

Перевод на английский язык <https://vavilov.elpub.ru/jour>

Стратификации и слоения в фазовых портретах моделей генных сетей

В.П. Голубятников^{1, 3} , А.А. Акиншин², Н.Б. Аюпова^{1, 3}, Л.С. Минушкина³

¹ Институт математики им. С.Л. Соболева Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия

² Российский исследовательский институт Huawei, Санкт-Петербург, Россия

³ Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск, Россия

 golubyatn@yandex.ru

Аннотация. Периодические процессы функционирования широкого класса генных сетей с хорошей точностью описываются предельными циклами многомерных систем дифференциальных уравнений кинетического типа. Такие системы, часто называемые в литературе динамическими, состоят по схемам положительных и отрицательных связей между компонентами моделируемых сетей. Искомые функции в уравнениях описывают зависимость от времени концентраций этих компонент. При планировании вычислительных экспериментов с подобными математическими моделями полезно предварительно описать качественное поведение ансамблей траекторий соответствующих динамических систем, в частности оценить области максимального правдоподобия начальных данных, исследовать обратные задачи идентификации параметров, особые точки этих систем, локализовать в фазовых портретах положение циклов, в том числе предельных, стратифицировать фазовые портреты на подобласти с качественно различным поведением траекторий и т.п. Такой априорный геометрический анализ рассматриваемых моделей генных сетей полностью аналогичен хрестоматийному разделу начальных курсов математики «Исследование функций и построение графиков», в котором описываются методы наглядного представления поведения кривых, определяемых уравнениями. В настоящей статье в фазовых портретах динамических систем, моделирующих функционирование кольцевых генных сетей, конструируются двумерные поверхности, инвариантные относительно сдвигов вдоль траекторий, – ансамбли траекторий. Просматривается естественная аналогия с классической конструкцией аналитической механики – с поверхностями уровня интегралов движения (энергия, импульс и др.). Такие поверхности образуют слоения в фазовых портретах динамических систем гамильтоновой механики. В отличие от задач механики, для рассматриваемых нами моделей генных сетей слоения, образуемые инвариантными поверхностями, имеют особенности, все их слои содержат на своих границах предельные циклы. Описание фазовых портретов динамических систем в терминах их стратификаций и ансамблей их траекторий позволит строить более реалистичные модели генных сетей с использованием аппарата статистической физики и теории стохастических дифференциальных уравнений.

Ключевые слова: осцилляции; положительные и отрицательные связи; модели генных сетей; фазовые портреты; инвариантные области и поверхности; инвариантные слоения; отображение Пуанкаре; теорема Гробмана–Хартмана; теорема Фробениуса–Перрона.

Для цитирования: Голубятников В.П., Акиншин А.А., Аюпова Н.Б., Минушкина Л.С. Стратификации и слоения в фазовых портретах моделей генных сетей. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2022;26(8):758-764. DOI 10.18699/VJGB-22-91

Stratifications and foliations in phase portraits of gene network models

V.P. Golubyatnikov^{1, 3} , A.A. Akinshin², N.B. Ayupova^{1, 3}, L.S. Minushkina³

¹ Sobolev Institute of Mathematics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

² Huawei Russian Research Institute, St. Petersburg, Russia

³ Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

 golubyatn@yandex.ru

Abstract. Periodic processes of gene network functioning are described with good precision by periodic trajectories (limit cycles) of multidimensional systems of kinetic-type differential equations. In the literature, such systems are often called dynamical, they are composed according to schemes of positive and negative feedback between components of these networks. The variables in these equations describe concentrations of these components as functions of time. In the preparation of numerical experiments with such mathematical models, it is useful to start with studies of qualitative behavior of ensembles of trajectories of the corresponding dynamical systems, in particular, to estimate the highest likelihood domain of the initial data, to solve inverse problems of parameter identification, to list the equilibrium points and their characteristics, to localize cycles in the phase portraits, to construct stratification of the phase portraits to subdomains with different qualities of trajectory behavior, etc. Such an *à priori* geometric analysis of the dynamical systems is quite analogous to the basic section “Investigation of functions and plot of their graphs” of Calculus, where the methods of qualitative studies of

shapes of curves determined by equations are exposed. In the present paper, we construct ensembles of trajectories in phase portraits of some dynamical systems. These ensembles are 2-dimensional surfaces invariant with respect to shifts along the trajectories. This is analogous to classical construction in analytic mechanics, i.e. the level surfaces of motion integrals (energy, kinetic moment, etc.). Such surfaces compose foliations in phase portraits of dynamical systems of Hamiltonian mechanics. In contrast with this classical mechanical case, the foliations considered in this paper have singularities: all their leaves have a non-empty intersection, they contain limit cycles on their boundaries. Description of the phase portraits of these systems at the level of their stratifications, and that of ensembles of trajectories allows one to construct more realistic gene network models on the basis of methods of statistical physics and the theory of stochastic differential equations.

Key words: oscillations; positive and negative feedbacks; gene network models; phase portraits; invariant domains and surfaces; invariant foliations; Poincaré map; Grobman–Hartman theorem; Frobenius–Peron theorem.

For citation: Golubyatnikov V.P., Akinshin A.A., Ayupova N.B., Minushkina L.S. Stratifications and foliations in phase portraits of gene network models. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2022;26(8):758-764. DOI 10.18699/VJGB-22-91

Введение

Исследования вопросов существования периодических траекторий (циклов) в фазовых портретах систем нелинейных дифференциальных уравнений, моделирующих динамику разнообразных природных процессов, в настоящее время проводятся во многих областях прикладной математики. Выявление таких циклов, локализация их в фазовых портретах и описание характеристик, таких как устойчивость, (не)единственность и т. п., имеют давнюю историю (Poincaré, 1892). Такие задачи породили целый ряд направлений в чистой математике: качественную теорию дифференциальных уравнений, теорию динамических систем и др., оказавших, в свою очередь, заметное влияние на смежные с этими направлениями прикладные дисциплины. На их стыке возникли известные 16-я проблема Гильберта и проблема «центр-фокус», относящиеся к, казалось бы, совсем наглядному случаю двух уравнений с двумя неизвестными функциями одной переменной (времени).

