На правах рукописи

Минушкина Лилия Сергеевна

Периодические траектории динамических систем, моделирующих функционирование генных сетей

1.1.2 — Дифференциальные уравнения
и математическая физика

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата физико–математических наук

Новосибирск — 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет».

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
	Чиркунов Юрий Александрович, доктор физико-математических наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный архитектурно-строительный университет (Сибстрин)», заведующий кафедрой высшей математики
Ведущая организация:	Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр информационных и вычислительных технологий»

Защита состоится «08» апреля 2025 г. в 14:30 на заседании диссертационного совета 24.1.074.03 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 «28» февраля 2025 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета 24.1.074.03,
кандидат физико-математических наук М. А. Скворцова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования. В настоящее время активно развивается такая междисциплинарная область науки, как биоинформатика, а также связанная с ней математическая биология. Процессы, протекающие в различных биологических системах, начиная с клеток и заканчивая популяциями, описываются нелинейными динамическими системами. Качественный анализ решений динамических систем позволяет до проведения биологических экспериментов выявить стационарные состояния и циклы, а также решить вопросы (не)единственности и устойчивости этих циклов, которые соответствуют осциллирующим режимам функционирования биологических систем. Полученные данные о поведении траекторий динамических систем применяются при поиске бифуркационных значениях параметров, например, в [8] в рамках проведения численных экспериментов. Поиск бифуркационных значений также актуален для биологов, поскольку изменение качественных характеристик фазового портрета означает изменение режима работы биологической системы.

Настоящая работа посвящена исследованию математических моделей генных сетей. Генные сети представляют собой группу генов, взаимодействующих между собой через первичные продукты, такие, как белки и мРНК, а также через вторичные, например, димеры. Это взаимодействие характеризуется положительными и отрицательными регуляторными связями, основанными на биохимических реакциях синтеза и разложения веществ.

В математических моделях биохимические реакции описываются[1] с помощью динамических систем дифференциальных уравнений, в которых скорость изменения концентрации каждого вещества зависит от концентраций веществ, участвующих в реакции. Отметим, что в настоящей работе рассматриваются модели гипотетических генных сетей — теоретических объектов, имеющих более простую структуру, чем природные генные сети, и состоящих из однотипных элементов, построенных по строгим правилам. Принципы построения данных объектов приведены в монографии “Системная компьютерная биология”[2].

---

[1] Жаботинский А. М. Концентрационные автоколебания. — М.: Наука, 1974.

[2] Лихошвай В.А., Голубятников В.П., Демиденко Г.В., Евдокимов А.А., Фадеев С.И. Теория генных сетей / В кн.: Системная компьютерная биология. — Под ред. Н.А.Колчанова и С.С.Гончарова. — Новосибирск: СО РАН, 2008.

Большинство моделей генных сетей основаны на уравнениях биохимической кинетики, которые были выведены Б. Гудвином и представлены в его монографии "Временная организация клетки"[3]. Б. Гудвином были предложены нелинейные уравнения регуляции синтеза белков, мРНК и метаболитов, для исследования которых потребовались новые методы и подходы качественного анализа.

В 1975 г. Л. Гласс[4] предложил модель генной сети, представляющую собой кусочно-линейную систему обыкновенных дифференциальных уравнений произвольной размерности с одной отрицательной и остальными положительными регуляторными связями. Здесь регуляторным связям соответствуют ступенчатые функции. Далее, в работах Л. Гласса и Дж. Пастернака[5], а также С. Гастингса, Дж. Тайсона и Д. Вебстера[6] были разработаны методы дискретизации для динамических систем со ступенчатыми функциями. Подобные системы представляют интерес как с математической точки зрения, так и с биологической, поскольку ступенчатые функции соответствуют некоторым механизмам переключения в биохимических реакциях, вызванным, например, воздействием внешней среды.

Один из примеров осциллирующих режимов функционирования биологической системы — околосуточные колебания, называемые биологическими часами или циркадными ритмами. Система дифференциальных уравнений, имеющая кольцевую структуру и описывающая искусственные внутриклеточные часы для клеток бактерии *E.coli*, представлена в работах М. Еловица[7,8], где три отрицательные регуляторные связи выражены функциями Хилла, а три положительные — линейными функциями. Далее, вопросы существования и устойчивости периодических решений для подобных моделей с гладкими правыми частями исследовались

[3]Гудвин Б. Временная организация клетки / Пер. с англ. А. М. Жаботинского — под ред. С. . Шноля. — М.: Мир, 1966.

[4]Glass L. Combinatorial and topological methods in nonlinear chemical kinetics. // J. Chem. Phys, 1975. — V.63, N 4. — P.1325–1335.

[5]Glass L., Pasternack J. S. Stable Oscillations in Mathematical Models of Biological Control Systems // J. of Math. Biology. 1978 — V.6. — P. 207—223.

