

УДК 519.61; 577.21

Исследование математической модели перераспределения вещества в кольцевом ансамбле клеток*

С.И. Фадеев^{1,3}, В.В. Когай^{1,3}, В.В. Миронова², Н.А. Омелянчук², В.А. Лихошвай^{2,3}

¹Институт математики им. С.Л. Соболева Сибирского отделения Российской академии наук, просп. Акад. В.А. Коптюга, 4, Новосибирск, 630090

²Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, просп. Акад. Лаврентьева, 10, Новосибирск, 630090

³Новосибирский государственный университет, ул. Пирогова 2, Новосибирск, 630090

E-mails: fadееv@math.nsc.ru (Фадеев С.И.), kogai@math.nsc.ru (Когай В.В.), kviki@bionet.nsc.ru (Миронова В.В.), nadya@bionet.nsc.ru (Омелянчук Н.А.), likho@bionet.nsc.ru (Лихошвай В.А.)

Фадеев С.И., Когай В.В., Миронова В.В., Омелянчук Н.А., Лихошвай В.А. Исследование математической модели перераспределения вещества в кольцевом ансамбле клеток // Сиб. журн. вычисл. математики / РАН. Сиб. отд-ние. — Новосибирск, 2013. — Т. 16, № 2. — С. 171–184.

В работе рассматривается математическая модель, представленная автономной системой уравнений, которая описывает транспорт вещества в кольцевом клеточном ансамбле. Применением метода продолжения по параметру показано, что стационарные решения могут обладать различной симметрией, описывая замкнутые кривые. Аналогичным свойством обладают периодические решения, в которых графики компонент повторяют друг друга простым сдвигом.

Ключевые слова: ансамбль клеток, генные сети, регуляция, автономная система, кольцевая модель, стационарные решения, автоколебания, продолжение по параметру.

Fadееv S.I., Kogai V.V., Mironova V.V., Omelyanchuk N.A., and Likhoshvai V.A. Mathematical modeling of matter distribution in cells assembling into a ring // Siberian J. Num. Math. / Sib. Branch of Russ. Acad. of Sci. — Novosibirsk, 2013. — Vol. 16, № 2. — P. 171–184.

In this paper, a mathematical model describing substance transport in a circular cell ensemble is considered. The model is represented by an autonomous system of equations. With a model of continuation with respect to a parameter, it is shown that stationary solutions may have different symmetry representing closed curves. Periodic solutions have the same property, whereas the component plots repeat each other by a simple shift.

Key words: cell ensemble, gene networks, autonomous system, circular model, stationary solution, auto-oscillations, model for continuation with respect to parameters.

Введение

Системы обыкновенных дифференциальных уравнений с различными типами симметрий возникают при описании биологических процессов, протекающих на различных уровнях организации живых систем: на молекулярном уровне функционирования генных сетей природного и искусственного происхождения, на уровне организации тканей,

*Работа выполнена при поддержке программы Президиума РАН Б. 27–29, междисциплинарного интеграционного проекта СО РАН № 80, грантов РФФИ (проекты № 10-01-00717, № 11-04-01254-а) и научной школы НШ-5278.2012.4.

органов, целых организмов, на популяционном, экологическом и эволюционном уровнях. Источником симметрии на молекулярно-генетическом уровне являются мутационные процессы, приводящие к дупликациям генов, хромосом и/или их частей; на тканевом, органном и организменном уровнях — регулярное расположение определённых типов клеток; на популяционном уровне симметрия формируется за счет трофических связей. Искусственные циклические геновые сети конструируются и исследуются методами генной инженерии [1, 2].

Общей особенностью таких систем является наличие большого количества *однотипных* процессов, которые связаны между собой *однотипными* функциональными отношениями. На тканевом уровне симметрия возникает в клеточных ансамблях, образующих замкнутые структуры, по которым перераспределяются импульсы и сигналы. Например, вдоль всего растения в нескольких слоях от эпидермиса проходит слой вторичной меристемы, имеющей на поперечном срезе форму кольца. В побеге — это камбиальный слой, благодаря которому формируются годовые кольца древесины, пучки проводящих тканей и обеспечивается рост дополнительных побегов [3]. В корне — это перицикл, который обеспечивает формирование боковых корней [4]. Эти клеточные ансамбли на поперечном срезе представляют кольцевые структуры, которые способны направлять транспорт ауксина по замкнутому маршруту (циклу), что приводит к формированию максимумов концентрации ауксина, предeterminирующих инициацию новых органов и тканей. У животных примерами замкнутых циклических систем являются круги кровообращения, замкнутые нейронные сети. При моделировании подобных биологических объектов возникают системы дифференциальных уравнений, обладающих тем или иным типом симметрии [5–9].

Иными словами, исследование симметричных систем дифференциальных уравнений диктуется потребностями развития многих разделов науки о жизни: молекулярная биология, молекулярная генетика, биология развития, популяционная, экологическая генетика, теории эволюции и т. д. В настоящей работе исследуется система обыкновенных дифференциальных уравнений, имеющая простейший циклический тип симметрии (рис. 1). Подобные системы возникают, в частности, при моделировании процессов транспорта ауксина в кольцевых ансамблях клеток [10].

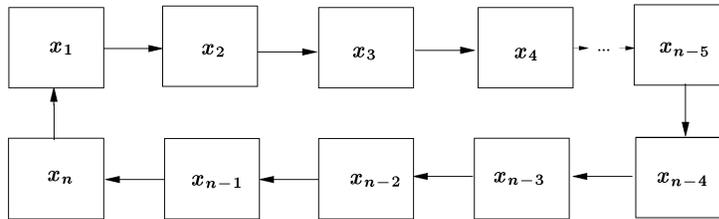


Рис. 1. Схема кольцевого ансамбля клеток моделируемой зоны биологической системы, x_i , $i = 1, 2, \dots, n-1, n$, обозначают концентрации вещества в клетках

Математическая модель процесса описывается задачей Коши для автономной системы уравнений, имеющей вид:

$$\frac{dx_1}{dt} = \alpha + \beta \left(\frac{x_n}{1 + (\frac{x_n}{\delta})^\gamma} - \frac{x_1}{1 + (\frac{x_1}{\delta})^\gamma} \right) - \theta x_1, \quad i = 2, 3, \dots, n, \quad \text{при } t \geq 0, \quad (1)$$

$$\frac{dx_i}{dt} = \alpha + \beta \left(\frac{x_{i-1}}{1 + (\frac{x_{i-1}}{\delta})^\gamma} - \frac{x_i}{1 + (\frac{x_i}{\delta})^\gamma} \right) - \theta x_i, \quad x_i = x_i^0, \quad i = 2, 3, \dots, n, \quad \text{при } t = 0.$$

Здесь x_i^0 , $i = 1, 2, \dots, n$, — начальные значения концентраций, α — параметр, характе-

ризующий интенсивность поступления ауксина в клетку, β — параметр интенсивности межклеточного взаимодействия, θ — константа скорости деградации, δ — параметр порога включения механизма авторепрессии транспорта вещества из клетки, γ — коэффициент Хилла, характеризующий нелинейность (пороговость) реагирования системы авторепрессии на увеличение концентрации вещества в клетке. Все указанные параметры положительные.

