

УДК 517.938

Численное и математическое моделирование генной сети с нелинейной деградацией компонент^{*}

В.П. Голубятников, Н.Е. Кириллова, Л.С. Минушкина

Новосибирский национальный исследовательский государственный университет (НГУ), ул. Пирогова, 2, Новосибирск, 630090

E-mails: vladimir.golubyatnikov1@fulbrightmail.org (Голубятников В.П.), n.kirillova@g.nsu.ru (Кириллова Н.Е.), l.minushkina@g.nsu.ru (Минушкина Л.С.)

Английская версия этой статьи печатается в журнале “Numerical Analysis and Applications” № 1, Vol. 17, 2024.

Голубятников В.П., Кириллова Н.Е., Минушкина Л.С. Численное и математическое моделирование генной сети с нелинейной деградацией компонент // Сиб. журн. вычисл. математики / РАН. Сиб. отд-ние. — Новосибирск, 2024. — Т. 27, № 1. — С. 1–10.

Для трёхмерной динамической системы, моделирующей функционирование генной сети с нелинейной деградацией её компонент, доказана единственность стационарной точки. Средствами качественной теории обыкновенных дифференциальных уравнений получены условия существования циклов, и в фазовом портрете системы описана инвариантная область, содержащая все такие циклы. Проведены вычислительные эксперименты с траекториями этой системы.

DOI: 10.15372/SJNM20240101

EDN: WZRWCU

Ключевые слова: *нелинейные динамические системы, модели генных сетей, фазовые портреты, стационарные точки, инвариантные области и торы, циклы, устойчивость, бифуркации, быстрые и медленные переменные, пакет программ STEP.*

Golubyatnikov V.P., Kirillova N.E., Minushkina L.S. Numerical and mathematical modeling of a gene network with non-linear degradation of components // Siberian J. Num. Math. / Sib. Branch of Russ. Acad. of Sci. — Novosibirsk, 2024. — Vol. 27, № 1. — P. 1–10.

For a 3-dimensional dynamical system considered as a model of a gene network with nonlinear degradation of its components, the uniqueness of an equilibrium point is proved. Using approaches of qualitative theory of ordinary differential equations, we find conditions of existence of a cycle of this system and describe an invariant domain which contains all such cycles in the phase portrait. Numerical experiments with trajectories of this system are conducted.

Keywords: *non-linear dynamical systems, gene networks models, phase portraits, equilibrium points, invariant domains and toruses, stability, cycles, bifurcations, fast and slow variables, software package STEP.*

Введение

Следуя общим подходам построения математических моделей функционирования генных сетей, мы рассматриваем системы нелинейных дифференциальных уравнений кинетического типа относительно набора неотрицательных функций $x_j(t)$, описывающих концентрации компонент генной сети, которые взаимодействуют между собой посредством только отрицательных регуляторных связей. Такие сети в литературе называют молекулярными репрессилляторами [1, 2].

*Работа выполнена при поддержке РНФ (проект № 23-21-00019).

Типичное уравнение в такой системе имеет вид $\frac{dx_j}{dt} = L_j(X) - \Gamma_j(X)$, где положительная монотонно убывающая функция L_j описывает скорость синтеза вещества с концентрацией $x_j = x_j(t)$, а положительная монотонно возрастающая ограниченная функция $\Gamma_j(X)$ описывает скорость его деградации (разложения) [1].

Ранее в [2–4] мы рассматривали подобные модели генных сетей, в том числе в размерностях 10 и выше, при этом функции Γ были линейными: $\Gamma_j(X) \equiv k_j x_j$, где k_j — положительная постоянная (см. также [5–7]). Система, у которой $\Gamma_j(X) = \frac{A_j x_j}{B_j + x_j}$, описана в [8].

В настоящей работе нас будут особенно интересовать случаи, в которых такие модели молекулярного репрессора с произвольной нелинейной деградацией компонент имеют периодические траектории (циклы). В фазовых портретах этих моделей мы описываем инвариантные области, содержащие все такие циклы. Были также проведены вычислительные эксперименты, иллюстрирующие полученные теоретические результаты и известную теорему Андронова–Хопфа о бифуркации циклов.