В настоящей работе мы изучаем системы кинетических уравнений больших размерностей, моделирующие функционирование кольцевых генных сетей

$$\frac{dx_j}{dt} = f_j(x_{j-1}) - k_j x_j. \quad (1)$$

Здесь и ниже предполагается, что $j = 1, 2, \dots, n; n \geq 3$ и что $j-1 = n$, если $j = 1$. Неотрицательные функции $x_j(t)$ в этих уравнениях обозначают концентрации веществ, принадлежащих моделируемой генной сети, положительные коэффициенты k_j характеризуют скорости их деградации (Likhoshvai et al., 2020).

Если записать систему уравнений (1) в векторной форме: $\frac{dX}{dt} = F(X)$, где вектор-функция $X(t)$ определяется своими координатными функциями $x_j(t)$, то дивергенция векторного поля $F(X)$ оказывается постоянной и отрицательной:

$$\operatorname{div} F(X) \equiv -k_1 - k_2 - \dots - k_n < 0.$$

Хорошо известно (Арнольд, 2003), что в этом случае n -мерный объем любой конечной области фазового портрета уменьшается экспоненциально с ростом t при сдвигах точек этой области вдоль траекторий системы (1). Это вовсе не означает, что каждая такая конечная область сжимается в точку. Для рассматриваемых в настоящей работе динамических систем такими предельными множествами

оказываются двумерные инвариантные поверхности в их n -мерных фазовых портретах.

Будем называть динамическую систему (1) блочно-линейной, если для всех j каждая функция f_j , описывающая скорость синтеза j -й компоненты генной сети, является ступенчатой (пороговой)

$$f_j(y) \equiv L_j(y) = k_j a_j, \text{ если } 0 \leq y \leq 1; L_j(y) \equiv 0, \text{ если } y > 1; \\ \text{либо } f_j(y) \equiv \Gamma_j(y) = 0, \text{ если } 0 \leq y \leq 1; \Gamma_j(y) \equiv k_j a_j, \text{ если } y > 1.$$

Здесь a_j – некоторые положительные постоянные. Убывающие функции L_j описывают отрицательные связи в генной сети, а возрастающие функции Γ_j соответствуют положительным связям.

Для частного случая $k_j = 1$ при всех j исследование циклов подобных систем проводилось в работах (Glass, Pasternack, 1978; Акиншин и др., 2013; Аюпова, Голубятников, 2014; Голубятников, Градов, 2020). При этом же ограничении вопросы существования циклов изучались для ряда гладких аналогов таких динамических систем в (Elowitz, Leibler, 2000; Глызин и др., 2016; Колесов и др., 2016) в случаях, когда эти системы симметричны относительно циклических перестановок пар переменных x_j .

В недавних публикациях (Голубятников, Иванов, 2018; Голубятников, Минушкина, 2019; Golubyatnikov, Minushkina, 2020; Likhoshvai et al., 2020; Иванов, 2022) существование, единственность и устойчивость циклов у блочно-линейных динамических систем различных размерностей изучались при произвольных положительных коэффициентах k_j с помощью стратификации фазовых портретов на подобласти в зависимости от поведения траекторий. Показано, что у таких систем циклы существуют в том и только в том случае, когда $a_j > 1$ при всех j , и что параллелепипед $Q^n = [0, a_1] \times [0, a_2] \times \dots \times [0, a_n]$, лежащий в положительном октанте пространства \mathbf{R}^n , является положительно инвариантной областью динамической системы (1). Это значит, что траектории всех точек области Q^n из нее не выходят и что все циклы системы (1) лежат во внутренности Q^n . В дальнейшем мы будем рассматривать только динамические системы вида (1), у которых $a_j > 1$ при всех j . Физическая интерпретация этого условия состоит в том, что для каждой компоненты моделируемой генной сети максимальная скорость ее синтеза больше показателя скорости ее деградации.

Область Q^n разбивается плоскостями $x_j = 1$ на 2^n более мелких параллелепипедов, которые мы будем называть блоками и нумеровать бинарными мультииндексами: $\{\varepsilon_1 \varepsilon_2 \dots \varepsilon_n\} = I_1(\varepsilon_1) \times I_2(\varepsilon_2) \times \dots \times I_n(\varepsilon_n)$. Здесь каждый индекс ε_j принимает значение 0 или 1, и $I_j(0) = [0, 1]$, $I_j(1) = (1, a_j]$. Обозначим общую точку всех этих блоков через E (все ее координаты равны единице). В каждом из таких блоков уравнения системы (1) принимают простейший линейный вид

$$\frac{dx_j}{dt} = k_j(x_j - a_j(1 - \varepsilon_{j-1})),$$

и решение задачи Коши для этой системы имеет несложное представление

$$x_j(t) = a_j(1 - \varepsilon_{j-1}) + (x_j(0) - a_j(1 - \varepsilon_{j-1})) \exp(-k_j t). \quad (2)$$

В этой работе для блочно-линейных динамических систем малых размерностей, моделирующих функционирование генных сетей, мы изучаем поведение ансамблей их траекторий и устанавливаем существование семейств двумерных поверхностей, инвариантных относительно сдвигов вдоль траекторий данных систем и содержащих их предельные циклы. Это позволяет значительно упрощать качественный анализ поведения траекторий этих систем и интерпретацию вычислительных экспериментов с такими моделями генных сетей.

Трехмерная динамическая система

В работах (Голубятников и др., 2018; Голубятников, Иванов, 2018) рассматривалась блочно-линейная динамическая система размерности 3

$$\frac{dx_1}{dt} = L_1(x_3) - k_1 x_1; \quad \frac{dx_2}{dt} = L_2(x_1) - k_2 x_2; \quad \frac{dx_3}{dt} = L_3(x_2) - k_3 x_3. \quad (3)$$

Траектории всех точек блока $\{001\}$ проходят через шесть блоков разбиения области Q^3 из блока в блок только в соответствии со стрелками диаграммы

$$\dots \rightarrow \{001\} \rightarrow \{011\} \rightarrow \{010\} \rightarrow \{110\} \rightarrow \{100\} \rightarrow \{101\} \rightarrow \{001\} \dots \quad (4)$$

Обозначим через W_1^3 объединение перечисленных в диаграмме блоков – это тоже положительно инвариантная область системы (3), ее внутренность гомеоморфна тору. Отметим, что траектории точек двух блоков, $\{000\}$ и $\{111\}$, со временем выходят из них в инвариантную область W_1^3 и далее остаются в ней. Поэтому циклы системы (3) по этим двум блокам не проходят (Голубятников и др., 2018). Стратификация фазового портрета системы (3) состоит из двух частей – области W_1^3 и объединения блоков $\{000\}$ и $\{111\}$.