В работе представлены результаты численного исследования свойств решения системы (1) в зависимости от параметров. Показывается, что минимальный набор процессов, представленных в системе (1), достаточен для формирования всех типов стационаров (симметричных, частично симметричных, несимметричных), а также колебательных режимов функционирования.

1. Об устойчивости симметричного стационарного решения

Важную роль в описании свойств автономной системы (1) играет изучение её стационарных решений, которые определяются из системы нелинейных уравнений:

$$\begin{aligned} f_1(x_1, x_n) &= \alpha + \beta \left(\frac{x_n}{1 + (\frac{x_n}{\delta})^\gamma} - \frac{x_1}{1 + (\frac{x_1}{\delta})^\gamma} \right) - \theta x_1 = 0, \\ f_i(x_{i-1}, x_i) &= \alpha + \beta \left(\frac{x_{i-1}}{1 + (\frac{x_{i-1}}{\delta})^\gamma} - \frac{x_i}{1 + (\frac{x_i}{\delta})^\gamma} \right) - \theta x_i = 0, \quad i = 2, 3, \dots, n. \end{aligned} \quad (2)$$

Определение стационарных решений в сочетании с одновременным определением их устойчивости в зависимости от параметров во многом способствует выявлению областей изменения параметров, где возникают автоколебания [11, 12].

Из (2) следует очевидное стационарное решение

$$x_i = \alpha/\theta, \quad i = 1, 2, \dots, n, \quad (3)$$

которое мы будем называть симметричным. В данном случае мы можем непосредственно воспользоваться определением устойчивости стационарного решения (3) по первому приближению, используя для этого формулы, определяющие спектр матрицы производных:

$$f_x = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial x_1} & \frac{\partial f_1}{\partial x_2} & \cdots & \frac{\partial f_1}{\partial x_n} \\ \frac{\partial f_2}{\partial x_1} & \frac{\partial f_2}{\partial x_2} & \cdots & \frac{\partial f_2}{\partial x_n} \\ \cdots & \cdots & \cdots & \cdots \\ \frac{\partial f_n}{\partial x_1} & \frac{\partial f_n}{\partial x_2} & \cdots & \frac{\partial f_n}{\partial x_n} \end{bmatrix}$$

правых частей (1) на решениях (3).

Для необязательно нулевых элементов матрицы f_x имеем:

$$\begin{aligned} \frac{\partial f_i}{\partial x_i} &= -\beta \frac{1 - (\gamma - 1) \left(\frac{x_i}{\delta}\right)^\gamma}{\left(1 + \left(\frac{x_i}{\delta}\right)^\gamma\right)^2} - \theta, \quad i = 1, 2, \dots, n, \\ \frac{\partial f_k}{\partial x_{k-1}} &= \beta \frac{1 - (\gamma - 1) \left(\frac{x_k}{\delta}\right)^\gamma}{\left(1 + \left(\frac{x_k}{\delta}\right)^\gamma\right)^2}, \quad k = 2, 3, \dots, n, \\ \frac{\partial f_1}{\partial x_n} &= \beta \frac{1 - (\gamma - 1) \left(\frac{x_n}{\delta}\right)^\gamma}{\left(1 + \left(\frac{x_n}{\delta}\right)^\gamma\right)^2}. \end{aligned}$$

С учетом (3)

$$f_x = \begin{bmatrix} p & \dots & & & q \\ q & p & \dots & & \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ & & \dots & p & \\ & & \dots & q & p \\ & & \dots & & q & p \end{bmatrix}, \quad (4)$$

где

$$p = -q - \theta, \quad q = \beta \frac{1 - (\gamma - 1)\omega}{(1 + \omega)^2}, \quad \omega = \left(\frac{\alpha}{\delta\theta}\right)^\gamma. \quad (5)$$

Рассмотрим характеристическое уравнение (4), которое записывается в виде

$$\det(f_x - \lambda I) = (p - \lambda)^n + (-1)^{n+1}q^n = (-1)^n(q + \theta + \lambda)^n + (-1)^{n+1}q^n = 0$$

или

$$(q + \theta + \lambda)^n = q^n. \quad (6)$$

Согласно теореме Ляпунова об устойчивости, по первому приближению стационарное решение неустойчиво, если хотя бы один из корней характеристического уравнения имеет положительную вещественную часть. Формулы (5) устанавливают зависимость характера устойчивости стационарного решения от значения параметра α .

Пусть $q > 0$. При этом собственные числа матрицы (4) вычисляются по формулам:

$$\lambda_k = -q \left[1 - \exp\left(i \frac{2(k-1)\pi}{n}\right) \right] - \theta, \quad k = 1, 2, \dots, n.$$

Отсюда

$$\operatorname{Re} \lambda_k = -q \left[1 - \cos\left(\frac{2(k-1)\pi}{n}\right) \right] - \theta, \quad \operatorname{Im} \lambda_k = q \sin\left(\frac{2(k-1)\pi}{n}\right), \quad k = 1, 2, \dots, n.$$

Таким образом, в этом случае стационарное решение асимптотически устойчиво.

Если $q < 0$ и n — нечётное, то

$$\lambda_k = -q \left[1 + \exp\left(i \frac{(2k-1)\pi}{n}\right) \right] - \theta, \quad k = 1, 2, \dots, n, \quad n \text{ — нечётное.}$$

Отсюда

$$\operatorname{Re} \lambda_k = -q \cdot \left[1 + \cos\left(\frac{(2k-1)\pi}{n}\right) \right] - \theta, \quad \operatorname{Im} \lambda_k = -q \sin\left(\frac{(2k-1)\pi}{n}\right), \quad k = 1, 2, \dots, n.$$

Если $q < 0$ и n — чётное, то

$$\lambda_k = -q \left[1 + \exp\left(i \frac{2(k-1)\pi}{n}\right) \right] - \theta, \quad k = 1, 2, \dots, n, \quad n \text{ — чётное.}$$

Отсюда

$$\operatorname{Re} \lambda_k = -q \left[1 + \cos\left(\frac{2(k-1)\pi}{n}\right) \right] - \theta, \quad \operatorname{Im} \lambda_k = -q \sin\left(\frac{2(k-1)\pi}{n}\right), \quad k = 1, 2, \dots, n.$$