1. Существование цикла

Трёхмерная динамическая система

$$\frac{dx}{dt} = L_1(z) - \Gamma_1(x); \quad \frac{dy}{dt} = L_2(x) - \Gamma_2(y); \quad \frac{dz}{dt} = L_3(y) - \Gamma_3(z) \quad (1)$$

моделирует кинетику взаимодействия трёх компонент кольцевой генной сети. Неотрицательные переменные $x = x(t)$, $y = y(t)$, $z = z(t)$ обозначают концентрации веществ, участвующих в реакциях по кольцевой схеме: скорость синтеза первой компоненты, имеющей концентрацию x , зависит от z , скорость синтеза второй компоненты с концентрацией y зависит от x и т. д. В изучаемом нами случае скорости синтеза описываются гладкими монотонно убывающими положительными функциями L_j , их убывание означает, что в моделируемой генной сети регуляторные связи между компонентами отрицательные, все эти компоненты ингибируют друг друга по кольцевой схеме [1, 9, 10]. Здесь и далее $j = 1, 2, 3$.

Скорость разложения компоненты с номером j данной сети описывается монотонно возрастающей ограниченной гладкой функцией Γ_j такой, что $\Gamma_j(0) = 0$.

Приравнивая к нулю скорости изменения концентраций, описываемые системой (1), и исключая из полученных уравнений переменные y и z , находим координату x стационарной точки системы (1) из уравнения

$$x = \mathcal{L}(x) := \Gamma_1^{-1}(L_1(\Gamma_3^{-1}(L_3(\Gamma_2^{-1}(L_2(x)))))). \quad (2)$$

Для того, чтобы правая часть этого равенства была определена при всех неотрицательных x , необходимы дополнительные предположения:

$$\sup \Gamma_j > L_j(0) \quad \text{при всех } j. \quad (3)$$

Правая часть $\mathcal{L}(x)$ уравнения (2) является композицией трёх монотонно убывающих и трёх монотонно возрастающих функций, и поэтому она сама монотонно убывает. Значит, её график имеет в точности одну точку пересечения с прямой $\xi = x$. Единственное решение $x = x_0$ уравнения (2) задаёт все координаты единственной стационарной точки S_0 системы (1). Вторая и третья координаты y_0 и z_0 точки S_0 имеют вид

$$y_0 = \Gamma_2^{-1}(L_2(x_0)); \quad z_0 = \Gamma_3^{-1}(L_3(y_0)). \quad (4)$$

Одной из задач при исследовании данной динамической системы является построение инвариантной области для локализации циклов в фазовом портрете. Область Q называется (положительно) инвариантной, если траектории её точек не покидают область Q при $t \rightarrow +\infty$.

1.1. Инвариантный параллелепипед и его разбиение

Пусть $a_1 < x_0$ и $b_1 > x_0$ — ближайшие к x_0 решения уравнения $x = \mathcal{L}(\mathcal{L}(x))$. Тогда $a_1 = \mathcal{L}(b_1)$, $b_1 = \mathcal{L}(a_1)$. И пусть также $a_2 := \Gamma_2^{-1}(L_2(b_1))$, $b_2 := \Gamma_2^{-1}(L_2(a_1))$, $a_3 := \Gamma_3^{-1}(L_3(\Gamma_2^{-1}(L_2(b_1))))$, $b_3 := \Gamma_3^{-1}(L_3(\Gamma_2^{-1}(L_2(a_1))))$. На рисунке 1 схематично изображены пересечения графиков функций $\xi = x$ и $\xi = \mathcal{L}(\mathcal{L}(x))$. В интересующем нас случае существования цикла, т. е. когда стационарная точка неустойчива, производная функции $\xi = \mathcal{L}(\mathcal{L}(x))$ при $x = x_0$ строго больше единицы; на самом деле она больше 64 (см. (7) ниже).

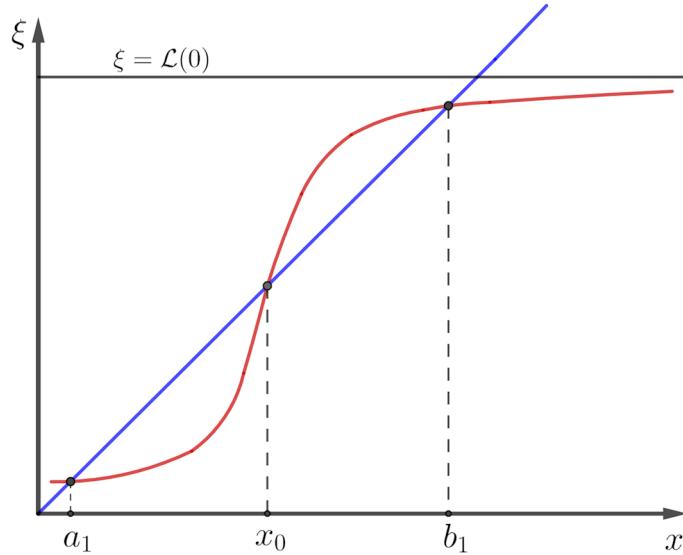


Рис. 1. Построение первого ребра инвариантного параллелепипеда системы (1)

Во всех наших рассуждениях рассматривается только *случай общего положения*, когда графики всех рассматриваемых функций пересекаются трансверсально. Подобные итерации рассматривались в [10] при построении и изучении аналогичных моделей генетических сетей, смотри также [1].