Рассмотрим двумерную грань $F_0 = \{001\} \cap \{011\}$, разделяющую блоки $\{001\}$ и $\{011\}$, и остальные грани F_m , разделяющие соседние блоки диаграммы (4):

$$F_1 = \{011\} \cap \{010\}, F_2 = \{010\} \cap \{110\}, \\ F_3 = \{110\} \cap \{100\}, \dots, F_5 = \{101\} \cap \{001\}.$$

После прохода по всем шести стрелкам этой диаграммы траектории точек грани F_0 возвращаются в нее, каждая траектория за свое время. Композиция $\Psi: F_0 \rightarrow F_0$ всех шести переходов с граней F_m на грани F_{m+1} , $m = 0, 1, 2, 3, 4$, и $F_5 \rightarrow F_0$ называется отображением Пуанкаре.

Введем на грани F_0 систему координат $(w_1; w_2)$ с началом в точке $E_3 = (1; 1; 1)$, такую, что у всех точек этой грани

координаты w_1, w_2 неотрицательны: $w_1 = 1 - x_2; w_2 = x_3 - 1$. Пусть отображение Пуанкаре представлено в этих координатах уравнением $\Psi(w_1; w_2) = (\psi_1(w_1; w_2); \psi_2(w_1; w_2))$. Основным техническим результатом работ (Голубятников и др., 2018; Голубятников, Иванов, 2018) была

Лемма 1: а) отображение Пуанкаре монотонно, если для точек $A(v_1; v_2)$ и $B(w_1; w_2)$ выполнены соотношения $v_1 < w_1$ и $v_2 < w_2$, то $\psi_1(v_1; v_2) < \psi_1(w_1; w_2)$ и $\psi_2(v_1; v_2) < \psi_2(w_1; w_2)$. Для такого отношения частичного порядка будем использовать обозначения: $A < B, \Psi(A) < \Psi(B)$; б) если w_1 и w_2 достаточно малы, то $w_1 < \psi_1(w_1; w_2)$ и $w_2 < \psi_2(w_1; w_2)$, т. е. $B < \Psi(B)$; в) во всех точках грани F_0 первые производные координатных функций ψ_1 и ψ_2 строго положительны, а все вторые производные этих функций строго отрицательны.

Это позволило установить, что отображение Пуанкаре $\Psi: F_0 \rightarrow F_0$ имеет в точности две неподвижные точки; одна из них – точка E_3 , лежащая на границе F_0 , а другая, обозначим ее через P_* , лежит во внутренности грани F_0 (Голубятников, Иванов, 2018). Траектория точки P_* после прохождения по блокам диаграммы (4) возвращается в эту точку и, таким образом, является циклом. Поскольку отображение Ψ имеет всего одну нетривиальную неподвижную точку, P_* , других циклов у системы (3) нет.

В той же работе для неподвижных точек отображения Пуанкаре, E_3 и P_* , были вычислены матрицы Якоби $J_2(E_3)$, $J_2(P_*)$ и показано, что у матрицы $J_2(P_*)$ собственные числа $\lambda_1(P_*), \lambda_2(P_*)$ различны, положительны и не превосходят единицу, что означает экспоненциальную устойчивость цикла системы (3). Будем обозначать этот цикл, обнаруженный в работе (Голубятников и др., 2018), через C_3 . Из леммы 1 также следует, что обе эти матрицы Якоби положительны и к ним можно применять теорему Фробениуса–Перрона (Гантмахер, 1967).

Отметим, что у матрицы Якоби $J_2(E_3)$ определитель равен единице, для ее собственных чисел $\lambda_1(E_3), \lambda_2(E_3)$ выполнены соотношения $\lambda_1(E_3) > 1 > \lambda_2(E_3) > 0$, и поэтому для отображения Ψ выполняются условия теоремы Гробмана–Хартмана (Хартман, 1970), из которой следует, что в достаточно малой окрестности $U(E_3) \subset F_0$ точки E_3 отображение Пуанкаре линеаризуется с помощью некоторой непрерывной (вообще говоря, негладкой) замены переменных $(w_1; w_2) \Rightarrow (u_1; u_2)$. В такой системе координат оно имеет вид $\Psi(u_1; u_2) = (\lambda_1(E_3) \cdot u_1; \lambda_2(E_3) \cdot u_2)$.

Для достаточно малого $\varepsilon > 0$ обозначим через T_ε^2 содержащийся в $U(E_3)$ треугольник $0 \leq u_1 + u_2 < \varepsilon$ с вершиной в точке E_3 и через \hat{F}_0 – усеченную грань $F_0 \cap T_\varepsilon^2$.

Выберем в этой окрестности на оси $E_3 u_1$ отрезки $[0, \alpha_1]$ и $[0, \alpha_0] \subset [0, \alpha_1]$, где $\alpha_1 = \lambda_1(E_3) \cdot \alpha_0$. Пусть N_1 и N_0 соответственно – правые концы этих отрезков, тогда $\Psi([0, \alpha_0]) = [0, \alpha_1]$ и $\Psi(N_0) = N_1$; в исходной системе координат $(w_1; w_2)$ отрезки $[0, \alpha_0]$ и $[0, \alpha_1]$ представлены дугами $D_0 \subset D_1$ с общим концом в точке E_3 . Рассмотрим действие итераций отображения Пуанкаре на эти дуги:

$$\Psi(D_0) = D_1 \subset D_2 = \Psi(D_1) \subset D_3 = \Psi(D_2) \subset D_4 \dots$$

Объединение D_* бесконечной последовательности вложенных друг в друга дуг D_k является непрерывной

монотонной дугой, соединяющей точки E_3 и P_* , траектории точек дуги D_* после прохода по диаграмме (4) возвращаются на эту дугу: полуинтервал $D_1 \setminus D_0$ переходит в полуинтервал $D_2 \setminus D_1$, который в свою очередь переходит в $D_3 \setminus D_2$ и т. д. Таким образом, траектории точек дуги D_* образуют в инвариантной области $W_1^3 \subset Q^3$ инвариантную (негладкую) поверхность Σ^2 , краем которой является цикл C_3 . По построению эта поверхность проходит через точку E_3 .