[6]Hastings S., Tyson J., Webster D. Existence of periodic solutions for negative feedback cellular control system // Journal of Diff. Equations, 1977. — V. 25. — P. 39 – 64.

[7]Elowitz M.B., Leibler S. A synthetic oscillatory network of transcriptional regulators // Nature, 2000. — V.403. — P. 335 – 338.

[8]Elowitz M.B., Sprinzak D. Reconstruction of genetic circuits // Nature, 2005. — V. 438. — P. 443 – 448.

в работах А. Ю. Колесова и Н. Х. Розова[9,10], В. П. Голубятникова и Н. Б. Аюповой[11]. В настоящей работе рассматривается подобная модель со ступенчатыми правыми частями, уравнения которой не обладают симметрией относительно циклической перестановки индексов. Во многих современных исследованиях[12,13,14] изучались вопросы взаимного расположения и количества предельных циклов для двумерных динамических систем, уравнения которых содержат кусочно-линейные функции. В случае двумерной системы с полиномиальными правыми частями задача о числе предельных циклов представляет собой 16-ю проблему Гильберта, решенную в конце XX века.

Цели и задачи исследования. Цель работы — изучение динамических систем, моделирующих функционирование генных сетей. В рамках работы над диссертацией были поставлены и решены следующие задачи:

- Описание фазового портрета данных динамических систем, выявление циклов и исследование вопросов единственности и устойчивости циклов;

- Исследование таких свойств отображения Пуанкаре, как монотонность и выпуклость;

- Стратификация инвариантных областей, описание комбинаторной структуры фазового портрета;

- Описание поведения траекторий, поиск условий неустойчивости

[9]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.

[10]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.

[11]Аюпова Н.Б., Голубятников В.П., Казанцев М.В. О существовании цикла в одной несимметричной модели молекулярного репрессилятора.// Сиб. журн. вычислительной матем., 2017.— Т.20, N 2. — С. 121 – 130.

[12]Llibre J., Novaes D.D., Texeira M.A. Maximum number of limit cycles for certain piecewise linear dynamical systems. // Nonlinear Dynamics, 2015. — V. 82(3). — P. 1159 – 1175.

[13]Mereu A.C., Oliveira R., Rodrigues C.A.B. Limit cycles for a class of discontinuous piecewise generalized Kukles differential systems. // Nonlinear Dynamics, 2018. — V. 93. — P. 2201–2212.

[14]Wang S., Yang J. Realization of arbitrary configuration of limit cycles of piecewise linear system. // International Journal of Bifurcation and Chaos, 2018. — V. 30.

стационарной точки с целью выяления циклов;

- Построение инвариантных поверхностей для траекторий динамической системы.

Методы исследований. При исследовании поведения траекторий динамических систем, описывающих генные сети, используются методы качественной теории[15,16,17] дифференциальных уравнений. В Главе 3 изучаются динамические системы с гладкими правыми частями, для которых применяется метод линеаризации в окрестности стационарной точки, а также вспомогательные критерии[18,19] устойчивости характеристического многочлена матрицы Якоби. Дальнейшие рассуждения о поведении траектории в окрестности стационарной точки, приведенные в Главе 3, основаны на теореме Гробмана – Хартмана. В случае, когда стационарная точка является гиперболической, данная теорема позволяет построить инвариантную поверность для траекторий динамической системы. Доказательство существования цикла для динамических систем, описанных в Главе 3 настоящей работы, опирается на результаты[20] в области дифференциальной топологии, в частности, на теорему Брауэра о неподвижной точке.

Классические теоремы о поведении траекторий в окрестности стационарной точки не применимы в случае динамических систем с разрывными правыми частями, как в Главах 1 и 2, поскольку системы такого вида не имеют точек покоя. В данном случае автором был применен метод дискретизации инвариантной области, который был предложен в статье С. Гастингса, Дж. Тайсона и Д. Вебстера[6], а также в работе Л. Гласса и Дж. Пастернака[5] и далее развит А. А. Акиньшиным, Ю.

[15]Гробман Д.М. Топологическая классификация окрестностей особой точки в n-мерном пространстве // Матем. сборник (новая серия), 1962. — Т. 56(98), № 1. — С. 77 – 94.

[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]Вышнеградский И. А. О регуляторах прямого действия // Теория автоматического регулирования (линеаризованные задачи). М.: АН СССР, 1949. — С. 41 – 79.

[19]Постников М. М. Устойчивые многочлены. — М.: Наука, 1981.

[20]Петровский И.Г. Лекции по теории обыкновенных дифференциальных уравнений. — М.: МГУ, 1984.

