

УДК 517.938

## ОБ УСЛОВИЯХ СУЩЕСТВОВАНИЯ ЦИКЛОВ В ДВУХ БАЗОВЫХ МОДЕЛЯХ ЦИРКАДНОГО ОСЦИЛЛЯТОРА МЛЕКОПИТАЮЩИХ

© 2021 В. П. Голубятников<sup>1,2a</sup>, О. А. Подколотная<sup>3b</sup>,  
Н. Л. Подколотный<sup>3,4c</sup>, Н. Б. Аюпова<sup>1,2d</sup>, Н. Е. Кириллова<sup>1e</sup>,  
Е. В. Юношева<sup>2f</sup>

<sup>1</sup>Институт математики им. С. Л. Соболева СО РАН,  
просп. Акад. Коптюга, 4, Новосибирск, 630090, Россия,

<sup>2</sup>Новосибирский государственный университет,  
ул. Пирогова, 1, Новосибирск 630090, Россия,

<sup>3</sup>Институт цитологии и генетики СО РАН,  
просп. Акад. Коптюга 2, Новосибирск 630090, Россия,

<sup>4</sup>Институт вычислительной математики  
и математической геофизики СО РАН,  
просп. Акад. Лаврентьева, 6, Новосибирск 630090, Россия,

E-mails: <sup>a</sup>vladimir.golubyatnikov1@fulbrightmail.org, <sup>b</sup>opodkol@bionet.nsc.ru,  
<sup>c</sup>pnl@bionet.nsc.ru, <sup>d</sup>ayupova@math.nsc.ru, <sup>e</sup>n.kirillova@g.nsu.ru,  
<sup>f</sup>e.yunosheva@g.nsu.ru

Поступила в редакцию 30.08.2021 г.; после доработки 30.08.2021 г.;  
принята к публикации 21.10.2021 г.

Построены две нелинейные динамические системы, моделирующие функционирование простейшего циркадного осциллятора. Получены условия единственности стационарных точек этих систем и условия существования циклов в их фазовых портретах.

**Ключевые слова:** циркадный осциллятор, генная сеть, математическая модель, нелинейные динамические системы, положительные и отрицательные обратные связи, гиперболическая стационарная точка, фазовый портрет, предельный цикл.

DOI: 10.33048/SIBJIM.2021.24.403

### ВВЕДЕНИЕ

Система регуляции суточного ритма является одним из древнейших механизмов, позволяющих живым организмам оптимально адаптироваться к 24-часовым циклическим изменениям в среде обитания, обеспечивая упреждающую готовность к этим изменениям. Хорошо известно, что основой функционирования этого механизма служат молекулярно-генетические осцилляторы, присутствующие практически в каждой клетке организмов [1, 2].

Первые модели минимального обобщённого молекулярного осциллятора, использующие экспрессию генов и предсказывающие осцилляции на основе отрицательной обратной связи, были предложены в [3, 4], когда молекулярные механизмы циркадного осциллятора ещё не были известны. Эти работы послужили стимулом для серии теоретических исследований, направленных на определение минимальных механизмов генерации колебаний предельного цикла и расшифровку принципов конструкции биологических осцилляторов.

---

Работа выполнена в рамках Государственных заданий ИЦиГ СО РАН (проект 0259-2021-0009), ИВМиМГ СО РАН (проект 0251-2021-0004), ИМ СО РАН (проект 0314-2019-0011) и при частичной финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект 20-31-90011).

Существующие в настоящее время модели различаются особенностями и детальностью описания механизмов регуляции циркадного осциллятора для различных видов организмов и часто включают дополнительные обратные связи, в зависимости от специфики применения модели.

Однако несмотря на различия в моделях в них можно выделить ядро циркадного осциллятора, присутствующее практически во всех моделях. Кроме того, модели автономного клеточного циркадного осциллятора должны удовлетворять определённым требованиям, включая наличие предельного цикла, согласование фаз колебаний уровня РНК и белков друг с другом и с экспериментальными данными, согласование изменений ритма при мутациях генов, захват биологических часов входным сигналом, реакцию на сдвиг суточного ритма и т. д. (см. [5]).

В данной работе рассматривается модель автономного клеточного циркадного осциллятора млекопитающих, ядро которого может быть описано небольшой генной сетью с двумя петлями с отрицательными обратными связями, (см. рис. 1 и [5, 6]).

Проведён качественный анализ двух систем дифференциальных уравнений, описывающих регуляцию основных генов ядра циркадного осциллятора, и выявлены условия существования осциллирующих траекторий при достаточно общих требованиях на математическое представление экспрессии этих генов.

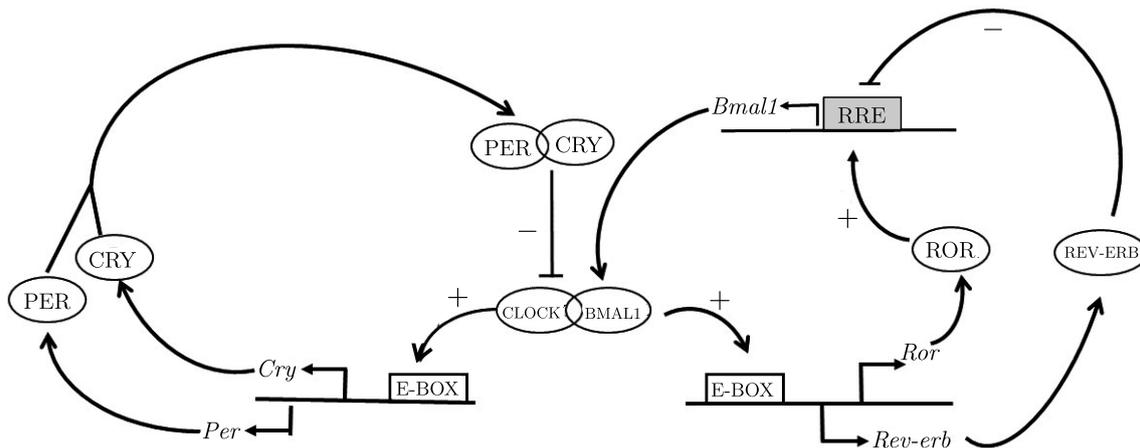


Рис. 1. Схема минимального циркадного осциллятора:

CLOCK:BMAL1 — транскрипционный фактор (далее в тексте обозначается как C/B);  
 белые прямоугольники — E-box элементы, сайты связывания транскрипционного фактора C/B в регуляторах районах генов *Per*, *Cry*, *Ror*, *Rev-erb*;  
 серый прямоугольник — RRE-элемент, сайт связывания транскрипционных факторов ROR и REV-ERB в регуляторном районе гена *Bmal1*; (+) — активация; (–) — репрессия

Основная обратная связь в этой генной сети реализуется следующим образом: гетеродимерный транскрипционный фактор CLOCK:BMAL1 (C/B) активирует транскрипцию генов семейства *Period* (*Per*) и *Cryptochrome* (*Cry*) (см. левую часть рис. 1). Два белка PER и CRY образуют в свою очередь гетеродимер PER:CRY, который подавляет активность транскрипционного фактора C/B, тем самым подавляя транскрипцию собственных генов. Это приводит к снижению уровня белков PER и CRY, в результате чего подавление активности C/B прекращается. Такая обратная связь обеспечивает периодичность активности транскрипционного фактора C/B и, как следствие, экспрессии его генов-мишеней [1].

В реализации петли второй обратной связи, часто называемой стабилизирующей, участвует тот же транскрипционный фактор C/B. Он активирует транскрипцию генов *Ror* и *Rev-erb*, кодирующих транскрипционные факторы ROR и REV-ERB.