Начиная такие построения малых отрезков $[N_0, N_1]$ в окрестности $U(E_3)$ с точек N_0 , не лежащих на оси $E_3 u_1$, и рассматривая образы таких отрезков при итерациях отображения Пуанкаре Ψ , мы получаем семейство непрерывных монотонных дуг, выходящих из окрестности $U(E_3)$, и не содержащих точку E_3 . Для каждой пары точек $N_0, N_1 \subset U(E_3) \setminus E_3 u_1$ таких, что $\Psi(N_0) = N_1$, последовательность $N_k = \Psi(N_{k-1})$ монотонно стремится к неподвижной точке P_* отображения Пуанкаре Ψ (Голубятников и др., 2018). При этом каждый отрезок $[N_0, N_1]$ порождает, как и выше, монотонную дугу $D_*(N_0)$, инвариантную относительно отображения Пуанкаре; траектории точек такой дуги в свою очередь образуют инвариантную двумерную поверхность $\Sigma^2(N_0)$, пересекающуюся с поверхностью Σ^2 в точности по циклу C_3 .

Подобным же образом в области W_1^3 строятся и инвариантные поверхности, не проходящие через окрестность $U(E_3)$. Пусть $U(P_*) \subset \widehat{F}_0$ – окрестность нетривиальной неподвижной точки P_* , в которой отображение Ψ линеаризуется. Сохраним для таких линеаризующих координат обозначения $(u_1; u_2)$. Для достаточно малого $\varepsilon > 0$ отображение Пуанкаре переводит эллипс $S_1^1 \subset U(P_*)$ с уравнением $\lambda_1(P_*)u_1^2 + \lambda_2(P_*)u_2^2 = \varepsilon^2$ в окружность S_0^1 с уравнением $u_1^2 + u_2^2 = \varepsilon^2$. Соединим каждую точку $M_0 \in S_0^1$ с точкой $M_1 \in S_1^1$, такой, что $M_0 = \Psi(M_1)$, отрезком $I_1(M_0)$. Все такие отрезки лежат в $U(P_*)$ в кольце между S_0^1 и S_1^1 , и для каждого из этих отрезков можно построить последовательность инвариантных относительно отображения Пуанкаре непрерывных дуг $D_k(M_0)$, таких, что $\Psi(D_k(M_0)) = D_{k-1}(M_0)$. Для каждой такой дуги траектории ее точек образуют в W_1^3 инвариантную поверхность, содержащую на своей границе цикл C_3 .

Теорема 1. *В инвариантной области W_1^3 динамической системы (3) существует двумерное инвариантное слоение, слои которого заполняют W_1^3 и содержат на своих границах цикл C_3 . Один из этих слоев проходит через точку E_3 .*

Четырехмерная динамическая система

В работах (Аюпова, Голубятников 2019; Golubyatnikov, Minushkina, 2021) рассматривалась блочно-линейная динамическая система размерности 4

$$\frac{dx_1}{dt} = L_1(x_4) - k_1 x_1; \quad \frac{dx_r}{dt} = \Gamma_r(x_{r-1}) - k_r x_r; \quad r = 2, 3, 4. \quad (5)$$

В частном случае $k_j = 1$ при всех j вопросы существования, единственности и устойчивости циклов у таких систем исследованы в работе (Glass, Pasternack, 1978). Гладкие аналоги подобных систем изучены в (Hastings et al., 1977; Mallet-Paret, Smith, 1990).

Инвариантная область Q^4 системы (5) разбивается плоскостями $x_j = 1$ на 16 блоков $\{\varepsilon_1 \varepsilon_2 \varepsilon_3 \varepsilon_4\}$. Перечисленные в следующей кольцевой диаграмме блоки этого разбиения образуют инвариантную область W_1^4 в фазовом портрете системы (5)

$$\dots \rightarrow \{1111\} \rightarrow \{0111\} \rightarrow \{0011\} \rightarrow \{0001\} \rightarrow \{0000\} \rightarrow \{1000\} \rightarrow \{1100\} \rightarrow \{1110\} \rightarrow \{1111\} \rightarrow \dots \quad (6)$$

Стрелки этой диаграммы показывают единственные возможные направления переходов траекторий этой динамической системы из блока в блок. Область W_1^4 – одна из двух частей стратификации фазового портрета системы (5). Для каждого из не перечисленных здесь блоков траектории его точек могут переходить в три соседних с ним блока, два из которых лежат в W_1^4 , а один – в $Q^4 \setminus W_1^4$ (это вторая часть указанной стратификации). Алгоритмы построения таких диаграмм для систем произвольных размерностей, гладких и блочно-линейных, описаны в работах (Казанцев, 2015; Кириллова, Минушкина, 2019).

Так же, как и выше, обозначим через F_0 пересечение двух соседних блоков $\{1111\} \cap \{0111\}$ в предыдущей диаграмме. Точки этой трехмерной грани после восьми шагов по стрелкам диаграммы (6) при сдвигах вдоль своих траекторий попадают на эту же грань F_0 . Пусть $\Psi_4: F_0 \rightarrow F_0$ – соответствующее отображение Пуанкаре, $T_\varepsilon^3 \subset U(E_4)$ пирамида $0 \leq u_1 + u_2 + u_3 < \varepsilon$ с вершиной в точке E и \widehat{F}_0 – усеченная грань $F_0 \setminus T_\varepsilon^3$.

В работе (Golubyatnikov, Minushkina, 2021) показано, что для отображения Ψ_4 справедливы все утверждения леммы 1. Откуда следует, что это отображение имеет в точности две неподвижные точки, $E_4 = (1; 1; 1; 1)$ и P_* , лежащую во внутренности грани F_0 . Это значит, что инвариантная область W_1^4 системы (5) содержит в точности один цикл. Обозначим его через C_4 . Там же были установлены следующие результаты:

- Лемма 2:** а) матрицы Якоби $J_3(E_4)$, $J_3(P_*)$ и их определители положительны;
- б) $\det J_3(E_4) = \lambda_1(E_4) \cdot \lambda_2(E_4) \cdot \lambda_3(E_4) = 1$;
- в) модули собственных чисел матрицы $J_3(P_*)$ меньше единицы.