Обозначим через σ максимальное значение вещественной части корня. Имеем

$$\sigma = |q| \left[1 + \cos \left(\frac{\pi}{n} \right) \right] - \theta, \quad n - \text{нечётное}; \quad \sigma = 2|q| - \theta, \quad n - \text{чётное}.$$

Границы отрезка по α , на котором симметричное стационарное решение неустойчиво, следуют из условия $\sigma = 0$. При этом уравнение

$$|q| = \beta \frac{(\gamma - 1)\omega - 1}{(1 + \omega)^2}, \quad \omega = \left(\frac{\alpha}{\delta\theta} \right)^\gamma,$$

где

$$|q| = \frac{\theta}{1 + \cos(\frac{\pi}{n})}, \quad n - \text{нечётное}; \quad |q| = \frac{\theta}{2}, \quad n - \text{чётное},$$

определяет ω как корень квадратного уравнения

$$\omega^2 - 2a\omega + b = 0, \quad \text{где} \quad a = \frac{\beta(\gamma - 1)}{2|q|} - 1, \quad b = 1 + \frac{\beta}{|q|}.$$

В результате получаем следующие выражения для границ интервала по α , $\alpha_1 < \alpha < \alpha_2$, на котором симметричное стационарное решение неустойчиво:

$$\omega_{1,2} = \left(\frac{\alpha_{1,2}}{\delta\theta} \right)^\gamma = a \mp \sqrt{a^2 - b},$$

то есть

$$\alpha_1 = \delta\theta(\omega_1)^{1/\gamma}, \quad \alpha_2 = \delta\theta(\omega_2)^{1/\gamma}.$$

Обратим внимание, что при чётном n границы интервала не зависят от n . Этот результат был получен Смирновой А.А.

Установленные свойства симметричного решения играют существенную роль при дальнейшем исследовании (1). Задав α из интервала неустойчивости стационарного решения (3), мы будем использовать интегрирование (1) для численного выхода на автоколебания или стационарные решения за счёт подбора соответствующих начальных условий. Численное исследование автономной системы (1) проводилось с использованием пакета STEP [11].

2. Краткая характеристика пакета STEP

Пакет программ STEP позволяет проводить комплексное изучение задачи Коши для автономной системы уравнений вида:

$$\frac{dx}{dt} = f(x, p), \quad t \geq 0, \quad x = x^0 \text{ при } t = 0, \quad (7)$$

где $f(x, p)$ — достаточно гладкая вектор-функция векторных аргументов x и p в области её определения, а также систем нелинейных уравнений вида:

$$f(x, q) = 0, \quad (8)$$

где q — одна из компонент вектора p .

К алгоритмам численного исследования решения автономной системы в зависимости от параметров, используемых в пакете STEP, относятся:

1. Интегратор (метод Гира), используемый для численного решения автономной системы (7);
2. Метод продолжения решения по параметру для построения зависимости решения системы нелинейных уравнений (8) от скалярного параметра q ;
3. Числовой критерий Годунова–Булгакова определения асимптотической устойчивости стационарных решений автономной системы в зависимости от параметра q .

На рис. 2 представлена блок-схема численного исследования автономной системы (7). В частности, из блок-схемы следует, каким образом в рамках пакета STEP из построения диаграммы стационарных решений (8) в сочетании с исследованием устойчивости можно получить информацию о свойствах решения задачи Коши (7).

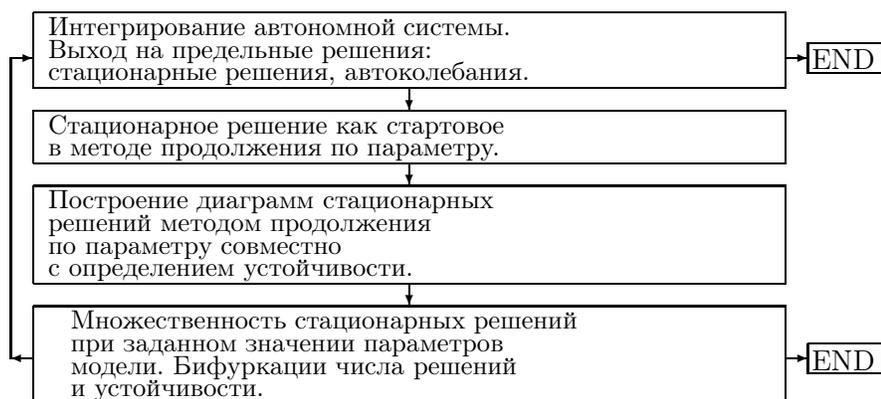


Рис. 2. Блок-схема численного исследования автономной системы (7)

При численном исследовании задачи Коши (1) в пакете STEP реализовывалась следующая схема.

- Шаг 1. Согласно блок-схеме, интегрируется задача Коши (1) с целью выхода на симметричное стационарное решение (3), что имеет место при достаточно малом значении параметра $\alpha > 0$.
- Шаг 2. Строится зависимость симметричного решения от параметра α на заданном отрезке по α с одновременным определением устойчивости. Отсюда, в частности, определяются границы отрезка α , $\alpha_1 \leq \alpha \leq \alpha_2$, на котором стационарное решение неустойчиво. Напоминаем, что существование такого отрезка установлено в пункте 1 и указаны формулы для вычисления α_1 и α_2 .
- Шаг 3. Задаётся значение α , принадлежащее отрезку $\alpha_1 \leq \alpha \leq \alpha_2$, и интегрируется задача Коши при определённом подборе начальных условий, который исключает выход решения на симметричное стационарное решение. При этом мы получаем либо несимметричное стационарное решение, либо решение описывает колебания.
- Шаг 4. В случае выхода на несимметричное стационарное решение это решение используется как стартовое в методе продолжения на достаточно большом отрезке по α , содержащем область с неустойчивым симметричным решением.

3. Результаты численного исследования. Стационарные решения

Как правило, использование только методов численного анализа не может дать полного представления о свойствах рассматриваемой математической модели. Тем не менее, полученные в данной работе результаты, приведённые ниже, представляют, как нам кажется, определённый интерес.

Численные эксперименты с использованием метода продолжения решения по параметру для изучения стационарных решений (1) показали, что, кроме симметричного стационарного решения (3) с совпадающими значениями компонент, существуют как частично симметричные стационарные решения, т. е. решения, состоящие из групп компонент с совпадающими значениями, так и стационарные решения, все компоненты которых различны. Их общее свойство выражается в том, что, кроме симметричного стационарного решения, графики компонент других решений в зависимости от параметра α представляют собой замкнутые кривые с различным числом точек поворота.

