

УДК 514.745.82

О существовании цикла в одной несимметричной модели молекулярного репрессилатора*

Н.Б. Аюпова^{1,2}, В.П. Голубятников^{1,2}, М.В. Казанцев³

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

²Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, ул. Пирогова, 2, Новосибирск, 630090

³Алтайский государственный технический университет им. И.И. Ползунова, пр. Ленина, 46, Барнаул, 656038
E-mails: ayupova@math.nsc.ru (Аюпова Н.Б.), golubyatn@yandex.ru (Голубятников В.П.), markynaz.astu@gmail.com (Казанцев М.В.)

Аюпова Н.Б., Голубятников В.П., Казанцев М.В. О существовании цикла в одной несимметричной модели молекулярного репрессилатора // Сиб. журн. вычисл. математики / РАН. Сиб. отд-ние. — Новосибирск, 2017. — Т. 20, № 2. — С. 121–129.

Рассматривается нелинейная шестимерная динамическая система, моделирующая функционирование простейшего молекулярного репрессилатора. Установлены условия существования цикла C в ее фазовом портрете, построена ретрагирующаяся на C его инвариантная окрестность.

DOI: 10.15372/SJNM20170201

Ключевые слова: нелинейная динамическая система, модели генных сетей, дискретизация фазового портрета, гиперболические стационарные точки, циклы, теорема Брауэра о неподвижной точке.

Ayupova N.B., Golubyatnikov V.P., Kazantsev M.V. On existence of a cycle in one asymmetric model of a molecular repressilator // Siberian J. Num. Math. / Sib. Branch of Russ. Acad. of Sci. — Novosibirsk, 2017. — Vol. 20, № 2. — P. 121–129.

We consider a nonlinear 6-dimensional dynamic system which is a model of functioning of one simple molecular repressilator and find sufficient conditions of existence of a cycle C in the phase portrait of this system. An invariant neighborhood of C which retracts to C has been constructed.

Keywords: nonlinear dynamical systems, gene networks models, phase portrait's discretization, hyperbolic equilibrium points, cycles, Brouwer's fixed point theorem.

1. Всюду в этой работе предполагается, что $j = 1, 2, 3$ и что если $j = 1$, то $j - 1 = 3$. Пусть $f_j(p)$ — гладкие положительные монотонно убывающие функции неотрицательного аргумента и k_j, μ_j — положительные параметры. Рассмотрим динамическую систему:

$$\begin{aligned} \frac{dm_1}{dt} &= -k_1 m_1 + f_1(p_3); & \frac{dp_1}{dt} &= \mu_1(m_1 - p_1); \\ \frac{dm_2}{dt} &= -k_2 m_2 + f_2(p_1); & \frac{dp_2}{dt} &= \mu_2(m_2 - p_2); \\ \frac{dm_3}{dt} &= -k_3 m_3 + f_3(p_2); & \frac{dp_3}{dt} &= \mu_3(m_3 - p_3). \end{aligned} \quad (1)$$

В так называемом симметричном безразмерном случае при $k_1 = k_2 = k_3 = 1$, $\mu_1 = \mu_2 = \mu_3$ и при $f_1(p) = f_2(p) = f_3(p) = f(p) \equiv \alpha(1 + p^\gamma)^{-1} + \alpha_0$ эта система была предложена в [1] для описания динамики синтетической кольцевой генной сети, связывающей

*Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 15-01-00745).

три белка с концентрациями $p_1(t)$, $p_2(t)$, $p_3(t)$, репрессирующих друг друга по циклу $I \rightarrow II \rightarrow III \rightarrow I$, и соответствующие мРНК с концентрациями $\mu_1(t)$, $\mu_2(t)$, $\mu_3(t)$. Здесь все параметры предполагаются положительными. В системе (1) первое, третье и пятое уравнения — “левая часть” системы, в которую входят монотонно убывающие функции f_j , моделируют отрицательные обратные связи, а второе, четвертое и шестое уравнения соответствуют положительным обратным связям.

В недавних публикациях [2, 3] с помощью подходов, описанных в [4–6], такая симметричная система уравнений была сведена к уравнениям с запаздывающим аргументом (временем) с целью описания явления буферности в моделях искусственных генных сетей, инвариантных относительно циклических замен переменных $x_1 \Rightarrow x_2 \Rightarrow x_3 \Rightarrow x_1$.

Ранее [7, 8] при исследовании вопросов существования периодических траекторий в таких трехмерных моделях и локализации их расположения в фазовых портретах мы рассматривали эту симметричную систему в случае $\alpha_0 = 0$ и $\mu^{-1} = 0$, т. е. когда второе, четвертое и шестое уравнения системы (1) имеют вид $\varepsilon_j \dot{p}_j = (m_j - p_j)$, где $\varepsilon_j = 0$.