Отсюда вытекает экспоненциальная устойчивость цикла C_4 и возможность линеаризовать отображение Пуанкаре Ψ_4 в малой окрестности $U(P_*)$ его неподвижной точки P_* . Согласно теореме Фробениуса–Перрона, одно из собственных чисел матрицы $J_3(P_*)$ положительно и превосходит модули остальных ее собственных чисел. То же относится и к собственным числам матрицы $J_3(E_4)$. Упорядочим собственные числа матриц Якоби в порядке убывания их модулей: $\lambda_1 > |\lambda_2| \geq |\lambda_3|$. Пусть $(u_1; u_2; u_3)$ – координаты, в которых Ψ_4 линейно

$$\Phi(u_1; u_2; u_3) = (\lambda_1(P_*) \cdot u_1; \lambda_2(P_*) \cdot u_2; \lambda_3(P_*) \cdot u_3).$$

Как и в случае системы (3), при достаточно малом $\varepsilon > 0$ отображение Пуанкаре переводит эллипсоид S_1^2 с уравнением $\lambda_1(P_*)u_1^2 + |\lambda_2(P_*)|u_2^2 + |\lambda_3(P_*)|u_3^2 = \varepsilon^2$ в сферу S_0^2 с уравнением $u_1^2 + u_2^2 + u_3^2 = \varepsilon^2$.

Теорема 2. *Если $a_j > 1$ для всех $j = 1, 2, 3, 4$, и матрица Якоби $J_3(E_4)$ отображения Пуанкаре не имеют собственных чисел, модуль которых равен единице, то*

в области W_1^4 существует двумерное инвариантное слоение, слои которого заполняют всю эту область и содержат на своих границах цикл C_4 . Один из этих слоев проходит через точку E_4 .

Динамические системы старших размерностей

В работах (Gaidov, Golubyatnikov, 2014; Аюпова, Голубятников, 2021) рассматривалась блочно-линейная динамическая система размерности 5

$$\dot{x}_1 = L_1(x_5) - k_1 x_1; \dot{x}_2 = L_2(x_1) - k_2 x_2; \dots \dot{x}_5 = L_5(x_4) - k_5 x_5, \quad (7)$$

для которой, как и выше, были построены инвариантная область $Q^5 = [0, a_1] \times [0, a_2] \times \dots \times [0, a_5]$ и ее разбиение на блоки плоскостями $x_j = 1$. Десять блоков этого разбиения образуют страт $W_1^5 \subset Q^5$, инвариантный относительно сдвигов вдоль траекторий системы (7), которые переходят из блока в блок в соответствии со стрелками кольцевой диаграммы, аналогичной (4) и (6),

$$\begin{aligned} \dots \rightarrow \{10101\} \rightarrow \{00101\} \rightarrow \{01101\} \rightarrow \{01001\} \rightarrow \\ \{01011\} \rightarrow \{01010\} \rightarrow \{11010\} \rightarrow \{10010\} \rightarrow \\ \{10110\} \rightarrow \{10100\} \rightarrow \{10101\} \rightarrow \dots \end{aligned}$$

Точки четырехмерной грани $F_0^4 = \{10101\} \cap \{00101\}$ при сдвигах вдоль своих траекторий после десяти шагов по этой диаграмме возвращаются на эту грань F_0^4 .

Для такого отображения Пуанкаре $\Psi_5: F_0^4 \rightarrow F_0^4$ справедлив аналог леммы 1, из которого следует, что грань F_0^4 содержит в точности две неподвижные точки этого отображения, точку $E_5 = (1; 1; 1; 1; 1)$ и точку Π_*^5 , лежащую во внутренности этой грани. Область W_1^5 содержит в точности один цикл. Обозначим его через C_5 . Этот цикл устойчив и проходит через точку Π_*^5 (Аюпова, Голубятников, 2021).

Так же, как и выше, устанавливается аналог леммы 2: матрицы Якоби $J_4(E_5)$, $J_4(\Pi_*^5)$ и их определители положительны, $\det J_4(E_5) = 1$.

Модули собственных чисел матрицы $J_4(\Pi_*^5)$ не превосходят единицы. В случае, когда эти матрицы Якоби не имеют собственных чисел, по модулю равных единице, построение инвариантной поверхности $\Sigma^2 \subset W_1^5$ с краем C_5 и инвариантного слоения в области W_1^5 проводится точно так же, как и выше.

В работе (Голубятников, Градов, 2020) установлены условия, при которых неинвариантный страт $Q^5 \setminus (W_1^5 \cup \{00000\} \cup \{11111\})$ фазового портрета пятимерной системы (7) содержит еще один ее цикл.

Аналогичные построения можно провести и для изучавшегося в работах (Минушкина, 2021; Голубятников, Минушкина, 2022) блочно-линейного аналога шестимерной динамической системы Еловица–Лейблера (Elowitz, Leibler, 2000)

$$\begin{aligned} \dot{m}_1 = L_1(p_3) - k_1 m_1; \dot{p}_1 = \Gamma_1(m_1) - l_1 p_1; \dot{m}_2 = L_2(p_1) - k_2 m_2; \\ \dot{p}_2 = \Gamma_2(m_2) - l_2 p_2; \dot{m}_3 = L_3(p_2) - k_3 m_3; \dot{p}_3 = \Gamma_3(m_3) - l_3 p_3. \quad (8) \end{aligned}$$

Здесь переменные m_j и p_j обозначают концентрации трех мРНК и соответствующих им белков TetR, LacI и λ cl (Elowitz, Leibler, 2000; Колесов и др., 2016).

Инвариантная область $Q^6 = \prod_{j=1}^3 [0, a_j] \times [0, b_j]$, где b_j – максимальные высоты ступенчатых функций Γ_j , по-

деленные на коэффициенты l_j , $j = 1, 2, 3$, разбивается шестью плоскостями $m_j = 1$, $p_j = 1$, $j = 1, 2, 3$ на 64 блока, из которых конструируется стратификация Q^6 на три подобласти, W_1^6 , W_3^6 , W_5^6 с различным качественным поведением траекторий.