Напомним определения существенно особой и не существенно особой точки системы (8). Пусть $f(x, q) = 0$. Точка (x, q) называется существенно особой, если при этом ранг $(n \times (n + 1))$ -матрицы $[f_x(x, q) \ f_q(x, q)]$ меньше n . Точка (x, q) называется не существенно особой (или точкой поворота), если при этом $(n \times n)$ -матрица $f_x(x, q)$ становится вырожденной. Точка поворота принадлежит гладкой части пространственной кривой, определяемой системой (8), и характеризуется изменением числа решений (8) в окрестности точки поворота. Применение метода продолжения решения по параметру позволяет построить численно гладкую часть пространственной кривой между двумя особыми точками, если особые точки существуют

Во всех случаях замкнутые кривые содержат ветви с асимптотически устойчивыми стационарными решениями. Однако следует отметить, что выбор начальных значений задачи Коши, таких что на достаточно большом интервале интегрирования решение становится близким к стационарному решению, принадлежащему замкнутой кривой, является вычислительной проблемой. Как уже указывалось (см. третий шаг схемы), это является необходимым условием применения метода продолжения решения по параметру для построения замкнутой кривой.

В предлагаемых ниже примерах численное исследование решений системы (2) проводилось при фиксированных значениях параметров: $\beta = 2$, $\delta = 1$, $\gamma = 10$, $\theta = 2$.

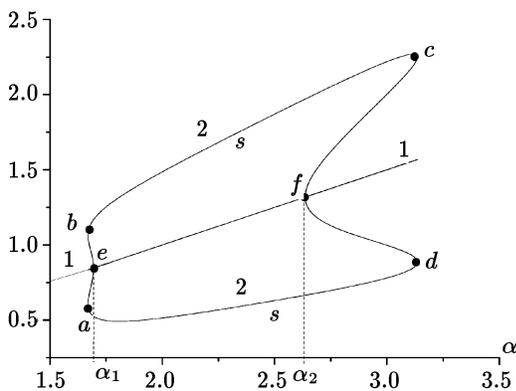


Рис. 3. Графики функций $x_1(\alpha)$, $x_2(\alpha)$ симметричного (кривая 1) и несимметричного (замкнутая кривая 2) стационарных решений (1), $n = 2$. При этом $\alpha_1 = 1.6937$, $\alpha_2 = 2.6359$ — границы отрезка по α , на котором симметричное решение неустойчиво; asd и bsc — асимптотически устойчивые ветви

Рассмотрим решения системы (2) с чётным n . Пусть $n = 2$. На рис. 3 представлены зависимости компонент $x_1(\alpha)$ и $x_2(\alpha)$ симметричного и несимметричного стационарных решений в зависимости от параметра α , которые определяются из системы:

$$\begin{aligned} f_1(x_1, x_2) &= \alpha + \beta \left(\frac{x_2}{1 + (\frac{x_2}{\delta})^\gamma} - \frac{x_1}{1 + (\frac{x_1}{\delta})^\gamma} \right) - \theta x_1 = 0, \\ f_2(x_1, x_2) &= \alpha + \beta \left(\frac{x_1}{1 + (\frac{x_1}{\delta})^\gamma} - \frac{x_2}{1 + (\frac{x_2}{\delta})^\gamma} \right) - \theta x_2 = 0. \end{aligned} \quad (9)$$

Здесь точки поворота замкнутой кривой a , b и c , d служат границами неустойчивых ветвей графика несимметричного решения. В точках поворота e и f прямая симметричного решения пересекает замкнутую кривую, выделяя часть прямой, где симметричное решение неустойчиво. Точки пересечения являются существенно особыми. За исключением особых точек значения $x_1(\alpha)$ и $x_2(\alpha)$ различны, но принадлежат одной и той же замкнутой кривой. Здесь и далее точками обозначены границы области асимптотической устойчивости стационарного решения.

Непосредственно из уравнений (8) следует, что при чётном n , $n = 2m$, $m > 1$, существуют частично симметричные стационарные решения, в которых совпадают значения компонент $x_{2k-1}(\alpha)$ с нечётными индексами и значения компонент $x_{2k}(\alpha)$ с чётными индексами, $k = 1, 2, \dots, m$. При этом проблема сводится к системе (9) относительно $x_1(\alpha)$ и $x_2(\alpha)$. Для остальных компонент имеем:

$$x_3(\alpha) = x_5(\alpha) = \dots = x_{2m-1}(\alpha) = x_1(\alpha), \quad x_4(\alpha) = x_6(\alpha) = \dots = x_{2m}(\alpha) = x_2(\alpha).$$

Таким образом, в этом случае графики зависимости компонент от α имеют тот же вид, что и на рис. 3.

Полагая $n = 4$, укажем на ещё одно качество решений (2). Существуют начальные значения в задаче Коши (1) такие, что её решение выходит на стационарное решение, в котором все компоненты различны. Однако после завершения продолжения решения по параметру обнаруживается, что графики компонент $x_1(\alpha)$, $x_3(\alpha)$ описывают одну и ту же замкнутую кривую (рис. 4а), которая отличается от замкнутой кривой, описываемой графиками компонент $x_2(\alpha)$, $x_4(\alpha)$ (рис. 4б), хотя всегда $x_3(\alpha) \neq x_1(\alpha)$, $x_4(\alpha) \neq x_2(\alpha)$.

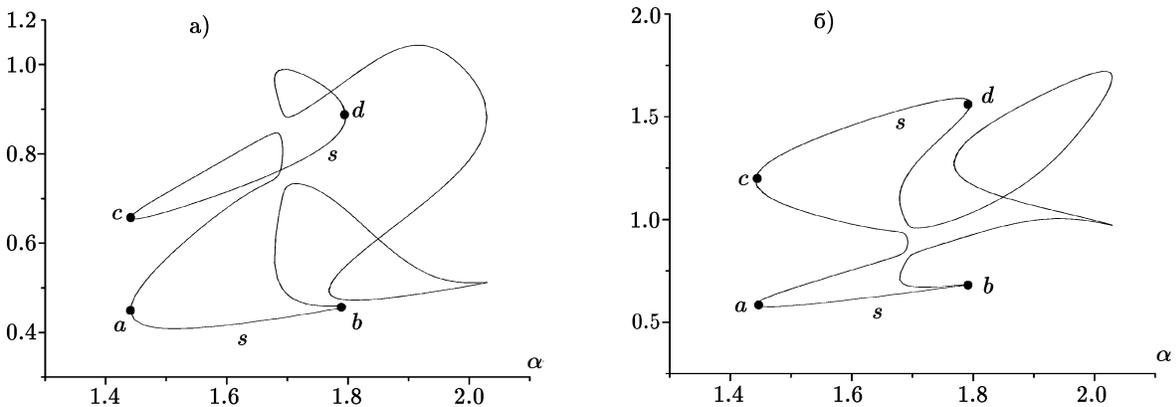


Рис. 4. а) — графики компонент $x_1(\alpha)$ и $x_3(\alpha) \neq x_1(\alpha)$ стационарного решения (1), $n = 4$, описывают замкнутую кривую; б) — графики компонент $x_2(\alpha)$ и $x_4(\alpha) \neq x_2(\alpha)$ того же стационарного решения (1) описывают одну и ту же замкнутую кривую, которая отличается от кривой на а). На рисунках ветви asb и csd асимптотически устойчивые

