

УДК 517.938

Об одной численной модели циркадного осциллятора*

А.А. Акиншин¹, Н.Б. Аюпова², В.П. Голубятников², Н.Е. Кириллова²,
О.А. Подколотная³, Н.Л. Подколотный^{3,4}

¹JetBrains, просп. Приморский, 70, строение 1, Санкт-Петербург, 197183

²Институт математики им. С.Л. Соболева Сибирского отделения Российской академии наук, просп. Акад. Коптюга, 4, Новосибирск, 630090

³Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, просп. Акад. Лаврентьева, 10, Новосибирск, 630090

⁴Институт вычислительной математики и математической геофизики Сибирского отделения Российской академии наук, просп. Акад. Лаврентьева, 6, Новосибирск, 630090

E-mails: andrey.akinshin@gmail.com (Акиншин А.А.), ayupova@math.nsc.ru (Аюпова Н.Б.),
vladimir.golubyatnikov1@fulbrightmail.org (Голубятников В.П.), n.kirillova@g.nsu.ru (Кириллова Н.Е.),
orodkol@bionet.nsc.ru (Подколотная О.А.), pnl@bionet.nsc.ru (Подколотный Н.Л.)

Английская версия этой статьи печатается в журнале “Numerical Analysis and Applications” № 3, Vol. 15, 2022.

Акиншин А.А., Аюпова Н.Б., Голубятников В.П., Кириллова Н.Е., Подколотная О.А., Подколотный Н.Л. Об одной численной модели циркадного осциллятора // Сиб. журн. вычисл. математики / РАН. Сиб. отд-ние. — Новосибирск, 2022. — Т. 25, № 3. — С. 227–240.

Для модели циркадного осциллятора, реализованной в виде шестимерной нелинейной динамической системы, установлены условия единственности стационарной точки и условия существования периодической траектории (цикла). Разработано клиент-серверное приложение, позволяющее на облачном сервере проводить численные эксперименты с такой моделью и визуализировать полученные результаты.

DOI: 10.15372/SJNM20220301

Ключевые слова: нелинейная динамическая система, фазовый портрет, гиперболическая стационарная точка, матрица линеаризации, периодическая траектория, цикл, математическая модель, циркадный осциллятор.

Akinshin A.A., Ayupova N.B., Golubyatnikov V.P., Kirillova N.E., Podkolodnaya O.A., Podkolodnyy N.L. On one numerical model of a circadian oscillator // Siberian J. Num. Math. / Sib. Branch of Russ. Acad. of Sci. — Novosibirsk, 2022. — Vol. 25, № 3. — P. 227–240.

For a model of circadian oscillator represented in the form of 6-dimensional nonlinear dynamical system, conditions of uniqueness of an equilibrium point, and conditions of existence of a periodic trajectory (cycle) are established. One client-server application is elaborated in order to fulfill numerical experiments with this model on a cloud server, and to visualize results of these experiments.

Keywords: nonlinear dynamical system, phase portrait, hyperbolic equilibrium point, linearization matrix, periodic trajectory, cycle, mathematical model, circadian oscillator.

*Работа выполнена в рамках гос. заданий: ИМ СО РАН (проект № FWNF-2022-0009), ИЦиГ СО РАН (проект № FWNR-2022-0020), ИВМиМГ СО РАН (проект № 0259-2021-0004), и частично при поддержке РФФИ (проект № 20-31-90011).

Введение

При моделировании кинетики молекулярно-генетических процессов в клетке организма обычно используются нелинейные динамические системы, которые описывают изменения концентраций белков, мРНК и других молекул в зависимости от процессов синтеза, модификации, взаимодействия, деградации и транспорта молекул.

Необходимо отметить, что наиболее сложным этапом моделирования является идентификация параметров моделей, в связи с отсутствием информации о численных значениях параметров модели или необходимых для решения обратной задачи экспериментальных данных. В этом случае модели стараются упростить: уменьшить число переменных модели (например, уменьшая число генов, участвующих в регуляции биологических процессов, или рассматривая гены-гомологи, имеющие сходные функции, как один ген и др.). Для упрощения описания процессов часто упускают из рассмотрения некоторые процессы или объединяют их в один комплексный процесс. Хотя модель при этом существенно упрощается, в некоторых случаях влияние опущенных переменных или процессов может быть косвенно учтено при подгонке параметров, обеспечивающих совпадение динамического поведения всей системы с экспериментальными наблюдениями.

Циркадные часы млекопитающих — это эволюционно консервативная система контроля времени, формирующая ритмические изменения активности всех процессов организма от молекулярно-генетических до физиологических и поведенческих с периодом, близким к 24 часам. Центральным узлом этой системы является автономный молекулярно-генетический циркадный осциллятор, функционирующий практически в каждой клетке организма, минимальное ядро которого включает гены *Clock*, *Bmal1*, *Per*, *Cry*, *Rev-erb* и *Ror*, которые связаны между собой отрицательными и положительными регуляторными обратными связями (см. рисунок 1 и [1–3]).

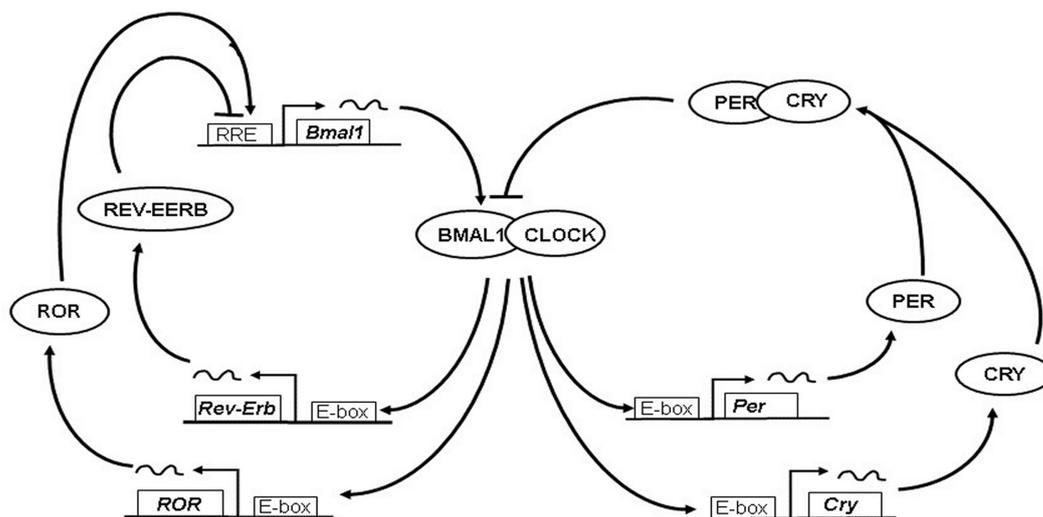


Рис. 1. Схема генной сети циркадного осциллятора. Стрелки \rightarrow обозначают положительные связи, “тупые стрелки” соответствуют отрицательным связям, как в [1, 2]

В рассматриваемой модели основная отрицательная обратная связь реализована посредством активации транскрипционным фактором CLOCK:BMAL1 транскрипции генов *Per* и *Cry*, кодирующих белки PER и CRY. Эти белки образуют гетеродимер PER:CRY, который подавляет транскрипционную активность CLOCK:BMAL1 и, как следствие, подавляет экспрессию собственных генов *Per* и *Cry* и наработку белков PER

и CRY, что приводит к активации транскрипционного фактора CLOCK:BMAL1 с периодом, близким к 24 часам.