ROR активирует транскрипцию гена *Bmal1*, а REV-ERB подавляет её. Учитывая, что ген

*Bmal1* кодирует одну из субъединиц транскрипционного фактора C/B, эта обратная связь обеспечивает изменение концентрации C/B и колебания экспрессии его генов-мишеней [7] (см. правую часть рис. 1).

В дальнейшем для упрощения мы будем обозначать гетеродимеры PER:CRY, CLOCK:BMAL1 и белки PER, CRY, ROR, REV-ERB, BMAL1 через  $P$ ,  $C/B$ ,  $U$ ,  $W$ ,  $Y$ ,  $Z$ ,  $B$ , а их концентрации — через  $p(t)$  и  $x(t)$ ,  $u(t)$ ,  $w(t)$ ,  $y(t)$ ,  $z(t)$ ,  $b(t)$  соответственно.

## 1. ШЕСТИМЕРНАЯ МОДЕЛЬ ЦИРКАДНОГО ОСЦИЛЛЯТОРА

Следуя схеме, изображённой на рис. 1, построим нелинейную динамическую систему (1), моделирующую эту генную сеть. Во всех уравнениях системы монотонно возрастающие положительные нелинейные функции  $\gamma_1$  и  $\Gamma_j$  описывают положительные связи, а монотонно убывающие положительные функции  $L_m$  соответствуют отрицательным связям, как и в [8–10]:

$$\begin{aligned} \frac{dp}{dt} &= k_1(\Gamma_1(u)\gamma_1(w) - p); & \frac{du}{dt} &= k_2(\Gamma_2(x)L_2(p) - u); \\ \frac{dw}{dt} &= k_3(\Gamma_3(x)L_3(p) - w); & \frac{dz}{dt} &= k_4(\Gamma_4(x)L_4(p) - z); \\ \frac{dx}{dt} &= k_5(\Gamma_5(b) - x); & \frac{db}{dt} &= k_6(CL_6(z) - b). \end{aligned} \quad (1)$$

Все функции, параметры и переменные в этих уравнениях принимают неотрицательные значения. При моделировании генных сетей многими исследователями в качестве убывающих функций  $L_m(p)$  рассматривались функции Хилла  $\frac{a_m}{c_m + p^{s_m}}$ , а в качестве возрастающих функций  $\Gamma_j(x)$  — сигмоидные функции  $\frac{a_j x^{s_j}}{c_j + x^{s_j}}$  (см., в частности, [11–13]).

В отличие от этих публикаций, следуя [9, 14, 15], при качественном описании поведения траекторий динамической системы (1) здесь мы не конкретизируем аналитический вид функций  $L_m$ ,  $\gamma_1(w)$  и  $\Gamma_j(x)$ , ограничиваясь минимальными требованиями — их гладкостью, монотонностью и равенствами  $\Gamma_1(0) = \gamma_1(0) = 0$ .

Кроме того, при рассмотрении уравнения  $x = \mathcal{L}(x)$  на каком-либо отрезке  $[0, a]$ , где функция  $\mathcal{L}(x)$  гладкая, положительная и монотонно убывающая, мы будем всюду предполагать, что выполнено неравенство

$$\mathcal{L}(a) < a. \quad (2)$$

Из этого неравенства следует, что уравнение  $x = \mathcal{L}(x)$  имеет единственное решение на отрезке  $[0, a]$  (см. [16]).

В дальнейшем так же, как и в [12, 13, 17], при построении численных моделей такой генной сети аналитический вид этих функций и значения параметров будут подбираться в соответствии с литературными данными о биологических экспериментах.

При составлении системы (1) мы считаем, что действие отрицательной связи  $P \dashv C/B$  на положительные связи  $C/B \rightarrow U$ ,  $C/B \rightarrow W$ ,  $C/B \rightarrow Z$  описывается в уравнениях системы убывающими функциями  $L_j$ ,  $j = 2, 3, 4$ , и что белок ROR связывается с сайтом RRE и активирует транскрипцию гена *Bmal1* в отсутствие REV-ERB на постоянном уровне  $C > 0$ . REV-ERB, концентрация которого меняется циклически, конкурирует с ROR при связывании с RRE сайтом и циклически подавляет транскрипцию гена *Bmal1*. Такое предположение является достаточно распространённым при моделировании циркадного осциллятора в клетках млекопитающих.

В разд. 2 будет рассмотрена более сложная модель циркадного осциллятора, в которой активация транскрипции гена *Bmal1* транскрипционным фактором ROR в отсутствие REV-ERB не предполагается постоянной.

Введём обозначения:  $a_1 := \max \Gamma_1$ ,  $a_2 := \max \Gamma_2$ ,  $a_3 := \max \Gamma_3$ ,  $\alpha_1 := \max \gamma_1$ ,  $d_2 := \max L_2$  и т. д.

**Лемма 1.** *Все траектории системы (1) со временем попадают в параллелепипед*

$$Q^6 = [0, a_1\alpha_1] \times [0, a_2d_2] \times [0, a_3d_3] \times [0, a_4d_4] \times [0, a_5] \times [0, C \cdot d_6],$$

лежащий в положительном октанте пространства  $\mathbb{R}^6$  переменных  $p, u, w, z, x, b$ . В дальнейшем они из этого параллелепипеда не выходят.

Доказательство леммы 1 полностью следует схеме доказательств положительной инвариантности аналогичных параллелепипедов, рассмотренных в [16, 18].

Таким образом,  $Q^6$  — положительно инвариантная область системы (1).

Будем искать стационарные точки динамической системы (1) из уравнений

$$\begin{aligned} p &= \Gamma_1(u)\gamma_1(w); & u &= L_2(p)\Gamma_2(x); & w &= \Gamma_3(x)L_3(p); \\ z &= \Gamma_4(x)L_4(p); & x &= \Gamma_5(b); & b &= CL_6(z). \end{aligned} \quad (3)$$

Исключая из уравнений (3) переменные  $u, w, z, b$ , получаем соотношения

$$x = \Gamma_5(CL_6(L_4(p)\Gamma_4(x))), \quad (4)$$

$$p = \Gamma_1(L_2(p)\Gamma_2(x))\gamma_1(L_3(p)\Gamma_3(x)), \quad (5)$$

которые определяют неявные функции, связывающие переменные  $x$  и  $p$ . Ниже в лемме 2 будет показано, что определяемая из (4) функция  $x = \varphi(p)$  и определяемая из (5) функция  $p = \psi(x)$  имеют положительные производные и, следовательно, уравнения (4) и (5) явным образом разрешимы относительно  $x$  и соответственно  $p$ . Графики этих функций схематично представлены на рис. 2. Это позволит нам сформулировать условия единственности стационарной точки системы (1).

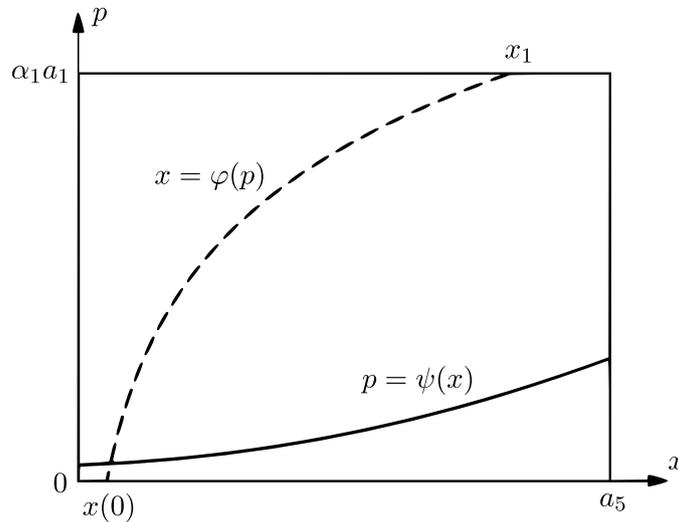


Рис. 2. Графики функций  $x = \varphi(p)$  (штрихованный) и  $p = \psi(x)$  (сплошной)

В уравнении (5), если  $x = 0$ , то  $p = 0$ , и наоборот, если  $p = 0$ , то  $x = 0$ . При произвольном  $x = x_0 \in [0, a_5]$  это уравнение принимает вид  $p = \Gamma_1(L_2(p)\Gamma_2(x_0))\gamma_1(L_3(p)\Gamma_3(x_0))$ , в левой его части возрастающая функция от  $p$ , а в правой — убывающая. Решение такого уравнения единственное:  $p_1 = \psi(x_0)$  (см. (2)).

