

УСЛОВИЯ СУЩЕСТВОВАНИЯ УСТОЙЧИВОГО ЦИКЛА В ОДНОЙ МОДЕЛИ ГЕННОЙ СЕТИ

В. П. Голубятников^{1,2}

¹Институт математики им. С.Л.Соболева СО РАН, 630090, Новосибирск

²Новосибирский государственный университет, 630090, Новосибирск

УДК 517.745.82

Для нелинейной динамической системы, моделирующей простейший молекулярный репрессилатор и несимметричной относительно циклической перестановки переменных получены достаточные условия существования устойчивого цикла в ее фазовом портрете.

Ключевые слова: Нелинейная динамическая система, модели генных сетей, фазовый портрет, циклы, устойчивость.

Введение

В задачах биоинформатики, связанных с моделированием кольцевых генных сетей рассматриваются нелинейные динамические системы

$$\begin{cases} \frac{dm_1}{dt} = -k_1 m_1 + F_1(P_3); & \frac{dP_1}{dt} = \mu_1 m_1 - \beta_1 P_1; \\ \frac{dm_2}{dt} = -k_2 m_2 + F_2(P_1); & \frac{dP_2}{dt} = \mu_2 m_2 - \beta_2 P_2; \\ \frac{dm_3}{dt} = -k_3 m_3 + F_3(P_2); & \frac{dP_3}{dt} = \mu_3 m_3 - \beta_3 P_3. \end{cases} \quad (1)$$

Здесь нелинейные слагаемые $F_j(P)$ представлены положительными строго монотонно убывающими функциями неотрицательного аргумента, описывающими 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 все параметры систем положительны, $j = 1, 2, 3$, и что если $j = 1$, то $j - 1 = 3$.

В случае $\mu_j = \beta_j$ эта система изучалась нами в работе [1], где были получены условия существования по крайней мере одного цикла в ее фазовом портрете.

В симметричном безразмерном случае, когда $k_1 = k_2 = k_3 = 1$, $\mu_1 = \mu_2 = \mu_3$, $\mu_j = \beta_j$ 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 [6] для описания динамики функционирования кольцевой генной сети, связывающей три белка с концентрациями $P_1(t)$, $P_2(t)$, $P_3(t)$, которые репрессируют друг друга по циклу, и соответствующие мРНК с концентрациями $m_1(t)$, $m_2(t)$, $m_3(t)$. Такая шестимерная динамическая система инвариантна относительно циклических замен пар переменных $(m_1, P_1) \Rightarrow (m_2, P_2) \Rightarrow (m_3, P_3) \Rightarrow (m_1, P_1)$, что было использовано в [7] при изучении симметричных моделей генных сетей.

В работе [4] аналогичные симметричные системы произвольных размерностей изучались с целью расчета кольцевых электрических сетей, состоящих из идентичных однонаправленно связанных RLC-контуров.

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (код проекта 15.01.00745).

1 Существование цикла

Целью настоящей работы является установление достаточных условий существования по крайней мере одного устойчивого цикла в инвариантной области следующей динамической системы (2), полученной из системы (1) линейной заменой переменных. Для начала же рассмотрим вопрос о существовании хоть какого-нибудь цикла в ее фазовом портрете; условия существования устойчивого цикла будут изучаться в следующем разделе.

В несимметричном случае системы, аналогичные (1), рассматривались в заметке [8], где в качестве нелинейных слагаемых F_j использовались также и монотонно возрастающие функции. Следуя приведенным там рассуждениям, совершим линейное преобразование $P_j = \mu_j p_j$, $F_j(P_{j-1}) = f_j(p_{j-1})$, после чего система (1) принимает более простой вид:

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

Введем обозначения: $Q = [0, A_1] \times [0, B_1] \times [0, A_2] \times [0, B_2] \times [0, A_3] \times [0, B_3]$, $A_j = f_j(0)/k_j$, и $B_j = A_j/\beta_j$. Так же, как и в предыдущих наших работах [3, 5], где изучались аналогичные динамические системы других размерностей, можно проверить, что параллелепипед Q , лежащий в положительном октанте \mathbb{R}_+^6 , является инвариантной областью динамической системы (2); все траектории, начинающиеся в нем при $t = 0$, остаются в Q при всех положительных t .

Координаты каждой стационарной точки системы (2) удовлетворяют уравнениям $\mu_j m_j = \beta_j p_j$ и

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

в последнем уравнении левая часть возрастает, а правая является композицией трех монотонно убывающих функций, т.е. монотонно убывает с ростом m_1 . Значит это уравнение имеет единственное решение, и поэтому стационарная точка S_0 системы (2) существует и единственна. Пусть $S_0 = (m_1^0; p_1^0; m_2^0; p_2^0; m_3^0; p_3^0)$ — ее координаты. Обозначим через $(-q_j)$ производную $df_j(p)/dp$ монотонно убывающей функции f_j , вычисленную при $p = p_{j-1}^0$, здесь $q_j > 0$.