Изображённая в левой части рис. 1 петля обратной связи содержит тот же транскрипционный фактор CLOCK:BMAL1, который активирует в этой петле транскрипцию гена *Rev-Erb*, кодирующего белок REV-ERB, [4]. Белок REV-ERB, в свою очередь, подавляет транскрипцию гена *Bmal1*, кодирующего субъединицу BMAL1 гетеродимера CLOCK:BMAL1. Указанная отрицательная связь обеспечивает изменение концентрации CLOCK:BMAL1 и колебания экспрессии его генов-мишеней (см. левую часть рис. 1 и [5, 6]).

В рамках рассматриваемой модели мы считаем, что CLOCK:BMAL1 активирует также и транскрипцию гена *Ror*, и что соответствующий белок ROR активирует транскрипцию гена *Bmal1* на постоянном уровне.

Модели циркадного осциллятора обычно основываются на идеях построения осциллятора Гудвина, где для регуляции транскрипции используются функции Хилла или более точные модели, описывающие механизмы реализации сверхчувствительности (многоступенчатые механизмы регуляции, механизм кооперативной регуляции, молекулярное титрование и т. д.), смотри, в частности, [1, 7–9] и цитируемую там литературу.

В настоящей работе представлены результаты вычислительных экспериментов с моделью указанного выше циркадного осциллятора. Описано специально разработанное клиент-серверное приложение, позволяющее проводить на облачном сервере такие эксперименты и визуализировать их результаты.

Для полноты изложения мы приводим также основные результаты качественного анализа фазового портрета построенной в [10] шестимерной динамической системы без запаздывания, моделирующей этот циркадный осциллятор.

1. Динамическая система и её стационарные точки

На рис. 1 представлена генная сеть, которая была использована для построения нелинейной динамической системы (1) (приведённой ниже), описывающей в общем виде функционирование минимального автономного циркадного осциллятора в клетке млекопитающих.

Введем обозначения: $x_1(t)$ — концентрация PER:CRY, $x_2(t)$ и $x_3(t)$ — концентрации белков PER и CRY соответственно, $x_4(t)$ — концентрация белка REV-ERB, $x_5(t)$ — концентрация транскрипционного фактора CLOCK:BMAL1, $x_6(t)$ — концентрация белка BMAL1. Тогда изменения концентраций этих белков и белковых комплексов в циркадном осцилляторе описывается следующей динамической системой:

$$\begin{aligned} \frac{dx_1}{dt} &= k_1 \left(\Gamma_1(x_2) \gamma_1(x_3) - x_1 \right); & \frac{dx_2}{dt} &= k_2 \left(\Gamma_2(x_5) L_2(x_1) - x_2 \right); \\ \frac{dx_3}{dt} &= k_3 \left(\Gamma_3(x_5) L_3(x_1) - x_3 \right); & \frac{dx_4}{dt} &= k_4 \left(\Gamma_4(x_5) L_4(x_1) - x_4 \right); \\ \frac{dx_5}{dt} &= k_5 \left(\Gamma_5(x_6) - x_5 \right); & \frac{dx_6}{dt} &= k_6 \left(C L_6(x_4) - x_6 \right). \end{aligned} \quad (1)$$

Именно с этой системой и производились вычислительные эксперименты, описанные ниже в пункте 3. В её уравнениях неотрицательные гладкие монотонно возрастающие функции γ_1, Γ_j описывают положительные связи; неотрицательные гладкие монотонно убывающие функции L_m соответствуют отрицательным связям; $L'_m < 0, \gamma'_1 > 0, \Gamma'_j > 0$ (см. [11]). Здесь и далее $j = 1, \dots, 6$ и $m = 2, 3, 4, 6$.

Для убывающих композиций L функций Γ_j , γ_1 и L_m будем предполагать, что для каждого уравнения вида $x = L(x)$, рассматриваемого на отрезке $[0, A]$, выполнено неравенство $L(A) < A$. Так же, как и в [12, 13], где изучались подобные системы, отсюда следует, что такое уравнение $x = L(x)$ имеет на отрезке $[0, A]$ единственное решение.

Во всех наших рассуждениях мы будем ограничиваться рассмотрением *случая общего положения*: графики всех функций пересекаются трансверсально (см. [14]).

При интерпретации этих уравнений предполагается, что действие отрицательной связи PER : CRY —|CLOCK : BMAL1 на положительные связи CLOCK : BMAL1 \rightarrow PER, CLOCK : BMAL1 \rightarrow CRY и CLOCK : BMAL1 \rightarrow REV-ERB описывается монотонно убывающими функциями L_n , $n = 2, 3, 4$, и что белок ROR активирует транскрипцию гена *Bmal1* на постоянном положительном уровне C (см. [9]).

Следуя [11, 15], как и в предыдущих наших работах [16, 17], в численных экспериментах с моделью генной сети в качестве убывающих функций $L_m(p)$ были выбраны функции Хилла $\frac{a_m}{b_m + p^{\sigma_m}}$, а в качестве возрастающих функций $\gamma_1(x)$ и $\Gamma_j(x)$ рассматривались сигмоидные функции $\frac{A_j x^{s_j}}{B_j + x^{s_j}}$ (см. ниже в п. 3). Однако, в отличие от этих публикаций, а также от работ [18, 19], при качественном описании фазового портрета системы (1) от всех этих функций будут требоваться только гладкость, монотонность и равенства: $\Gamma_j(0) = 0$ и $\gamma_1(0) = 0$.

Введём обозначения: $b_m := \max L_m = L_m(0)$, $a_5 := \Gamma_5(Cb_6)$, $a_4 := \Gamma_4(a_5)b_4$, $a_3 := \Gamma_3(a_5)b_3$, $a_2 := \Gamma_2(a_5)b_2$, $a_1 := \Gamma_1(a_2)\gamma_1(a_3)$.

Так же, как и в [12, 20], можно показать, что все траектории системы (1) со временем попадают в параллелепипед

$$Q^6 = [0, a_1] \times [0, a_2] \times [0, a_3] \times [0, a_4] \times [0, a_5] \times [0, Cb_6],$$

лежащий в положительном октанте пространства \mathbb{R}^6 переменных x_j , и в дальнейшем, с ростом t , из этого параллелепипеда не выходят. Таким образом, Q^6 является (положительно) инвариантной областью системы (1). Все наши рассмотрения уравнений этой системы и её траекторий будут ограничены на инвариантную область Q^6 .

Стационарные точки системы (1) принадлежат внутренности Q^6 и определяются из уравнений:

$$\begin{aligned} x_1 &= \Gamma_1(x_2) \gamma_1(x_3); & x_2 &= \Gamma_2(x_5) L_2(x_1); & x_3 &= \Gamma_3(x_5) L_3(x_1); \\ x_4 &= \Gamma_4(x_5) L_4(x_1); & x_5 &= \Gamma_5(x_6); & x_6 &= C L_6(x_4). \end{aligned}$$

Замечание. Мы будем рассматривать только гиперболические стационарные точки (определение приводится в начале следующего пункта).