Если  $x = 0$ , то уравнение (4) неразрешимо относительно  $p$  ввиду противоречия:

$$0 = \Gamma_5(CL_6(L_4(p)\Gamma_4(0))) = \Gamma_5(Cd_6) > 0.$$

Если в уравнении (4)  $p = 0$ , то  $x = \Gamma_5(CL_6(d_4\Gamma_4(x)))$ ; левая часть возрастает вместе с  $x$ , а правая — убывает, решение единственное:  $x = x(0) = \varphi(0)$ .

Если в (4) положить  $p = a_1\alpha_1$ , то  $x = \Gamma_5(CL_6(L_4(a_1\alpha_1)\Gamma_4(x)))$ ; левая часть возрастает вместе с  $x$ , а правая — убывает, решение единственное:  $x = \varphi(a_1\alpha_1) = x_1$  (см. (2) и рис. 2).

Продифференцируем (4) по  $p$  как неявную функцию:

$$\frac{dx}{dp} = \Gamma'_5 CL'_6 \left( L'_4 \Gamma_4 + L_4 \Gamma'_4 \frac{dx}{dp} \right) \quad \text{или} \quad \frac{dx}{dp} (1 - C\Gamma'_5 L'_6 L_4 \Gamma'_4) = (C\Gamma'_5 L'_6 L'_4 \Gamma_4). \quad (6)$$

Здесь обе скобки положительные, так как  $L'_4 < 0$ ,  $L'_6 < 0$ .

Продифференцируем (5) по  $x$  как неявную функцию:

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

или

$$\frac{dp}{dx} (1 - \Gamma'_1 L'_2 \Gamma_2 \gamma_1 - \Gamma_1 L'_3 \Gamma_3 \gamma'_1) = (\Gamma'_1 L_2 \Gamma'_2 \gamma_1 + \Gamma_1 L_3 \Gamma'_3 \gamma'_1). \quad (7)$$

Обе скобки положительные, так как  $L'_2 < 0$ ,  $L'_3 < 0$ . Итак, нами доказана

**Лемма 2.** *Справедливы соотношения  $\frac{dx}{dp} = \frac{d\varphi}{dp} > 0$ ,  $\frac{dp}{dx} = \frac{d\psi}{dx} \geq 0$ . Поскольку  $\gamma_1(0) = \Gamma_1(0) = 0$ , равенство во второй формуле достигается только при  $x = 0$ .*

В силу леммы 2 обе функции  $\varphi(p)$  и  $\psi(x)$  монотонно возрастают.

### 1.1. Единственность стационарной точки у шестимерной модели

Будет ли точка пересечения графиков монотонно возрастающих функций  $x = \varphi(p)$ ,  $p = \psi(x)$  единственной в прямоугольнике  $Q^2 = [0, a_5] \times [0, a_1\alpha_1]$ ?

Такой вопрос естественным образом возникает в исследовании качественного поведения траекторий динамических систем биохимической кинетики, аналогичных (1) (см., например, [2]).

Указанный прямоугольник лежит в положительном квадранте координатной плоскости переменных  $x$ ,  $p$ . На рис. 2 ориентация упорядоченной пары касательных векторов  $V_x = \left(1; \frac{d\psi}{dx}\right)$  и  $V_p = \left(\frac{d\varphi}{dp}; 1\right)$  положительна, поэтому для изображённой там точки пересечения графиков смешанное произведение векторов  $V_x$  и  $V_p$  положительно:

$$1 - \frac{d\psi}{dx} \frac{d\varphi}{dp} > 0. \quad (8)$$

**Лемма 3.** *Если в каждой точке пересечения графиков функций  $p = \psi(x)$  и  $x = \varphi(p)$  выполняется неравенство (8), то точка пересечения этих графиков единственна.*

**Доказательство.** Существование хотя бы одной точки такого пересечения следует из теоремы Жордана [19].

Из того, что неравенство (8) строгое, следует, что эти графики не могут касаться и, значит, множество точек их пересечения конечно.

В соседних точках пересечения этих графиков ориентация пары касательных векторов  $V_x$  и  $V_p$  различна, но согласно неравенству (8) ориентация таких пар векторов должна быть положительной, значит, такая точка пересечения всего одна, и лемма 3 доказана.  $\square$

Перепишем это неравенство в виде

$$\frac{C\Gamma'_5 L'_6 L'_4 \Gamma_4}{1 - C\Gamma'_5 L'_6 L_4 \Gamma'_4} \frac{\Gamma'_1 L_2 \Gamma'_2 \gamma_1 + \Gamma_1 \gamma'_1 L_3 \Gamma'_3}{1 - \Gamma'_1 L'_2 \Gamma_2 \gamma_1 - \Gamma_1 \gamma'_1 L'_3 \Gamma_3} < 1. \quad (9)$$

Следующее утверждение вытекает из леммы 3.

**Теорема 1.** *При выполнении неравенства (9) динамическая система (1) имеет единственную стационарную точку.*

Обозначим эту стационарную точку через  $S_6$ . Отметим, что для достаточно широкого круга динамических систем вида (1) неравенство (8) действительно выполнено.

В частности, сделаем естественное предположение.

Пусть монотонно возрастающие функции  $\Gamma_2(x)$ ,  $\Gamma_3(x)$ ,  $\Gamma_4(x)$ , описывающие положительные связи  $C/B \rightarrow U$ ,  $C/B \rightarrow W$ ,  $C/B \rightarrow Z$ , соответственно пропорциональны между собой, а монотонно убывающие функции  $L_2(p)$ ,  $L_3(p)$ ,  $L_4(p)$ , описывающие ингибирование димером  $P$  этих положительных связей, также пропорциональны друг другу:

$$\Gamma_2(x) = \xi\Gamma_4(x); \quad \Gamma_3(x) = \mu\Gamma_4(x); \quad L_2(p) = \eta L_4(p); \quad L_3(p) = \varkappa L_4(p). \quad (10)$$

При таких предположениях неравенство (9), эквивалентное неравенству (8), принимает вид

$$0 < 1 - C\Gamma'_5 L'_6 L_4 \Gamma'_4 - \Gamma'_1 L'_2 \Gamma_2 \gamma_1 - \Gamma_1 \gamma'_1 L'_3 \Gamma_3. \quad (11)$$

Все вычитаемые в этом неравенстве отрицательны, поскольку  $L'_6 < 0$ ,  $L'_2 < 0$ ,  $L'_3 < 0$ , следовательно, при предположениях (10) неравенство (11) выполнено. Фактически это неравенство вытекает из двух нестрогих неравенств:

$$L_4 L'_2 \Gamma'_4 \Gamma_2 \geq L'_4 L_2 \Gamma_4 \Gamma'_2 \quad \text{и} \quad L_4 L'_3 \Gamma'_4 \Gamma_3 \geq L'_4 L_3 \Gamma_4 \Gamma'_3.$$

Это достаточные условия единственности точки пересечения графиков монотонно возрастающих функций  $x = \varphi(p)$  и  $p = \psi(x)$  в прямоугольнике  $Q^2$  или условия единственности стационарной точки у динамической системы (1).