Для описания комбинаторной структуры фазового портрета системы (2), следуя [1, 3, 5], где аналогичные построения проводились для других динамических систем, разобьем инвариантную область Q плоскостями, $m_j = m_j^0$, $p_j = p_j^0$, проходящими через точку S_0 . Обозначим полученные блоки разбиения бинарными индексами:

$$\mathcal{E} = \{\varepsilon_1 \varepsilon_2 \varepsilon_3 \varepsilon_4 \varepsilon_5 \varepsilon_6\} = \{\mathbf{X} \in Q \mid m_1 \gtrless_{\varepsilon_1} m_1^0; p_1 \gtrless_{\varepsilon_2} p_1^0; m_2 \gtrless_{\varepsilon_3} m_2^0; p_2 \gtrless_{\varepsilon_4} p_2^0; m_3 \gtrless_{\varepsilon_5} m_3^0; p_3 \gtrless_{\varepsilon_6} p_3^0, \}. \quad (3)$$

Здесь $\mathbf{X} = (m_1, p_1, m_2, p_2, m_3, p_3)$, все индексы $\varepsilon_1, \varepsilon_2, \varepsilon_3, \varepsilon_4, \varepsilon_5, \varepsilon_6$ принадлежат двухэлементному множеству $\{0, 1\}$, символ \gtrless_0 означает \leq , а символ \gtrless_1 означает \geq .

Так же, как в [1], проверка знаков компонент вектора скорости $d\mathbf{X}/dt$ показывает, что для любых двух соседних блоков \mathcal{E}_1 и \mathcal{E}_2 разбиения (3), 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 блока \mathcal{E}_1 в \mathcal{E}_2 , т.е. $\mathcal{E}_1 \rightarrow \mathcal{E}_2$, либо наоборот: $\mathcal{E}_2 \rightarrow \mathcal{E}_1$.

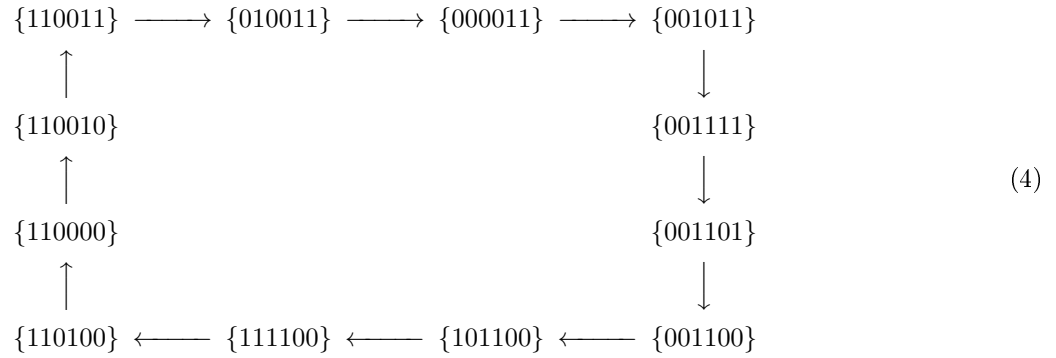
Для описания поведения траекторий динамической системы (2) в окрестности ее стационарной точки S_0 рассмотрим матрицу M_0 ее линеаризации в этой точке:

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

Ее определитель имеет в своем стандартном выражении 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 представлен в виде

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

Диаграмма (4) показывает, по каким двенадцати блокам разбиения (3) могут проходить циклы динамических систем (1) и (2).



Обозначим через W объединение всех двенадцати блоков, перечисленных в диаграмме (4). Следующие утверждения доказываются в точности так же, как их аналоги, установленные в [1] для системы (1) в случае $\beta_j = \mu_j$.

Лемма. При достаточно больших значениях параметра a характеристический многочлен $P(\lambda)$ имеет ровно 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, содержащийся в области W , и проходящий по ней в соответствии с диаграммой (4).

2 Существование устойчивого цикла

В этом разделе в рассуждениях об существовании устойчивого цикла системы (2) мы ограничимся описанием "частично симметричного" случая $k_1 = k_2 = k_3 = k$. Все остальные параметры β_j , а также монотонно убывающие гладкие функции f_j , как и в [1], будут полагаться произвольными, вообще говоря неравными друг другу.