Исключая из первых трёх уравнений предыдущей системы переменные x_2 и x_3 , а из последних трёх уравнений переменные x_4 и x_6 , получаем соотношения между координатами x_1 и x_5 стационарной точки S :

$$x_5 = \Gamma_5 \left(C L_6 \left(L_4(x_1) \Gamma_4(x_5) \right) \right); \quad (2)$$

$$x_1 = \Gamma_1 \left(L_2(x_1) \Gamma_2(x_5) \right) \gamma_1 \left(L_3(x_1) \Gamma_3(x_5) \right). \quad (3)$$

Из соотношения (2) можно определить переменную x_1 как неявную функцию переменной x_5 , обозначим эту зависимость $x_1 = f_2(x_5)$. Аналогично из уравнения (3) можно задавать переменную x_1 как неявную функцию $x_1 = f_3(x_5)$ переменной x_5 .

Дифференцируя по x_5 уравнение (2), получаем

$$1 = \Gamma'_5 C L'_6 \left(L'_4 \frac{df_2}{dx_5} \Gamma_4 + L_4 \Gamma'_4 \right), \quad \text{или} \quad \frac{df_2}{dx_5} = \frac{1 - \Gamma'_5 C L'_6 L_4 \Gamma'_4}{\Gamma'_5 C L'_6 L'_4 \Gamma_4}. \quad (4)$$

Поскольку $L'_6 < 0$ и $L'_4 < 0$, а также числитель и знаменатель этой дроби положительны, значит, $x_1 = f_2(x_5)$ монотонно возрастает, и существует обратная функция $x_5 = f_2^{-1}(x_1)$.

Дифференцируя по x_5 уравнение (3), получаем

$$\frac{df_3}{dx_5} = \gamma_1 \Gamma'_1 \left(L'_2 \frac{df_3}{dx_5} \Gamma_2 + L_2 \Gamma'_2 \right) + \Gamma_1 \gamma'_1 \left(L'_3 \frac{df_3}{dx_5} \Gamma_3 + L_3 \Gamma'_3 \right),$$

или

$$\frac{df_3}{dx_5} = \frac{\gamma_1 \Gamma'_1 L_2 \Gamma'_2 + \Gamma_1 \gamma'_1 L_3 \Gamma'_3}{1 - L'_2 \Gamma_2 \gamma_1 \Gamma'_1 - L'_3 \Gamma_3 \gamma'_1 \Gamma_1}. \quad (5)$$

Как и в (4) в случае уравнения (2), здесь знаменатель дроби положителен, поскольку $L'_2 < 0$, $L'_3 < 0$. Следовательно функция $x_1 = f_3(x_5)$ также монотонно возрастает.

Рассмотрим прямоугольник $Q^2 = [0, a_5] \times [0, a_1]$, лежащий в положительном квадранте плоскости переменных x_5 и x_1 .

Из соотношений $f_3(0) = 0$, $f_3(a_5) < a_1$, $f_2^{-1}(0) > 0$, $f_2^{-1}(a_1) < a_5$ следует, что график монотонно возрастающей функции $x_1 = f_2(x_5)$ соединяет внутренние точки оснований $x_1 = 0$ и $x_1 = a_1$ прямоугольника Q^2 , а график монотонно возрастающей функции $x_1 = f_3(x_5)$ соединяет угол $x_1 = 0$, $x_5 = 0$ этого прямоугольника с внутренней точкой его стороны $x_5 = a_5$. Значит, графики функций $x_1 = f_2(x_5)$ и $x_1 = f_3(x_5)$ пересекаются внутри области Q^2 как минимум один раз, т. е. эта область содержит по крайней мере одну точку (x_1^0, x_5^0) , полностью определяющую стационарную точку $S \in Q^6$ динамической системы (1).

Из соотношения (2) и из $x_1 = f_3(x_5)$ получаем уравнение

$$x_5 = \mathcal{R}(x_5), \quad (6)$$

где для краткости введено обозначение $\mathcal{R}(x_5) := \Gamma_5(C L_6(L_4(f_3(x_5)) \Gamma_4(x_5)))$. Его решения полностью определяют все стационарные точки системы (1). Как было сказано выше, по крайней мере одно решение x_5^0 у этого уравнения есть. Отметим, что $\mathcal{R}(0) = a_5$ и $\mathcal{R}(a_5) = \Gamma_5(C L_6(L_4(f_2(a_5)) \Gamma_4(a_5))) < a_5$.

В случае общего положения, когда в плоскости переменных (x_5, y) график функции $y = \mathcal{R}(x_5)$ и прямая $y = x_5$ пересекаются трансверсально, уравнение (6) имеет нечётное количество решений, каждое из которых однозначно определяет соответствующую стационарную точку шестимерной системы (1). Топологические индексы таких стационарных точек равны ± 1 , сумма этих индексов равна $+1$ (см. [14]).

В условиях мультистабильности (неединственности стационарной точки) комбинаторная структура фазовых портретов динамических систем сильно усложняется (см., например, [21]), и поведение их траекторий может оказаться хаотическим (см. [15], а также хрестоматийный пример аттрактора Лоренца). Поэтому в настоящей работе система (1) рассматривается только в случае единственной стационарной точки.

Точки $(0, \mathcal{R}(0))$ и $(a_5, \mathcal{R}(a_5))$ графика функции $y = \mathcal{R}(x_5)$ лежат по разные стороны от прямой $y = x_5$; простым достаточным условием единственности стационарной точки S является неравенство $\frac{d\mathcal{R}}{dx_5} < 1$. В терминах описанных выше функций γ_1 , Γ_j , L_m и др. это условие переписывается следующим образом: если в области Q^2 выполняется

неравенство $\frac{df_3}{dx_5} < \frac{df_2}{dx_5}$, то во всех точках пересечения графиков функций $x_1 = f_2(x_5)$ и $x_1 = f_3(x_5)$ угловые коэффициенты касательных к графику $x_1 = f_2(x_5)$ больше, чем угловые коэффициенты касательных к графику $x_1 = f_3(x_5)$. Значит, при $x_5 < x_5^0$ имеем $f_3(x_5) > f_2(x_5)$, а при $x_5 > x_5^0$ выполняется противоположное неравенство. Отсюда и из (4), (5) следует

Лемма 1. *Если*

$$\frac{\gamma_1 \Gamma'_1 L_2 \Gamma'_2 + \Gamma_1 \gamma'_1 L_3 \Gamma'_3}{1 - L'_2 \Gamma_2 \gamma_1 \Gamma'_1 - L'_3 \Gamma_3 \gamma'_1 \Gamma_1} < \frac{1 - \Gamma'_5 C L'_6 L_4 \Gamma'_4}{\Gamma'_5 C L'_6 L'_4 \Gamma_4}, \quad (7)$$

то система (1) имеет единственную стационарную точку.

