

*Ю. А. Гайдов, В. П. Голубятников*

## **О НЕКОТОРЫХ НЕЛИНЕЙНЫХ ДИНАМИЧЕСКИХ СИСТЕМАХ, МОДЕЛИРУЮЩИХ НЕСИММЕТРИЧНЫЕ ГЕННЫЕ СЕТИ\***

Рассматривается широкий класс трехмерных динамических систем, моделирующих функционирование несимметричных генных сетей с отрицательными обратными связями и различными механизмами регуляции. Для таких систем изучены топологические и геометрические характеристики их фазовых портретов, получены необходимые и достаточные условия существования замкнутых траекторий, описаны бифуркации Андронова-Хопфа.

### **Введение**

Основной долговременной целью наших исследований является математическое обоснование и объяснение проводимых в рамках сотрудничества НГУ, Института Математики им. С. Л. Соболева и Института цитологии и генетики СО РАН больших серий численных экспериментов с моделями генных сетей, регулируемых отрицательными обратными связями. В ряде совместных публикаций [3, 8] в качестве таких моделей рассматривались динамические системы очень специального вида. А именно, правые части уравнений в этих системах были представлены функциями Хилла, т. е. рациональными функциями с положительными коэффициентами (в некоторых рассмотренных у этих рациональных функций допускались нецелые степенные показатели). Кроме того, эти правые части предполагались симметричными относительно циклических перестановок переменных — в терминологии [8] такие модели назывались Симметричными Гипотетическими Генными Сетями.

Не вдаваясь в подробные биологические интерпретации, в настоящей работе мы распространим наши предыдущие результаты о существовании замкнутых траекторий у таких динамических систем на случаи, когда правые части их уравнений отличаются между собой не только значениями тех или иных параметров, но могут соответствовать различным типам механизмов регуляции в генных сетях. Такие правые части образуют гораздо более широкий класс функций, чем в случае Симметричных Гипотетических Генных Сетей.

---

\*Работа была поддержана грантом Президента России для поддержки ведущих научных школ № 8526.2006.1 и междисциплинарным грантом № 46 СО РАН.

## § 1. Математическая модель

Одна из основных моделей генной сети, которую мы будем здесь рассматривать, описывается нелинейной динамической системой следующего вида:

$$\begin{cases} \dot{x} = f_1(z) - x, \\ \dot{y} = f_2(x) - y, \\ \dot{z} = f_3(y) - z, \end{cases} \quad (1)$$

где  $f_i$  — достаточно гладкие монотонно убывающие функции, определенные при неотрицательных значениях аргумента  $x, y, z \in [0, \infty)$  и принимающие положительные значения  $f_i > 0$ . Хорошо известно, что при этом для произвольных положительных начальных данных существует и единственно решение класса  $C^1$ . Если дополнительно предположить, что функции  $f_i$  гладко определены не только на положительной, но на всей вещественной оси, то это решение будет бесконечно дифференцируемым  $\mathbf{x} \in C^\infty$ .

Наряду с системами указанного вида мы рассматриваем также и следующие системы:

$$\begin{cases} \dot{x} = \alpha_1 - x \cdot g_1(z), \\ \dot{y} = \alpha_2 - y \cdot g_2(x), \\ \dot{z} = \alpha_3 - z \cdot g_3(y), \end{cases} \quad (2)$$

где аргументы удовлетворяют тем же условиям, что и в системе (1), а функции  $g_i$  — гладкие, монотонно возрастающие и равные единице в нуле  $g_i(0) = 1$ . Также рассматриваются системы, в которых часть уравнений имеет вид (1), а остальные — вид (2); мы будем называть их динамическими системами смешанного типа. Далее обозначим для краткости  $x_1 = x, x_2 = y, x_3 = z$ , циклически полагая  $x_m = x_{(m \bmod 3)+1}$ . Также обозначим точку траектории  $\mathbf{x} = (x, y, z)^t$  и векторное поле  $\dot{\mathbf{x}} = (\dot{x}, \dot{y}, \dot{z})^t$ .