Область W_5^6 состоит из 12 блоков, из которых траектории могут перейти в 5 соседних блоков. В симметричном случае, когда $k_j = l_j = 1$, в данной подобласти циклов не существует. Однако в W_5^6 содержится двумерная инвариантная поверхность, содержащая кусочно-линейные траектории, которые притягиваются по спирали к точке $E_6 = (1; 1; 1; 1; 1)$.

В области W_1^6 , образованной 12 блоками, из которых траектории могут выходить только в один соседний блок, отображение Пуанкаре содержит единственную нетривиальную неподвижную точку Π_*^6 , траектория которой является устойчивым предельным циклом для всех траекторий в этой области (Голубятников, Минушкина, 2022).

В области W_3^6 , состоящей из 40 блоков, граф переходов траекторий из блока в блок имеет более сложную комбинаторную структуру. На сегодняшний день переходы траекторий из блока в блок по этой подобласти еще не изучены полностью.

Для гладких аналогов динамической системы (8) установлена единственность стационарной точки (Аюпова и др., 2017). Так же, как и в случае блочно-линейных систем, плоскости, проходящие через стационарную точку и параллельные координатным, разбивают инвариантную область Q^6 на 64 блока. Если матрица линеаризации такой гладкой системы в ее стационарной точке имеет вещественными частями и не имеет мнимых собственных чисел, то в инвариантной области W_1^6 содержится цикл C_6 этой системы (Аюпова и др., 2017). В работе (Кириллова, 2020) получены условия существования в области W_1^6 инвариантной поверхности, ограниченной циклом C_6 .

Результаты вычислительных экспериментов

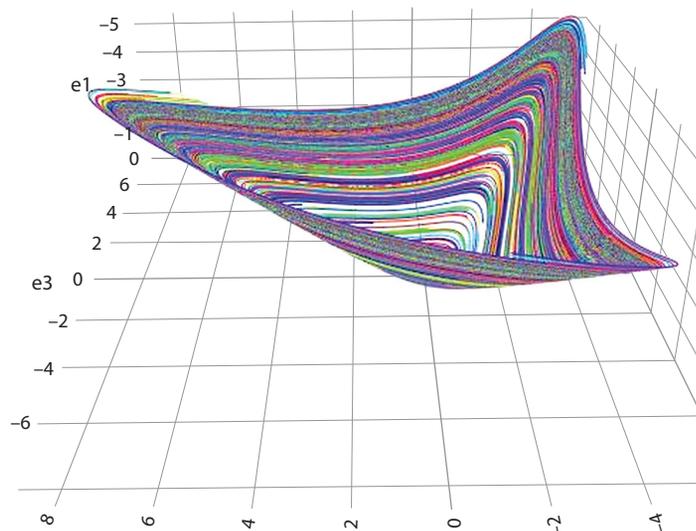
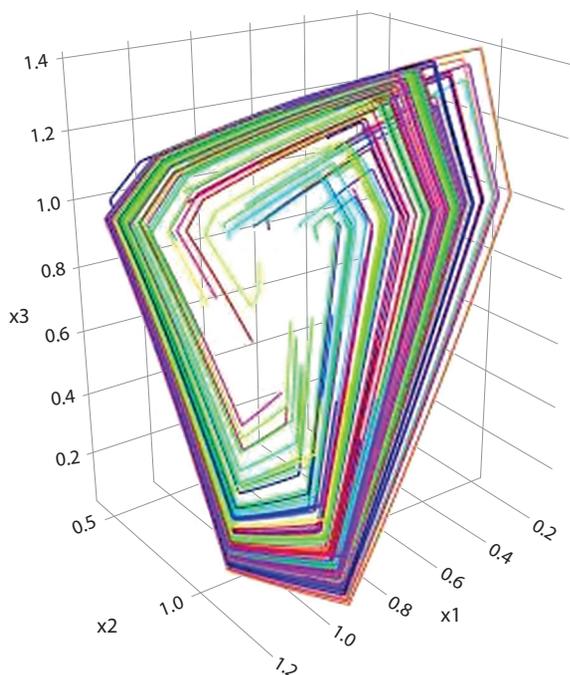
На рисунке слева представлены 100 траекторий динамической системы (3); каждая из них лежит на соответствующем слое слоения в W_1^3 , в окрестности инвариантной поверхности Σ^2 . Параметры этой системы имеют значения: $k_1 = 0.4$; $k_2 = 0.3$; $k_3 = 0.6$; $a_1 = 1.3$; $a_2 = 1.4$; $a_3 = 1.7$. Начальные данные выбираются случайным образом в прямоугольной окрестности точки E_3 . Справа показаны результаты подобных экспериментов с гладким аналогом системы (3):

$$\frac{dx}{dt} = \frac{10}{1+z^3} - x; \frac{dy}{dt} = \frac{10}{1+x^3} - y; \frac{dz}{dt} = \frac{10}{1+y^3} - z.$$

Здесь хорошо видна ее инвариантная поверхность.

Как показано в статьях (Голубятников и др., 2018; Аюпова, Голубятников, 2021; Golubyatnikov, Minushkina, 2021; Минушкина, 2021), траектории блочно-линейных динамических систем (3), (5), (7), (8) являются кусочно-гладкими, разрывы происходят на плоскостях $x_j = 1$, что хорошо видно на рисунке слева.

Для численных экспериментов с траекториями системы (3) разработан программный комплекс на основе язы-



Результаты численных экспериментов с траекториями 3D систем.

ка программирования R (<https://www.r-project.org/>) и пакета Shiny (<https://shiny.rstudio.com/>). Его исходный код доступен на веб-сервисе для хостинга кода GitHub: <https://github.com/AndreyAkinshin/pwLLL>.

Все вычисления выполняются на облачном сервисе. Презентация результатов доступна в веб-браузере по адресу: <https://aakinshin.net/posts/dscs2/>. Используются библиотека ggplot (<https://ggplot2.tidyverse.org/>) и пакет deSolve (<http://desolve.r-forge.r-project.org/>), который содержит методы интегрирования, ранее применяемые нами при численном моделировании других генных сетей. Разработанный интерфейс позволяет задавать все параметры системы (3).