## 1.2. О неустойчивости стационарной точки шестимерной модели

Будем считать, что предположения (10) выполнены и, значит, динамическая система (1) имеет единственную стационарную точку. Матрица линеаризации этой системы в точке  $S_6$  имеет вид

$$M_6 = \begin{pmatrix} -k_1 & k_1 \Gamma'_1 \gamma_1 & k_1 \Gamma_1 \gamma'_1 & 0 & 0 & 0 \\ k_2 L'_2 \Gamma_2 & -k_2 & 0 & 0 & k_2 L_2 \Gamma'_2 & 0 \\ k_3 L'_3 \Gamma_3 & 0 & -k_3 & 0 & k_3 L_3 \Gamma'_3 & 0 \\ k_4 L'_4 \Gamma_4 & 0 & 0 & -k_4 & k_4 L_4 \Gamma'_4 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -k_5 & k_5 \Gamma'_5 \\ 0 & 0 & 0 & C k_6 L'_6 & 0 & -k_6 \end{pmatrix}.$$

Здесь все производные вычисляются в стационарной точке  $S_6$ . Напомним определение.

Стационарная точка динамической системы называется гиперболической, если матрица линеаризации системы в этой точке не имеет мнимых собственных чисел, т. е. вещественные части этих чисел либо строго положительны, либо строго отрицательны (см., например, [20, 21]).

В дальнейшем мы будем предполагать, что точка  $S_6$  является гиперболической, что никак не ограничивает общности рассуждений. Как хорошо известно, гиперболическая стационарная точка системы (1) неустойчива тогда и только тогда, когда матрица  $M_6$  имеет собственные числа с положительными вещественными частями.

Характеристический многочлен  $P_6(\lambda)$  этой матрицы при предположениях (10) приводится к виду

$$\begin{aligned} P_6(\lambda) = & (\lambda + k_6)(\lambda + k_5)(\lambda + k_4)(\lambda + k_3)(\lambda + k_2)(\lambda + k_1) \\ & - (\lambda + k_6)(\lambda + k_5)(\lambda + k_4)(\lambda + k_2) k_1 \Gamma_1 \gamma'_1 k_3 L'_3 \Gamma_3 - (\lambda + k_6)(\lambda + k_5)(\lambda + k_4)(\lambda + k_3) k_1 \Gamma'_1 \gamma_1 k_2 L'_2 \Gamma_2 \\ & - (\lambda + k_1)(\lambda + k_2)(\lambda + k_3) C k_6 L'_6 k_5 \Gamma'_5 k_4 L_4 \Gamma'_4; \end{aligned}$$

все его коэффициенты положительны и поэтому он не имеет положительных вещественных корней.

В очень частном случае, когда все коэффициенты  $k_j$  равны друг другу и равны  $k$ , введём обозначение  $\Lambda = \lambda + k$ , тогда уравнение  $P_6(\lambda) = 0$  принимает вид

$$\begin{aligned} \Lambda^6 - \Lambda^4 k^2 (\Gamma_1 \gamma_1' L_3' \Gamma_3 + \Gamma_1' \gamma_1 L_2' \Gamma_2) - \Lambda^3 k^3 (CL_6' \Gamma_5' L_4 \Gamma_4') \\ = \Lambda^3 [\Lambda^3 - \Lambda k^2 (\Gamma_1 \gamma_1' L_3' \Gamma_3 + \Gamma_1' \gamma_1 L_2' \Gamma_2) - k^3 (CL_6' \Gamma_5' L_4 \Gamma_4')] = \Lambda^3 \mathcal{P}_3(\Lambda) = 0. \end{aligned}$$

Отсюда  $\lambda_1 = \lambda_2 = \lambda_3 = -k$  является кратным корнем. Отметим, что все коэффициенты многочлена  $\mathcal{P}_3(\Lambda)$  положительны.

Кубическое уравнение  $\mathcal{P}_3(\Lambda) = 0$  имеет один отрицательный корень  $\Lambda_4$ ; согласно теореме Виета, сумма всех его корней равна нулю. Так как  $\frac{d\mathcal{P}_3(\Lambda)}{d\Lambda} > 0$ , оставшиеся его корни комплексны и их вещественная часть положительна:  $\text{Re } \Lambda_{5,6} = -\Lambda_4/2$ .

Условие  $\text{Re } \lambda_{5,6} > 0$  эквивалентно неравенству  $-\Lambda_4 - 2k > 0$  или  $-2k > \Lambda_4$ . Значит, положительность этих вещественных частей эквивалентна неравенству  $\mathcal{P}_3(-2k) > 0$ :

$$\mathcal{P}_3(-2k) = -8k^3 + 2k^3 (\Gamma_1 \gamma_1' L_3' \Gamma_3 + \Gamma_1' \gamma_1 L_2' \Gamma_2) - k^3 (CL_6' \Gamma_5' L_4 \Gamma_4').$$

Здесь выражения в скобках отрицательны, так как  $L_j' < 0$ .

В рассматриваемом случае ( $k_j = k$ ) характеристический многочлен матрицы линеаризации имеет комплексно сопряжённые корни  $\lambda_5$  и  $\lambda_6$  с положительной вещественной частью, если

$$-CL_6' \Gamma_5' L_4 \Gamma_4' > 8 - 2(\Gamma_1 \gamma_1' L_3' \Gamma_3 + \Gamma_1' \gamma_1 L_2' \Gamma_2), \quad (12)$$

т. е. когда вычисленные в стационарной точке  $S_6$  значения функции  $L_4$ , постоянной  $C$  и производных функций  $\Gamma_4$ ,  $\Gamma_5$ ,  $-L_6'$ , регулирующих процессы, изображённые в правой части схемы генной сети на рис. 1 (в стабилизирующей петле обратной связи), достаточно велики по сравнению со значениями функций, регулирующих связи, изображённые в левой части этой схемы.

В случае, когда  $k_j = k$ , и в случаях, когда все эти коэффициенты  $k_j$  отличаются друг от друга достаточно мало, это — необходимое и достаточное условие неустойчивости стационарной точки.

Следуя [18, 20], в случае, когда стационарная точка  $S_6$  неустойчива, используя теоремы о локально неустойчивом и глобально неустойчивом многообразиях, в фазовом портрете системы (1) можно построить инвариантную двумерную поверхность, соответствующую паре собственных чисел матрицы  $M_6$  с положительными вещественными частями. Траектории всех точек этой поверхности удаляются вдоль неё от точки  $S_6$  и в то же время, согласно лемме 1, не могут выйти за пределы положительно инвариантной области  $Q^6$ . Следовательно, имеет место

**Теорема 2.** *Если матрица  $M_6$  имеет собственные числа с положительными вещественными частями и не имеет мнимых собственных чисел, то динамическая система (1) имеет цикл в области  $Q^6$ .*

## 2. СЕМИМЕРНАЯ МОДЕЛЬ ЦИРКАДНОГО ОСЦИЛЛЯТОРА

В соответствии со схемой, изображённой на рис. 1, построим динамическую систему

$$\begin{aligned} \frac{dp}{dt} &= k_1(\Gamma_1(u)\gamma_1(w) - p); & \frac{du}{dt} &= k_2(\Gamma_2(x)L_2(p) - u); \\ \frac{dw}{dt} &= k_3(\Gamma_3(x)L_3(p) - w); & \frac{dz}{dt} &= k_4(\Gamma_4(x)L_4(p) - z); \\ \frac{dy}{dt} &= k_5(\Gamma_5(x)L_5(p) - y); & \frac{dx}{dt} &= k_6(\Gamma_6(b) - x); & \frac{db}{dt} &= k_7(\gamma_7(y)L_7(z) - b). \end{aligned} \quad (13)$$

В отличие от рассмотренной выше шестимерной модели циркадного осциллятора в данном случае белок ROR связывается с сайтом RRE и активирует транскрипцию гена *Bmal1* на уровне  $\gamma_7(y) = \Gamma_7(y) + C$ , где  $\Gamma_7(y)$  — монотонно возрастающая функция,  $\Gamma_7(0) = 0$  и  $y = y(t) \neq \text{const}$ .