Множество динамических систем вида (1), для которых неравенство (7) выполняется, не является пустым. В частности, это условие выполнено в предположении о том, что функции $\Gamma_2(x_5)$, $\Gamma_3(x_5)$ и $\Gamma_4(x_5)$, описывающие воздействие CLOCK:BMAL1 на компоненты PER, CRY и REV-ERB соответственно, пропорциональны между собой, и функции $L_2(x_1)$, $L_3(x_1)$ и $L_4(x_1)$, описывающие воздействие PER:CRY на те же три компоненты, что и выше, пропорциональны между собой:

$$\Gamma_2(x_5) = \nu \Gamma_3(x_5) = \rho \Gamma_4(x_5), \quad L_2(x_1) = \xi L_3(x_1) = \eta L_4(x_1), \quad (8)$$

где ν , ρ , ξ , η — положительные постоянные.

В этих предположениях о пропорциональностях функций неравенство (7) имеет вид

$$C \Gamma'_5 L'_6 L_4 \Gamma'_4 + L'_2 \Gamma_2 \gamma_1 \Gamma'_1 + L'_3 \Gamma_3 \gamma'_1 \Gamma_1 < 1,$$

что, очевидно, выполнено, поскольку все производные L'_m отрицательны.

Неравенство (7) выполняется и при менее ограничительных условиях, оно вытекает из неравенств:

$$L_3 L'_1 \Gamma'_3 \Gamma_1 \geq L'_3 L_1 \Gamma_3 \Gamma'_1 \quad \text{и} \quad L_3 L'_2 \Gamma'_3 \Gamma_2 \geq L'_3 L_2 \Gamma_3 \Gamma'_2. \quad (9)$$

Это также достаточные условия единственности точки пересечения графиков функций $x_1 = f_2(x_5)$ и $x_1 = f_3(x_5)$ в прямоугольнике Q^2 , или условия единственности стационарной точки у динамической системы (1).

2. Об устойчивости стационарной точки S

Основная цель настоящей работы состоит в исследовании условий существования циклов в модели функционирования циркадного осциллятора, описанного во введении. Поэтому нас будут интересовать вопросы неустойчивости стационарной точки S ; в случае общего положения можно предполагать, что она является *гиперболической* (см. [14]).

Определение. Стационарная точка S динамической системы называется гиперболической, если матрица линеаризации этой системы в точке S не имеет собственных чисел с нулевой вещественной частью.

Матрица линеаризации динамической системы (1) в точке S имеет вид

$$M = \begin{pmatrix} -k_1 & k_1\Gamma'_1\gamma_1 & k_1\Gamma_1\gamma'_1 & 0 & 0 & 0 \\ k_2L'_2\Gamma_2 & -k_2 & 0 & 0 & k_2L_2\Gamma'_2 & 0 \\ k_3L'_3\Gamma_3 & 0 & -k_3 & 0 & k_3L_3\Gamma'_3 & 0 \\ k_4L'_4\Gamma_4 & 0 & 0 & -k_4 & k_4L_4\Gamma'_4 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -k_5 & k_5\Gamma'_5 \\ 0 & 0 & 0 & k_6CL'_6 & 0 & -k_6 \end{pmatrix};$$

все производные вычисляются в этой точке.

Поскольку производные L'_m отрицательны, $\det M > 0$, остальные коэффициенты характеристического многочлена $P(\lambda)$ матрицы M также неотрицательны, и потому неотрицательных вещественных корней у него нет. Следовательно, стационарная точка S динамической системы (1) неустойчива (по первому приближению) тогда и только тогда, когда характеристический многочлен матрицы M имеет комплексные корни с положительными вещественными частями (см. [14]).

Для широкого класса рассматриваемых моделей циркадного осциллятора стационарные точки соответствующих динамических систем оказываются неустойчивыми, в частности, при предположениях о пропорциональности (8) в случае, когда все коэффициенты k_j уравнений системы (1) равны некоторому $k > 0$.

При таких условиях характеристический многочлен матрицы M принимает вид

$$\begin{aligned} &(\lambda + k)^6 - (\lambda + k)^4 k^2 (\Gamma_1\gamma'_1L'_3\Gamma_3 + \Gamma'_1\gamma_1L'_2\Gamma_2) - (\lambda + k)^3 k^3 CL'_6\Gamma'_5L_4\Gamma'_4 \\ &= (\lambda + k)^3 \left[(\lambda + k)^3 - (\lambda + k) k^2 (\Gamma_2\gamma'_2L'_3\Gamma_3 + \Gamma'_1\gamma_1L'_2\Gamma_2) - k^3 CL'_6\Gamma'_5L_4\Gamma'_4 \right]. \end{aligned}$$

Здесь $\lambda_4 = \lambda_5 = \lambda_6 = -k$ является кратным корнем.

Обозначим записанный в квадратных скобках многочлен степени 3 через $P_3(\lambda)$, тогда $P(\lambda) = (\lambda + k)^3 P_3(\lambda)$. В уравнении

$$P_3(\lambda) = (\lambda + k)^3 - (\lambda + k)k^2 (\Gamma_1\gamma'_1L'_3\Gamma_3 + \Gamma'_1\gamma_1L'_2\Gamma_2) - k^3 CL'_6\Gamma'_5L_4\Gamma'_4 = 0$$

коэффициент при λ^2 равен $+3k$, из теоремы Виета следует, что сумма всех корней многочлена $P_3(\lambda)$ равна $-3k$. Поскольку $\frac{dP_3(\lambda)}{d\lambda} > 0$ при всех λ , у этого многочлена есть в точности один вещественный корень $\lambda_1 < -k$, а оставшиеся его корни комплексны, $\lambda_2 = \bar{\lambda}_3$, и их вещественная часть строго больше $-k$.

Неустойчивость точки S эквивалентна неравенству

$$\operatorname{Re} \lambda_2 = \operatorname{Re} \lambda_3 > 0. \tag{10}$$

Для нахождения условий, при которых оно выполняется, отметим, что оно эквивалентно неравенствам $\lambda_1 < -3k$ и $P_3(-3k) = -k^3 [8 - 2(\Gamma_1\gamma'_1L'_3\Gamma_3 + \Gamma'_1\gamma_1L'_2\Gamma_2) + CL'_6\Gamma'_5L_4\Gamma'_4] > 0$. Таким образом имеет место

Лемма 2. *Неравенство (10) эквивалентно условию*

$$-CL'_6\Gamma_5L_4\Gamma'_4 > 8 - 2\Gamma_1\gamma'_1L'_3\Gamma_3 - 2\Gamma'_1\gamma_1L'_2\Gamma_2. \quad (11)$$

Здесь все слагаемые положительны, поскольку $L'_m < 0$. Перечисленные условия (8), (11) и $k_j = k$ являются достаточными для неустойчивости стационарной точки системы (1). В большей части проведённых нами вычислительных экспериментов параметры, описывающие правые её части, условиям пропорциональности (8) и условиям $k_j = k$ не удовлетворяли. При “не очень больших” отклонениях от этих условий в фазовом портрете систем вида (1) цикл наблюдался.

В работе [13] было показано, что у более простых математических моделей циркадного осциллятора, имеющих только три компоненты, стационарная точка устойчива при всех значениях параметров системы, и периодических траекторий нет. Однако в фазовом портрете подобной чуть более сложной четырёхмерной модели циклы были обнаружены (см. [3]).