В настоящей работе эти задачи изучаются в несимметричном случае, рассматривавшемся для ряда аналогичных динамических систем во многих других публикациях (см., например, [9–11]). В частности, в работе [12] были установлены достаточные условия существования устойчивых циклов у нечетномерных несимметричных динамических систем, в которых все уравнения имеют вид $\dot{x}_i = -x_i + f_i(x_{i-1})$, где все функции f_i — гладкие и монотонно убывающие. Однако использованные там подходы на случай четномерных систем полностью не переносятся.

Пусть $A_j := f_j(0)/k_j$ и $Q := [0, A_1] \times [0, A_1] \times [0, A_2] \times [0, A_2] \times [0, A_3] \times [0, A_3]$. Так же, как и в [12, 13], где изучались фазовые портреты подобных динамических систем других размерностей, четных и нечетных, можно проверить, что параллелепипед Q , лежащий в положительном октанте \mathbb{R}_+^6 , является инвариантной областью системы (1); все траектории, начинающиеся в Q при $t = 0$, остаются в нем при всех $t > 0$.

Координаты каждой стационарной точки системы (1) удовлетворяют соотношениям $m_j = p_j$; для нахождения таких точек имеем систему уравнений:

$$m_1 = \frac{f_1(m_3)}{k_1}; \quad m_2 = \frac{f_2(m_1)}{k_2}; \quad m_3 = \frac{f_3(m_2)}{k_3}, \quad (2)$$

или одно уравнение

$$k_1 m_1 = f_1 \left(\frac{f_3 \left(\frac{f_2(m_1)}{k_2} \right)}{k_3} \right),$$

где правая часть — композиция трех монотонно убывающих гладких функций — монотонно убывает с ростом m_1 , а левая возрастает. Значит, система (2) имеет единственное решение, и потому стационарная точка S_0 системы (1) существует и единственна. Пусть $S_0 = (m_1^0; p_1^0; m_2^0; p_2^0; m_3^0; p_3^0)$ — ее координаты; через $(-q_j)$ будем обозначать производную $df_j(p)/dp$, вычисленную при $p = p_{j-1}^0$, здесь $q_j > 0$, так как производная монотонно убывающей функции отрицательна.

2. Для описания фазового портрета системы (1), следуя [14–16], разобьем область Q плоскостями $m_j = m_j^0$, $p_j = p_j^0$, проходящими через точку S_0 . Обозначим полученные параллелепипеды (блоки) разбиения бинарными индексами

$$\begin{aligned} \mathcal{E} &= \{\varepsilon_1 \varepsilon_2 \varepsilon_3 \varepsilon_4 \varepsilon_5 \varepsilon_6\} \\ &= \{ \mathbf{X} \in Q \mid m_1 \geq_{\varepsilon_1} m_1^0; p_1 \geq_{\varepsilon_2} p_1^0; m_2 \geq_{\varepsilon_3} m_2^0; p_2 \geq_{\varepsilon_4} p_2^0; m_3 \geq_{\varepsilon_5} m_3^0; p_3 \geq_{\varepsilon_6} p_3^0, \}, \quad (3) \end{aligned}$$

где $\mathbf{X} = (m_1, p_1, m_2, p_2, m_3, p_3)$, $\varepsilon_1, \varepsilon_2, \varepsilon_3, \varepsilon_4, \varepsilon_5, \varepsilon_6 \in \{0, 1\}$, и отношения порядка задаются следующим образом: символ \geq_0 означает \leq , а символ \geq_1 означает \geq .

Так же, как в [12, 17], проверяется, что в такой дискретизации фазового портрета динамической системы (1) для любых двух соседних блоков \mathcal{E}_1 и \mathcal{E}_2 разбиения (3), имеющих общую пятимерную грань $\mathcal{E}_1 \cap \mathcal{E}_2$, траектории всех точек этой грани переходят только в один из этих двух блоков: либо из \mathcal{E}_1 в \mathcal{E}_2 : $\mathcal{E}_1 \rightarrow \mathcal{E}_2$, либо, наоборот, $\mathcal{E}_2 \rightarrow \mathcal{E}_1$. Все переходы траекторий системы (1) из блока в блок описываются нижеследующими правилами, никакие другие переходы невозможны. Аналогичные правила перехода для других динамических систем, моделирующих генные сети, регулируемые только отрицательными или положительными обратными связями, описаны в [13, 18]:

$$\begin{aligned} \{0ABCD0\} &\rightarrow \{1ABCD0\}; \{A00BCD\} \rightarrow \{A01BCD\}; \{ABC00D\} \rightarrow \{ABC01D\}; \\ \{1ABCD1\} &\rightarrow \{0ABCD1\}; \{A11BCD\} \rightarrow \{A10BCD\}; \{ABC11D\} \rightarrow \{ABC10D\}; \\ \{10ABCD\} &\rightarrow \{11ABCD\}; \{AB10CD\} \rightarrow \{AB11CD\}; \{ABCD10\} \rightarrow \{ABCD11\}; \\ \{01ABCD\} &\rightarrow \{00ABCD\}; \{AB01CD\} \rightarrow \{AB00CD\}; \{ABCD01\} \rightarrow \{ABCD00\}. \end{aligned}$$