**Лемма 4.** *Все траектории системы (13) со временем попадают в параллелепипед*

$$Q^7 = [0, a_1\alpha_1] \times [0, a_2d_2] \times [0, a_3d_3] \times [0, a_4d_4] \times [0, a_5d_5] \times [0, a_6] \times [0, (C + \alpha_7)d_7],$$

лежащий в положительном октанте пространства  $\mathbb{R}^7$  переменных  $p, u, w, z, y, x, b$ . В дальнейшем они из этого параллелепипеда не выходят.

Таким образом,  $Q^7$  — положительно инвариантная область системы (13).

Стационарные точки динамической системы (13) находятся тем же способом, что и у системы (1). Исключая все переменные, кроме  $x$  и  $p$ , из системы уравнений, аналогичных (3), мы получаем уравнение

$$p = \Gamma_1(L_2(p)\Gamma_2(x))\gamma_1(L_3(p)\Gamma_3(x)),$$

совпадающее с уравнением (5), и уравнение

$$x = \Gamma_6(\gamma_7(\Gamma_5(x)L_5(p))L_7(L_4(p)\Gamma_4(x))), \quad (14)$$

связывающие эти переменные в фазовом портрете системы (13). Далее мы следуем схеме доказательства теоремы 1.

Если  $x = 0$ , то уравнение (14) неразрешимо относительно  $p$  ввиду противоречия

$$0 = \Gamma_6(C + \Gamma_7(0 \cdot L_5(p))L_7(L_4(p)\Gamma_4(0))) = \Gamma_6(Cd_7) > 0.$$

При фиксированном  $p = p_0 \in [0, a_1\alpha_1]$  уравнение (14) принимает вид

$$x = \Gamma_6(\gamma_7(\Gamma_5(x)L_5(p_0))L_7(L_4(p_0)\Gamma_4(x))), \quad (15)$$

правая часть убывает по  $x$ , если

$$\frac{d}{dx}[\gamma_7(\Gamma_5(x)L_5(p_0))L_7(\Gamma_4(x)L_4(p_0))] = \gamma_7'\Gamma_5'L_5L_7 + \gamma_7L_7'\Gamma_4'L_4 < 0 \quad \text{при всех } x. \quad (16)$$

При выполнении этого условия уравнение (14) имеет единственное решение (см. (2)):  $x = x(p_0) = \zeta(p_0)$ , как и на рис. 2.

В дальнейшем мы будем предполагать, что условие (16) выполнено.

Продифференцируем (14) по  $p$  как неявную функцию:

$$\frac{dx}{dp} = \Gamma_6 \left[ \gamma_7' \left( \Gamma_5' \frac{dx}{dp} L_5 L_7 + \Gamma_5 L_5' L_7 \right) + \gamma_7 L_7' \left( \Gamma_4' \frac{dx}{dp} L_4 + \Gamma_4 L_4' \right) \right]$$

или

$$\frac{dx}{dp} (1 - \Gamma_6' \gamma_7' \Gamma_5' L_5 L_7 - \Gamma_6' \gamma_7 L_7' \Gamma_4' L_4) = \Gamma_6' [\gamma_7' \Gamma_5 L_5' L_7 + \gamma_7 L_7' \Gamma_4 L_4'].$$

Здесь правая скобка положительна, так как  $L_4' < 0$ ,  $L_7' < 0$ , а левая скобка строго больше единицы ввиду (16).

Как и для шестимерной модели осциллятора, следует, что производная функции  $p = \xi(x)$ , задаваемой из (5), имеет вид

$$\frac{dp}{dx} (1 - \Gamma_1' L_2' \Gamma_2 \gamma_1 - \Gamma_1 L_3' \Gamma_3 \gamma_1') = (\Gamma_1' L_2 \Gamma_2' \gamma_1 + \Gamma_1 L_3 \Gamma_3' \gamma_1'),$$

что совпадает с (7).

Таким образом, для динамической системы (13) справедлива

**Лемма 5.** 1. Справедливо соотношение  $\frac{dp}{dx} = \frac{d\xi}{dx} \geq 0$ . Поскольку  $\gamma_1(0) = \Gamma_1(0) = 0$ , равенство здесь достигается только при  $x = 0$ .

2. При выполнении условия (16) производная  $\frac{dx}{dp} = \frac{d\xi}{dp}$  корректно определена на отрезке  $[0, a_1\alpha_1]$ .

### 2.1. О единственности стационарной точки семимерной модели

Для динамической системы (13) вопрос о единственности стационарной точки рассматривается так же, как и в разд. 1. Для касательных векторов  $V_x = \left(1; \frac{d\xi}{dx}\right)$  и  $V_p = \left(\frac{d\xi}{dp}; 1\right)$  в точках пересечения графиков функций  $x = \zeta(p)$ ,  $p = \xi(x)$  вычисляется их смешанное произведение и проверяется условие положительной ориентации этой упорядоченной пары векторов:  $1 - \frac{d\xi}{dx} \frac{d\xi}{dp} > 0$ . Перепишем это неравенство в виде

$$\frac{\Gamma'_6[\gamma'_7\Gamma_5L'_5L_7 + \gamma_7L'_7L_4\Gamma'_4]}{1 - \Gamma'_6(\gamma'_7\Gamma_5L_5L_7 + \gamma_7L'_7L_4\Gamma'_4)} \frac{\Gamma'_1L_2\Gamma'_2\gamma_1 + \Gamma_1\gamma'_1L_3\Gamma'_3}{1 - \Gamma'_1L'_2\Gamma_2\gamma_1 - \Gamma_1\gamma'_1L'_3\Gamma_3} < 1. \quad (17)$$

Доказательство следующего утверждения аналогично доказательству теоремы 1.

**Теорема 3.** При выполнении неравенства (17) динамическая система (13) имеет единственную стационарную точку. Эта точка лежит в области  $Q^7$ .

Обозначим эту стационарную точку через  $S_7$ . Отметим, что для достаточно широкого круга динамических систем вида (13) неравенство (17) действительно выполнено.

В частности, в дополнение к предположениям (10) рассмотрим случай, когда

$$\Gamma_5(x) = \sigma\Gamma_4(x); \quad L_5(p) = \mu L_4(p). \quad (18)$$

При таких предположениях пропорциональности условие (16) принимает вид  $\frac{\gamma'_7}{\gamma_7}\sigma\mu < -\frac{L'_7}{L_7}$ . Это означает, что функции  $\Gamma'_5$  и  $L_5$  достаточно малы по сравнению с  $\Gamma'_4$  и  $L_4$ ; напомним, что  $L'_7 < 0$ . В этом случае неравенство (17) принимает вид

$$0 < 1 - \Gamma'_6\Gamma'_7L_5\Gamma'_5 - \Gamma'_6L'_7L_4\Gamma'_4 - \Gamma'_1L'_2\Gamma_2\gamma_1 - \Gamma_1\gamma'_1L'_3\Gamma_3. \quad (19)$$

Два последних слагаемых в этом неравенстве положительны, поскольку  $L'_2 < 0$  и  $L'_3 < 0$ , сумма второго и третьего слагаемых положительна ввиду (16). В дальнейшем для упрощения формул мы обозначим все производные  $L'_j$  через  $-q_j$ . Следовательно, при предположениях (10) и (18) неравенство (17) выполнено. Это достаточные условия единственности точки пересечения графиков функций  $x = \zeta(p)$  и  $p = \xi(x)$  в прямоугольнике  $Q^2$  или условия единственности стационарной точки у динамической системы (13).