Легко увидеть, что у рассматриваемых динамических систем (1), (2) или смешанного типа существует ровно одна стационарная точка. Например для систем типа (1), исключая поочередно неизвестные из системы на стационарную точку  $f_i(x_{i-1}) - x_i = 0$ ,  $i \in \{1, 2, 3\}$ , придем к уравнению

$$f_1(f_3(f_2(x))) = x,$$

левая часть которого — ограниченная монотонно убывающая функция, правая же, очевидно, — неограниченно возрастающая. Тем самым, учитывая области значения этих функций, получаем, что существует единственное решение последнего уравнения  $x_*$ . Остальные координаты стационарной точки восстанавливаются однозначно. Обозначим найденную неподвижную точку через  $M_* = (x_*, y_*, z_*)$ .

Для систем вида (2) уравнения на неподвижную точку будут:  $x_i = \alpha_i / g_i(x_{i-1})$ ,  $i \in \{1, 2, 3\}$ , а после исключения неизвестных:

$$\frac{\alpha_1}{g_1\left(\frac{\alpha_3}{g_3\left(\frac{\alpha_2}{g_2(x)}\right)}\right)} = x.$$

Левая часть последнего уравнения, также как и в случае с системами типа (1), монотонно убывает.

Для единообразия обозначим максимальные значения правых частей координат динамических систем за  $\alpha_i$ . Легко видеть, что для уравнений из системы (1)  $\alpha_i = f_i(0)$ . Далее практически все рассуждения будут вестись для систем (1), однако могут быть легко перенесены на системы вида (2) и на системы смешанного типа.

Основной интерес представляет изучение предельного поведения траекторий, определяемых рассматриваемыми системами. Нетрудно проверить, что при достаточно больших временах все траектории систем (1), (2) и систем смешанного типа расположатся в прямоугольном параллелепипеде  $\Pi = [\varepsilon_1, A_1] \times [\varepsilon_2, A_2] \times [\varepsilon_3, A_3]$ , где первыми приближениями  $\varepsilon_i$  и  $A_i$  могут быть выбраны 0 и  $\alpha_i$ . В самом деле, векторное поле через любую из граней параллелепипеда направлено внутрь него, и при больших либо меньших значениях аргументов знаки соответствующих координат векторного поля сохраняются:  $\dot{x}_i \Big|_{x_i \geq A_i} \leq 0$ ,  $\dot{x}_i \Big|_{x_i \leq \varepsilon_i} \geq 0$ . Тем самым  $\Pi$  — инвариантная область.

Уточним первые приближения. Например, для систем (1)

$$\dot{x}_i \Big|_{x_i = \varepsilon_i; x_{i-1}, x_{i+1} > 0} = f_i(x_{i-1}) - x_i \Big|_{x_i = \varepsilon_i; x_{i-1} > 0} \geq f_i(A_{i-1}) - \varepsilon_i \geq 0,$$

$$\dot{x}_i \Big|_{x_i = A_i; x_{i-1}, x_{i+1} > 0} = f_i(x_{i-1}) - x_i \Big|_{x_i = A_i; x_{i-1} > 0} \leq f_i(\varepsilon_{i-1}) - A_i \leq 0;$$

поскольку мы уже указали некоторые удовлетворяющие этим неравенствам значения, то решение существует. Наилучшие (т. е. предельные)  $\varepsilon_i$  и  $A_i$ , удовлетворяют системе

$$\begin{cases} f_1(A_3) - \varepsilon_1 = 0, & f_1(\varepsilon_3) - A_1 = 0, \\ f_2(A_1) - \varepsilon_2 = 0, & f_2(\varepsilon_1) - A_2 = 0, \\ f_3(A_2) - \varepsilon_3 = 0, & f_3(\varepsilon_2) - A_3 = 0. \end{cases}$$

Аналогично тому, как находилась неподвижная точка, т. е. поочередно исключая неизвестные, приходим к уравнению

$$\varepsilon_1 = (f_1 \circ f_3 \circ f_2) \circ (f_1 \circ f_3 \circ f_2)(\varepsilon_1),$$

где  $\circ$  — операция суперпозиции функций. Однако в данном случае ничего сказать о количестве решений нельзя, так как правая часть последнего уравнения имеет ту же монотонность, что и левая. Следует отметить, что решением этого уравнения, конечно же, является и координата неподвижной точки, но это решение не подходит, если на интервале  $\varepsilon_1 \in (0, x_*)$  также содержатся решения. Ясно, что, найдя подходящий корень последнего уравнения, остальные грани параллелепипеда без труда восстанавливаются.