Лемма 1. *При выполнении условий (3) параллелепипед $Q = [a_1, b_1] \times [a_2, b_2] \times [a_3, b_3]$ является инвариантной областью системы (1). Описанная уравнениями (4) стационарная точка S_0 системы (1) лежит во внутренности Q .*

Доказательство. Для доказательства определим знаки скоростей $\frac{dx}{dt}$, $\frac{dy}{dt}$, $\frac{dz}{dt}$ изменения концентраций всех трёх компонент генной сети на гранях параллелепипеда Q .

Для того, чтобы эта область была инвариантной, необходимо и достаточно, чтобы

- при $x = a_1$ для всех $z \in [a_3, b_3]$ выполнялись неравенства $\Gamma_1(a_1) \leq L_1(b_3) \leq L_1(z)$;
- при $z = b_3$ для всех $y \in [a_2, b_2]$ выполнялись неравенства $\Gamma_3(b_3) \geq L_3(a_2) \geq L_3(y)$;
- при $y = a_2$ для всех $x \in [a_1, b_1]$ выполнялись неравенства $\Gamma_2(a_2) \leq L_2(b_1) \leq L_2(x)$;
- при $x = b_1$ для всех $z \in [a_3, b_3]$ выполнялись неравенства $\Gamma_1(b_1) \geq L_1(a_3) \geq L_1(z)$;
- при $z = a_3$ для всех $y \in [a_2, b_2]$ выполнялись неравенства $\Gamma_3(a_3) \leq L_3(b_2) \leq L_3(y)$;
- при $y = b_2$ для всех $x \in [a_1, b_1]$ выполнялись неравенства $\Gamma_2(b_2) \geq L_2(a_1) \geq L_2(x)$.

Проверка всех этих условий вытекает из равенств (2), (4) и определений a_j, b_j . \square

Следуя [11, 12], разобьём этот инвариантный параллелепипед проходящими через стационарную точку S_0 плоскостями $x = x_0, y = y_0, z = z_0$ на восемь более мелких параллелепипедов, которые мы будем называть блоками. Каждый блок занумеруем бинарным мультииндексом $\{\varepsilon_1 \varepsilon_2 \varepsilon_3\}$, где $\varepsilon_1 = 1$, если для всех точек данного блока $x \geq x_0; \varepsilon_1 = 0$, если в этом блоке $x < x_0; \varepsilon_2 = 1$, если для всех точек данного блока $y \geq y_0; \varepsilon_2 = 0$, если в этом блоке $y < y_0$. Аналогично определяются и оставшиеся бинарные индексы ε_3 , соответствующие третьей координатной оси z [11].

В работах [4, 5, 8] при моделировании других генных сетей с целью локализации расположения циклов рассматривались и разбивались на блоки аналогичные содержащие стационарную точку инвариантные параллелепипеды вида $[0, b_1] \times [0, b_2] \times \cdots \times [0, b_n]$, у которых “нижние” грани лежат на координатных плоскостях.

1.2. Условия существования циклов

Так же как и в работах [4, 5, 8], из монотонности функций L_j и Γ_j выводится

Лемма 2. При выполнении условий (3) для системы (1) траектории всех точек, принадлежащих перечисленным в кольцевой диаграмме

$$\begin{array}{ccccc} \{100\} & \rightarrow & \{101\} & \rightarrow & \{001\} \\ & \uparrow & & & \downarrow \\ \{110\} & \leftarrow & \{010\} & \leftarrow & \{011\} \end{array} \quad (5)$$

блокам разбиения параллелепипеда Q , могут переходить из блока в блок только согласно стрелкам этой диаграммы.

Доказательство леммы состоит в проверке знаков производных $\frac{dx}{dt}, \frac{dy}{dt}, \frac{dz}{dt}$ на гранях, разделяющих соседние блоки диаграммы (5), в направлениях, перпендикулярных этим граням, так же как и в доказательстве леммы 1.

Пусть W — объединение этих шести блоков, F_0 — общая грань блоков $\{101\}$ и $\{001\}$, через которую траектории точек блока $\{101\}$ переходят в блок $\{001\}$, и $\Phi : F_0 \rightarrow F_0$ — композиция сдвигов вдоль траекторий системы (1), описываемых стрелками этой диаграммы [2, 11].

