Поиск периодических траекторий в математических моделях генных сетей[1]

А.А. Акиньшин
Алтайский государственный технический университет
andrey.akinshin@gmail.com

Рассмотрим математическую модель симметричной циклической генной сети, представляющую собой динамическую систему химической кинетики [1–3]:

$$\begin{cases} \dot{x}_1 = & f(x_n) - \beta x_1, \\ \dot{x}_2 = & f(x_1) - \beta x_2, \\ \quad \dots & \\ \dot{x}_n = & f(x_{n-1}) - \beta x_n, \end{cases} \tag{1}$$

где f — функция Хилла:

$$f(x) = \frac{\alpha}{1 + x^\gamma}.$$

Переменные $\{x_i\}$ соответствуют изменяющимся во времени концентрациям веществ. Цикличность системы определяется тем, что скорость изменения концентрации каждого следующего вещества x_i зависит только от себя и от концентрации предыдущего вещества x_{i-1} (считаем, что $x_{i-1} = x_n$ для $i = 1$).

Одной из наиболее важных задач в исследовании систем подобного рода является задача поиска периодических траекторий, которые соответствуют определенным биоритмам [4, 5].

Для описания алгоритма поиска циклов будем использовать запись системы в общем виде. Пусть $\dot{x}_i$ циклически зависит от всех переменных системы:

$$\begin{cases} \dot{x}_1 = & F(x_1, & x_n, & x_{n-1}, & \dots, & x_2), \\ \dot{x}_2 = & F(x_2, & x_1, & x_n, & \dots, & x_3), \\ \quad \dots & & & & & \\ \dot{x}_n = & F(x_n, & x_{n-1}, & x_{n-2}, & \dots, & x_1). \end{cases} \tag{2}$$

В рамках настоящей работы будем искать только симметричные циклы, т.е. такие циклы, в которых все динамические переменные

[1] Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект 12–01–00074) и стипендии Президента РФ для молодых ученых и аспирантов СП-561-2012.5.

описывают идентичные траектории, сдвинутые относительно друг друга на некоторую фазу [1].

Рассмотрим некоторый симметричный цикл, период которого равен T. Для него должно выполняться условие сдвига:

$$x_i(t - \frac{p}{n}T) = x_{i-1}(t), \quad i = \overline{1, n}, \quad p \in \{0, 1, \ldots, n-1\}. \tag{3}$$

Действительно, в силу цикличности системы n-кратное применение сдвига должно быть кратно периоду, т.е. если мы воспользуемся тождеством (3) n раз, то получим

$$x_i(t - pT) = x_i(t),$$

что будет верно в силу периодичности функции $x_i(t)$.

Суть алгоритма заключается в рассмотрении следующего уравнения с запаздывающими аргументами:

$$\dot{x}(t) = F\big(x(t), x(t-\tau), x(t-2\tau), \ldots, x(t-(n-1)\tau)\big). \tag{4}$$

В силу тождества (3) и симметричности системы (2) можно заключить, что каждому симметричному циклу системы (2) будет соответствовать цикл уравнения (4) с запаздывающим аргументом τ:

$$\tau = \frac{p}{n}T \quad \text{или} \quad \frac{T}{\tau} = \frac{n}{p}. \tag{5}$$

Введем новую функцию x_r:

$$x_r(t_r) = x_r(t/\tau) = x(t), \tag{6}$$

определяющуюся заменой переменных:

$$t = t_r\tau, \quad t_r = t/\tau. \tag{7}$$

Если продифференцировать это уравнение по времени:

$$\frac{dx_r}{dt_r} = \frac{dx}{dt}\frac{dt}{dt_r} = \frac{dx}{dt}\tau,$$

то (4) перепишется в виде:

$$\frac{dx_r}{dt_r} = F\big(x(t), x(t-\tau), x(t-2\tau), \ldots, x(t-(n-1)\tau)\big) \cdot \tau.$$