Заключение

Описано построение семейств инвариантных двумерных поверхностей (слоений) в фазовых портретах блочно-линейных моделей кольцевых генных сетей малых размерностей. Показано, что на каждом слое таких слоений траектории всех точек отталкиваются от границы центральной части фазового портрета и притягиваются к предельному циклу, описывающему осциллирующий режим функционирования соответствующей генной сети. Проведены численные эксперименты, иллюстрирующие доказанную теорему 1.

Для рассматриваемых динамических систем кинетического типа слои инвариантных слоений в фазовых портретах играют роль поверхностей уровней наборов интегралов движения, изучаемых в классической механике (Poincaré, 1892; Арнольд, 2003). Понижение размерностей инвариантных подмножеств фазовых портретов позволяет более наглядно описывать поведение траекторий, в частности значительно упрощает вычислительные эксперименты с такими моделями генных сетей (Likhoshvai et al., 2020). Построение указанных слоений и исследование их

геометрических свойств могут оказаться полезными при изучении динамических характеристик более сложных моделей генных сетей, когда описание свойств большой системы проводится на основе известных результатов о ее подсистемах, имеющих более простое строение.

Список литературы / References

- Акиншин А.А., Голубятников В.П., Голубятников И.В. О некоторых многомерных моделях функционирования генных сетей. *Сиб. журн. индустр. математики*. 2013;16(1):3-9.
- [Akinshin A.A., Golubyatnikov V.P., Golubyatnikov I.V. On some multidimensional models of gene network functioning. *J. Appl. Ind. Math.* 2013;7(3):296-301. DOI 10.1134/S1990478913030022.]
- Арнольд В.И. Математические методы классической механики. 5-е изд. М., 2003.
- [Arnold V.I. *Mathematical Methods of Classical Mechanics*. 2-d ed. Springer, 1989.]
- Аюпова Н.Б., Голубятников В.П. О единственности цикла в несимметричной трехмерной модели молекулярного репрессилатора. *Сиб. журн. индустр. математики*. 2014;17(1):3-7.
- [Ayupova N.B., Golubyatnikov V.P. On the uniqueness of a cycle in an asymmetric three-dimensional model of a molecular repressor. *J. Appl. Ind. Math.* 2014;8(2):153-157. DOI 10.1134/S199047891402001X.]
- Аюпова Н.Б., Голубятников В.П. Структура фазового портрета одной кусочно-линейной динамической системы. *Сиб. журн. индустр. математики*. 2019;22(4):19-25. DOI 10.33048/sibjim.2019.22.402.
- [Ayupova N.B., Golubyatnikov V.P. Structure of phase portrait of a piecewise-linear dynamical system. *J. Appl. Ind. Math.* 2019;13(4):606-611. DOI 10.1134/S1990478919040033.]
- Аюпова Н.Б., Голубятников В.П. Об одном цикле в пятимерной модели кольцевой генной сети. *Сиб. журн. индустр. математики*. 2021;24(3):19-29. DOI 10.33048/SIBJIM.2021.24.302.
- [Ayupova N.B., Golubyatnikov V.P. On a cycle in a 5-dimensional circular gene network model. *J. Appl. Ind. Math.* 2021;15(3):376-383. DOI 10.1134/S1990478921030029.]
- Аюпова Н.Б., Голубятников В.П., Казанцев М.В. О существовании цикла в одной несимметричной модели молекулярного репрессилатора. *Сиб. журн. вычисл. математики*. 2017; 20(2):121-129. DOI 10.15372/SJNM20170201.