Следуя Смитсу (см. [9], а также [5]), представим динамическую систему (2) в виде:

$$\dot{X} = A \cdot X + \Phi(X), \tag{5}$$

где все нелинейные слагаемые правых частей системы (2) (а также некоторые ее линейные слагаемые) 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 $A = -kE + \eta\Delta$, η — некоторый положительный параметр и

$$\Phi = \begin{pmatrix} f_1(p_3) + \eta p_3; \\ m_1(1 - \eta) + p_1(k - \beta_1); \\ f_2(p_1) + \eta p_1; \\ m_2(1 - \eta) + p_2(k - \beta_2); \\ f_3(p_2) + \eta p_2; \\ m_3(1 - \eta) + p_3(k - \beta_3); \end{pmatrix}, \quad \Delta = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -1 \\ 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \end{pmatrix}.$$

Обозначим через Φ' матрицу Якоби отображения $\Phi : \mathbb{R}_+^6 \rightarrow \mathbb{R}^6$ и через $\chi(z) := (zE - A)^{-1}$ — переходную матрицу для матрицы A , см. [9]; здесь z — комплексное число. Пусть $\theta(x) := \sup_{\omega} \|\chi(i\omega - x)\|$ для $-\infty < \omega < \infty$, $x > 0$. В работе [9] было установлено, что

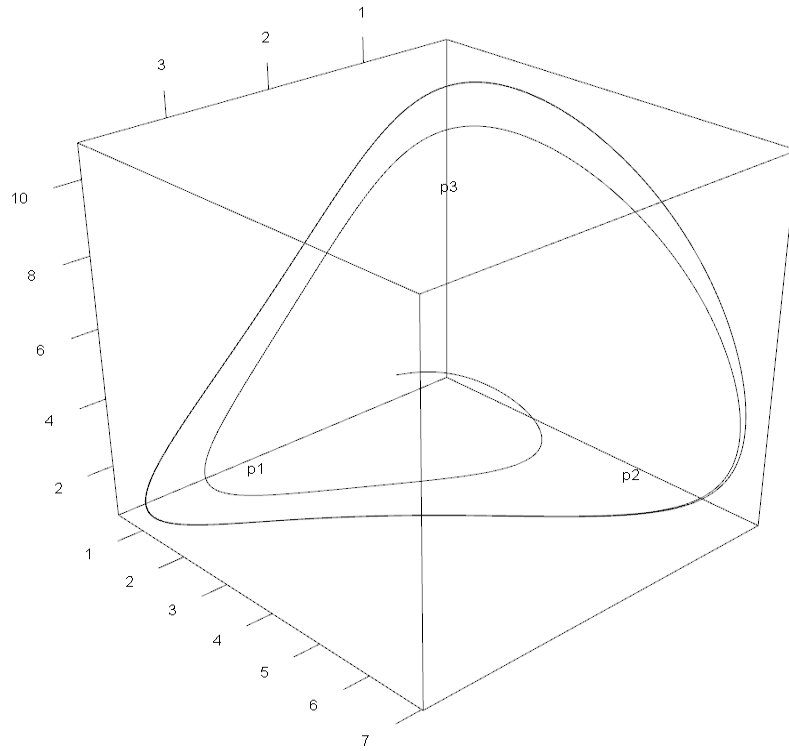


Рис. 1: Проекция траектории и ее предельного цикла системы (2) на плоскость переменных p_1, p_2, p_3 (М.В.Казанцев)

Если у динамической системы (5) 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 этой системы выполняется неравенство

$$\|\Phi'\| < \theta(\rho)^{-1}, \quad (6)$$

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

Условие существования устойчивого цикла динамической системы (2) в области W , которое мы сформулируем ниже, будет следовать из условия (6). Несложные, но громоздкие вычисления показывают, что симметричная матрица $\Phi' \cdot (\Phi')^\perp$, определяющая квадрат нормы матрицы Якоби Φ' , разбивается на три блока:

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

$$B_2 = \begin{pmatrix} (f'_2 + \eta)^2 & (f'_2 + \eta)(k - \beta_1) \\ (f'_2 + \eta)(k - \beta_1) & (k - \beta_1)^2 + (1 - \eta)^2 \end{pmatrix}, \quad B_3 = \begin{pmatrix} (f'_3 + \eta)^2 & (f'_3 + \eta)(k - \beta_2) \\ (f'_3 + \eta)(k - \beta_2) & (k - \beta_2)^2 + (1 - \eta)^2 \end{pmatrix},$$

соответствующие парам координатных осей (Om_1, Op_3) , (Om_2, Op_1) и (Om_3, Op_2) в фазовом портрете \mathbb{R}^6 . Таким образом