А. Гайдовым, М. В. Казанцевым и В. П. Голубятниковым[11,21,22,23]. Данный метод заключается в разбиении инвариантного параллелепипеда на подобласти, состоящие из более мелких параллелепипедов. Каждая подобласть содержит параллелепипеды одинаковой валентности, т.е. числа граней, через которые траектории динамической системы могут перейти в соседние параллелепипеды (блоки). В блоках такого разбиения можно найти решение системы, доопределив его на плоскостях разрыва по непрерывности, построить отображение Пуанкаре в явном виде и исследовать его свойства. Кроме того, разбиение инвариантной области на подобласти позволяет точнее локализовать циклы в фазовых портретах систем больших размерностей. Для динамических систем, описанных в Главе 3, метод дискретизации также применяется с целью локализации циклов.

В последнем разделе Главы 2 построена траектория кусочно-линейной шестимерной системы со ступенчатыми функциями $\dot{m}_i = L_i(p_{i-1}) - m_i$, $\dot{p}_i = \Gamma_i(m_i) - p_i$, $i = 1, 2, 3$, у которой коэффициенты, отвечающие за скорости разложения веществ, равны единице. Здесь и далее систему такого вида будем называть безразмерной. Описание характера фазового портрета данной динамической системы основано на исследовании алгебраических свойств сдвигов точек вдоль траектории системы и применении теоремы Фробениуса – Перрона.

Научная новизна. Ранее в работе Л. Гласса и Дж. Пастернака[5] изучались безразмерные трехмерные и четырехмерные динамические системы, моделирующие генные сети. В таких моделях коэффициенты, соответствующие скоростям разложения веществ в реакциях, равны единице. Траектории рассмотренных систем имели кусочно-линейный вид. В настоящей работе изучаются модели генных сетей, у которых скорости синтеза и разложения различны.

В диссертации продолжается исследование шестимерных моделей генных сетей с тремя положительными и тремя отрицательными регу-

[21] Гайдов Ю. А., Голубятников В. П. О некоторых нелинейных динамических системах, моделирующих несимметричные генные сети // Сиб. журн. чист. и прикл. матем., 2007. — Т. 7, № 2. — С. 19 – 27.

[22] Казанцев М.В. О некоторых свойствах графов доменов динамических систем // Сиб. журн. индустр. матем., 2015. — Т.18, №4. — С.42—48.

[23] Акиньшин А. А., Голубятников В. П., Голубятников И. В. О некоторых многомерных моделях функционирования генных сетей // Сиб. журн. индустр. матем., 2013. — Т. 16, № 1. — С. 3–9.

ляторными связями. Изначально такая модель искусственной генной сети была предложена в работе М. Еловица и С. Лейблера[7] с гладкими правыми частями, где положительные регуляторные связи выражены линейными функциями. Кроме того, данная модель рассматривалась в симметричном относительно циклической перестановки пар переменных $(m_1, p_1) \to (m_2, p_2) \to (m_3, p_3) \to (m_1, p_1) \to \ldots$ случае. В настоящей работе было исследовано поведение траекторий двух подобных несимметричных систем, одна из которых имеет ступенчатые функции в правых частях, соответствующие регуляторным связям, а в другой модели правые части — гладкие, а скорости разложения веществ в реакции описаны нелинейными функциями. В ступенчатом случае исследованы вопросы существования, единственности и устойчивости циклов.

Для шестимерной динамической системы формализован алгоритм поиска блоков минимальной и максимальной валентности, который может быть распространен на системы бо́льших размерностей.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Получены достаточные условия существования цикла для трехмерной модели генной сети со ступенчатыми правыми частями.

2. Получены достаточные условия существования, единственности и устойчивости цикла в инвариантной подобласти для четырехмерной модели генной сети с отрицательной и тремя положительными регуляторными связями, выраженными ступенчатыми функциями.

3. Разработан алгоритм построения инвариантных областей для динамических систем. Проведено построение инвариантной подобласти для шестимерной модели генной сети с положительными и отрицательными регуляторными связями.

4. Получены достаточные условия существования, единственности и устойчивости цикла для шестимерной динамической системы со ступенчатыми убывающими и возрастающими функциями в правых частях.

5. Проведено исследование поведения траекторий шестимерной динамической системы со ступенчатыми функциями в неинвариантной подобласти в безразмерном случае. Найдены условия, при которых в данной подобласти рассматриваемая динамическая система не имеет циклов.

6. Для модели трехкомпонентной генной сети с отрицательными связями и для модели шестикомпонентной генной сети с тремя положительными и тремя отрицательными связями, выраженными гладкими функциями, получены условия, при которых в инвариантной области существует единственная стационарная точка и существует цикл.

7. Построены двумерные инвариантные поверхности в инвариантных подобластях для трехмерной и шестимерной динамической системы с гладкими правыми частями.

Теоретическая и практическая значимость работы. Настоящая работа носит теоретический характер. Полученные результаты можно распространить на системы бóльших размерностей со сходной структурой и монотонными функциями в правых частях, описывающими регуляторные связи. Результаты, приведенные в Главе 3, могут применяться при численном исследовании гладких моделей генных сетей, например, для поиска бифуркационных значений параметров, как в [8]. Разработанные методы и подходы были использованы соавторами при исследовании ряда природных генных сетей. В частности, в работе А. А. Акиньшина, Н. Б. Аюповой, В. П. Голубятникова, Н. Е. Кирилловой, Подколодной О. А. и Подколодного Н. Л.[24] рассмотрена шестимерная модель циркадного осциллятора, имеющего некольцевую структуру с немонотонными регуляторными связями. Полученные результаты входили в отчеты по грантам РФФИ № 18-01-00057 и РНФ № 23-21-00019.