3. Вычислительные эксперименты

Для проведения численных экспериментов с динамической системой (1), моделирующей функционирование циркадного осциллятора, был разработан облачный веб-сервис <https://github.com/AndreyAkinshin/clock-bmall>¹ с использованием языка программирования R² и пакета Shiny³. Все вычисления выполняются на облачном сервере, а их результаты доступны в веб-браузере. Исходный код доступен на GitHub⁴. Для численного моделирования системы дифференциальных уравнений (1) использован алгоритм lsoda из пакета deSolve⁵ (см. [22, 23]). В этом пакете содержатся разнообразные методы интегрирования, и данный алгоритм автоматически переключается между методами интегрирования для жёстких и нежёстких систем, а также адаптивно подбирает шаг. При моделировании нежёстких систем там используется метод Адамса (предиктор–корректор), а для жёстких систем — метод Backward Differentiation Formula (BDF или метод Гира). Такой подход позволяет получить оптимальное соотношение между точностью расчётов и общим временем моделирования.

Этот веб-сервис позволяет задавать 44 параметра системы (1). Результаты вычислений представлены ниже с описанием начальных условий для траекторий, параметров уравнений этой системы, матрицы её линеаризации в стационарной точке, её собственных чисел и векторов.

Результаты численного моделирования поведения траекторий системы (1) представлены в виде графиков её решений и проекций рассчитанных траекторий на двумерную плоскость, соответствующую паре комплексно-сопряжённых собственных чисел матрицы M линеаризации этой системы, имеющих максимальную вещественную часть.

При визуализации графических результатов вычислительных экспериментов была использована библиотека ggplot (<https://ggplot2.tidyverse.org/>), которая позволяет представлять эти результаты с помощью грамматики графиков (см. [24]).

Аналогичный выбор двумерных плоскостей для наглядной визуализации поведения траекторий подобных многомерных динамических систем был использован в [20, 25].

¹<https://andreyakinshin.shinyapps.io/clock-bmall/>

²<https://www.r-project.org/>

³<https://shiny.rstudio.com/>

⁴<https://github.com/AndreyAkinshin/clock-bmall>

⁵<https://cran.r-project.org/web/packages/deSolve/index.html>

Отметим, что проекции таких траекторий на координатные плоскости выглядят менее наглядно (см. [26]).

На рис. 2 приведена проекция траектории системы (1) на такую плоскость, соответствующую паре комплексно-сопряжённых собственных чисел $\lambda_2 = \bar{\lambda}_3$ с положительными вещественными частями. Там же видна проекция цикла этой траектории. Стационарная точка расположена в начале координат изображённой плоскости.

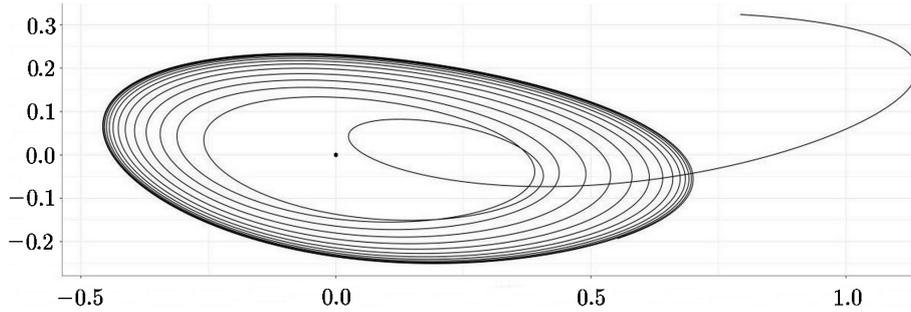


Рис. 2. Проекция траектории системы (1) на двумерную плоскость

Эти результаты облачных вычислений получены при следующих значениях параметров, задающих функции $\Gamma_j(y) = \frac{A_j y^{\sigma_j}}{B_j + y^{\sigma_j}}$, $\gamma_1(y) = \frac{a_1 y^{\sigma_1}}{b_1 + y^{\sigma_1}}$ и $L_m(y) = \frac{a_m}{b_m + y^{\sigma_j}}$:

$$A_1 := 2.18, \quad B_1 := 1.55, \quad s_1 := 2.96; \quad A_2 := 5.34, \quad B_2 := 1.35, \quad s_2 := 2.97;$$

$$A_3 := 9.65, \quad B_3 := 4.75, \quad s_3 := 2.94; \quad A_4 := 8.1, \quad B_4 := 0.94, \quad s_4 := 2.96;$$

$$A_5 := 3.43, \quad B_5 := 2.27, \quad s_5 := 2.86;$$

$$a_1 := 1.98, \quad b_1 := 1.58, \quad \sigma_1 := 2.73; \quad a_2 := 1.86, \quad b_2 := 1.35, \quad \sigma_2 := 2.78;$$

$$a_3 := 2.33, \quad b_3 := 1.4, \quad \sigma_3 := 2.92; \quad a_4 := 2.79, \quad b_4 := 1.86, \quad \sigma_4 := 2.93;$$

$$a_6 := 1.87, \quad b_6 := 1.75, \quad \sigma_6 := 2.94;$$

$$k_1 := 1.46, \quad k_2 := 1.06, \quad k_3 := 1.52, \quad k_4 := 1.4, \quad k_5 := 1.81, \quad k_6 := 2.1; \quad C := 1.38.$$

В описанном случае вещественные части комплексно-сопряжённых корней многочлена $P(\lambda)$ равны $+0.187$.

Для упрощения формул в текстах программ указанного выше веб-сервера использовались обозначения: $x_1 = p$, $x_2 = u$, $x_3 = w$, $x_4 = z$, $x_5 = x$, $x_6 = b$. Начальные данные изображённой на рис. 2 траектории были выбраны следующим образом:

$$p_0 := x_1(0) = 1.12; \quad u_0 := x_2(0) = 2.15; \quad w_0 := x_3(0) := 2.45;$$

$$z_0 := x_4(0) := 0.88; \quad x_0 := x_5(0) = 1.07; \quad b_0 := x_6(0) = 0.79.$$

При увеличении отклонений от указанных условий в экспериментах наблюдались и затухающие колебания решений этой системы. В таких случаях проекции траекторий на двумерные плоскости, соответствующие парам комплексно-сопряжённых собственных чисел $\lambda_2 = \bar{\lambda}_3$ матрицы M , стягивались по спиральям к проекции стационарной точки S (рис. 3). Вещественные части всех собственных чисел этой матрицы оказывались отрицательными.