Обозначим через q_j вычисленную в стационарной точке S_0 производную функции Γ_j ; отрицательную производную убывающей функции L_j , вычисленную в точке S_0 , обозначим через $-p_j$.

Устойчивость этой точки определяется знаками вещественных частей корней характеристического многочлена матрицы линеаризации системы (1)

$$\det \begin{pmatrix} -q_1 - \lambda & 0 & -p_1 \\ -p_2 & -q_2 - \lambda & 0 \\ 0 & -p_3 & -q_3 - \lambda \end{pmatrix} = 0,$$

или

$$\lambda^3 + \lambda^2(q_1 + q_2 + q_3) + \lambda(q_1q_2 + q_2q_3 + q_3q_1) + q_1q_2q_3 + p_1p_2p_3 = 0. \quad (6)$$

Все коэффициенты $c_2 = q_1 + q_2 + q_3$, $c_1 = q_1q_2 + q_2q_3 + q_3q_1$ и $c_0 = q_1q_2q_3 + p_1p_2p_3$ этого многочлена положительны. Согласно известному критерию Вышнеградского [13], вещественные части корней характеристического многочлена отрицательны тогда и только тогда, когда выполняется неравенство $c_2c_3 > c_0$, и в таком случае стационарная точка S_0 оказывается устойчивой. Неустойчивой она будет в том и только в том случае, когда выполняется противоположное неравенство

$$\frac{p_1p_2p_3}{q_1q_2q_3} > 8 + \left(\sqrt{\frac{q_1}{q_2}} - \sqrt{\frac{q_2}{q_1}} \right)^2 + \left(\sqrt{\frac{q_2}{q_3}} - \sqrt{\frac{q_3}{q_2}} \right)^2 + \left(\sqrt{\frac{q_1}{q_3}} - \sqrt{\frac{q_3}{q_1}} \right)^2. \quad (7)$$

Здесь левая часть равна абсолютной величине вычисленной в стационарной точке производной правой части уравнения (2). При выполнении неравенства (7) вычисленная в этой точке производная итерации $\mathcal{L}(\mathcal{L}(x))$ строго больше 64.

Поскольку из условия (7) следует, что характеристическое уравнение (6) имеет один отрицательный корень λ_1 и два комплексно-сопряжённых корня с положительными вещественными частями, то, согласно теореме Гробмана–Хартмана [14], динамическая система (1) в некоторой достаточно малой окрестности $U(S_0)$ своей стационарной точки S_0 может быть линеаризована с помощью непрерывной замены переменных. При этом отрицательный корень λ_1 многочлена (6) соответствует (одномерной) поверхности быстрых переменных системы (1), а комплексные корни этого многочлена задают двумерную поверхность медленных переменных.

Так же как и в [11], проверяется, что усечённая грань $\widehat{F}_0 = F_0 \setminus (U(S_0) \cap F_0)$ компактна стягивается и переходит в себя при отображении Φ . При этом область $W \setminus (U(S_0) \cap W)$ является положительно инвариантным полноторием. Из теоремы Брауэра о неподвижной точке [15] следует, что в компакте \widehat{F}_0 существует по крайней мере одна неподвижная точка P_0 отображения Φ . После прохождения по всем блокам диаграммы (5) траектория точки P_0 возвращается в P_0 . Таким образом, имеет место

Теорема 1. *При выполнении условий (3), (7) динамическая система (1) имеет в области $W \subset Q$ по крайней мере один цикл, который переходит из блока в блок, согласно стрелкам диаграммы (5), и пересекается с усечённой гранью \widehat{F}_0 .*

Аналогичные положительно инвариантные полнотории в фазовом портрете системы (1) могут быть построены для любой пары $a \neq b$ решений уравнения $x = \mathcal{L}(\mathcal{L}(x))$ такой, что $a = \mathcal{L}(b)$, $b = \mathcal{L}(a)$.

Лемма 3. *Динамическая система (1) не имеет инвариантных двумерных торов.*

Доказательство. Обозначим через $P(x, y, z)$ векторное поле, координатами которого являются правые части уравнений системы (1). Дивергенция этого векторного поля строго отрицательна:

$$\operatorname{div} P(x, y, z) = -\Gamma'_1 - \Gamma'_2 - \Gamma'_3.$$

Если бы в фазовом портрете системы (1) существовал инвариантный двумерный тор, то ограниченная им область $G_0 \subset \mathbb{R}_+^3$ при сдвигах вдоль траекторий этой системы оставалась бы инвариантной: $G(t) = G_0$, и её объём $\text{Vol}(G(t))$ не зависел бы от времени t . С другой стороны, как хорошо известно [16],

$$\frac{d}{dt} \text{Vol}(G(t)) = \iiint_{G(t)} \text{div}(P(x, y, z)) dx dy dz;$$

правая часть этого равенства строго отрицательна, поэтому при сдвигах вдоль траекторий системы (1) объём любой ограниченной области её фазового портрета монотонно убывает. Полученное противоречие доказывает лемму. \square

Подобные результаты можно формулировать и для многомерных аналогов динамической системы (1); в этих старших размерностях условие неустойчивости стационарных точек будет задаваться критерием Руас–Гурвица.