Степень достоверности и апробация работы. Результаты, представленные в диссертации, докладывались и обсуждались на семинаре «Уравнения математической биологии» в Новосибирском государственном университете (руководители: профессор В. П. Голубятников, доцент Э. А. Бибердорф, 2019 – 2024 гг.), «Обратные задачи математической физики» (руководители: д. ф. - м. н. М. В. Нещадим, д. ф. - м. н. Д. С. Аниконов), «Избранные вопросы математического анализа» (руководитель: д. ф. -м. н., проф. Г. В. Демиденко), «Информационно-вычислительные технологии» (руководители: д. ф. -м. н. С.Б. Медведев, д. ф. -м. н., проф. В.М. Ковеня, д. т.н., проф. В.Б Барахнин), «Прикладная гидродинами-

[24] Akinshhin A. A., Ayupova N. B., Golubyatnikov V. P., Kirillova N. E., Podkolodnaya O. A., and Podkolodnyy N. L. On a numerical model of a circadian oscillator // Numerical analysis and applications, 2022. — V. 15, № 3. — P. 187 – 196.

ка» (руководитель: чл. – корр. РАН В. В. Пухначев), а также на 15 конференциях:

- Международная конференция «Дни геометрии в Новосибирске — 2018», Институт математики им. С. Л. Соболева СО РАН, Новосибирск, 19 – 22 сентября 2018 г.;

- Международная конференция «Мальцевские чтения», Институт математики им. С. Л. Соболева СО РАН, Новосибирск, 2018, 2020 и 2023 гг.;

- XV Международная молодежная научная школа-конференция «Теория и численные методы решения обратных и некорректных задач», Институт математики им. С.Л. Соболева СО РАН, Математический центр в Академгородке, Новосибирск, 30 октября – 6 ноября 2023 г.;

- Российско-китайская конференция «Дифференциальные и разностные уравнения», Новосибирский государственный университет, Институт математики им. С. Л. Соболева СО РАН, Математический центр в Академгородке, Новосибирск, 2 – 6 ноября 2023 г.;

- Международная конференция «Математическое и компьютерное моделирование», Омский государственный университет, Омск, 2019, 2020, 2021 и 2023 гг.

- 12th, 13th, 14th International Multiconference «Bioinformatics of Genome Regulation and Structure/Systems Biology» — BGRS/SB, ФИЦ «Институт цитологии и генетики», Новосибирск, 2020, 2022, 2024 г.;

- Конференция «Женщины в математике», Институт математики им. С. Л. Соболева СО РАН, Новосибирск, 6 июня 2022 г.;

- Международная конференция по дифференциальным уравнениям и динамическим системам, Математический институт им. В.А. Стеклова Российской академии наук, Математический центр мирового уровня «Математический институт им. В.А. Стеклова Российской академии наук» (МЦМУ МИАН), Владимирский государственный университет им. А.Г. и Н.Г. Столетовых, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова и Московский

Центр фундаментальной и прикладной математики, Суздаль, 28 июня – 4 июля 2024 г.

Публикации. Результаты по теме диссертации опубликованы в 16 работах, из которых 8 статей опубликовано в изданиях, включенных в перечень журналов, рекомендуемых ВАК, и состоящих в базах Scopus и Web of Science.

Работы [2, 3, 5, 10, 11] опубликованы в соавторстве с научным руководителем В. П. Голубятниковым, которому принадлежит постановка задачи и общее руководство. Доказательства теорем и вспомогательных лемм, приведенные в указанных научных статьях, являются результатом совместной работы, в которую автор диссертации внес принципиальный вклад.

В публикации [9] автору принадлежит описание математической постановки задачи для модели генных сетей с разрывными функциями и пример использования алгоритма для шестимерной динамической системы, а описание алгоритма и пример его использования для десятимерной системы с гладкими правыми частями — соавтору.

В работе [6] автором и В. П. Голубятниковым было описано построение инвариантных поверхностей для четырехмерной динамической системы со ступенчатыми функциями. В статье [12] автору диссертации принадлежит исследование стратификаций и слоений в случае шестимерной блочно-линейной динамической системы типа Еловица – Лейблера. Среди результатов, представленных в публикации [1], автором были получены достаточные условия существования цикла совместно с В. П. Голубятниковым.

Работа [8] содержала вычислительные эксперименты, которые были проведены соавторами, иллюстрирующие теоретические результаты, полученные автором диссертации.