На рис. 3 представлены результаты вычислительного эксперимента для случая устойчивой стационарной точки системы (1) при следующих значениях параметров:

$$\begin{aligned} A_1 &:= 1.0, & B_1 &:= 1.27, & s_1 &:= 2.9; & A_2 &:= 4.81, & B_2 &:= 1.11, & s_2 &:= 2.94; \\ A_3 &:= 9.35, & B_3 &:= 1.11, & s_3 &:= 2.88; & A_4 &:= 9.81, & B_4 &:= 1.11, & s_4 &:= 2.96; \\ A_5 &:= 9.62, & B_5 &:= 0.88, & s_5 &:= 2.95; \\ a_1 &:= 1.19, & b_1 &:= 1.15, & \sigma_1 &:= 2.92; & a_2 &:= 1.19, & b_2 &:= 1.11, & \sigma_2 &:= 2.94; \\ a_3 &:= 1.15, & b_3 &:= 1.11, & \sigma_3 &:= 2.92; & a_4 &:= 1.19, & b_4 &:= 1.15, & \sigma_4 &:= 2.94; \\ a_6 &:= 1.49, & b_6 &:= 1.95, & \sigma_6 &:= 2.89; \\ k_1 &:= 1.11, & k_2 &:= 1.19, & k_3 &:= 0.81, & k_4 &:= 1.84, & k_5 &:= 0.81, & k_6 &:= 1.27; & C &:= 0.66. \end{aligned}$$

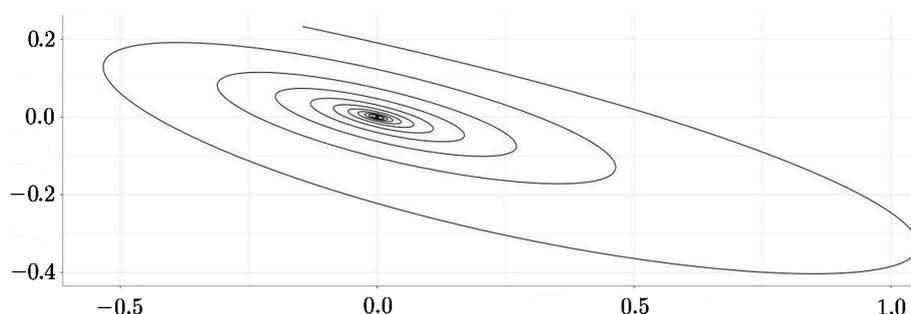


Рис. 3. Проекция стягивающейся к стационарной точке траектории системы (1)

В этом случае вещественные части комплексно-сопряжённых корней многочлена $P(\lambda)$ равны -0.13 . Начальные данные изображённой на рис. 3 траектории были выбраны следующим образом:

$$\begin{aligned} p_0 &:= x_1(0) = 0.62; & u_0 &:= x_2(0) = 0.72; & w_0 &:= x_3(0) := 0.59; \\ z_0 &:= x_4(0) := 0.8; & x_0 &:= x_5(0) = 0.78; & b_0 &:= x_6(0) = 0.39. \end{aligned}$$

В обоих представленных примерах “распатанные” значения параметров A_j, B_j, a_i, b_i и т. п. в правых частях уравнений системы (1) не удовлетворяют условиям (8) и $k_j = k$.

Заключение

В настоящей работе рассматривается модель автономного клеточного циркадного осциллятора млекопитающих, ядро которого может быть описано небольшой генной сетью (см. рис. 1 и [1, 9]).

Проведён качественный анализ фазового портрета динамической системы, моделирующей регуляцию основных генов ядра циркадного осциллятора, и выявлены условия существования цикла у этой системы.

Разработано клиент-серверное приложение, позволяющее проводить на облачном сервере вычислительные эксперименты с конкретной версией такой модели и визуализировать результаты этих экспериментов. Подобные приложения были разработаны нами (см. [26, 27]) для проведения вычислительных экспериментов с моделями генных сетей, не имеющих осцилляций.

В настоящее время такого типа работы можно отнести к новому перспективному направлению “синтетическая биология”, в рамках которого исследуются принципы конструкции биологических систем, включая биологические осцилляторы, на основе реконструкции и численного анализа небольших моделей искусственных (или синтетических)

генных сетей, имеющих заданное поведение, встраивания этих искусственных биологических конструкций в живую клетку и проведения экспериментальной проверки предсказаний их поведения в клетке.

Важной особенностью результатов качественных исследований условий существования цикла в биологических осцилляторах, представленных в настоящей работе, является то, что они получены при достаточно общих требованиях к математическому представлению экспрессии генов сети циркадного осциллятора. Мы не задавали конкретного вида уравнений, а только предполагали их гладкость, монотонность и ограниченность. В связи с этим полученные результаты применимы для достаточно широкого класса моделей циркадного осциллятора. Без информации об условиях формирования цикла, выраженных в терминах параметров таких моделей, решение обратных задач идентификации этих параметров становится крайне трудоёмким.

Благодарности. Авторы выражают благодарность Н.А. Колчанову за полезные обсуждения и рецензентам за конструктивные критические замечания.

Литература

1. **Almeida S., Chaves M., Delaunay F.** Transcription-based circadian mechanism controls the duration of molecular clock states in response to signaling inputs // *J. Theoretical Biology.* — 2020. — Vol. 484. — ID-number: 110015. — URL: <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2019.110015>.
2. **Minami Y., Ode K.L., Ueda H.R.** Mammalian circadian clock: the roles of transcriptional repression and delay // *Circadian Clocks* / A. Kramer, M. Merrow. — Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2013. — P. 359–377. — DOI: 10.1007/978-3-642-25950-0_15.
3. **Comet J.-P., Bernot G., Das A. et al.** Simplified models for the mammalian circadian clock // *Procedia Computer Science.* — 2012. — Vol. 11. — P. 127–138. — DOI: 10.1016/j.procs.2012.09.014.
4. **Jolley C.C., Ukai-Tadeuma M., Perrin D., Ueda H.R.** A mammalian circadian clock model incorporating daytime expression elements // *Biophysical J.* — 2014. — Vol. 107, iss. 6. — P. 1462–1473. — URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpj.2014.07.022>.
5. **Bass J.** Circadian topology of metabolism // *Nature.* — 2012. — Vol. 491. — P. 348–356. — DOI: 10.1038/nature11704.
6. **Sato T.K., Panda S., Miraglia L.J. et al.** A functional genomics strategy reveals Rora as a component of the mammalian circadian clock // *Neuron.* — 2004. — Vol. 43, № 4. — P. 527–537. — DOI: 10.1016/j.neuron.2004.07.018.
7. **Forger D.B.** Signal processing in cellular clock // *PNAS.* — 2011. — Vol. 108, № 11. — P. 4281–4285. — URL: www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1004720108.
8. **Лахова Т.Н., Казанцев Ф.В., Лашин С.А., Матушкин Ю.Г.** Технологии поиска и исследования потенциально осциллирующих ферментативных систем // *Вавиловский журн. генетики и селекции.* — 2021. — Т. 5, № 3. — С. 318–330. — DOI: 10.18699/VJ21.035. Перевод: Lakhova T.N., Kazantsev F.V., Lashin S.A., Matushkin Yu.G. The finding and researching algorithm for potentially oscillating enzymatic systems // *Vavilov J. Genetics and Breeding.* — 2021. — Vol. 25, № 3. — P. 318–330.
9. **Podkolodnaya O.A., Tverdokhlebs N.N., Podkolodnyy N.L.** Computational modeling of the cell autonomous mammalian circadian oscillator // *BMC Systems Biology.* — 2017. — Vol. 11. — P. 27–42.
10. **Голубятников В.П., Подколотная О.А., Подколотный Н.Л. и др.** Об условиях существования циклов в двух базовых моделях циркадного осциллятора млекопитающих // *Сиб. журн. индустр. математики.* — 2021. — Т. 24, № 4. — С. 39–53. — DOI: 10.33048/SIBJIM.2021.24.403. Перевод: Golubyatnikov V.P., Podkolodnaya O.A., Podkolodnyy N.L., Ayupova N.B., Kirillova N.E., Yunosheva E.V. Conditions of existence of cycles in two basic