2. Вычислительные эксперименты

Для системы (1) проведены численные эксперименты в пакете STEP, который был разработан под руководством С.И. Фадеева (см. [17] и цитируемую там литературу). Пакет программ STEP используется в различных прикладных областях, таких как математическое моделирование каталитических реакций, математическая биология и в смежных с ними дисциплинах (см., например, [4]). Он помогает описывать разнообразные процессы в случаях, когда изучение свойств математической модели связано с численным анализом автономной системы дифференциальных уравнений.

В ядре пакета STEP используются высокоеффективные алгоритмы, направленные на исследование динамических систем произвольных размерностей.

Вычислительная его часть написана на языке FORTRAN. Интерфейс реализован в среде визуального программирования Visual Basic.NET. Пакет состоит из четырех разделов: создание модели, задача Коши, стационарные решения и нелинейные системы. Для задачи Коши и исследований стационарных решений пакет позволяет получать аналитическое представление матрицы Якоби динамической системы и матрицы частных производных по параметрам [18].

К алгоритмам численного исследования решения автономной системы, используемым в пакете STEP, относятся: интегратор (многошаговый метод Гира) для численного решения задачи Коши, метод продолжения по параметру для построения зависимости решения от параметра, а также метод Годунова–Булгакова для определения асимптотической устойчивости стационарных решений. Для неустойчивых стационарных решений, рассматриваемых в настоящей работе, пакет STEP учитывает такие нелинейные эффекты, как сильная параметрическая чувствительность и возникновение автоколебаний, что позволяет находить бифуркационные значения параметров системы, при которых рождаются осциллирующие траектории [19]. На рис. 2 представлены результаты вычислительных экспериментов в пакете STEP с симметричной версией системы (1)

$$\frac{dx}{dt} = \frac{12}{3 + z^m} - \frac{15x}{4 + x}; \quad \frac{dy}{dt} = \frac{12}{3 + x^m} - \frac{15y}{4 + y}; \quad \frac{dz}{dt} = \frac{12}{3 + y^m} - \frac{15z}{4 + z}. \quad (8)$$

У системы (8) стационарная точка имеет координаты $(1, 1, 1)$, m — параметр, при котором эта точка неустойчива. Начальные данные были выбраны следующим образом: $x(0) = 0.9$, $y(0) = 2$, $z(0) = 0.6$ (слева); $x(0) = 0.5$, $y(0) = 1.2$, $z(0) = 0.9$ (справа).

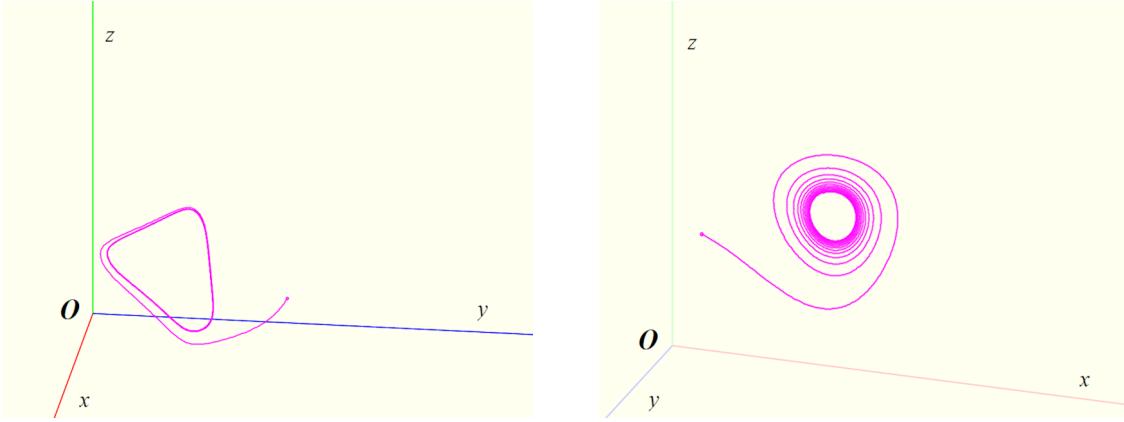


Рис. 2. Траектории системы (8) и их предельные циклы; $m = 16$ (слева), $m = 6.45$ (справа)

Отметим, что значение параметра $m = 6.45$ достаточно близко к его бифуркационному значению $m_b = 6.4$, что хорошо видно на правой части рис. 2, в отличие от его левой части, для которой значение параметра $m = 16$ расположено довольно далеко от m_b . При всех таких значениях параметра m инвариантные параллелепипеды Q системы (7) лежат во внутренности куба $[0, 4] \times [0, 4] \times [0, 4]$.