Заменим в этом уравнении x на x_r, используя (6):

$$\frac{dx_r}{dt_r} = F\left(x_r\left(\frac{t}{\tau}\right), x_r\left(\frac{t-\tau}{\tau}\right), x_r\left(\frac{t-2\tau}{\tau}\right), \ldots, x_r\left(\frac{t-(n-1)\tau}{\tau}\right)\right)\cdot\tau.$$

Выполним замену t на t_r, используя (7):

$$\frac{dx_r}{dt_r} = F\big(x_r(t_r), x_r(t_r-1), x_r(t_r-2), \ldots, x_r(t_r-(n-1))\big)\cdot\tau. \quad (8)$$

Мы получили уравнение, эквивалентное уравнению (4). А значит, каждому симметричному циклу системы (2) будет соответствовать цикл уравнения (8).

Важным свойством уравнения (8) является то, что оно имеет постоянный набор запаздывающих аргументов: $(1, 2, \ldots, n-1)$. Учитывая замену переменных, условие (5) преобразуется к виду:

$$T_r = \frac{n}{p}.$$

Таким образом, задача поиска симметричных циклов системы (2) свелась к поиску циклов уравнения (8) с заданным периодом.

Если произвольно начатая траектория в окрестности этого цикла достаточно быстро сходится к циклу (т.е. найденный цикл является притягивающим), а функции являются достаточно гладкими, то можно численно построить функцию $T_r(\tau)$, начав моделирование системы на найденном цикле с $\tau = \tau_0$, плавно изменяя значение τ:

$$\tau = \tau(t) = \tau_0 + tk.$$

Общая идея алгоритма была взята из монографии [1].

Вернемся к исходной системе (1). Уравнение (8) перепишется в виде:

$$\dot{x}_r(t) = \big(f(x(t-1)) - \beta x(t)\big)\cdot\tau. \quad (9)$$

По теореме Андронова-Хопфа [6, 7] можно найти бифуркационную область, на которой появляется цикл уравнения (9). Значения параметров больше, чем бифуркационные, будут являться областью определения функции T_r.

Качественный вид графика функции T_r представлен на рисунке *1*. Можно показать [8–10], что бифуркационное значение запаздывающего аргумента уравнения (4) для системы Хилловского

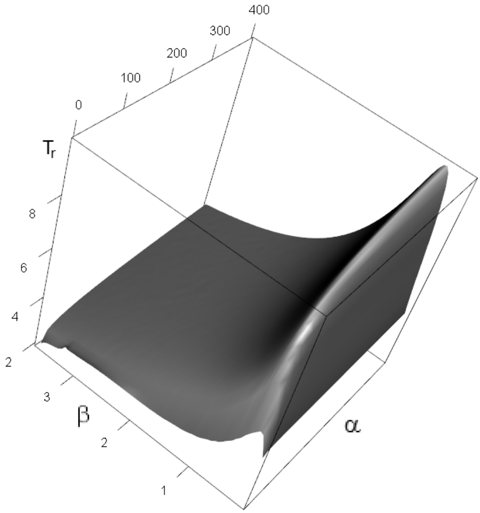

Рис. 1. Трехмерное представление поверхности $T_r(\alpha, \beta)$ для $\gamma = 15$

типа можно найти из

$$\tau^*(\alpha, \beta, \gamma) = \frac{\pi - \arctan\sqrt{w^2-1}}{\beta\sqrt{w^2-1}}, \quad w = \gamma\frac{x_0^\gamma}{1+x_0^\gamma},$$

а соответствующее предельное значение периода может быть рассчитано по формуле

$$\lim_{\tau\to\tau^*+0} T(\tau) = \frac{2\pi}{\beta\sqrt{w^2-1}}.$$

Теперь рассмотрим задачу поиска всех симметричных циклов системы (1). Построим график $T_r(\tau)$ для заданной системы (см. рис. *2*). Пересечем этот график горизонтальными прямыми $y = n/p > 2$ (случай $n/p < 2$ соответствует неустойчивым циклам уравнения (9) и не дает новых циклов). Полученные точки пересечения дадут нам все множество циклов системы (1). В уравнении (9) данные циклы являются устойчивыми, их можно найти с достаточной точностью обычным численным моделированием. Циклы исходной системы можно выписать, используя условие (3).