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

Нетрудно проверить, что пары корней 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 Δ в ортогональном базисе $e_1 = (1, 0, 1, 0, 1, 0)$, $e_2 = (0, 1, 0, 1, 0, 1)$, $e_3 = (2, \sqrt{3}, -1, 0, -1, -\sqrt{3})$, $e_4 = (0, -1, \sqrt{3}, 2, -\sqrt{3}, -1)$, $e_5 = (2, -\sqrt{3}, -1, 0, -1, \sqrt{3})$, $e_6 = (0, -1, -\sqrt{3}, 2, \sqrt{3}, -1)$ распадается на три двумерных блока:

$$\Delta e_1 = e_2, \quad \Delta e_2 = -e_1; \quad 2\Delta e_3 = \sqrt{3}e_3 - e_4, \quad 2\Delta e_4 = e_3 + \sqrt{3}e_4; \quad 2\Delta e_5 = -\sqrt{3}e_5 - e_6, \quad 2\Delta e_6 = e_5 - \sqrt{3}e_6.$$

Отсюда следует, что переходная матрица $(i\omega - \rho)E - A = (i\omega + k - \rho)E - \eta\Delta$ также распадается на три аналогичных блока

$$H_{1,2} = \begin{pmatrix} i\omega + k - \rho & \eta \\ -\eta & i\omega + k - \rho \end{pmatrix}, \quad H_{3,4} = \begin{pmatrix} i\omega + k - \rho - \eta\sqrt{3}/2 & \eta/2 \\ -\eta/2 & i\omega + k - \rho - \eta\sqrt{3}/2 \end{pmatrix},$$

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

Для нахождения $\theta(\rho)^{-1}$ надо вычислить \inf_{ω} минимального квадрата нормы каждого из этих трех блоков и выбрать из них наименьший. Имеем:

$$\|H_{1,2}\|^2 = (k - \rho)^2 + \max(\omega \pm \eta)^2, \quad \|H_{3,4}\|^2 = [(k - \rho) - \eta\sqrt{3}/2]^2 + \max(\omega \pm \eta/2)^2,$$

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

Таким образом мы получаем основной результат настоящей работы:

Теорема 2. Если $k_1 = k_2 = k_3$, и в инвариантной области W при некотором положительном η выполняется неравенство

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

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

В полностью несимметричном случае $k_1 \neq k_2 \neq k_3 \neq k_1$, для которого аналог теоремы 1 был установлен в [1], матрица $(i\omega - \rho)E - A$ на двумерные блоки не распадается, и тогда проверка условия (6) становится громоздкой.

Вопросы единственности циклов в фазовых портретах динамических систем (1) и (2) остаются открытыми. У подобных полностью симметричных динамических систем больших размерностей количество циклов может оказаться довольно большим, оно растет с ростом их размерностей и зависит также от значений их параметров, см. [2, 3].

3 Результаты вычислительных экспериментов

М.В. Казанцевым был проведен ряд численных экспериментов с траекториями и циклами рассматриваемых динамических систем; результаты приведены в <https://maxim-kazantsev.shinyapps.io/ElowitzLeibler/>, см. также [1].

В частности, на рис. 1 показана проекция траектории системы (2) и ее предельного цикла на плоскость переменных p_1, p_2, p_3 в \mathbb{R}^6 ; значения использованных параметров этой системы перечислены в указанном ресурсе и в [1].

Заключение

Автор выражает искреннюю благодарность Н.Б. Аюповой за полезные обсуждения и М.В. Казанцеву за проведение серии численных экспериментов.

Список литературы

- [1] Акиншин 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] Акиншин А.А. Бифуркация Андронова–Хопфа для некоторых нелинейных уравнений с запаздыванием // Сибирский журнал индустриальной математики. 2013. Т. 16, № 3, С. 3–15.
- [3] Акиншин А.А., Голубятников В.П. Циклы в симметричных динамических системах // Вестник НГУ. 2012. Серия: Математика, механика, информатика. Т. 12, № 2, С. 3–12.

- [4] Глызин С.Д., Колесов А.Ю., Розов Н.Х. Явление буферности в кольцевых цепочках однонаправленно связанных генераторов // Известия РАН, серия математическая. 2014. Т. 78, N 4. С. 73–108.
- [5] 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, N 4. С. 403–411.
- [6] Elowitz M.B., Leibler S. A synthetic oscillatory network of transcriptional regulators // Nature. 2000. V. 403. P. 335–338.
- [7] 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, N 3. С. 67–94.
- [8] Samad H.El, Del Vecchio D., Khammash M. Repressilators and Promotilators: Loop dynamics in gene regulatory networks // Proc. American Control Conference, 2005, p, 4405–4410.
- [9] Smith R. A. Orbital stability for ordinary differential equations // Journal of differential equations. 1987. V. 69, p. 265–287.

*Владимир Петрович Голубятников — д.ф.-м.н., гл. науч. сотр.
Институт математики им. С.Л.Соболева СО РАН;
Новосибирский государственный университет;
e-mail: vladimir.golubyatnikov1@fulbrightmail.org.
Дата поступления — 12 апреля 2017 г.*