У несимметричной версии динамической системы (1)

$$\frac{dx}{dt} = \frac{150}{3+z^3} - \frac{160x}{31+x}; \quad \frac{dy}{dt} = \frac{16}{1+x^m} - \frac{20y}{3+y}; \quad \frac{dz}{dt} = \frac{90}{14+y^4} - \frac{8z}{5+z} \quad (9)$$

стационарная точка имеет координаты $(1, 2, 3)$. Здесь, как и выше, m — параметр, который мы будем варьировать. Из критерия Вышнеградского следует, что при $m > 2$ эта стационарная точка неустойчива, и в таком случае в окружающем её инвариантном параллелепипеде $Q \subset [0, 50] \times [0, 16] \times \left[0, \frac{45}{7}\right]$ система (9) имеет цикл.

На рис. 3 представлены результаты аналогичных вычислительных экспериментов с этой системой, в том числе и для значения параметра m , близкого к бифуркационному. Здесь начальные данные для обеих частей рисунка одинаковы: $x(0) = 8$, $y(0) = 4$, $z(0) = 6$.

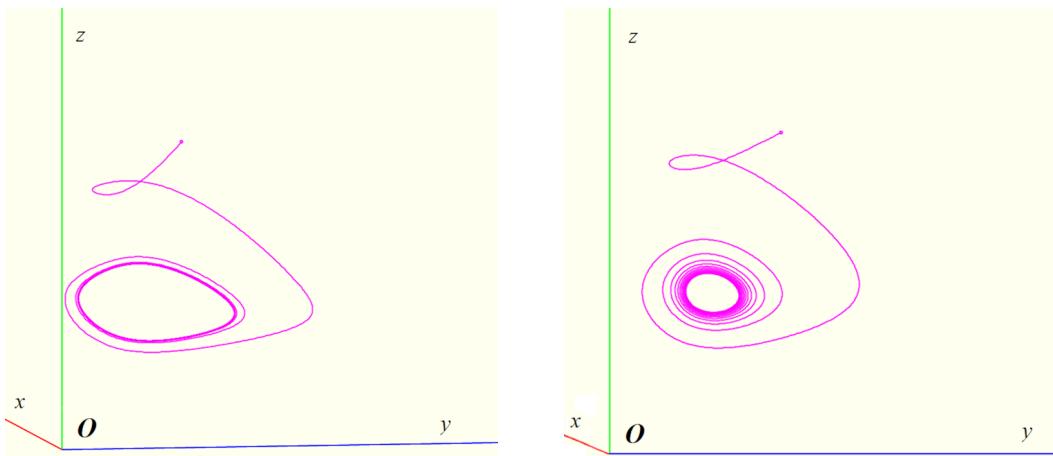


Рис. 3. Траектории системы (9) и их предельные циклы; $m = 4.5$ (слева), $m = 2.2$ (справа)

Полученные результаты, математические и численные, можно перенести и на динамические системы старших размерностей, как это было проделано в [2–4], но, в отличие от этих публикаций, а также и от [5, 7, 9, 11], в представляемой работе рассматриваются модели генных сетей, у которых скорости деградации их компонент нелинейны, что наблюдается в генных сетях с пост-транскрипционными регуляторными связями [1]. Кроме того, в отличие от [5, 7, 9, 10], мы не конкретизируем аналитический вид правых частей рассматриваемых систем уравнений (функции Хилла, Гласса–Маки и т. п.), ограничиваясь минимальными аналитическими требованиями к структуре этих правых частей уравнений.

Благодарности. Авторы выражают искреннюю благодарность И.А. Гайновой за техническую помощь при освоении пакета STEP, Н.Б. Аюповой за полезные обсуждения, а также рецензентам за конструктивные критические замечания.