При значениях α , соответствующих точкам поворота графиков $x_1(\alpha)$, $x_3(\alpha)$ (рис. 4а) и $x_2(\alpha)$, $x_4(\alpha)$ (рис. 4б), отмеченных на рисунках как точки a , b , c и d , стационарное решение теряет устойчивость.

Аналогичные свойства характерны для решения (2) при $n = 6$. Если $x_3(\alpha) = x_5(\alpha) = x_1(\alpha)$, $x_4(\alpha) = x_6(\alpha) = x_2(\alpha)$, то замкнутая кривая, описывающая зависимость $x_1(\alpha)$ и $x_2(\alpha)$, имеет тот же вид, что и на рис. 3, а зависимости компонент от параметра α удовлетворяют системе (9).

Далее, как и при $n = 4$, существуют стационарные решения (2), $n = 6$, с различными значениями компонент $x_i(\alpha)$, $i = 1, 2, \dots, 6$. На рис. 5 приведён пример, когда зависимости этих компонент от параметра α представлены двумя различными замкнутыми кривыми: а) — группа из компонент $x_1(\alpha)$, $x_3(\alpha)$, $x_5(\alpha)$, б) — группа из компонент $x_2(\alpha)$, $x_4(\alpha)$, $x_6(\alpha)$.

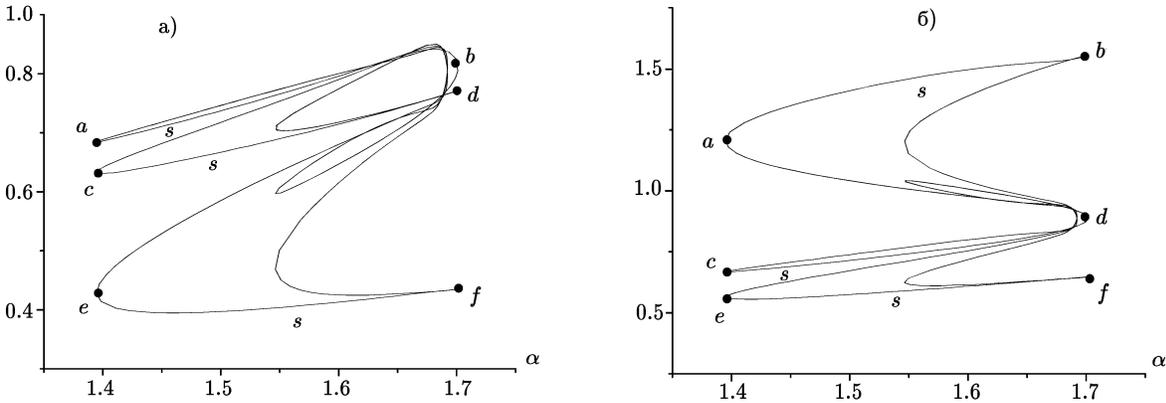


Рис. 5. а) — графики компонент $x_1(\alpha)$, $x_3(\alpha)$, $x_5(\alpha)$, $n = 6$, значения которых никогда не совпадают, описывают одну и ту же замкнутую кривую; б) — графики компонент $x_2(\alpha)$, $x_4(\alpha)$, $x_6(\alpha)$, $n = 6$, значения которых никогда не совпадают, описывают одну и ту же замкнутую кривую, которая отличается от кривой на б). Буквой s между точками поворота отмечены асимптотически устойчивые ветви

На рис. 6 представлен пример частичной симметрии решения (2), $n = 6$, в которой

$$x_4(\alpha) = x_1(\alpha), \quad x_5(\alpha) = x_2(\alpha), \quad x_6(\alpha) = x_3(\alpha). \tag{10}$$

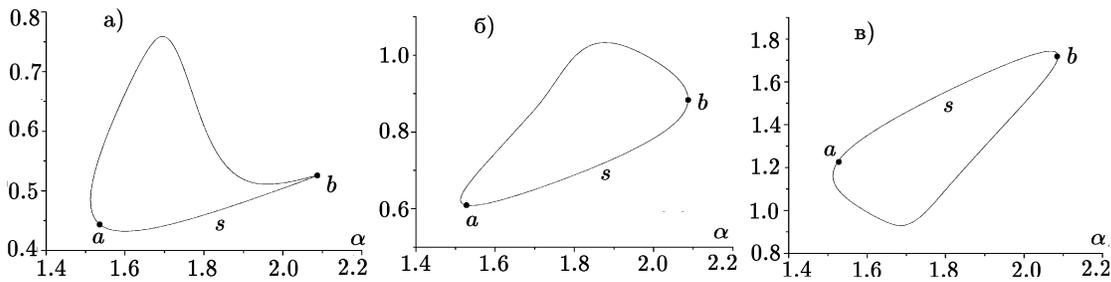


Рис. 6. Графики компонент: а) — $x_1(\alpha)$ и $x_4(\alpha) = x_1(\alpha)$; б) — $x_2(\alpha)$ и $x_5(\alpha) = x_2(\alpha)$; в) — $x_3(\alpha)$ и $x_6(\alpha) = x_3(\alpha)$ для стационарного решения (1), $n = 6$. Буквой s между точками поворота отмечены асимптотически устойчивые ветви

При этом каждой из пар компонент соответствует своя замкнутая кривая на рис. 6: а) — $x_4(\alpha) = x_1(\alpha)$; б) — $x_5(\alpha) = x_2(\alpha)$; в) — $x_6(\alpha) = x_3(\alpha)$. В этом случае компоненты $x_i(\alpha)$, $i = 1, 2, \dots, 6$, определяются из системы:

$$\begin{aligned}
 f_1(x_3, x_1) &= \alpha + \beta \left(\frac{x_3}{1 + (\frac{x_3}{\delta})^\gamma} - \frac{x_1}{1 + (\frac{x_1}{\delta})^\gamma} \right) - \theta x_1 = 0, \\
 f_2(x_1, x_2) &= \alpha + \beta \left(\frac{x_1}{1 + (\frac{x_1}{\delta})^\gamma} - \frac{x_2}{1 + (\frac{x_2}{\delta})^\gamma} \right) - \theta x_2 = 0, \\
 f_3(x_2, x_3) &= \alpha + \beta \left(\frac{x_2}{1 + (\frac{x_2}{\delta})^\gamma} - \frac{x_3}{1 + (\frac{x_3}{\delta})^\gamma} \right) - \theta x_3 = 0,
 \end{aligned} \tag{11}$$

то есть из системы (2), $n = 3$.