Структура и объем работы. Диссертация состоит из введения, трех глав, заключения и списка литературы. Библиографический список содержит 60 наименований, в том числе публикации автора по теме диссертации. Общий объем составляет 72 страницы, включает 4 рисунка.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Введение состоит из обзора литературы и описания современного состояния исследуемой области математики, также во Введении приведены основные результаты работы по теме диссертации.

Глава 1 посвящена исследованию поведения траекторий двух динамических систем малых размерностей со ступенчатыми функциями в правых частях. В **разделе 1.1** рассматривается трехмерная динамическая система вида

$$\frac{dx_i}{dt} = L_i(x_{i-1}) - k_i x_i, \quad i = 1, 2, 3, \ i - 1 := 3 \text{ при } i = 1, \tag{1}$$

где x_i обозначают концентрации веществ, участвующих в реакции. Все L_i являются монотонно убывающими ступенчатыми функциями, а именно:

$$L_i(x_{i-1}) = \begin{cases} a_i k_i > 0 \text{ при } 0 \leqslant x_{i-1} \leqslant 1; \\ 0 \text{ при } x_{i-1} > 1. \end{cases} \tag{2}$$

Лемма 1.1 *Параллелепипед* $\mathcal{Q}^3 = [0, a_1] \times [0, a_2] \times [0, a_3]$ *является инвариантным для траекторий системы* (1).

Инвариантный параллелепипед $\mathcal{Q}^3$ разбивается на 8 блоков гиперплоскостями $\{x_i = 1\}$.

Определение 1.1 *Валентностью n-мерного блока B называется число его $(n-\ 1)$-мерных граней, через которые траектории динамической системы могут переходить из B в соседние с ним блоки.*

В данной главе изучается поведение траекторий, проходящих по блокам валентности один согласно стрелкам диаграммы

$$\begin{tikzcd} \{101\} \arrow[r, "F_0"] & \{001\} \arrow[r, "F_1"] & \{011\} \arrow[d, "F_2"'] \\ \{100\} \arrow[u, "F_5"] & \{110\} \arrow[l, "F_4"'] & \{010\} \arrow[l, "F_3"'] \end{tikzcd} \tag{3}$$

В случае трехмерной системы (1) таких блоков шесть. В каждом блоке разбиения система (1) — линейная с постоянными коэффициентами. Решения шести задач Коши с начальными данными на плоскостях $x_i = 1$ находятся в явном виде и составляют формулы шести переходов траектории по одновалентным блокам. Композиция таких переходов называется отображением Пуанкаре.

Из монотонности отображения Пуанкаре следует теорема о существовании цикла.

Теорема 1.1 *Если все $a_i > 1$, то у системы* (1) *существует цикл, проходящий по блокам согласно стрелкам диаграммы* (3).

В **разделе 1.2** изучается четырехмерная динамическая система

$$\frac{dy_1}{dt} = L_1(y_4) - k_1 y_1; \quad \frac{dy_j}{dt} = \Gamma_j(y_{j-1}) - l_j y_j, \quad j = 2,\, 3,\, 4, \tag{4}$$

с одной отрицательной и тремя положительными регуляторными связями, которые в уравнениях системы выражены ступенчатыми функциями L_1, определенной соотношением (2), и

$$\Gamma_j(y_{j-1}) = \begin{cases} 0, \ \text{при } 0 \leqslant y_{j-1} \leqslant 1; \\ b_j l_j > 0, \ \text{при } y_{j-1} > 1. \end{cases} \tag{5}$$

Для этой системы построена диаграмма

$$\begin{tikzcd}
\{1111\} \arrow[r, "F_0=\{y_1=1\}"] & \{0111\} \arrow[r, "F_1=\{y_2=1\}"] & \{0011\} \arrow[d, "F_2=\{y_3=1\}"'] \\
\{1110\} \arrow[u, "F_7=\{y_4=1\}"] & & \{0001\} \arrow[d, "F_3=\{y_4=1\}"'] \\
\{1100\} \arrow[u, "F_6=\{y_3=1\}"] & \{1000\} \arrow[l, "F_5=\{y_2=1\}"'] & \{0000\} \arrow[l, "F_4=\{y_1=1\}"']
\end{tikzcd} \tag{6}$$

переходов траектории по блокам разбиения в инвариантной подобласти, состоящей из восьми одновалентных блоков. Как и в разделе 1.1, формулы переходов траектории по блокам получены в явном виде в результате решения задач Коши с начальными данными на гранях, по которым пересекаются блоки.

В данном разделе доказаны вспомогательные утверждения о монотонности и выпуклости нормализованного отображения Пуанкаре $\Phi = \mathcal{L}^{-1} \circ \tilde{\Phi} \circ \mathcal{L} : K^3 \to K^3$.

