ИССЛЕДОВАНИЕ ТРЁХМЕРНОЙ МОДЕЛИ ГЕННОЙ СЕТИ С ОБРАТНЫМИ ОТРИЦАТЕЛЬНЫМИ СВЯЗЯМИ

Акиньшин А.А.
Алтайский государственный технический университет им. И. И. Ползунова (г. Барнаул)

В работе рассматриваются математические модели генных сетей. Генная сеть представляется динамической системой. На текущий момент исследуются трехмерные модели в силу их относительной простоты. В перспективе развития работы планируется обобщение полученных результатов в пространства старших размерностей.

Главным образом рассматриваются системы, состоящие из функций Хилла и функций Гласса-Маки. Функции Хилла соответствуют отрицательной обратной связи, а функции Гласа-Маки – переменной обратной связи.

Моделируемая гипотетическая генная сеть относится к первому классу, т. е. рассматривается сеть вида:

$$\frac{dx_i(t)}{dt} = G_{x_i}\left(x_k\big|_{\tau_{xk}} \middle| k \in D_i\right) - \beta_i x_i(t),$$

$$G_{x_i}\left(x_k\big|_{\tau_{xk}} \middle| k \in D_i\right) = \frac{\alpha_i}{1 + \sum\limits_{k \in D_i}\left(\frac{x_k(t-\tau_{i,k})}{\delta_{i,k}}\right)^{\gamma_{i,k}}},$$

$i=1,\ldots,n.$

n обозначает число конечных продуктов, синтезируемых генной сетью, α_i – константа (базальной) скорости инициации синтеза продукта в отсутствии эффекторов, β_i – константа скорости деградации конечного продукта, $\delta_{i,k}$ – константа эффективности действия эффектора, $\gamma_{i,k}$ – степень нелинейности (коэффициент Хилла) участия эффектора в регулировании эффективности экспрессии, $\tau_{i,k}$ – запаздывающий аргумент, задающий время, необходимое системе для того, чтобы отреагировать на воздействие эффектора изменением скорости синтеза конечного продукта, D_i – множество номеров конечных продуктов, формирующих активные гомомультимерные формы эффекторов активности синтеза i-го продукта.

Для этой генной сети рассматривается упрошённая модель, описываемая динамической системой следующего вида:

$$\begin{cases} \dot{x} = f_1(z) - x, \\ \dot{y} = f_2(x) - y, \\ \dot{z} = \Lambda_3(y) - z. \end{cases}$$

Первые две функции являются положительными, монотонно убывающими, а последняя – положительная унимодальная функция. Пусть y_m – точка максимума этой функции.

Наиболее интересными для нас будут являться стационарные точки системы и циклы в ней.

Стационарные точки.

В стационарной точке производные по всем трём координатам равны нулю $\dot{x} = \dot{y} = \dot{z} = 0.$

Подставим их в нашу систему:

$$\begin{cases} f_1(z) - x = 0, \\ f_2(x) - y = 0, \\ \Lambda_3(y) - z = 0. \end{cases}$$

Из первых двух уравнений можно получить, что $f_2(f_1(z)) = y$. Введём обозначение: $\varphi = (f_1 \circ f_2)^{-1}$. Нашу систему можно переписать как

$$\begin{cases} z = \varphi(y), \\ z = \Lambda_3(y), \end{cases}$$

где первая функция является монотонно возрастающей, а вторая – унимодальной положительной функцией. На интервале возрастания второй функции возможно неограниченное пересечение графиков, а на убывающей – максимум одно. Пересечения графиков будут соответствовать стационарным точкам.