Наконец, заметим, что непосредственно из уравнений (2) при чётном n , $n = 2m$, $m > 1$, следует существование частично симметричного решения типа (10), в котором

$$x_{m+k}(\alpha) = x_k(\alpha), \quad k = 1, 2, \dots, m.$$

Рассмотрим теперь стационарные решения системы (1) с нечётным n . Как следует из численных экспериментов, в этом случае, кроме симметричного стационарного решения (3), существуют только стационарные решения, все компоненты которых различны. Проиллюстрируем это тремя примерами.

Пусть $n = 3$. На рисунках 6а–6в приведены графики компонент $x_1(\alpha)$, $x_2(\alpha)$, $x_3(\alpha)$, которые являются как решением системы (2) при $n = 6$, так и системы (11) в силу частичной симметрии (10). Каждой из компонент решения (11) соответствует своя замкнутая кривая.

Решение системы (2) при $n = 5$ представлено на рис. 7 графиком компоненты $x_3(\alpha)$ с указанием областей изменения параметра α , где стационарное решение асимптотически устойчиво.

Отметим, что с ростом n вид замкнутых кривых становится всё более сложным (рис. 8). Это относится и к решениям системы (2) с чётным n .

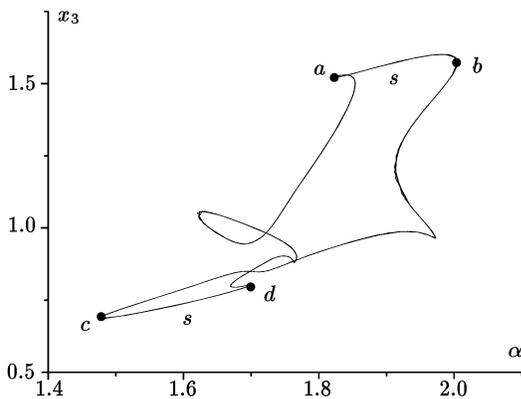


Рис. 7. График компоненты $x_3(\alpha)$ стационарного решения (1), $n = 5$. Буквой s между точками поворота отмечены асимптотически устойчивые ветви

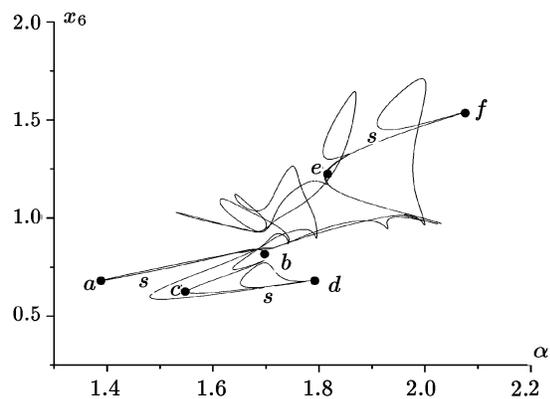


Рис. 8. График компоненты $x_6(\alpha)$ стационарного решения (1), $n = 7$. Буквой s между точками поворота отмечены асимптотически устойчивые ветви

4. Автоколебания. Симметричные решения

Как следует из численного эксперимента, решение задачи Коши (1) при определённых начальных условиях описывает автоколебания, которые при достаточно больших значениях аргумента t становятся близкими к периодическому решению с периодом T .

Свойство симметрии выражается в следующем: компоненты $x_1(t), x_2(t), \dots, x_n(t)$ периодического решения на периоде повторяют друг друга простым сдвигом по аргументу на величину kT/n , $k = 1, 2, \dots, n-1$, где значение k зависит от номера компоненты. Таким образом, для описания всех компонент решения достаточно знать только одну компоненту и сдвиги в зависимости от k . Приведём примеры.

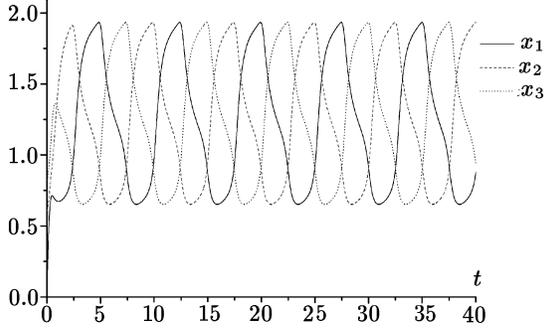


Рис. 9. Автоколебания в задаче Коши (1) при $n = 3$, $\alpha = 2.5$, $\beta = 2$, $\delta = 1$, $\gamma = 10$, $\theta = 2$, $x_1^0 = 0$, $x_2^0 = 0.6$, $x_3^0 = 0.8$

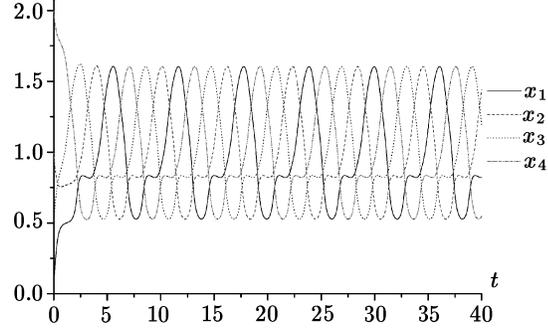


Рис. 10. Автоколебания в задаче Коши (1) при $n = 4$, $\alpha = 2$, $\beta = 2$, $\delta = 1$, $\gamma = 10$, $\theta = 2$, $x_1^0 = 0$, $x_2^0 = 1$, $x_3^0 = 0.5$, $x_4^0 = 2$