## § 2. Существование циклов

Также как и в [5], где рассматривались динамические системы, существенно отличные от наших, оказывается полезным ввести следующее разбиение инвариантного параллелепипеда  $\Pi$ . Рассмотрим плоскости, параллельные координатным и проходящие

через неподвижную точку  $M_*$ . Естественным образом обозначим получающиеся параллелепипеды разбиения:

$$Q_{abc} = \{ \mathbf{x} \in \Pi \mid x \geq_a x_*, y \geq_b y_*, z \geq_c z_* \},$$

где  $\mathbf{x} = (x, y, z)^t$ ,  $a, b, c \in \{0, 1\}$ , а отношения задаются следующий образом: символ  $\geq_0$  означает  $\leq$ , а символ  $\geq_1$  означает  $\geq$ . Рассмотрим диагональные параллелепипеды  $Q_{000}$  и  $Q_{111}$ . Направление векторного поля через внутреннюю (т. е. лежащую внутри  $\Pi$ ) грань  $x = x_*$  при  $z \geq z_*$  вдоль оси  $x$  есть  $\dot{x} = f_1(z) - x_* \leq f_1(z_*) - x_* = 0$ . Прделав аналогичные выкладки для остальных внутренних граней  $Q_{111}$ , мы убедимся, что из параллелепипеда  $Q_{111}$  траектории лишь выходят. Таким же образом из инвариантной области можно исключить и параллелепипед  $Q_{000}$ .

Оказалось возможным уменьшить инвариантную область и за счет внедиагональных параллелепипедов. А именно рассмотрим треугольные призмы, получающиеся делением соответствующих параллелепипедов их диагональными плоскостями:

$$P_{abc} = \left\{ \begin{array}{l} \left\{ \mathbf{x} \in Q_{abc} \mid \frac{x_i - \varepsilon_i}{x_{i*} - \varepsilon_i} + \frac{x_j - x_{j*}}{x_{j*} - \varepsilon_i} \geq 0 \right\}, \quad a + b + c = 1, \\ \left\{ \mathbf{x} \in Q_{abc} \mid \frac{x_i - x_{i*}}{A_i - x_{i*}} + \frac{x_j - A_j}{A_j - x_{j*}} \geq 0 \right\}, \quad a + b + c = 2, \end{array} \right. \quad (3)$$

где индексы  $i$  и  $j$  отвечают позициям, на которых индексы у  $P$  равны нулям при  $a+b+c = 1$ ; и отвечают позициям, на которых индексы равны единицам при  $a + b + c = 2$ . Эти призмы имеют одну общую точку  $M_*$ , не пересекаются с координатными плоскостями и с ребрами параллелепипеда  $\Pi$ , инцидентными вершине  $(A_1, A_2, A_3)^t$ . Нетрудно убедиться, что в точках, лежащих на введенных в (3) гранях, векторное поле направлено внутрь призмы  $P_{abc}$ . Например, для  $P_{001}$  направление векторного поля на грани  $(x - \varepsilon_1)/(x_* - \varepsilon_1) + (y - y_*)/(y_* - \varepsilon_1) = 0$  определяется следующим выражением:

$$\begin{aligned} \langle \dot{\mathbf{x}}, (1/(x_* - \varepsilon_1), 1/(y_* - \varepsilon_2), 0)^t \rangle &= (f_1(z) - x)/(x_* - \varepsilon_1) + (f_2(x) - y)/(y_* - \varepsilon_2) = \\ &= (f_1(z) - \varepsilon_1)/(x_* - \varepsilon_1) + (f_2(x) - y_*)/(y_* - \varepsilon_2) \geq 0. \end{aligned}$$

Для  $P_{110}$  рассуждения сходны:

$$\begin{aligned} \langle \dot{\mathbf{x}}, (1/(A_1 - x_*), 1/(A_2 - y_*), 0)^t \rangle &= (f_1(z) - x)/(A_1 - x_*) + (f_2(x) - y)/(A_2 - y_*) = \\ &= (f_1(z) - x_*)/(A_1 - x_*) + (f_2(x) - A_2)/(A_2 - y_*) = \\ &= (f_1(z) - A_1)/(A_1 - x_*) + (f_2(x) - A_2)/(A_2 - y_*) + 1 = \\ &= (f_1(z) - A_1)/(A_1 - x_*) + (f_2(x) - y_*)/(A_2 - y_*) \leq 0. \end{aligned}$$

Неравенства для остальных призм получаются из только что приведенных с помощью циклической перестановки индексов.