### 2.2. О неустойчивости стационарной точки семимерной модели

Будем считать, что предположения (10) и (18) выполнены и, значит, динамическая система (13) имеет единственную стационарную точку. Матрица линеаризации этой системы в точке  $S_7$  имеет вид

$$M_7 = \begin{pmatrix} -k_1 & k_1\Gamma'_1\gamma_1 & k_1\Gamma_1\gamma'_1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ k_2L'_2\Gamma_2 & -k_2 & 0 & 0 & 0 & k_2L_2\Gamma'_2 & 0 \\ k_3L'_3\Gamma_3 & 0 & -k_3 & 0 & 0 & k_3L_3\Gamma'_3 & 0 \\ k_4L'_4\Gamma_4 & 0 & 0 & -k_4 & 0 & k_4L_4\Gamma'_4 & 0 \\ k_5L'_5\Gamma_5 & 0 & 0 & 0 & -k_5 & k_5L_5\Gamma'_5 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -k_6 & k_6\Gamma'_5 \\ 0 & 0 & 0 & k_7\gamma'_7L_7 & k_7L'_7\gamma_7 & 0 & -k_7 \end{pmatrix}.$$

Здесь все производные вычисляются в стационарной точке  $S_7$ .

Характеристический многочлен  $P_7(\lambda)$  этой матрицы при предположениях (10), (18) может быть записан в виде

$$\begin{aligned} -P_7(\lambda) = & (\lambda + k_7)(\lambda + k_6)(\lambda + k_5)(\lambda + k_4)(\lambda + k_3)(\lambda + k_2)(\lambda + k_1) \\ & + (\lambda + k_7)(\lambda + k_6)(\lambda + k_5)(\lambda + k_4)(\lambda + k_2)k_1\Gamma_1\gamma_1'k_3q_3\Gamma_3 \\ & + (\lambda + k_7)(\lambda + k_6)(\lambda + k_5)(\lambda + k_4)(\lambda + k_3)k_1\Gamma_1'\gamma_1k_2q_2\Gamma_2 \\ & + (\lambda + k_1)(\lambda + k_2)(\lambda + k_3)(\lambda + k_5)k_7q_7\Gamma_7k_6\Gamma_6'k_4L_4\Gamma_4'; \end{aligned}$$

все его коэффициенты положительны и поэтому он не имеет положительных вещественных корней.

Как и в разд. 1, рассмотрим частный случае, когда все коэффициенты  $k_j$  в уравнениях системы (13) равны друг другу и равны  $k$ ; введём обозначение  $\Lambda = \lambda + k$ . Тогда уравнение  $P_7(\lambda) = 0$  принимает вид

$$\begin{aligned} \Lambda^7 + \Lambda^5k^2(\Gamma_1'\gamma_1q_2\Gamma_2 + \Gamma_1\gamma_1'q_3\Gamma_3) + \Lambda^4k^3(L_5\Gamma_5'L_7\Gamma_7'\Gamma_6' + q_7\Gamma_7L_4\Gamma_4'\Gamma_6') \\ = \Lambda^4[\Lambda^3 + \Lambda k^2(\Gamma_1'\gamma_1q_2\Gamma_2 + \Gamma_1\gamma_1'q_3\Gamma_3) + k^3\Gamma_6'(L_5\Gamma_5'L_7\Gamma_7' + q_7\Gamma_7L_4\Gamma_4')] = \Lambda^4\mathcal{R}_3(\Lambda) = 0. \end{aligned}$$

Отсюда  $\lambda_1 = \lambda_2 = \lambda_3 = \lambda_4 = -k$  является кратным корнем. Отметим, что все коэффициенты многочлена  $\mathcal{R}_3(\Lambda)$  положительны. Так же, как и в разд. 1, уравнение  $\mathcal{R}_3(\Lambda) = 0$  имеет один отрицательный корень  $\Lambda_5$ , а у оставшихся двух корней  $\Lambda_6$  и  $\Lambda_7$  вещественные части равны  $-\Lambda_5/2$ . Для того, чтобы вещественные части соответствующих собственных чисел  $\lambda_6$  и  $\lambda_7$  матрицы  $M_7$  были положительными, необходимо и достаточно выполнение неравенства

$$\mathcal{R}_3(-2k) = k^3[-8 - 2(\Gamma_1'\gamma_1q_2\Gamma_2 + \Gamma_1\gamma_1'q_3\Gamma_3) + \Gamma_6'(L_5\Gamma_5'L_7\Gamma_7' + q_7\Gamma_7L_4\Gamma_4')] > 0$$

или

$$\Gamma_6'(L_5\Gamma_5'L_7\Gamma_7' + q_7\Gamma_7L_4\Gamma_4') > 8 + 2(\Gamma_1'\gamma_1q_2\Gamma_2 + \Gamma_1\gamma_1'q_3\Gamma_3),$$

что так же, как и в неравенстве (12), можно интерпретировать как преобладание действия стабилизирующей петли обратной связи над процессами, описанными в левой части рис. 1.

**Теорема 4.** *Если матрица  $M_7$  имеет собственные числа с положительными вещественными частями и не имеет мнимых собственных чисел, то динамическая система (13) имеет цикл в области  $Q^7$ .*

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведён качественный анализ систем дифференциальных уравнений, описывающих два варианта моделей автономного клеточного циркадного осциллятора млекопитающих.

При описании регуляции экспрессии генов мы не конкретизируем аналитический вид функций, ограничиваясь минимальными требованиями: их гладкостью, монотонностью и ограниченностью. Это важная особенность данной работы. Ранее были проведены многочисленные исследования условий появления предельного цикла в моделях биологических осцилляторов, в которых задан вид нелинейных функций, описывающих регуляцию экспрессии генов. В частности, работы по исследованию условий существования предельного цикла в модели Гудвина [3, 4], в которой регуляция транскрипции описана функцией Хилла [22, 23]. Эти результаты оказали большое влияние на моделирование биологических осцилляторов, поиск параметров модели, при которых обеспечиваются условия существования предельных циклов модели. Без такого типа ограничений на параметры модели поиск их значений становится крайне трудоёмким.

Однако несмотря на то, что функции Хилла очень часто используются при описании регуляции экспрессии генов, необходимо учитывать, что функции Хилла — это в большинстве моделей аппроксимация сложных нелинейных регуляторных зависимостей в условиях, когда наши знания о механизме регуляции транскрипции ограничены. По мере того, как появляются новые знания о механизмах регуляции транскрипции конкретных генов, изменяется степень обоснованности моделей и появляются новые варианты описания этих процессов. Поэтому выбор математического описания модели должен быть обоснован биологическими знаниями о механизмах регуляции экспрессии генов.

В частности, в работе [23] описан механизм, основанный на многосайтовом фосфорилировании и включении дополнительных обратных связей, обеспечивающих появление предельного цикла (см. также [6]). Для описания такого рода механизма кооперативной регуляции использование функций Хилла биологически обосновано. Однако в настоящее время показано, что влияние белкового комплекса PER:CRY на активность транскрипционного фактора CLOCK:BMAL1 для млекопитающих обеспечивается так называемым механизмом секвекстрации белков, математическое описание которого отличается от функции Хилла, которую использовали в ранних моделях циркадного осциллятора [24]. Поэтому исследования условий существования осцилляций в моделях циркадного осциллятора, регуляторные функции которых описаны в досточно общем виде, крайне актуальны.

Первый вариант анализируемой модели описывает регуляцию генов *Bmal1*, *Per*, *Cry*, *Rev-Erb*. В качестве переменных приняты концентрация белков BMAL1, PER, CRY, REV-ERB, белковых комплексов CLOCK:BMAL1 и PER:CRY. В этой модели считается, что концентрация и активность белка ROR не меняется и его действие на ген *Bmal1* в отсутствие белка REV-ERB постоянно. Такое приближение часто используется в моделях циркадного осциллятора в клетках различных тканей. Зачастую такой подход основывается на известных экспериментальных данных, свидетельствующих о незначительности вклада ROR в формирование ритмичности циркадного осциллятора в некоторых тканях, где он скорее определяет величину амплитуды колебаний [25].