Утверждение 1.1 *a) Все первые производные координатных функций φ_j отображения $\Phi = (\varphi_1, \varphi_2, \varphi_3)$ положительны, вторые производные отрицательны;*

b) Отображение Φ инъективно, его якобиан $\det J(\Phi)$ строго положителен в каждой точке единичного куба K^3;

c) $\left.\dfrac{d\varphi_j(u_1, u_2, u_3)}{du_j}\right|_O > 1.$

Основным результатом раздела 1.2 является

Теорема 1.2 *При* $a_1 > 1$, $b_j > 1$, $j = 2,3,4$, *инвариантная подобласть фазового портрета системы* (4) *содержит в точности один цикл* $\mathcal{C}$, *проходящий по блокам согласно стрелкам диаграммы* (6). *Отображение Пуанкаре* $\tilde{\Phi} : F_0 \to F_0$ *(или* $\Phi : K^3 \to K^3$*) имеет единственную нетривиальную неподвижную точку.*

В **Главе 2** изучается шестимерная динамическая система

$$\frac{dm_i}{dt} = L_i(p_{i-1}) - k_i m_i; \ \frac{dp_i}{dt} = \Gamma_i(m_i) - l_i p_i, \ i = 1,2,3, \ i-1 := 3 \text{ при } i = 1, \tag{7}$$

описывающая генную сеть с тремя отрицательными и тремя положительными регуляторными связями. **Раздел 2.2** посвящен построению положительно инвариантного параллелепипеда $\mathcal{Q}^6 = \prod_{i=1}^{3} [0, a_i] \times [0, b_i]$ и его разбиению на подобласти, состоящие из более мелких параллелепипедов (блоков). В данном разделе также описан алгоритм поиска блоков минимальной валентности, равной единице, и максимальной валентности, равной пяти, а также построены диаграммы переходов траектории по блокам в подобласти, состоящей из одновалентных блоков, и в подобласти из пятивалентных блоков. В **разделах 2.3** и **2.4** исследуются вопросы существования, единственности и устойчивости цикла в объединении W_1 12 одновалентных блоков. В явном виде получены формулы переходов траектории данной системы по блокам валентности один согласно стрелкам диаграммы

$$\begin{gathered} \ldots \to \{110011\} \to \{010011\} \to \{000011\} \to \{001011\} \to \\ \to \{001111\} \to \{001101\} \to \{001100\} \to \{101100\} \to \{111100\} \to \\ \to \{110100\} \to \{110000\} \to \{110010\} \to \{110011\} \to \ldots \end{gathered} \tag{8}$$

В **разделе 2.3** показано, что композиция $\mathit{\Phi} : \mathcal{F}_0 \to \mathcal{F}_0$ 12 сдвигов точек начальной грани $F_0 = \{110011\} \cap \{010011\}$ вдоль траектории системы (7) является монотонной, и найдены условия, при которых эта композиция имеет неподвижную точку.

Теорема 2.1. *Если все* $a_j, b_j > 1$, *то у системы* (7) *существует цикл, который переходит из блока в блок согласно стрелкам диаграммы* (8).

В **разделе 2.4** доказано, что нормализованное отображение Пуанкаре $\Psi = \mathcal{L} \circ \Phi \circ \ \mathcal{L}^{-1} : K^5 \to K^5$ является монотонным и выпуклым, из чего следует единственность и устойчивость цикла в инвариантной подобласти W_1.

Утверждение 2.1. *а) Для всех точек* $u \in K^5$*, отличных от начала координат* O*, и координатных функций* ψ_j *отображения* $\Psi = (\psi_1, \psi_2, \psi_3, \psi_4, \psi_5)$*, выполнены неравенства* $0 < \psi_j(u) < 1$*, и* $\psi_j(0,0,0,0,0,0) = 0$*. Здесь и далее* $j = \overline{1,5}$*.*

б) Отображение Ψ *инъективно, его якобиан* $J(\Psi)$ *строго положителен во всех точках* K^5*.*

в) Первые производные координатных функций ψ_j *строго положительны. В начале координат* $\frac{\partial \psi_k}{\partial u_k} > 1$*,* $k = 1,\ 2$*. Все их вторые производные строго отрицательны.*

Отсюда следует единственность и устойчивость цикла $\mathcal{C}$.

Теорема 2.2. *Если* $a_j, b_j > 1$*, цикл* $\mathcal{C}$ *является единственным и устойчивым в области* W_1*.*

В **разделе 2.5** рассматривается безразмерный случай шестимерной динамической системы (7), т.е. все коэффициенты k_i, l_i в правых частях, отвечающие за скорости разложения веществ, равны единице. Показано, что в неинвариантной подобласти, содержащей блоки максимальной валентности, траектории такой системы, проходящие по блока в направлении, определенном стрелками диаграммы

$$\begin{gathered} \ldots \to \{111001\} \to \{011001\} \to \{011000\} \to \{011010\} \to \\ \to \{011110\} \to \{010110\} \to \{000110\} \to \{100110\} \to \{100111\} \to \\ \to \{100101\} \to \{100001\} \to \{101001\} \to \{111001\} \to \ldots \end{gathered} \tag{9}$$

кусочно-линейны. Найдены условия для параметров, отвечающих за скорости синтеза, при которых данная подобласть не содержит циклов.