Литература

1. Системная компьютерная биология / Колчанов Н.А., Гончаров С.С., Иванисенко В.А., Лихошвай В.А.— Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2008.
2. **Аюрова Н.Б., Голубятников В.П., Казанцев М.В.** О существовании цикла в одной несимметричной модели молекулярного репрессора // Сиб. журн. вычисл. математики / РАН. Сиб. отд-ние.— Новосибирск, 2017.— Т. 20, № 2.— С. 121–129. Перевод: Ayupova N.B., Golubyatnikov V.P., Kazantsev M.V. On the existence of a cycle in an asymmetric model of a molecular repressor // Numerical Analysis and Applications.— 2017.— Vol. 10, № 2.— P. 101–107.
3. **Golubyatnikov V.P., Minushkina L.S.** On uniqueness and stability of a cycle in one gene network // Siberian Electronic Mathematical Reports.— 2021.— Vol. 1, № 1.— P. 464–473.
4. **Голубятников В.П., Кириллова Н.Е.** О циклах в моделях функционирования колецевых генных сетей // Сибирский журнал чистой и прикладной математики.— 2018.— Т. 18, № 1.— С. 54–63.— DOI: 10.17377/PAM.2018.18.5. Перевод: Golubyatnikov V.P., Kirillova N.E. On cycles in models of functioning of circular gene networks // J. Mathematical Sciences.— 2020.— Vol. 246, № 6.— P. 779–787.— DOI: 10.1007/s10958-020-04780-7.
5. **Glass L., Pasternack J.S.** Stable oscillations in mathematical models of biological control systems // J. of Mathematical Biology.— 1978.— Vol. 6.— P. 207–223.
6. **Колесов А.Ю., Розов Н.Х., Садовничий В.А.** Периодические решения типа бегущих волн в колецевых генных сетях // Изв. РАН. Сер. матем.— 2016.— Т. 80, № 3.— С. 67–94. Перевод: Kolesov A.Yu., Rozov N.Kh., and Sadovnichiy V.A. Periodic solutions of traveling-wave type in circular gene networks // Izv. Math.— 2016.— Vol. 80, № 3.— P. 523–548.
7. **Глызин С.Д., Колесов А.Ю., Розов Н.Х.** Новый подход к моделированию генных сетей // Моделирование и анализ информационных систем.— 2019.— Т. 26, № 3.— С. 365–404.
8. **Hastings S., Tyson J., Webster D.** Existence of periodic solutions for negative feedback cellular control system // J. Diff. Equations.— 1977.— Vol. 25.— P. 39–64.
9. **Elowitz M.B., Leibler S.** A synthetic oscillatory network of transcriptional regulators // Nature.— 2000.— Vol. 403.— P. 335–338.
10. **Likhoshvai V.A., Kogai V.V., Fadeev S.I., Khlebodarova T.M.** Alternative splicing can lead to chaos // J. Bioinform. Comput. Biol.— 2015.— Vol. 13, № 1.— Article № 1540003.— DOI: 10.1142/S021972001540003X.
11. **Гайдов Ю.А., Голубятников В.П.** О некоторых нелинейных динамических системах, моделирующих несимметричные генные сети // Сиб. журн. чистой и прикладной математики.— 2007.— Т. 7, № 2.— С. 8–17.

12. Акиньшин А.А., Голубятников В.П. Циклы в симметричных динамических системах // Сиб. журн. чистой и прикладной математики. — 2012. — Т. 12, № 1. — С. 3–13.
13. Вышнеградский И.А. О регуляторах прямого действия. — СПб: Тип. Имп. Акад. наук, 1877.
14. Гробман Д.М. Топологическая классификация окрестностей особой точки в n -мерном пространстве // Математический сборник. — 1962. — Т. 56, № 1. — С. 77–94.
15. Петровский И.Г. Лекции по теории обыкновенных дифференциальных уравнений. — М: Изд-во МГУ, 1984.
16. Арнольд В.И. Математические методы классической механики. — М: URSS, 2017.
17. STEP+. — <http://old.math.nsc.ru/AP/step/main.htm>.
18. Фадеев С.И., Покровская С.А., Березин А.Ю., Гайнова И.А. Пакет программ STEP для численного исследования систем нелинейных уравнений и автономных систем общего вида. — Новосибирск: Изд-во НГУ, 1998.
19. Марсден Дж., Мак-Кракен М. Бифуркация рождения цикла и ее приложения. — М: Мир, 1980.

Поступила в редакцию 29 мая 2023 г.
После исправления 30 июля 2023 г.
Принята к печати 27 октября 2023 г.