Таким образом, положительно инвариантная область  $\tilde{\Pi} \subset \Pi$  для рассматриваемых типов систем есть объединение всех треугольных призм указанного вида:

$$\tilde{\Pi} = \bigcup_{a+b+c=1}^2 P_{abc}.$$

Рассмотрим поведение динамической системы на гранях  $x_i = x_i^*$ . Запишем  $\dot{x}_i \Big|_{x_i=x_i^*} = f_i(x_{i-1}) - x_i^*$ . Пусть  $x_{i-1} < x_{i-1}^*$ , тогда  $\dot{x}_i \Big|_{x_i=x_i^*} > 0$ . Иначе говоря, из призмы  $P_{\times 00\star}$  траектории входят в  $P_{\times 01\star}$  (изменяется индекс на  $i$ -том месте; один из символов  $\times$  или  $\star$  пуст, а другой принимает значения 0 или 1). И наоборот,  $x_{i-1} > x_{i-1}^*$  влечет  $\dot{x}_i \Big|_{x_i=x_i^*} < 0$ . Другими словами, траектории выходят из призмы  $P_{\times 11\star}$  в призму  $P_{\times 10\star}$ .

Рассмотрим поведение динамической системы внутри каждой из призм  $P_{abc}$ . Возьмем, например, грань  $\{x = x_*\}$  между  $P_{101}$  и  $P_{001}$ . Легко увидеть, что через другие грани призмы  $P_{101}$  траектории только входят в эту призму. Как показано выше, через рассматриваемую грань траектории, выходя из  $P_{101}$ , входят в  $P_{001}$ . Пусть  $\beta \in (0, 1)$ . Тогда  $\beta(z - z_*) - (1 - \beta)(x - x_*) = 0$  — плоскость, проходящая внутри  $P_{101}$ . При  $\beta = 0$  — это грань  $\{z = z_*\}$ , при  $\beta = 1$  — грань  $\{x = x_*\}$ . Нормаль введенной плоскости  $\mathbf{n} = (-(1 - \beta), 0, \beta)^t$ . Покажем, что на части плоскости, находящейся внутри призмы  $P_{101}$ , векторное поле  $\dot{\mathbf{x}}$  образует острый угол с нормалью  $\mathbf{n}$ :

$$\langle \dot{\mathbf{x}}, \mathbf{n} \rangle = \beta \dot{z} - (1 - \beta) \dot{x} = \beta(f_3(y) - z) - (1 - \beta)(f_1(z) - x).$$

Из уравнения плоскости имеем

$$\begin{aligned} \beta(f_3(y) - z) - (1 - \beta)(f_1(z) - x) &= \\ &= \beta(f_3(y) - f_3(y_*) - z + z_*) - (1 - \beta)(f_1(z) - f_1(z_*) - x + x_*) = \\ &= \beta(f_3(y) - f_3(y_*)) - (1 - \beta)(x - x_*) - (1 - \beta)(f_1(z) - f_1(z_*) - x + x_*) = \\ &= \beta(f_3(y) - f_3(y_*)) + (1 - \beta)(-f_1(z) + f_1(z_*)) \geq 0, \end{aligned}$$

в силу того, что в призме  $P_{101}$  оба последних слагаемых неотрицательны. Тем самым, мы показали, что траектории, выходящие с грани  $\{z = z_*\}$  призмы  $P_{101}$ , достигают грани  $\{x = x_*\}$ . Таким образом, сдвиги вдоль траекторий определяют последовательность отображений (4):

$$\dots \rightarrow P_{100} \rightarrow P_{101} \rightarrow P_{001} \rightarrow P_{011} \rightarrow P_{010} \rightarrow P_{110} \rightarrow P_{100} \rightarrow \dots \quad (4)$$