Теорема 2.3. *Если выполняется одно из условий:*
а) $b_3 \geqslant b_1 \geqslant b_2 > 1$*, б)* $b_1 \geqslant b_2 \geqslant b_3 > 1$*, в)* $b_2 \geqslant b_3 \geqslant b_1 > 1$*,*
и при этом все $a_j > 1$*, то траектории точек из* $\Sigma \subset W_5$ *по спирали притягиваются к началу системы координат.*

В **Главе 3** изучаются трехмерная

$$\frac{dx_1}{dt} = L_1(x_3) - \Gamma_1(x_1); \ \frac{dx_2}{dt} = L_2(x_1) - \Gamma_2(x_2); \ \frac{dx_3}{dt} = L_3(x_2) - \Gamma_3(x_3), \tag{10}$$

и шестимерная модель генных сетей

$$\frac{dx_j}{dt} = L_j(y_{j-1}) - \Gamma_j(x_j); \quad \frac{dy_j}{dt} = G_j(x_j) - \gamma_j(y_j), \quad j = 1,\ 2,\ 3, \tag{11}$$

в которых вещества взаимодействуют по тому же принципу, что и в **Главах 1** и **2**. В данных моделях процессы синтеза и разложения веществ в биохимической реакции описаны нелинейными гладкими функциями L_j, G_j и Γ_j, γ_j соответственно в правых частях уравнений. Для таких систем построены инвариантные параллелепипеды, как в **Главах 1 и 2**, показана единственность стационарной точки и найдены условия, при которых в окрестности стационарной точки данные системы имеют циклы.

Теорема 3.1. *Если выполняются условия* $\sup \Gamma_j \geqslant \max L_j = L_j(0)$ *и* $(p_1+p_2+p_3)(p_1p_2+p_1p_3+p_2p_3) < p_1p_2p_3+q_1q_2q_3$*, то у системы* (10) *существует цикл* $\mathcal{C}^3$*, который содержится в инвариантной области* $\mathcal{Q}^3$ *и проходит согласно диаграмме* (3).

Теорема 3.2. *Если выполняются условия* $\sup\limits_{x_j} \Gamma_j(x_j) \geqslant \max\limits_{y_{j-1}} L_j = L_j(0)$; $\sup\limits_{y_j} \gamma_j \geqslant \sup\limits_{x_j} G_j$ *и* $k_1, k_2, k_3, l_1, l_2, l_3 \gg p_1, p_2, p_3, q_1, q_2, q_3$*, то у системы* (11) *существует цикл* $\mathcal{C}^6$*, проходящий по блокам диаграммы* (8).

В **разделах 3.1** и **3.2** также описано построение двумерных инвариантных поверхностей, образованных траекториями рассматриваемых систем.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вопросы существования и (не)единственности циклов у нелинейных динамических систем, а также вопросы взаимного расположения циклов для двумерных систем с полиномиальными правыми частями составляют 16-ю проблему Гильберта[25]. В настоящей работе изучены вопросы существования, единственности и устойчивости циклов и их локализации для динамических систем кинетического типа с разрывными правыми частями, а также исследовано поведение траекторий в окрестности стационарных точек и описано построение инвариантных поверхностей для гладких динамичеких систем с нелинейной деградацией. В данной работе были получены следующие результаты:

1. Найдены достаточные условия существования цикла для трехмерной динамической системы со ступенчатыми функциями в правых частях.

[25] Ilyashenko Yu. Centennial history of Hilbert's 16th problem // Bull. Amer. Math. Soc. (N. S.), 2002. — V. 39, № 3. — P. 301 – 354.

2. Для четырехмерной и шестимерной динамических систем со ступенчатыми функциями в правых частях уравнений получены достаточные условия существования, единственности и устойчивости циклов в инвариантных областях. Показано, что в неинвариантной подобласти шестимерная система не имеет циклов.

3. Описана комбинаторная структура фазового портрета для несимметричного аналога системы Еловица – Лейблера и разработан алгоритм построения блока минимальной и максимальной валентности.

4. Найдены достаточные условия существования цикла в окрестности стационарной точки для шестимерной и трехмерной системы с гладкими правыми частями.

5. Для систем, рассмотренных в Главе 3, построены инвариантные поверхности.

Можно выделить следующие направления дальнейших исследований:

1. Изучение вопросов существования и (не)единственности циклов у систем с многоступенчатыми[26] разрывными правыми частями.

2. Исследование поведения траекторий вне окрестности точек покоя и выявление "скрытых аттракторов" в случае гладких динамических систем с нелинейными правыми частями. Скрытые аттракторы можно выявить, например, в рамках проведения численных экспериментов[27], или с помощью качественной теории[28] дифференциальных уравнений.

3. Проведение численных экспериментов, поиск бифуркационных значений параметров, построение интегральных многообразий.