Литература в транслитерации

1. Sistemnaya komp'yuternaya biologiya / Kolchanov N.A., Goncharov S.S., Ivanisenko V.A., Likhoshvaya V.A. — Novosibirsk: Izd-vo SO RAN, 2008.
2. Ayupova N.B., Golubyatnikov V.P., Kazantsev M.V. O sushchestvovanii cikla v odnoi nesimmetrichnoi modeli molekulyarnogo repressilyatora // Sib. zhurn. vychisl. matematiki / RAN. Sib. otd-nie. — Novosibirsk, 2017. — Т. 20, № 2. — С. 121–129. Perevod: Ayupova N.B., Golubyatnikov V.P., Kazantsev M.V. On the existence of a cycle in an asymmetric model of a molecular repressor // Numerical Analysis and Applications. — 2017. — Vol. 10, № 2. — P. 101–107.
3. Golubyatnikov V.P., Minushkina L.S. On uniqueness and stability of a cycle in one gene network // Siberian Electronic Mathematical Reports. — 2021. — Vol. 1, № 1. — P. 464–473.
4. Golubyatnikov V.P., Kirillova N.E. O ciklakh v modelyakh funktsionirovaniya kol'tsevykh gennykh setei // Sibirskii zhurnal chistoi i prikladnoi matematiki. — 2018. — Т. 18, № 1. — С. 54–63. — DOI: 10.17377/PAM.2018.18.5. Perevod: Golubyatnikov V.P., Kirillova N.E. On cycles in models of functioning of circular gene networks // J. Mathematical Sciences. — 2020. — Vol. 246, № 6. — P. 779–787. — DOI: 10.1007/s10958-020-04780-7.
5. Glass L., Pasternack J.S. Stable oscillations in mathematical models of biological control systems // J. of Mathematical Biology. — 1978. — Vol. 6. — P. 207–223.
6. Kolesov A.Yu., Rozov N.Kh., Sadovnichiy V.A. Periodicheskie resheniya tipa begushchikh voln v kol'cevykh gennykh setyakh // Izv. RAN. Ser. matem. — 2016. — Т. 80, № 3. — С. 67–94. Perevod: Kolesov A.Yu., Rozov N.Kh., and Sadovnichiy V.A. Periodic solutions of traveling-wave type in circular gene networks // Izv. Math. — 2016. — Vol. 80, № 3. — P. 523–548.
7. Glyzin S.D., Kolesov A.Yu., Rozov N.Kh. Novyi podkhod k modelirovaniyu gennykh setei // Modelirovanie i analiz informacionnykh sistem. — 2019. — Т. 26, № 3. — С. 365–404.
8. Hastings S., Tyson J., Webster D. Existence of periodic solutions for negative feedback cellular control system // J. Diff. Equations. — 1977. — Vol. 25. — P. 39–64.

9. Elowitz M.B., Leibler S. A synthetic oscillatory network of transcriptional regulators // Nature. — 2000. — Vol. 403. — P. 335–338.
10. Likhoshvai V.A., Kogai V.V., Fadeev S.I., Khlebodarova T.M. Alternative splicing can lead to chaos // J. Bioinform. Comput. Biol. — 2015. — Vol. 13, № 1. — Article № 1540003. — DOI: 10.1142/S021972001540003X.
11. Gaidov Yu.A., Golubyatnikov V.P. O nekotorykh nelineinykh dinamicheskikh sistemakh, modeliruyushchikh nesimmetrichnye gennye seti // Sib. zhurn. chistoi i prikladnoi matematiki. — 2007. — T. 7, № 2. — S. 8–17.
12. Akinshin A.A., Golubyatnikov V.P. Cikly v simmetrichnykh dinamicheskikh sistemakh // Sib. zhurn. chistoi i prikladnoi matematiki. — 2012. — T. 12, № 1. — S. 3–13.
13. Vyshnegradskii I.A. O regulyatorakh pryamogo deistviya. — SPb: Tip. Imp. Akad. nauk, 1877.
14. Grobman D.M. Topologicheskaya klassifikaciya okrestnosti osoboi tochki v n -mernom prostranstve // Matematicheskii sbornik. — 1962. — T. 56, № 1. — S. 77–94.
15. Petrovsky I.G. Lekcii po teorii obyknovennykh differencial'nykh uravnenii. — M: Izd-vo MGU, 1984.
16. Arnold V.I. Matematicheskie metody klassicheskoi mekhaniki. — M: URSS, 2017.
17. STEP+. — <http://old.math.nsc.ru/AP/step/main.htm>.
18. Fadeev S.I., Pokrovskaya S.A., Berezin A.Yu., Gainova I.A. Paket programm STEP dlya chislennogo issledovaniya sistem nelineinykh uravnenii i avtonomnykh sistem obshchego vida. — Novosibirsk: Izd-vo NGU, 1998.
19. Marsden Dzh., Mak-Kraken M. Bifurkaciya rozhdeniya cikla i ee prilozheniya. — M: Mir, 1980.