На рисунке *2* представлен пример функции $T_r(\tau)$ для пятимерной системы. В этой системе есть три цикла, которые соответствуют пересечению графика с горизонтальными прямыми $y = 5/1$ и

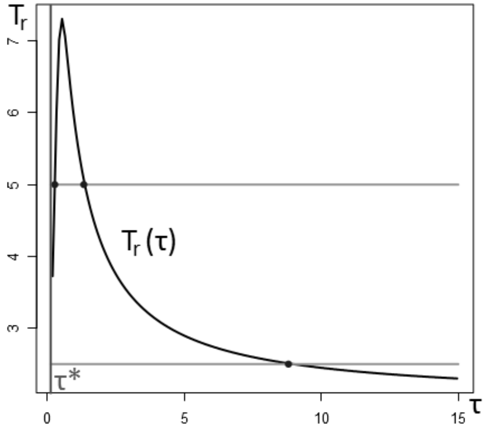

Рис. 2. График $T_r(\tau)$ для $\alpha = 100$, $\beta = 1$, $\gamma = 15$

$y = 5/2$ ($n = 5$, $p \in \{1, 2\}$). Параметры $p \in \{3, 4\}$ не рассматриваются, так как в этих случаях n/p будет меньше двух, что не соответствует области допустимых значений функции T_r для систем Хилловского типа.

Получив график $T_r(\tau)$ для одной системы, можно сразу описать множество циклов для целого класса систем. Для удобства систему (1) будем идентифицировать четверкой параметров: $\langle n, \alpha, \beta, \gamma \rangle$. Несложно получить следующие утверждения:

- симметричные циклы систем $\langle n, \alpha_1, \beta_1, \gamma \rangle$ и $\langle n, \alpha_2, \beta_2, \gamma \rangle$, для которых выполняется условие

$$\frac{\alpha_1}{\beta_1} = \frac{\alpha_2}{\beta_2},$$

  взаимно однозначно соответствуют друг другу, причем соответствующие циклы можно найти из одной и той же точки функции T_r по методу, описанному выше.

- Симметричные циклы системы $\langle n, \alpha, \beta, \gamma \rangle$ отображаются на циклы системы $\langle nk, \alpha, \beta, \gamma \rangle$ ($k \in \mathbb{N}$), причем каждый цикл второй системы можно получить из цикла первой системы повторением вектора координат k раз.

Библиографический список

1. Голубятников В.П., Демиденко Г.В., Евдокимов А.А. и др. Теория генных сетей // Системная компьютерная биология. — Новосибирск : СО РАН, 2008.

2. Демиденко Г.В., Лихошвай В.А. О дифференциальных уравнениях с запаздывающим аргументом // Сибирский математический журнал. — 2005. — Т. 46, №3.

3. Демиденко Г.В., Колчанов Н.А., Лихошвай В.А. и др. Математическое моделирование регуляторных контуров генных сетей // Журнал вычислительной математики и математической физики. — 2004. — Т. 44, №12.

4. Акиньшин А.А., Голубятников В.П. Геометрические характеристики циклов в некоторых симметричных динамических системах // Вестник НГУ. Серия «Математика, механика, информатика». — 2012. — Т. 12, №2.

5. Акиньшин А.А., Голубятников В.П., Голубятников И.В. О многомерных моделях функционирования генных сетей 2 // Сибирский журнал индустриальной математики. — 2013. — Т. XVI, №1(53).

6. Марсден Дж., Мак-Кракен М. Бифуркация рождения цикла и ее приложения. — М. : Мир, 1980.

7. Хейл Дж. Теория функционально-дифференциальных уравнений. — М. : Мир, 1984.

8. Гноенский Л.С., Каменский Г.А., Эльсгольц Л.Э. Математические основы теории управляемых систем. — М. : Наука, 1969.

9. Эльсгольц Л.Э., Норкин С.Б. Введение в теорию дифференциальных уравнений с отклоняющимся аргументом. — М. : Наука, 1971.

10. Мышкис А.Д. Линейные дифференциальные уравнения с запаздывающим аргументом. — М. : Наука, 1972.