Классификация стационарных точек

Введём классификацию стационарных точек:

- M_n - стационарная точка типа “n”, $y \ge y_M$
- M_0 - стационарная точка типа “0”, $y < y_M, \varphi^{'}(y) = \Lambda_3^{'}(y)$
- M_- - стационарная точка типа “-”, $y < y_M, \varphi^{'}(y) > \Lambda_3^{'}(y)$
- M_+ - стационарная точка типа “+”, $y < y_M, \varphi^{'}(y) < \Lambda_3^{'}(y)$

Топологические индексы

Рассмотрим линеаризацию системы в окрестности стационарной точки:

$$A = \begin{pmatrix} -1 & 0 & f_1^{'} \\ f_2^{'} & -1 & 0 \\ 0 & \Lambda_3^{'} & -1 \end{pmatrix}$$

Все производные берутся в стационарной точке. Мы знаем, что топологический индекс стационарной точки совпадает со знаком её детерминанта матрицы линеаризации:

$$TopIndex = sign(\det(A))$$

Подсчитаем рассматриваемый детерминант:

$$\det(A) = -1 + f_1' f_2' \Lambda_3'$$

Рассмотрим некоторую стационарную точку. Воспользуемся формулами для производной обратной функции и производной произведения функций. Выделим три случая и в каждом выразим топологический индекс.

$$Точки M_-, M_n : \varphi' > \Lambda_3' \Rightarrow$$
$$\Rightarrow \frac{1}{f_1' f_2'} > \Lambda_3 \Rightarrow 1 > f_1' f_2' \Lambda_3' s \Rightarrow$$
$$\Rightarrow TopIndex = sign(-1 + f_1' f_2' \Lambda_3') = -1$$

$$Точка M_+ : \varphi' < \Lambda_3' \Rightarrow$$
$$\Rightarrow \frac{1}{f_1' f_2'} < \Lambda_3 \Rightarrow 1 < f_1' f_2' \Lambda_3' s \Rightarrow$$
$$\Rightarrow TopIndex = sign(-1 + f_1' f_2' \Lambda_3') = +1$$

$$Точка M_0 : \varphi' = \Lambda_3' \Rightarrow$$
$$\Rightarrow \frac{1}{f_1' f_2'} = \Lambda_3 \Rightarrow 1 = f_1' f_2' \Lambda_3' s \Rightarrow$$
$$\Rightarrow TopIndex = sign(-1 + f_1' f_2' \Lambda_3') = 0$$

Инвариантные области

Для анализа окрестности стационарных точек мы выделяем инвариантные области – области, окружающие точку, в которую траектории только заходят. Попробуем определить, в каких случаях область является инвариантной. Пусть мы выделили некоторую инвариантную область

$$Q = [x_l ; x_r] \times [y_l ; y_r] \times [z_l ; z_r]$$

Рассмотрим ситуацию на гранях:

$x = x_l$ Нужно:
$$\dot{x} \ge 0, \dot{x} = f_1(z) - x_l \Rightarrow x_l \le f_1(z_r)$$

$x = x_r$ Нужно:
$$\dot{x} \le 0, \dot{x} = f_1(z) - x_r \Rightarrow x_r \le f_1(z_l)$$

$y = y_l$ Нужно:
$$\dot{y} \ge 0, \dot{y} = f_2(x) - y_l \Rightarrow y_l \le f_2(x_r)$$

$y = y_r$ Нужно:
$$\dot{y} \le 0, \dot{y} = f_2(x) - y_r \Rightarrow y_r \le f_2(x_l)$$

$z = z_l$ Нужно:
$$\dot{z} \ge 0, \dot{z} = \Lambda_3(y) - z_l \Rightarrow z_l \le \min(\Lambda_3)_{[yl;yr]}$$

$z = z_r$ Нужно:
$$\dot{z} \le 0, \dot{z} = \Lambda_3(y) - z_r \Rightarrow z_r \ge \max(\Lambda_3)_{[yl;yr]}$$

Наиболее простой будет следующая конструкция инвариантной области:

$$x_l = f_1(z_r), y_l = f_2(x_r) = f_2(f_1(z_l)) \Rightarrow z_l = \varphi(y_l)$$
$$x_r = f_1(z_l), y_r = f_2(x_l) = f_2(f_1(z_r)) \Rightarrow z_r = \varphi(y_r)$$