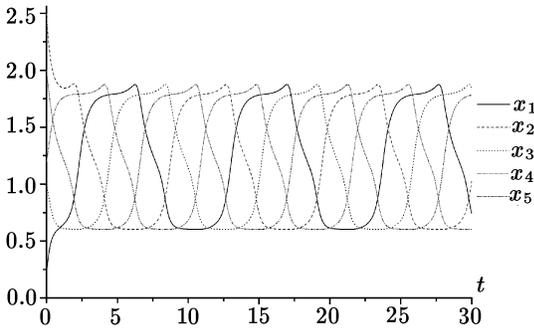


Рис. 11. Автоколебания в задаче Коши (1) при $n = 5$, $\alpha = 2.4$, $\beta = 2$, $\delta = 1$, $\gamma = 10$, $\theta = 2$, $x_1^0 = 0.2$, $x_2^0 = 2.5$, $x_3^0 = 1$, $x_4^0 = 1.2$, $x_5^0 = 2$

На рис. 9 представлен процесс выхода решения задачи Коши (1), $n = 3$, $\alpha = 2.5$, $\beta = 2$, $\delta = 1$, $\gamma = 10$, $\theta = 2$, на периодическое решение с начальными данными: $x_1^0 = 0$, $x_2^0 = 0.6$, $x_3^0 = 0.8$. Пусть при этом известна компонента $x_1(t) = x_1(t + T)$. Свойство симметрии в данном случае проявляется в том, что, как это следует из обозначения компонент на рисунке,

$$x_2(t) = x_1\left(t - \frac{2}{3}T\right), \quad x_3(t) = x_1\left(t - \frac{1}{3}T\right).$$

На рис. 10 представлен процесс выхода на периодическое решение при $n = 4$, $\alpha = 2$, $\beta = 2$, $\delta = 1$, $\gamma = 10$, $\theta = 2$, $x_1^0 = 0$, $x_2^0 = 1$, $x_3^0 = 0.5$, $x_4^0 = 2$. В данном случае, как это следует из обозначения компонент на рисунке,

$$x_2(t) = x_1\left(t + \frac{1}{4}T\right), \quad x_3(t) = x_1\left(t + \frac{2}{4}T\right), \quad x_4(t) = x_1\left(t + \frac{3}{4}T\right).$$

На рис. 11 выход на периодическое решение, $n = 5$, определялся условиями: $\alpha = 2.4$, $\beta = 2$, $\delta = 1$, $\gamma = 10$, $\theta = 2$, $x_1^0 = 0.2$, $x_2^0 = 2.5$, $x_3^0 = 1$, $x_4^0 = 1.2$, $x_5^0 = 2$. В данном случае, как это следует из обозначения компонент на рисунке,

$$x_2(t) = x_1\left(t + \frac{2}{5}T\right), \quad x_3(t) = x_1\left(t + \frac{4}{5}T\right), \quad x_4(t) = x_1\left(t + \frac{1}{5}T\right), \quad x_5(t) = x_1\left(t + \frac{3}{5}T\right).$$

5. Частичная симметрия в автоколебаниях

Кроме симметричных периодических решений при чётном n , $n = 2m$, $m > 1$, были найдены частично симметричные периодические решения, в которых компоненты, как и в случае стационарных решений, разбиваются на группы с нечётными и чётными индексами. В каждой из групп компоненты имеют одну и ту же амплитуду и отличаются только сдвигом.

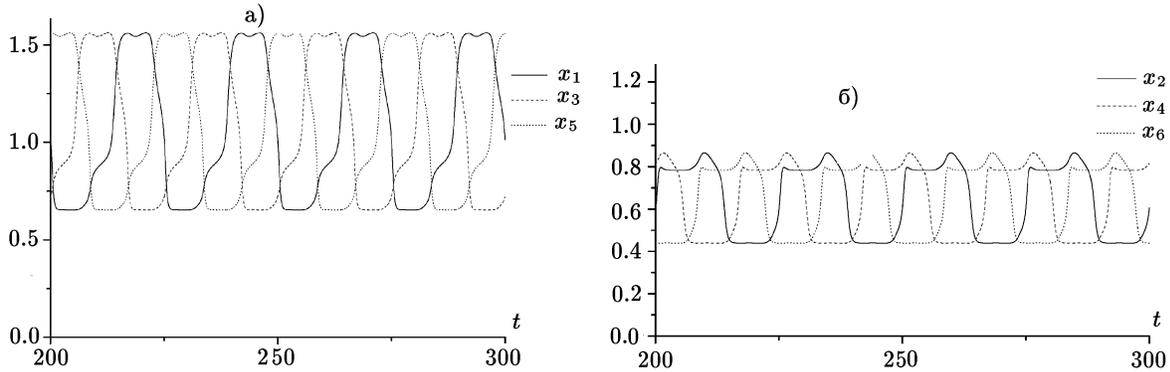


Рис. 12. Нечётные (а) и чётные (б) компоненты частично симметричного цикла в задаче Коши (1), где $n = 6$, $\alpha = 1.718$, $\beta = 2$, $\delta = 1$, $\gamma = 10$, $\theta = 2$, с начальными данными: $x_1^0 = 0.1$, $x_2^0 = 1$, $x_3^0 = 1.01$, $x_4^0 = 1.03$, $x_5^0 = 1.02$, $x_6^0 = 1.05$

Пример частично симметричных колебаний периодического решения приведён на рис. 12а, рис. 12б, где $\alpha = 1.718$, $\beta = 2$, $\delta = 1$, $\gamma = 10$, $\theta = 2$, $x_1^0 = 0.1$, $x_2^0 = 1$, $x_3^0 = 1.01$, $x_4^0 = 1.03$, $x_5^0 = 1.02$, $x_6^0 = 1.054$. Здесь $x_3(t) = x_1(t + \frac{1}{3}T)$, $x_5(t) = x_1(t + \frac{2}{3}T)$, $x_4(t) = x_2(t + \frac{1}{3}T)$, $x_6(t) = x_2(t + \frac{2}{3}T)$.

Отметим, что указанные сдвиги в графиках компонент периодических решений свидетельствуют о том, что симметричное и частично симметричное периодические решения могут быть представлены уравнениями с запаздывающим аргументом [8, 15].

6. Заключение

Системы дифференциальных уравнений с различными типами симметрий, в том числе и циклическим, возникают при описании биологических процессов, протекающих практически на всех уровнях организации живых систем: молекулярно-генетическом, органно-тканевом, организменном, популяционном и эволюционном. Поэтому существует необходимость в систематическом изучении свойств такого рода систем. Ранее нами было проведено исследование циклической модели распределения вещества с его бинаправленным транспортом по кольцу и смешанным типом регуляции собственного транспорта [9]. Структура данной модели и бинаправленность транспорта воспроизводила кольцевое строение ансамблей клеток и бинаправленность перераспределения фитогормона ауксина во вторичных меристемах растений — камбии [3] и перицикле [4], а вещество в модели соответствовало фитогормону ауксину. Регуляция транспорта вещества в модели [9] описывалась аналогично работе [13] и воспроизводила смешанный позитивно-негативный тип регуляции транспорта ауксина, который наблюдается в тканях корня растения [14]. Один из важных выводов работы [5] состоял в том, что заложенные в кольцевую структуру модели позитивно-негативные механизмы позволяют воспроизво-

дить основные закономерности инициации зачатков органов в меристеме побега. Однако в живых системах могут использоваться самые различные типы регуляции процессов перемещения веществ: негативные, позитивные и смешанные позитивно-негативные.