Во втором варианте анализируемой модели добавлена динамика изменения концентраций белка ROR и его влияние на экспрессию гена *Bmal1*. В некоторых случаях требуется учитывать суточную динамику белка ROR. В частности, в работе [26] проведено исследование так называемого парадокса SIRT1, состоящего в том, что один и тот же тип изменения активности деацетилазы SIRT1 разнонаправленно влияет на параметры функционирования циркадного осциллятора через различные пути. Моделирование позволило разрешить это парадокс, но для этого авторам работы потребовалось включить ген *Ror* в разработанную модель.

Таким образом, качественный анализ систем дифференциальных уравнений, описывающих регуляцию основных генов ядра циркадного осциллятора, выявил условия существования осциллирующих траекторий при достаточно общих требованиях на математическое представление экспрессии этих генов. Проверка этих условий необходима для ограничения области параметров модели при поиске их значений.

Отметим, что в работе [27] было установлено, что у моделей трёхкомпонентных генных сетей, подобных рассматриваемой на рис. 1, стационарная точка устойчива и периодических режимов функционирования нет. С. Смейл [28] показал, что объединение двух подобных моделей, каждая из которых не имеет периодических траекторий, может иметь предельный цикл.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Albrecht U.* Timing to perfection: the biology of central and peripheral circadian clocks // *Neuron*. 2012. V. 74, N. 2. P. 246–260; DOI: 10.1016/j.neuron.2012.04.006
2. *Newman S. A., Forgacs G.* Complexity and self-organization in biological development and evolution. *Complexity in Chemistry, Biology and Ecology*. Springer-Verl., 2005. P. 49–96.

3. Goodwin B. C. Temporal Organization in Cells; A Dynamic Theory of Cellular Control Processes. London; N. Y.: Acad. Press, 1963.
4. Goodwin B. C. Oscillatory behavior in enzymatic control processes // Adv. Enzyme Regul. 1965. V. 3. P. 425–438; DOI: 10.1016/0065-2571(65)90067-1
5. Podkolodnaya O. A., Tverdokhle N. N., Podkolodnyy N. L. Computational modeling of the cell autonomous mammalian circadian oscillator // BMC Systems Biology. 2017. V. 11. P. 27–42.
6. Almeida S., Chaves M., Delaunay F. Transcription-based circadian mechanism controls the duration of molecular clock states in response to signaling inputs // J. Theor. Biology. 2020, V. 484. 110015.
7. Sato T. K., Panda S., Miraglia L. J., Reyes T. M., Rudic R. D., Mcnamara P., Naik K. A., Fitzgerald G. A., Kay S. A., Hogenesch J. B. A functional genomics strategy reveals Rora as a component of the mammalian circadian clock // Neuron. 2004. V. 43, N. 4. P. 527–537; DOI: 10.1016/j.neuron.2004.07.018
8. Hastings S., Tyson J., Webster D. Existence of periodic solutions for negative feedback cellular control system // J. Different. Equat. 1977. V. 25. P. 39–64.
9. Hofbauer J., Mallet-Paret J., Smith H. L. Stable periodic solutions for the hypercycle system // J. Dynamics Different. Equat. 1991. V. 3, N. 3. P. 423–436.
10. Акинъшин А. А., Бухарина Т. А., Голубятников В. П., Фурман Д. П. Математическое моделирование взаимодействия двух клеток в пронейральном кластере крылового имагинального диска *D. melanogaster* // Сиб. журн. чистой и прикл. математики. 2014. Т. 14, № 4. С. 3–10.
11. Elowitz M. B., Leibler S. A synthetic oscillatory network of transcriptional regulators // Nature. 2000. V. 403. P. 335 – 338.
12. Системная компьютерная биология. Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2008.
13. Бухарина Т. А., Акинъшин 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.
14. Glass L., Pasternack J. S. Stable oscillations in mathematical models of biological control systems // J. Math. Biology. 1978. V. 6. P. 207–223.
15. Smith R. Orbital stability of ordinary differential equations // J. Different. Equat. 1987. V. 69. P. 265–287.
16. Гайдов Ю. А., Голубятников В. П. О некоторых нелинейных динамических системах, моделирующих несимметричные генные сети // Сиб. журн. чистой и прикл. математики. 2007. Т. 7, № 2. С. 8–17.
17. Gaidov Yu. A., Golubyatnikov V. P., Mjolsness E. Topological index of a model of *p53-Mdm2* circuit // Информ. вестн. Вавиловского об-ва генетиков и селекционеров. 2009. Т. 13, № 1. С. 160–162.
18. Кириллова Н. Е. Об инвариантных поверхностях в моделях генных сетей // Сиб. журн. индустр. математики. 2020. Т. 23, № 4. С. 69–76.
19. Аносов Д. В. Отображения окружности, векторные поля и их применения М.: Изд-во МЦНМО, 2003.
20. Abraham R., Robbins J. Transversal Mappings and Flows. N. Y.: W.A. Benjamin, 1967.
21. Anosov D. V. Remarks concerning hyperbolic sets // J. Math. Sci. 1996. V. 78, N 5. P. 497–529.
22. Griffith J. S. Mathematics of cellular control processes. I. Negative feedback to one gene // J. Theor. Biol. 1968. V. 20, N 2. P. 202–208; DOI: 10.1016/0022-5193(68)90189-6
23. Gonze D., Abou-Jaoudé W. The Goodwin model: behind the Hill function // PLoS ONE. 2013. V. 8, N 8. e69573; <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0069573>
24. Kim J. K. Protein sequestration versus Hill-type repression in circadian clock models // IET Syst. Biol. 2016. V. 10, N. 4. P. 125–135; DOI: 10.1049/iet-syb.2015.0090; PMID: 27444022
25. Liu A. C., Tran H. G., Zhang E.E., Priest A. A., Welsh D. K., Kay S. A. Redundant function of REV-ERB $\alpha$  and  $\beta$  and non-essential role for Bmal1 cycling in transcriptional regulation of intracellular circadian rhythms // PLoS Genet. 2008. V. 4, N 2. e1000023; DOI: 10.1371/journal.pgen.1000023

26. *Foteinou P. T., Venkataraman A., Francey L. J., Anafi R. C., Hogenesch J. B., Doyle F. J.* Computational and experimental insights into the circadian effects of SIRT1 // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 2018. V. 115, N 45. P. 11643–11648; DOI: 10.1073/pnas.1803410115
27. Голубятников В. П., Кириллова Н. Е. Фазовые портреты моделей двух генных сетей // *Мат. заметки СВФУ.* 2021. Т. 28, № 1. С. 3–11.
28. Смейл С. Математическая модель взаимодействия двух клеток, использующая уравнение Тьюринга // *Марсен Дж., МакКракен М.* Бифуркация рождения цикла и её приложения. М.: Мир, 1980. С. 274–283.