- [Ayupova N.B., Golubyatnikov V.P., Kazantsev M.V. On the existence of a cycle in an asymmetric model of a molecular repressor. *Num. Anal. Appl.* 2017;10(2):101-107. DOI 10.1134/S199542391702001X.]
- Гантмахер Ф.Р. Теория матриц. 3-е изд. М., 1967.
[Gantmacher F.R. Applications of the Theory of Matrices. New York: London: Interscience Publ., 1959.]
- Глызин С.Д., Колесов А.Ю., Розов Н.Х. Явление буферности в кольцевых генных сетях. *Теор. и матем. физика.* 2016;187(3):560-579. DOI 10.4213/tmf9052.
[Glyzin S.D., Kolesov A.Yu., Rozov N.Kh. Buffering in cyclic gene networks. *Theor. Math. Phys.* 2016;187(3):935-951. DOI 10.1134/S0040577916060106.]
- Голубятников В.П., Градов В.С. О неединственности циклов в некоторых кусочно-линейных моделях кольцевых генных сетей. *Матем. труды.* 2020;23(1):107-122. DOI 10.33048/mattrudy.2020.23.104.
[Golubyatnikov V.P., Gradov V.S. Non-uniqueness of cycles in piecewise-linear models of circular gene networks. *Sib. Adv. Math.* 2021;31(1):1-12. DOI 10.3103/S1055134421010016.]
- Голубятников В.П., Иванов В.В. Единственность и устойчивость цикла в трехмерных блочно-линейных моделях кольцевых генных сетей. *Сиб. журн. чист. и прикл. математики.* 2018;18(4):19-28. DOI 10.33048/PAM.2018.18.402.
[Golubyatnikov V.P., Ivanov V.V. Uniqueness and stability of a cycle in three-dimensional block-linear circular gene network models. *Sibirskii Zhurnal Chistoi i Prikladnoi Matematiki = Siberian Journal of Pure and Applied Mathematics.* 2018;18(4):19-28. DOI 10.33048/PAM.2018.18.402. (in Russian)]
- Голубятников В.П., Иванов В.В., Минушкина Л.С. О существовании цикла в одной несимметричной модели кольцевой генной сети. *Сиб. журн. чист. и прикл. математики.* 2018;18(3):27-35. DOI 10.17377/PAM.2018.18.4.
[Golubyatnikov V.P., Ivanov V.V., Minushkina L.S. On existence of a cycle in one asymmetric gene network model. *Sibirskii Zhurnal Chistoi i Prikladnoi Matematiki = Siberian Journal of Pure and Applied Mathematics.* 2018;18(3):27-35. DOI 10.17377/PAM.2018.18.4. (in Russian)]
- Голубятников В.П., Минушкина Л.С. Монотонность отображения Пуанкаре в некоторых моделях кольцевых генных сетей. *Сиб. журн. индустр. математики.* 2019;22(3):39-47. DOI 10.33048/sibjim.2019.22.304.
[Golubyatnikov V.P., Minushkina L.S. Monotonicity of the Poincaré mapping in some models of circular gene networks. *J. Appl. Ind. Math.* 2019;13(3):472-479. DOI 10.1134/S1990478919030086.]
- Голубятников В.П., Минушкина Л.С. О единственности цикла в одной модели кольцевой генной сети. *Сиб. матем. журнал.* 2022;63(1):95-103. DOI 10.33048/smzh.2022.63.106.
[Golubyatnikov V.P., Minushkina L.S. On uniqueness of a cycle in one circular gene network model. *Sib. Math. J.* 2022;63(1):79-86. DOI 10.1134/S0037446622010062.]
- Иванов В.В. Притягивающий предельный цикл нечетномерной кольцевой генной сети. *Сиб. журн. индустр. математики.* 2022;25(3):25-32. DOI 10.33048/SIBJIM.2022.25.303.
[Ivanov V.V. Attracting limit cycle of an odd-dimensional circular gene network model. *J. Appl. Ind. Math.* 2022;16(3):409-415. DOI 10.1134/S199047892203005X.]
- Казанцев М.В. О некоторых свойствах графов доменов динамических систем. *Сиб. журн. индустр. математики.* 2015;18(4):42-48. DOI 10.17377/sibjim.2015.18.405.
[Kazantsev M.V. On some properties of the domain graphs of dynamical systems, *Sibirskii Zhurnal Industrialnoi Matematiki = Siberian Journal of Applied and Industrial Mathematics.* 2015;18(4):42-48. DOI 10.17377/sibjim.2015.18.405. (in Russian)]
- Кириллова Н.Е. Об инвариантных поверхностях в моделях генных сетей. *Сиб. журн. индустр. математики.* 2020;23(4):69-76. DOI 10.33048/SIBJIM.2020.23.405.
[Kirillova N.E. On invariant surfaces in gene network models. *J. Appl. Ind. Math.* 2020;14(4):666-671. DOI 10.1134/S1990478920040055.]
- Кириллова Н.Е., Минушкина Л.С. О дискретизации фазовых портретов динамических систем. *Изв. АлтГУ.* 2019;108(4):82-85. DOI 10.14258/izvasu(2019)4-12.
[Kirillova N.E., Minushkina L.S. On the discretization of phase portraits of dynamical systems. *Izvestiya Altayskogo Gosudarstvennogo Universiteta = Izvestiya of Altai State University.* 2019;108(4):82-85. DOI 10.14258/izvasu(2019)4-12. (in Russian)]
- Колесов А.Ю., Розов Н.Х., Садовничий В.А. Периодические решения типа бегущих волн в кольцевых генных сетях. *Изв. РАН. Сер. математическая.* 2016;80(3):67-94. DOI 10.4213/im8398.
[Kolesov A.Yu., Rozov N.Kh., Sadovnichii V.A. Periodic solutions of travelling-wave type in circular gene networks. *Izvestiya: Mathematics.* 2016;80(3):523-548.]
- Минушкина Л.С. Фазовые портреты блочно-линейной динамической системы в одной модели кольцевой генной сети. *Матем. заметки СВФУ.* 2021;28(2):34-46. DOI 10.25587/SVFU.2021.60.20.003.
[Minushkina L.S. Phase portraits of a block-linear dynamical system in a model for a circular gene network. *Matematicheskiye Zametki SVFU = Mathematical Notes of NEFU.* 2021;28(2):34-46. DOI 10.25587/SVFU.2021.60.20.003. (in Russian)]
- Хартман Ф. Обыкновенные дифференциальные уравнения. М., 1970.
[Hartman Ph. Ordinary Differential Equations. New York: John Wiley, 1964.]
- Elowitz M.B., Leibler S. A synthetic oscillatory network of transcriptional regulators. *Nature.* 2000;403:335-338. DOI 10.1038/35002125.
- Gaidou Yu.A., Golubyatnikov V.P. On cycles and other geometric phenomena in phase portraits of some nonlinear dynamical systems. In: Geometry and Applications. *Springer Proc. Math. Stat.* 2014;72:225-233. DOI 10.1007/978-3-319-04675-4_10.
- Glass L., Pasternack J.S. Stable oscillations in mathematical models of biological control systems. *J. Math. Biol.* 1978;6:207-223.
- Golubyatnikov V.P., Minushkina L.S. Combinatorics and geometry of circular gene networks models. *Pisma v Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Letters to Vavilov Journal of Genetics and Breeding.* 2020;6(4):188-192. DOI 10.18699/Letters2020-6-24.
- Golubyatnikov V.P., Minushkina L.S. On uniqueness and stability of a cycle on one gene network. *Siberian Electronic Mathematical Reports.* 2021;18(1):464-473. DOI 10.33048/semi.2021.18.032.
- Hastings S., Tyson J., Webster D. Existence of periodic solutions for negative feedback cellular control systems. *J. Diff. Eqn.* 1977;25:39-64.
- Likhoshvai V.A., Golubyatnikov V.P., Khlebodarova T.M. Limit cycles in models of circular gene networks regulated by negative feedback loops. *BMC Bioinformatics.* 2020;21(Suppl. 11):255. DOI 10.1186/s12859-020-03598-z.
- Mallet-Paret J., Smith H. The Poincaré–Bendixson theorem for monotone cyclic feedback systems. *J. Dynam. Diff. Eqns.* 1990;2(4):367-421.
- Poincaré H. Les Méthodes Nouvelles de la Mécanique Céleste. T. I. *Solutions Périodiques. Non-existence des Intégrales Uniformes. Solutions Asymptotiques.* Paris: Gauthier-Villars et fils, 1892.

ORCID ID

V.P. Golubyatnikov orcid.org/0000-0002-9758-3833

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ИМ СО РАН, проект № FWNF-2022-0009 «Обратные задачи естествознания и задачи томографии».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 11.08.2022. После доработки 20.09.2022. Принята к публикации 21.09.2022.