- models of circadian oscillator of mammals // *J. of Applied and Industrial Mathematics*. — 2021. — Vol. 15, № 4. — P. 1–14.
11. Murray J. *Mathematical Biology: I. An Introduction*. Third ed. — Springer, 2002.
 12. Гайдов Ю.А., Голубятников В.П. О некоторых нелинейных динамических системах, моделирующих несимметричные генные сети // *Вестник НГУ. Серия: Математика, механика, информатика*. — Новосибирск, 2007. — Т. 7, вып. 2. — С. 19–27.
 13. Голубятников В.П., Кириллова Н.Е. Фазовые портреты моделей двух генных сетей // *Математические заметки СВФУ*. — 2021. — Т. 28, № 1. — С. 3–11. — DOI: 10.25587/SVFU.2021.68.70.001.
 14. Арнольд В.И. *Обыкновенные дифференциальные уравнения*. — М.: МЦНМО, 2012. Перевод: Arnold V. I. *Ordinary Differential Equations (3-d edition)*. — Springer, 1992.
 15. Likhoshvai V.A., Kogai V.V., Fadeev S.I., Khlebodarova T.M. Alternative splicing can lead to chaos // *J. Bioinformatics and Computational Biology*. — 2015. — Vol. 13, № 1. — ID-number: 1540003. — DOI: 10.1142/S021972001540003X.
 16. Golubyatnikov V.P., Mjolsness E., Gaidov Yu.A. Topological index of the *p53-Mdm2* circuit // *Вестник ВОГиС*. — 2009. — Т. 13, № 1. — С. 160–162.
 17. Акиншин А.А., Бухарина Т.А., Голубятников В.П., Фурман Д.П. Математическое моделирование взаимодействия двух клеток в пронейральном кластере крылового имажинального диска *D.melanogaster* // *Вестник НГУ. Серия: Математика, механика, информатика*. — Новосибирск, 2014. — Т. 14, вып. 4. — С. 3–10.
 18. Kim J.K. Protein sequestration versus Hill-type repression in circadian clock models // *IET Syst. Biol.* — 2016. — Vol. 10, № 4. — P. 125–135. — DOI: 10.1049/iet-syb.2015.0090. — PMID: 27444022.
 19. Gonze D., Abou-Jaoudé W. The goodwin model: behind the hill function // *PLoS ONE*. — 2013. — Vol. 8, № 8. — ID-number: e69573. — URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0069573>.
 20. Аюпова Н.Б., Голубятников В.П., Казанцев М.В. О существовании цикла в одной несимметричной модели молекулярного репрессилатора // *Сиб. журн. вычисл. математики / РАН. Сиб. отд-ние*. — Новосибирск, 2017. — Т. 20, № 2. — С. 121–130. — DOI: 10.15372/SJNM20170201. Перевод: Ayupova N.B., Golubyatnikov V.P., Kazantsev M.V. On the existence of a cycle in an asymmetric model of a molecular repressilator // *Numerical Analysis and Applications*. — 2017. — Vol. 10, № 2. — P. 101–107.
 21. Gaidov Yu.A., Golubyatnikov V.P. On the existence and stability of cycles in gene networks with variable feedbacks // *Contemporary Mathematics*. — 2011. — Vol. 553. — P. 61–74.
 22. Hindmarsh A.C. *ODEPACK, a systematized collection of ODE solvers* // *IMACS Transactions on Scientific Computing / R.W. Stepleman et al.* — Amsterdam: North-Holland Publ. Company. — 1983. — Vol. 1. — P. 55–64.
 23. Petzold L.R. Automatic selection of methods for solving stiff and nonstiff systems of ordinary differential equations // *SIAM J. Sci. Stat. Comput.* — 1983. — Vol. 4. — P. 136–148. — DOI: 10.1137/0904010.
 24. Wilkinson L. *The Grammar of Graphics*. 2-nd ed. // *Statistics and Computing*. — Springer, 2005.
 25. Казанцев М.В. Программное обеспечение для моделирования ранних стадий некоторых биологических процессов // *Вестник НГУ. Серия: Вычислительные технологии*. — 2016. — Т. 14, № 3. — С. 25–33.
 26. Golubyatnikov V.P., Kazantsev M.V., Kirillova N.E., Bukharina T.A., Furman D.P. Mathematical and numerical models of two asymmetric gene networks // *Siberian Electronic Mathematical Reports*. — 2018. — Vol. 15. — P. 1271–1283. — DOI: 10.17377/semi.2018.15.103.
 27. Бухарина Т.А., Акиншин А.А., Голубятников В.П., Фурман Д.П. Математическая и численная модель центрального регуляторного контура системы морфогенеза механорецепторов дрозофилы // *Сиб. журн. индустр. математики*. — 2020. — Т. 23, № 2. — С. 41–50. —

DOI: 10.33048/SIBJIM.2020.23.203. Перевод: Bukharina T.A., Akinshin A.A., Golubyatnikov V.P., Furman D.P. Mathematical and numerical models of the central regulatory circuit of the morphogenesis system of *Drosophila* // *J. of Applied and Industrial Mathematics*. — 2020. — Vol. 14, № 2. — P. 249–255. — DOI: 10.1134/S1990478920020040.

Поступила в редакцию 20 декабря 2021 г.

После исправления 21 января 2022 г.

Принята к печати 24 апреля 2022 г.