Изучим поведение систем вида (1) в окрестности единственной неподвижной точки  $M_*$ . Линеаризация этой динамической системы выглядит следующим образом:

$$\dot{\mathbf{x}} = \begin{pmatrix} -1 & 0 & f'_1(z_*) \\ f'_2(x_*) & -1 & 0 \\ 0 & f'_3(y_*) & -1 \end{pmatrix} (\mathbf{x} - \mathbf{x}_*). \quad (5)$$

Характеристическое уравнение линеаризованной системы

$$(-1 - \lambda)^3 + f'_1(z_*)f'_2(x_*)f'_3(y_*) = 0$$

имеет одно отрицательное собственное значение  $\lambda_1 < 0$ , отвечающее собственному вектору с положительными координатами. Так как рассматриваемые системы включают лишь вещественные коэффициенты, то два оставшихся собственных значения комплексно сопряжены  $\operatorname{Re} \lambda_2 = \operatorname{Re} \lambda_3$ . Если  $\operatorname{Re} \lambda_{2,3} < 0$ , то неподвижная точка является притягивающей и все траектории рассматриваемых динамических систем при  $t \rightarrow \infty$  стремятся к ней  $\mathbf{x}(t) \rightarrow M_*$ .

Пусть  $\operatorname{Re}\lambda_{2,3} > 0$ . Тогда, так как собственное направление системы (5), отвечающее отрицательному собственному значению  $\lambda_1$ , направлено в диагональные параллелепипеды  $Q_{000}$  и  $Q_{111}$ , то уточненная инвариантная область может быть представлена в виде непересекающегося объединения неподвижной точки и дополнения ее шаровой окрестности  $M_* \in U$  в  $\tilde{\Pi}$ :

$$(\tilde{\Pi} \setminus U) \cup \{M_*\}.$$

Рассмотрим сечение первого слагаемого этого объединения общей гранью соседних призм  $F = (P_{001} \cap P_{011}) \setminus U$ . В силу справедливости (4) и для уменьшенных призм  $P_{abc} \setminus U$ , заключаем, что при сдвиге вдоль траекторий динамической системы замкнутого множества  $F$  оно перейдет в себя  $F \rightarrow F$ .

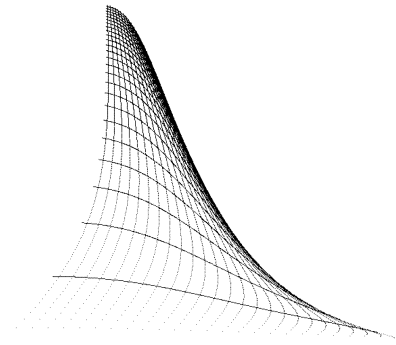


Рис. 1. Координатная сетка в  $P_{110} \cap P_{100}$  после сдвига внутри  $P_{100}$

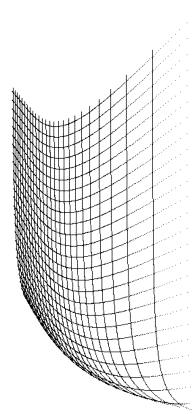


Рис. 2. Координатная сетка в  $P_{101} \cap P_{001}$  после сдвига внутри  $P_{001}$

На рис. 1 изображена равномерная координатная сетка на грани  $P_{110} \cap P_{100}$  после ее сдвига вдоль траекторий динамической системы на грань  $P_{100} \cap P_{101}$ . На рис. 2 изображена равномерная координатная сетка на грани  $P_{101} \cap P_{001}$  после сдвига вдоль траекторий на грань  $P_{001} \cap P_{011}$ . Здесь правые части системы (1) описываются с помощью функций Хилла  $f_i(u) = \frac{10}{1+u^3}$ .

В численных экспериментах замечено, что композиции отображений (4) сжимают такие координатные сетки к окрестностям некоторых линий, выходящих из неподвижной точки  $M_*$ .

