta(\rho)^{-1}$, надо вычислить \inf_ω минимального квадрата нормы каждого из этих трёх блоков и выбрать из них наименьший. Несложные вычисления показывают, что

$$\|H_{1,2}\|^2 = (k - \rho)^2 + \max(\omega \pm \eta)^2,$$

$$\|H_{3,4}\|^2 = [(k - \rho) - \eta\sqrt{3}/2]^2 + \max(\omega \pm \eta/2)^2,$$

$$\|H_{5,6}\|^2 = [(k - \rho) + \eta\sqrt{3}/2]^2 + \max(\omega \pm \eta/2)^2.$$

Таким образом, нами установлен основной результат настоящей работы.

Теорема 2. Если $k_1 = k_2 = k_3$ и в области W' при некотором $\eta > 0$ выполняется неравенство

$$\min_j \|H_{2j-1,2j}\|^2 > \max_s \|B_s\|, \quad j, s = 1, 2, 3, \quad (8)$$

то система (2) имеет по крайней мере один устойчивый цикл в области W' .

Отметим, что, как было сказано в [17], оценка (7) не является точной, и, следовательно, неравенство (8) является лишь достаточным условием существования устойчивого цикла у системы (2).

В случае $k_1 \neq k_2 \neq k_3 \neq k_1$, для которого аналог теоремы 1 был установлен в [1, 3], матрица $(i\omega - \rho)E - A$ на двумерные блоки не распадается, и тогда проверка условия (7) становится громоздкой.

Вопросы единственности циклов шестимерных динамических систем (1) и (2) остаются открытыми. У аналогичных динамических систем бóльших размерностей количество циклов может оказаться довольно большим, см. [2].

Результаты некоторых вычислительных экспериментов с траекториями динамических систем вида (1), (2) приведены в [19–21].

Благодарности

Автор выражает искреннюю благодарность Н.Б. Аюповой за полезные обсуждения, а также А.А. Акиньшину и М.В. Казанцеву за проведение численных экспериментов. Работа поддержана РФФИ, грант 15-01-00745.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акиньшин А.А., Аюпова Н.Б., Голубятников В.П., Казанцев М.В. Геометрия фазового портрета одной генной сети // Труды 12-й Международной Азиатской школы-семинара «Проблемы оптимизации сложных систем». Новосибирск, ИВМ и МГ СО РАН, 12 – 16 декабря 2016, С. 18–24.
2. Акиньшин А.А., Голубятников В.П. Циклы в симметричных динамических системах // Вестник НГУ. 2012. Т. 12, № 2, С. 3–12.
3. Аюпова Н.Б., Голубятников В.П., Казанцев М.В. О существовании цикла в одной несимметричной модели молекулярного репрессилатора // Сибирский журнал вычислительной математики. 2017. Т. 20, № 2. С. 121–130.
4. Аюпова Н.Б., Голубятников В.П. О единственности цикла в трёхмерной модели молекулярного репрессилатора // Сибирский журнал промышленной математики. 2014. Т. 17, № 1. С. 3–7.
5. Гайдов Ю.А. Об устойчивости периодических траекторий в некоторых моделях генных сетей // Сибирский журнал промышленной математики. 2008. Т. 11, № 1. С. 57–62.

6. Glass L., Pasternack J.S. Stable oscillations in mathematical models of biological control systems // *Journal of Mathematical Biology*. 1978. V. 6. P. 207–223.
7. Глызин С.Д., Колесов А.Ю., Розов Н.Х. Явление буферности в кольцевых генных сетях // *Теоретическая и математическая физика*. 2016. Т. 187, № 3. С. 560–579.
8. Глызин С.Д., Колесов А.Ю., Розов Н.Х. Существование и устойчивость релаксационного цикла в математической модели репрессилатора // *Математические заметки*. 2017. Т. 101, № 1. С. 58–67.
9. Глызин С.Д., Колесов А.Ю., Розов Н.Х. Явление буферности в кольцевых цепочках однонаправленно связанных генераторов // *Известия РАН, серия математическая*. 2014. Т. 78, № 4. С. 73–108.
10. Голубятников В.П., Голубятников И.В., Лихошвай В.А. О существовании и устойчивости циклов в пятимерных моделях генных сетей // *Сибирский журнал вычислительной математики*. 2010. Т. 13, № 4. С. 403–411.
11. Golubyatnikov V., Likhoshvai V, Ratushnyi A. Existence of closed trajectories in 3D gene networks // *The Journal of Three-Dimensional Images*. 2004. V. 18, No. 4. P. 96–101.
12. Гробман Д.М. Гомеоморфизм систем дифференциальных уравнений // *ДАН СССР*. 1959. Т. 128, № 5. С. 880–881.
13. Elowitz M.B., Leibler S. A synthetic oscillatory network of transcriptional regulators // *Nature*. 2000. V. 403. P. 335–338.
14. 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.
15. Леонов Г.А. Об устойчивости фазовых систем // *Сибирский математический журнал*. 1974. Т. 15, № 1. С. 49–60.
16. El Samad H., Del Vecchio D., Khammash M. Repressilators and Promotilators: Loop dynamics in gene regulatory networks // *Proc. American Control Conference*, 2005. P. 4405–410.
17. Smith R.A. Orbital stability for ordinary differential equations // *Journal of differential equations*. 1987. V. 69. P. 265–287.
18. Hastings S., Tyson J.J., Webster D. Existence of periodic solutions for negative feedbacks cellular control systems // *Journ. Diff. Equations*. 1977. V. 25. P. 39–64.
19. Elowitz-Leibler model [Электронный ресурс]. URL: <https://maxim-kazantsev.shinyapps.io/ElowitzLeibler/> (дата обращения: 09.03.2017).
20. AndreyAkinshin/model.R [Электронный ресурс] // GitHub. URL: <https://gist.github.com/AndreyAkinshin/9cdc1c2dbe71d154ab5748e8c57e6425> (дата обращения: 09.03.2017).
21. AndreyAkinshin/Elowitz.R // GitHub. URL: <https://gist.github.com/AndreyAkinshin/37f3e68a1576f9eale5c01f2fd64fe5e> (дата обращения: 09.03.2017).

THE EXISTENCE OF A STABLE CYCLE IN A MODEL OF A MOLECULAR REPRESSOR

V.P. Golubyatnikov

Dr.Sc. (Phys.-Math.), Professor, Chief Researcher, e-mail: glbtn@math.nsc.ru

Sobolev Institute of Mathematics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences
Novosibirsk State University

Abstract. We consider nonlinear 6-dimensional dynamical system which describes a model of functioning of one simple molecular repressilator. We find sufficient conditions of existence of a stable cycle in the phase portrait of this system.

Keywords: nonlinear dynamical system, gene network models, hyperbolic stationary points, cycles, Brouwer's fixed-point theorem, stability..

Дата поступления в редакцию: 09.03.2017