Литература в транслитерации

1. **Almeida S., Chaves M., Delaunay F.** Transcription-based circadian mechanism controls the duration of molecular clock states in response to signaling inputs // *J. Theoretical Biology*. — 2020. — Vol. 484. — ID-number: 110015. — URL: <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2019.110015>.
2. **Minami Y., Ode K.L., Ueda H.R.** Mammalian circadian clock: the roles of transcriptional repression and delay // *Circadian Clocks* / A. Kramer, M. Merrow. — Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2013. — P. 359–377. — DOI: 10.1007/978-3-642-25950-0_15.
3. **Comet J.-P., Bernot G., Das A. et al.** Simplified models for the mammalian circadian clock // *Procedia Computer Science*. — 2012. — Vol. 11. — P. 127–138. — DOI: 10.1016/j.procs.2012.09.014.
4. **Jolley C.C., Ukai-Tadeuma M., Perrin D., Ueda H.R.** A mammalian circadian clock model incorporating daytime expression elements // *Biophysical J.* — 2014. — Vol. 107, iss. 6. — P. 1462–1473. — URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpj.2014.07.022>.
5. **Bass J.** Circadian topology of metabolism // *Nature*. — 2012. — Vol. 491. — P. 348–356. — DOI: 10.1038/nature11704.
6. **Sato T.K., Panda S., Miraglia L.J. et al.** A functional genomics strategy reveals Rora as a component of the mammalian circadian clock // *Neuron*. — 2004. — Vol. 43, № 4. — P. 527–537. — DOI: 10.1016/j.neuron.2004.07.018.
7. **Forger D.B.** Signal processing in cellular clock // *PNAS*. — 2011. — Vol. 108, № 11. — P. 4281–4285. — URL: www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1004720108.
8. **Lahova T.N., Kazantsev F.V., Lashin S.A., Matushkin Yu.G.** Tekhnologii poiska i issledovaniya potentsial'no ostsilliruyuschih fermentativnyh sistem // *Vavilovskii zhurn. genetiki i selektsii*. — 2021. — T. 5, № 3. — S. 318–330. — DOI: 10.18699/VJ21.035. Перевод: Lakhova T.N., Kazantsev F.V., Lashin S.A., Matushkin Yu.G. The finding and researching algorithm for potentially oscillating enzymatic systems // *Vavilov J. Genetics and Breeding*. — 2021. — Vol. 25, № 3. — P. 318–330.
9. **Podkolodnaya O.A., Tverdokhlebov N.N., Podkolodnyy N.L.** Computational modeling of the cell autonomous mammalian circadian oscillator // *BMC Systems Biology*. — 2017. — Vol. 11. — P. 27–42.
10. **Golubyatnikov V.P., Podkolodnaya O.A., Podkolodnyy N.L. i dr.** Ob usloviyah suschestvovaniya tsiklov v dvuh bazovyh modelyakh tsirkadnogo ostsillyatora mlekoopitayuschih // *Sib. zhurn. industr. matematiki*. — 2021. — T. 24, № 4. — S. 39–53. — DOI: 10.33048/SIBJIM.2021.24.403. Перевод: Golubyatnikov V.P., Podkolodnaya O.A., Podkolodnyy N.L., Ayupova N.B., Kirillova N.E., Yunosheva E.V. Conditions of existence of cycles in two basic models of circadian oscillator of mammals // *J. of Applied and Industrial Mathematics*. — 2021. — Vol. 15, № 4. — P. 1–14.
11. **Murray J.** *Mathematical Biology: I. An Introduction*. Third ed. — Springer, 2002.
12. **Gaidov Yu.A., Golubyatnikov V.P.** O nekotorykh nelineinykh dinamicheskikh sistemah, modeliruyuschih nesimmetrichnye gennye seti // *Vestnik NGU. Seriya: Matematika, mekhanika, informatika*. — Novosibirsk, 2007. — T. 7, vyp. 2. — S. 19–27.

13. **Golubyatnikov V.P., Kirillova N.E.** Fazovye portrety modelei dvuh gennyh setei // Matematicheskie zametki SVFU. — 2021. — Т. 28, № 1. — С. 3–11. — DOI: 10.25587/SVFU.2021.68.70.001.
14. **Arnold V.I.** Obyknovennyye differentsial'nyye uravneniya. — М.: МТСНМО, 2012. Pervod: Arnold V. I. Ordinary Differential Equations (3-d edition). — Springer, 1992.
15. **Likhoshvai V.A., Kogai V.V., Fadeev S.I., Khlebodarova T.M.** Alternative splicing can lead to chaos // J. Bioinformatics and Computational Biology. — 2015. — Vol. 13, № 1. — ID-number: 1540003. — DOI: 10.1142/S021972001540003X.
16. **Golubyatnikov V.P., Mjolsness E., Gaidov Yu.A.** Topological index of the *p53-Mdm2* circuit // Vestnik VOGiS. — 2009. — Т. 13, № 1. — С. 160–162.
17. **Akinshin A.A., Buharina T.A., Golubyatnikov V.P., Furman D.P.** Matematicheskoe modelirovanie vzaimodeistviya dvuh kletok v proneiral'nom klustere krylovogo imaginal'nogo diska *D.melanogaster* // Vestnik NGU. Seriya: Matematika, mekhanika, informatika. — Novosibirsk, 2014. — Т. 14, vyp. 4. — С. 3–10.
18. **Kim J.K.** Protein sequestration versus Hill-type repression in circadian clock models // IET Syst. Biol. — 2016. — Vol. 10, № 4. — P. 125–135. — DOI: 10.1049/iet-syb.2015.0090. — PMID: 27444022.
19. **Gonze D., Abou-Jaoudé W.** The goodwin model: behind the hill function // PLoS ONE. — 2013. — Vol. 8, № 8. — ID-number: e69573. — URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0069573>.
20. **Ayupova N.B., Golubyatnikov V.P., Kazantsev M.V.** O suschestvovanii tsikla v odnoi nesimmetrichnoi modeli molekulyarnogo repressilyatora // Sib. zhurn. vychisl. matematiki / RAN. Sib. otd-nie. — Novosibirsk, 2017. — Т. 20, № 2. — С. 121–130. — DOI: 10.15372/SJNM20170201. Pervod: Ayupova N.B., Golubyatnikov V.P., Kazantsev M.V. On the existence of a cycle in an asymmetric model of a molecular repressilator // Numerical Analysis and Applications. — 2017. — Vol. 10, № 2. — P. 101–107.
21. **Gaidov Yu.A., Golubyatnikov V.P.** On the existence and stability of cycles in gene networks with variable feedbacks // Contemporary Mathematics. — 2011. — Vol. 553. — P. 61–74.
22. **Hindmarsh A.C.** ODEPACK, a systematized collection of ODE solvers // IMACS Transactions on Scientific Computing / R.W. Stepleman et al. — Amsterdam: North-Holland Publ. Company. — 1983. — Vol. 1. — P. 55–64.
23. **Petzold L.R.** Automatic selection of methods for solving stiff and nonstiff systems of ordinary differential equations // SIAM J. Sci. Stat. Comput. — 1983. — Vol. 4. — P. 136–148. — DOI: 10.1137/0904010.
24. **Wilkinson L.** The Grammar of Graphics. 2-nd ed. // Statistics and Computing. — Springer, 2005.
25. **Kazantsev M.V.** Programmnoe obespechenie dlya modelirovaniya rannih stadii nekotorykh biologicheskikh protsessov // Vestnik NGU. Seriya: Vychislitel'nye tekhnologii. — 2016. — Т. 14, № 3. — С. 25–33.
26. **Golubyatnikov V.P., Kazantsev M.V., Kirillova N.E., Bukharina T.A., Furman D.P.** Mathematical and numerical models of two asymmetric gene networks // Siberian Electronic Mathematical Reports. — 2018. — Vol. 15. — P. 1271–1283. — DOI: 10.17377/semi.2018.15.103.
27. **Buharina T.A., Akinshin A.A., Golubyatnikov V.P., Furman D.P.** Matematicheskaya i chislennaya model' tsentral'nogo regul'yatornogo kontura sistemy morfogeneza mekhanoretseptorov drozofily // Sib. zhurn. industr. matematiki. — 2020. — Т. 23, № 2. — С. 41–50. — DOI: 10.33048/SIBJIM.2020.23.203. Pervod: Bukharina T.A., Akinshin A.A., Golubyatnikov V.P., Furman D.P. Mathematical and numerical models of the central regulatory circuit of the morphogenesis system of *Drosophila* // J. of Applied and Industrial Mathematics. — 2020. — Vol. 14, № 2. — P. 249–255. — DOI: 10.1134/S1990478920020040.