В данной работе изучены свойства модели, в которой скорость транспорта вещества по замкнутому в кольцо клеточному ансамблю негативно зависит от его концентрации, т. е. уменьшается в ответ на повышение концентрации вещества в клетке (негативная авторегуляция). Рассмотренная в настоящей работе модель соответствует природной кольцевой системе, в которой циркулируют высокие концентрации ауксина, так как в этих условиях ауксин подавляет свой транспорт [14], или кольцевой системе, в которой механизм активации нарушен вследствие мутации.

Для модели найдены симметричные, частично симметричные и несимметричные стационарные решения. Также продемонстрировано наличие колебательных режимов функционирования. Исследование устойчивости симметричного стационарного решения показало, что при чётном количестве клеток интервал, на котором решение неустойчиво, не зависит от числа клеток. На интервале неустойчивости симметричного стационарного решения при варьировании начальных данных и значений интенсивности поступления вещества извне (параметр α) были получены частично симметричные стационарные решения и колебательные режимы. В частично симметричных стационарных решениях систем с чётным количеством уравнений значения концентраций вещества в соседних клетках различаются. В системах, описывающих распределение вещества в ансамбле с нечётным количеством клеток, кроме стационарного симметричного решения, существуют также несимметричные стационарные решения, в которых значения концентраций во всех клетках различны.

В рассматриваемой системе при определённых начальных данных также были найдены периодические решения с несколькими максимумами концентрации вещества, положение которых меняется во времени. Независимо от количества клеток в ансамбле периодическое решение обладало симметрией в том смысле, что концентрации вещества в периодическом решении повторяют друг друга простым сдвигом по аргументу на постоянную величину kT/N , $k = 1, 2, \dots, n - 1$. Кроме того, были найдены частично симметричные решения.

Полученные результаты расширяют наши знания о поведении динамических систем, в которых потоки веществ и/или энергии циркулируют под управлением различных механизмов регуляции и саморегуляции, что в конечном итоге ведёт к лучшему пониманию законов функционирования живых организмов.

Литература

1. **Elowitz M.B., Leibler S.** A synthetic oscillatory network of transcriptional regulators // Nature. — 2000. — Vol. 403, № 6767. — P. 335–338.
2. **Gardner T.S., Cantor C.R., and Collins J.J.** Construction of a genetic toggle switch in *Escherichia coli* // Nature. — 2000. — Vol. 403, № 6767. — P. 339–342.
3. **Ibañes M., Fàbregas N., Chory J., and Caño-Delgado A.I.** Brassinosteroid signaling and auxin transport are required to establish the periodic pattern of Arabidopsis shoot vascular bundles // Proc. National Acad. Sci. USA. — 2009. — Vol. 106, № 32. — P. 13630–13635.
4. **De Smet I., Tetsumura T., De Rybel B. et al.** Auxin dependent regulation of lateral root positioning in the basal meristem of Arabidopsis // Development. — 2007. — Vol. 134, № 4. — P. 681–690.

5. **Likhoshvai V.A., Matushkin Y.G., and Fadeev S.I.** Relationship between a gene network graph and qualitative modes of its functioning // *Molecular Biology*. — 2007. — Vol. 35, № 7. — P. 926–932.
6. **Лихошвай В.А., Матушкин Ю.Г., Фадеев С.И.** О связи графа генной сети с качественными режимами её функционирования // *Молекулярная биология*. — 2001. — Т. 35, № 6. — С. 1080–1087.
7. **Лихошвай В.А., Матушкин Ю.Г., Фадеев С.И.** Задачи теории функционирования генных сетей // *Сиб. журн. индустриальной математики*. — 2003. — Т. 6, № 2. — С. 64–80.
8. **Голубятников В.П., Голубятников И.В., Лихошвай В.А.** О существовании и устойчивости циклов в пятимерных моделях генных сетей // *Сиб. журн. вычисл. математики / РАН. Сиб. отд-ние*. — Новосибирск, 2010. — Т. 13, № 4. — С. 403–412.
9. **Когай В.В., Фадеев С.И., Лихошвай В.А.** О численном исследовании автоколебаний в гипотетических генных сетях // *Вычислительные технологии*. — 2005. — Т. 10, № 3. — С. 56–71.
10. **Лихошвай В.А., Омелянчук Н.А., Миронова В.В., Казанцев Ф.В., Акбердин И.Р., Королев В.К., Фадеев С.И., Колчанов Н.А.** Моделирование регуляции ауксином инициации латеральных органов у *Arabidopsis thaliana* L // *Информационный Вестник ВОГиС*. — 2009. — Т. 13, № 1. — С. 176–186.
11. **Холодниок М., Клич А., Кубичек М., Марек М.** Методы анализа нелинейных динамических моделей. — М.: Мир, 1991.
12. Пакет программ STER для численного исследования систем нелинейных уравнений и автономных систем общего вида. Описание работы пакета STER на примерах задач из учебного курса “Инженерная химия каталитических процессов”: Учеб. пособие / С.И. Фадеев, С.А. Покровская, А.Ю. Березин, И.А. Гайнова — Новосибирск: Изд-во НГУ, 1998.
13. **Mironova V.V., Omelyanchuk N.A., Yosiphon G., Fadeev S.I., Kolchanov N.A., Mjolsness E., and Likhoshvai V.A.** A plausible mechanism for auxin patterning along the developing root // *BMC Systems Biology*. — 2010. — Vol. 4, article number 98.
14. **Vieten A., Vanneste S., Wisniewska J., Benková E., Benjamins R., Beekman T., Luschnig C., and Friml J.** Functional redundancy of PIN proteins is accompanied by auxin dependent cross-regulation of PIN expression // *Development*. — 2005. — Vol. 132, № 20. — P. 4521–4531.
15. **Лихошвай В.А., Голубятников В.П., Демиденко, Г.В., Евдокимов А.А., Матвеева И.И., Фадеев С.И.** Теория генных сетей // *Системная компьютерная биология / Н.А. Колчанов, С.С. Гончаров. В.А. Лихошвай и В.А. Иванисенко*. — Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2008. — С. 397–480.

*Поступила в редакцию 30 марта 2012 г.,
в окончательном варианте 18 апреля 2012 г.*