UDC 517.938

## CONDITIONS OF EXISTENCE OF CYCLES IN TWO BASIC MODELS OF CIRCADIAN OSCILLATOR OF MAMMALIANS

© 2021 V. P. Golubyatnikov<sup>1,2a</sup>, O. A. Podkolodnaya<sup>3b</sup>,  
N. L. Podkolodny<sup>3,4c</sup>, N. B. Ayupova<sup>1,2d</sup>, N. E. Kirillova<sup>1e</sup>, E. V. Yunosheva<sup>2f</sup>

<sup>1</sup>*Sobolev Institute of Mathematics SB RAS,  
pr. Acad. Koptyuga 4, Novosibirsk 630090, Russia;*

<sup>2</sup>*Novosibirsk State University, ul. Pirogova 1, Novosibirsk 630090, Russia;*

<sup>3</sup>*Institute of Cytology and Genetics SB RAS,  
pr. Acad. Koptyuga 2, Novosibirsk 630090, Russia;*

<sup>4</sup>*Institute of Computational Mathematics and Mathematical Geophysics SB RAS,  
pr. Acad. Lavrentyeva 6, Novosibirsk 630090, Russia*

E-mails: <sup>a</sup>vladimir.golubyatnikov1@fulbrightmail.org, <sup>b</sup>opodkol@bionet.nsc.ru,  
<sup>c</sup>pnl@bionet.nsc.ru, <sup>d</sup>ayupova@math.nsc.ru, <sup>e</sup>n.kirillova@g.nsu.ru,  
<sup>f</sup>e.yunosheva@g.nsu.ru, <sup>ghi</sup>

Received 30.08.2021, revised 30.08.2021, accepted 21.10.2021

**Abstract.** We construct two non-linear dynamical systems as models of symplectic circadian oscillator's functioning. Conditions of uniqueness of equilibrium point of these systems are described as well as conditions of existence of cycles in their phase portraits.

**Keywords:** circadian oscillator, gene network, mathematical model, non-linear dynamical systems, positive and negative feedbacks, hyperbolic equilibrium point, phase portrait, cycle.

DOI: 10.33048/SIBJIM.2021.24.403

### REFERENCES

1. Albrecht U. Timing to perfection: the biology of central and peripheral circadian clocks. *Neuron*, 2012, Vol. 74, No. 2, pp. 246–260; DOI: 10.1016/j.neuron.2012.04.006
2. Newman S.A., Forgacs G. Complexity and self-organization in biological development and evolution. *Complexity in Chemistry, Biology and Ecology*. Springer-Verl., 2005, pp. 49–96.
3. Goodwin B.C. *Temporal Organization in Cells; A Dynamic Theory of Cellular Control Processes*. London; N. Y.: Acad. Press, 1963.
4. Goodwin B.C. Oscillatory behavior in enzymatic control processes. *Adv. Enzyme Regul.*, 1965, Vol. 3, pp. 425–438; DOI: 10.1016/0065-2571(65)90067-1
5. Podkolodnaya O.A., Tverdokhlebov N.N., Podkolodny N.L. Computational modeling of the cell autonomous mammalian circadian oscillator. *BMC Systems Biology*, 2017, Vol. 11, pp. 27–42; <https://doi.org/10.1186/s12918-016-0379-8>
6. Almeida S., Chaves M., Delaunay F. Transcription-based circadian mechanism controls the duration of molecular clock states in response to signaling inputs. *J. Theor. Biology*, 2020, Vol. 484, article number 110015; <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2019.110015>
7. Sato T.K., Panda S., Miraglia L.J., Reyes T.M., Rudic R.D., Mcnamara P., Naik K. A., Fitzgerald G. A., Kay S. A., Hogenesch J. B. A functional genomics strategy reveals Rora as a component of the mammalian circadian clock. *Neuron*, 2004, Vol. 43, No. 4, pp. 527–537; DOI: 10.1016/j.neuron.2004.07.018

8. Hastings S., Tyson J., Webster D. Existence of periodic solutions for negative feedback cellular control system. *J. Diff. Equ.*, 1977, Vol. 25, pp. 39–64.
9. Hofbauer J., Mallet-Paret J., Smith H.L. Stable periodic solutions for the hypercycle system. *J. Dynamics Diff. Equ.*, 1991, Vol. 3, No. 3, pp. 423–436.
10. Akin'shin A.A., Bukharina T.A., Golubyatnikov V.P., Furman D.P. Mathematical modeling of interaction of two cells in the proneural cluster of the wing imaginal disk of *D. Melanogaster*. *Vestn. Novosib. Gos. Univ., Ser. Mat. Mekh. Inform.*, 2014, Vol. 14, No. 4, pp. 3–10 (in Russian).
11. Elowitz M.B., Leibler S. A synthetic oscillatory network of transcriptional regulators. *Nature*, 2000, Vol. 403, pp. 335–338; <https://doi.org/10.1038/35002125>
12. Sistemnaya komp'yuternaya biologiya [System Computational Biology]. Novosibirsk: Izd-vo SB RAS, 2008.
13. Bukharina T.A., Akin'shin A.A., Golubyatnikov V.P., Furman D.P. Mathematical and numerical models of the central regulatory circuit of the morphogenesis system of drosophila. *J. Appl. Ind. Math.*, 2020, Vol. 14, No. 2, pp. 249–255; <https://doi.org/10.1134/S1990478920020040>
14. Glass L., Pasternack J.S. Stable oscillations in mathematical models of biological control systems. *J. Math. Biology*, 1978, Vol. 6, pp. 207–223.
15. Smith R. Orbital stability of ordinary differential equations. *J. Diff. Equ.*, 1987, Vol. 69, pp. 265–287.
16. Gaidov Yu.A., Golubyatnikov V.P. On some nonlinear dynamical systems modelling asymmetric gene networks. *Vestn. Novosib. Gos. Univ., Ser. Mat. Mekh. Inform.*, 2007, Vol. 7, No. 2, pp. 19–27 (in Russian).
17. Gaidov Yu.A., Golubyatnikov V.P., Mjolsness E. Topological index of a model of *p53-Mdm2* circuit. *VOG&S Herald*, 2009, Vol. 13, No. 1, pp. 160–162.
18. Kirillova N.E. On Invariant Surfaces in Gene Network Models. *J. Appl. Ind. Math.*, 2020, Vol. 14, pp. 666–671; <https://doi.org/10.1134/S1990478920040055>
19. Anosov D.V. Otobrazheniya okruzhnosti, vektornye polya i ikh primeneniya [Mapping of circle, vector fields and its applications]. Moscow: MCNMO, 2003 (in Russian).
20. Abraham R., Robbins J. Transversal Mappings and Flows. N. Y.: W. A. Benjamin Inc. 1967.
21. Anosov D.V. Remarks concerning hyperbolic sets. *J. Math. Sci.*, 1996, Vol. 78, No. 5, pp. 497–529.
22. Griffith J. S. Mathematics of cellular control processes. I. Negative feedback to one gene. *J. Theor. Biol.*, 1968, Vol. 20, No. 2, pp. 202–208; DOI: 10.1016/0022-5193(68)90189-6
23. Gonze D., Abou-Jaoudé W. The Goodwin model: behind the Hill function. *PLoS ONE*, 2013, Vol. 8, No. 8, article number e69573; <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0069573>
24. Kim J.K. Protein sequestration versus Hill-type repression in circadian clock models. *IET Syst. Biol.*, 2016, Vol. 10, No. 4, pp.125–135; DOI: 10.1049/iet-syb.2015.0090; PMID: 27444022
25. Liu A.C., Tran H.G., Zhang E.E., Priest A.A., Welsh D.K., Kay S.A. Redundant function of REV-ERB $\alpha$  and  $\beta$  and non-essential role for Bmal1 cycling in transcriptional regulation of intracellular circadian rhythms. *PLoS Genet.*, 2008, Vol. 4, No. 2, e1000023; DOI: 10.1371/journal.pgen.1000023
26. Foteinou P.T., Venkataraman A., Francey L.J., Anafi R.C., Hogenesch J. B., Doyle F. J. Computational and experimental insights into the circadian effects of SIRT1. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 2018, Vol. 115, No. 45, pp. 11643–11648; DOI: 10.1073/pnas.1803410115
27. Golubyatnikov V.P., Kirillova N.E. Phase portraits of two gene networks models. *Math. Notes of North-East Federal University*, 2012, Vol. 28, No. 1, pp. 3–11; DOI: 10.25587/SVFU.2021.68.70.001
28. Smeil S. A mathematical model of two cells via Turing's equation. *Lecture Appl. Math. AMS*, 1974, Vol. 6, pp. 15–26.