Отображение сдвига вдоль траекторий динамической системы непрерывно отображает внутренность стягиваемого компакта в себя, поэтому справедлива теорема Брауэра о неподвижной точке. А именно, существует неподвижная точка  $M_0 \in F$ , переходящая под действием динамической системы в себя. Тем самым траектория этой точки замкнута. Аналогичные рассуждения могут быть проведены также для систем (2) и систем смешанного типа. Таким образом доказана

**Теорема.** Пусть  $\operatorname{Re} \lambda_{2,3} > 0$  для линеаризованной в окрестности неподвижной точки системы типа (1), (2) или смешанного типа. Тогда у этой динамической системы существует по меньшей мере одна циклическая траектория.

Рассмотрим пример. Возьмем следующую систему типа (1):

$$\begin{cases} \dot{x} = \frac{6}{1+z^5} - x, \\ \dot{y} = \frac{4}{1+x^7} - y, \\ \dot{z} = 7e^{-5y} - z. \end{cases} \quad (6)$$

На рис. 3 изображена траектория, приближающаяся к циклу этой динамической системы, для наглядности также изображен инвариантный параллелепипед  $\Pi$ .

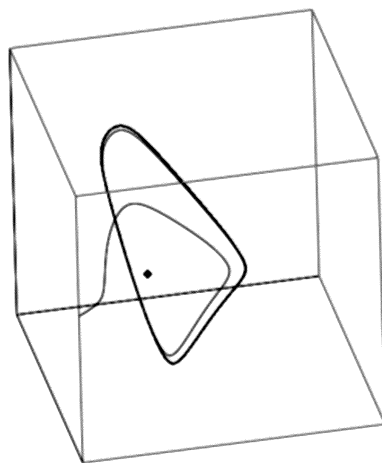


Рис. 3. Цикл динамической системы (6)

### § 3. Бифуркации Андронова – Хопфа

Теорема Брауэра не гарантирует ни единственности, ни устойчивости цикла в рассматриваемых динамических системах. Как показывают численные эксперименты, приближение траекторий к предельному циклу — не монотонное, поэтому результаты о локальной устойчивости не могут быть получены предлагаемым в [9] способом. Однако в некоторых случаях единственность и устойчивость цикла может быть показана в некоторой окрестности неподвижной точки с помощью теории бифуркаций (см., например, [7]).

Пусть правые части систем рассматриваемых типов зависят от вещественного параметра  $\mu$ . Например, для систем типа (1):  $\dot{x}_i = f_i(x_{i-1}, \mu) - x_i$ ,  $i \in \{1, 2, 3\}$ . Предполо-

жим, что при всех значениях параметра  $\mu$  динамическая система сохраняет свой тип, т. е. ее правые части удовлетворяют всем требованиям, сделанным при определении систем этого типа. И пусть существует значение параметра  $\mu_0$  такое, что  $\operatorname{Re} \lambda_{2,3} \Big|_{\mu=\mu_0} = 0$  и  $(\mu - \mu_0) \frac{d\operatorname{Re} \lambda_{2,3}}{d\mu} > 0$ . Тогда, как следует из теоремы Андронова–Хопфа, при значениях параметра  $\mu$ , близких к значению  $\mu_0$  в системах типов (1), (2) и смешанного типа, существует единственный бифуркационный цикл в окрестности неподвижной точки  $M_*$ .

Далее в работе [6] для симметричных вариантов рассматриваемых нами систем получены первые ляпуновские величины  $\nu_1$ . Найдены области параметров для некоторых семейств систем, в которых ляпуновская величина  $\nu_1$  отрицательна, что гарантирует устойчивость рождающегося при бифуркации цикла для значений параметра  $\mu$ , близких к бифуркационному  $\mu_0$ .

В случае несимметричных динамических систем аналитическое выражение для  $\nu_1$  очень громоздко, но проверка отрицательности этой величины в каждом численном эксперименте проводится несложно. Так, для системы смешанного типа

$$\begin{cases} \dot{x} = \frac{\alpha}{1+z^3} - x, \\ \dot{y} = \frac{\beta}{1+x^3} - y, \\ \dot{z} = \gamma - z(1+y^3), \end{cases} \quad (7)$$

где  $\alpha = 8.05$ ,  $\beta = 9$ ,  $\gamma = 2.8$ , эта величина отрицательна. На рис. 4 изображена траектория, приближающаяся к бифуркационному циклу.