Дальнейший анализ инвариантной области

Важным моментом исследования является не только выделение стационарной области, но и определение поведения динамической системы внутри выделенного пространства. Опишем механизм анализа. Через стационарную точку проводятся три плоскости, параллельные координатным, которые разделяют параллелепипед стационарной области на 8 более мелких параллелепипедов. Далее анализируется каждый параллелепипед в отдельности. Рассматривается знак скалярного произведения точки векторного поля и точки плоскости, движущейся от одной грани к другой. Доказывается, что этот знак постоянен, что свидетельствует об отсутствии циклов внутри подпараллелепипедов. Выясняется направление поля через грани, которыми они граничат. Строится граф по подпараллелепипедам, доказывается наличие цикла в нём. Доказывается, что циклу графа соответствует замкнутая траектория исходной системы.

Инвариантная область для точки M_n

Инвариантную область можно построить по следующей схеме при выполнении ряда условий.

$$y_A : \Lambda_3(y_A) = \Lambda_3(y_n)$$
$$y_C : \Lambda_3(y_C) = \varphi(y_A), y_C > y_M$$
$$y_D : \varphi(y_B) = \Lambda_{3\max}$$

$$\varphi(y_A) < \Lambda_3(y_A)$$
$$y_C \geq y_D$$
$$y_l : \Lambda_3(y_l) = \Lambda_3(y_n), y_l = y_A$$
$$y_r : \varphi(y_l) = \Lambda_3(y_r), y_r = y_C$$
$$z_l : z_l = \varphi(y_l) = \Lambda_3(y_r)$$
$$z_r : z_r = \varphi(y_r) > \Lambda_{3\max}$$
$$x_l : x_l = f_1(z_r)$$
$$x_r : x_r = f_1(z_l)$$

$$Q = [x_l; x_r] \times [y_l; y_r] \times [z_l; z_r]$$

Инвариантная область для точки M-

Рассмотрим окрестность этой стационарной точки. В силу того, что $\varphi'(y_-) > \Lambda_3'(y_-)$ для небольшой окрестности стационарной точки будут выполняться условия, необходимые для инвариантности области. А значит, мы можем, пользуясь схемой, выбирать сколь угодно малую окрестность точки: она всё равно будет инвариантной областью. Точка является притягивающей.

Инвариантная область для точки M+

При детальном исследовании можно понять, что инвариантной областью для данной точки будет являться параллелепипед, построенный на двух соседних стационарных точках.

Циклы

В работе доказывается, что вокруг точек M-, M_0 циклов нет. Для точки M+ цикл потенциально может существовать, но это предположение пока не подтверждено. Для точки M_n, по крайне мере, один цикл существует, но его единственность не доказана.

Выводы

Таким образом, в работе была рассмотрена трёхмерная динамическая система, моделирующая генную сеть. Для этой системы были рассмотрены следующие моменты:

- _Стационарные точки системы._ Выделено 4 типа таких точек, определены их топологические индексы, изучено поведение поля в их окрестностях.
- _Инвариантные области системы._ Области выделялись вокруг стационарных точек. Анализировалось внутренне строение таких областей, разделение их на более мелкие области.
- _Циклы системы._ Циклы выделялись внутри инвариантных областей. Было показано, что вне выделенных областей циклов точно нет.
- _Качественные характеристики системы в целом._ Анализ динамической системы на всей области определения и выделение вышеописанных структурных элементов этой системы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Волокитин, Е. П. Бифуркация Андронова – Хопфа в модели гипотетических генных сетей [Текст] / Е. П. Волокитин, С. А.Тресков // Сибирский журнал математики, 2005. – 231 с.
2. Лихошвай, В. А. Задачи теории функционирования генных сетей [Текст] / В. А. Лихошвай, Ю. Г. Матушкин, С. И. Фадеев // Сибирский журнал математики, 2005. – 528 с.
3. Плисс, В. А. Нелокальные проблемы теории колебаний [Текст] / В. А. Плисс. – М.; Л. : Наука, 1964. – 725 с.