Автор выражает глубокую и искреннюю благодарность своему научному руководителю Голубятникову В.П. за постановку интересных задач, ценные замечания и поддержку.

[26]Tchuraev R.N., Ratner V.A. A continuous approach with threshold characteristics for simulation of gene expression. In: Molecular Genetic Information Systems. Modelling and Simulation. Ed. K.Bellman. 1983. Berlin: Verlag. P. 64–80.

[27]Dudkowski D., Prasad A., Kapitaniak T. Perpetual points and hidden attractors in dynamical systems // Phys. Lett. A, 2015. — V. 370, № 40 – 41. — P. 2591 – 2596.

[28]Плисс В. А. Нелокальные проблемы теории колебаний. — М.: Наука, 1964.

Список работ автора по теме диссертации

Публикации в журналах, входящих в перечень ВАК:

[1] Голубятников В. П., Иванов В. В., Минушкина Л. С. О существовании цикла в одной несимметричной модели кольцевой генной сети. // Сиб. журн. чистой и прикладной математики, 2018. — Т.18, N 3. — С. 26 – 32.

[2] Голубятников В.П., Минушкина Л.С. О монотонности отображения Пуанкаре в некоторых моделях кольцевых генных сетей. // Сиб. журн. индустр. матем, 2019. — Т.22, № 3. — С. 39 – 47.

[3] Golubyatnikov V. P., Minushkina L. S. On uniqueness and stability of a cycle in one gene network // Siberian Electronic Mathematical Reports, 2021. — V. 18, № 1. — P. 464 – 473.

[4] Минушкина Л. С. Фазовые портреты блочно-линейной динамической системы в одной модели кольцевой генной сети // Математические заметки СВФУ, 2021. — Т. 28, №2. — С. 34 – 46.

[5] Голубятников В. П., Минушкина Л. С. О единственности цикла в одной модели кольцевой генной сети. // Сиб. матем. журн., 2022. — Т. 63, № 1. — С. 95–103.

[6] Аюпова Н. Б., Голубятников В. П., Минушкина Л. С. Об инвариантных поверхностях в фазовых портретах моделей кольцевых генных сетей // Сиб. журн. индустр. математики, 2022. — Т. 25, №4. — С. 5–13.

[7] Минушкина Л. С. Периодические траектории нелинейных моделей кольцевых генных сетей. // Владикавк. матем. журн., 2023. — Т. 25, №4. — С. 80–90.

[8] Голубятников В. П., Кириллова Н. Е., Минушкина Л. С. Численное и математическое моделирование генной сети с нелинейной деградацией компонент. // Сиб. журн. вычисл. матем., 2024. Т. 27, №1. — С. 1–10.

Другие публикации:

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

[10] Golubyatnikov V. P., Minushkina L. S. Combinatorics and geometry of circular gene networks models. // Письма в Вавиловский журнал генетики и селекции, 2020. — Т. 6, N 4. — С. 188 – 192.

[11] Golubyatnikov V. P., Minushkina L. S. On geometric structure of phase portraits of some piecewise linear dynamical systems. // Tbilisi Mathematical Journal, 2021. — Special Issue (7-2021). — P.49–56.

[12] Голубятников В. П., Акиньшин А. А., Аюпова Н. Б., Минушкина Л. С. Стратификации и слоения в фазовых портретах моделей генных сетей. // Вавиловский журнал генетики и селекции, 2022. — Т. 26, № 8. — С. 758 – 764.

[13] Минушкина Л. С. О существовании периодической траектории в трехмерной модели генной сети // “Ломоносовские чтения на Алтае: фундаментальные проблемы науки и техники”— 2018 [Электр. ресурс] / Барнаул, АлтГУ. С. 497–500.

[14] Голубятников В. П., Минушкина Л. С. О циклах в моделях генных сетей // МАРЧУКОВСКИЕ НАУЧНЫЕ ЧТЕНИЯ – 2019. Труды Международной конференции. Новосибирск: Институт вычисл. матем. и мат. геофизики Сибирского отделения РАН, 2019. С. 106–111.

[15] Ayupova N., Golubyatnikov V., Gradov V., Minushkina L. Phase portraits of gene networks model. // Bioinformatics of Genome Regulation and Structure/Systems Biology (BGRS/SB-2020) : The Twelfth International Multiconference (06–10 July 2020, Novosibirsk, Russia); Abstracts. 2020. — P. 140.

[16] Минушкина Л. С. О циклах в моделях кольцевых генных сетей с нелинейной деградацией компонент // Международная конференция по дифференциальным уравнениям и динамическим системам [Электр. ресурс] / Мат. ин-т им. В. А. Стеклова РАН; Мат. центр мир. ур. «Мат. ин-т им. В. А. Стеклова РАН»; Моск. гос. ун-т им. М. В. Ломоносова [и др.]. — Владимир: Изд-во ВлГУ, 2024. — С. 219–220.