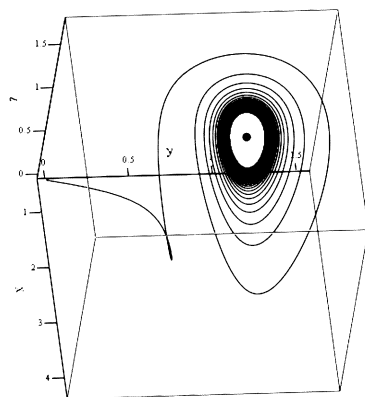


Рис. 4. Бифуркационный цикл системы (7)

Параметры, соответствующие моменту бифуркации имеют значения:  $\alpha = 8$ ,  $\beta = 9$ ,  $\gamma = 2\sqrt[3]{3} \approx 2,88$ .



### Заключение

Результаты о периодических траекториях и об их бифуркациях, аналогичные представленным в данной работе, можно получить и для систем еще более общего вида:

$$\begin{cases} \dot{x} = f_1(z) - g_1(x), \\ \dot{y} = f_2(x) - g_2(y), \\ \dot{z} = f_3(y) - g_3(z), \end{cases}$$

где функции  $f_i$  такие же, что и в системе (1), а функции  $g_i$  такие же, что и в (2). Эти рассмотрения можно провести и для других нечетномерных несимметричных моделей генных сетей.

Биологическая интерпретация подобных результатов и их связи с периодическими режимами функционирования природных генных сетей обсуждается в [1,8]. Разграничение областей регулярного и хаотического поведения траекторий соответствующих динамических систем является важной проблемой моделирования генных сетей, актуальной в биоинформатике, генной инженерии и гемодинамике. В некоторых многомерных моделях генных сетей мы уже наблюдали хаотическое поведение траекторий [3], было оно обнаружено и в природных генных сетях [2], и потому изучение условий регулярного поведения траекторий является одной из главных наших задач в настоящее время.

Авторы выражают благодарность Е. П. Волокитину, В. А. Лихошваю и Н. Н. Миренкову за полезные обсуждения и А. Г. Клещеву за помощь в численных экспериментах.

### Список литературы

1. *Elowitz M. B., Leibler S.* A synthetic oscillatory network of transcription regulators // *Nature*. 2000. Vol. 403. P. 335–338.
2. *Gardner T. S., Cantor C. R., Collins J. J.* Construction of a genetic toggle switch in *Escherichia coli*. // *Nature*. 2000. Vol. 403. P. 339–342.
3. *Golubyatnikov V. P., Likhoshvai V. A., Volokitin E. P. et al.* Periodic Trajectories and Andronov–Hopf Bifurcations in Models of Gene Networks // *Bioinformatics of Genome Regulation and Structure II*. Springer Science+Business Media Inc. 2006. P. 405–414.
4. *Golubyatnikov V. P., Likhoshvai V. A., Gaidov Yu. A., Kleshchev A. G., Lashina E. A.* Regular and Chaotic Dynamics in the Gene Networks Modeling // *Proc. International Conf. “Human & Computers–2005”*. University of Aizu, Japan. P. 7–12.
5. *Hastings S., Tyson J., Webster D.* Existence of Periodic Solutions for Negative Feedback Cellular Control Systems // *J. of Diff. Equations*. 1977. Vol. 25. P. 39–64.
6. *Волокитин Е. П., Тресков С. А.* Бифуркация Андронова–Хопфа в модели гипотетических генных сетей // *Сиб. журн. индустр. математики*. 2005. Т. 8. С. 30–40.
7. *Kuznetsov Yu. A.* Elements of Applied Bifurcation Theory. N.Y.: Springer–Verlag, 1995.
8. *Лихошвай В. А., Матушкин Ю. Г., Фадеев С. И.* Задачи теории функционирования генных сетей. // *Сиб. журн. индустр. математики*. 2003. Т. 6, № 2. С. 64–80.
9. *Пласс В. А.* Нелокальные проблемы теории колебаний. М.; Л.: Наука, 1964.

*Материал поступил в редколлегию ????*

**Адрес автора**

ФАМИЛИЯ Имя Отчество

РОССИЯ, 630090, г. Новосибирск

ул. Пирогова 2, к. 403

тел.: (383) 339-73-29

e-mail: [vestnikmath@nsu.ru](mailto:vestnikmath@nsu.ru)