Определение. Назовем валентностью блока \mathcal{E} количество соседних с ним блоков, в которые могут переходить траектории точек, лежащих в \mathcal{E} .

Например, блок $\{110011\}$ имеет валентность 1, из него траектории могут переходить только в блок $\{010011\}$, а блок $\{100001\}$ имеет валентность 5, из него траектории могут переходить в следующие блоки: $\{000001\}$, $\{110001\}$, $\{101001\}$, $\{100011\}$ и $\{100000\}$. При этом для системы (1) имеется переход траекторий $\{100101\} \rightarrow \{100001\}$ между блоками, имеющими валентность 5, см. рисунок 1.

Как было установлено в [18, 19], в подобных моделях генных сетей при указанных переходах траекторий из блока в блок валентность блоков либо не изменяется, либо уменьшается на четное число. В частности, всякий цикл такой системы может проходить только по блокам одинаковой валентности.

3. Матрица линеаризации системы (1) в точке S_0 имеет вид

$$M_0 = \begin{pmatrix} -k_1 & 0 & 0 & 0 & 0 & -q_1 \\ \mu_1 & -\mu_1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -q_2 & -k_2 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \mu_2 & -\mu_2 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -q_3 & -k_3 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \mu_3 & -\mu_3 \end{pmatrix}.$$

В аналитическом выражении определителя этой матрицы всего два ненулевых слагаемых: произведение диагональных элементов и произведение $a^6 := \prod_j q_j \mu_j$ недиагональных элементов, поэтому характеристический многочлен матрицы M_0 имеет вид

$$P(\lambda) = (k_1 + \lambda)(k_2 + \lambda)(k_3 + \lambda)(\mu_1 + \lambda)(\mu_2 + \lambda)(\mu_3 + \lambda) + a^6. \quad (4)$$

Лемма. При достаточно больших значениях параметра a характеристический многочлен $P(\lambda)$ имеет не менее двух комплексных корней с положительными вещественными частями и не менее двух комплексных корней с отрицательными вещественными частями.

Доказательство леммы следует из того, что для многочлена $P_0(\lambda) = \lambda^6 + a^6$ это утверждение очевидно, и из несложного наблюдения: при достаточно больших значениях параметра a соответствующие корни многочленов $P_0(x)/a^6 \sim (x^6 + 1)$ и

$$\frac{P(x)}{a^6} \sim \left(x + \frac{\mu_1}{a}\right) \left(x + \frac{\mu_2}{a}\right) \left(x + \frac{\mu_3}{a}\right) \left(x + \frac{k_1}{a}\right) \left(x + \frac{k_2}{a}\right) \left(x + \frac{k_3}{a}\right) + 1$$

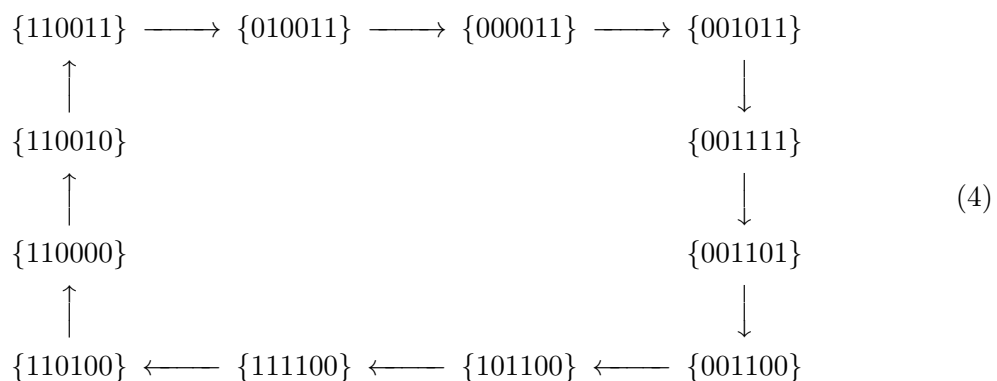
располагаются сколь угодно близко друг к другу.

Эти оценки количеств корней в правой и левой полуплоскостях можно также стандартным образом провести с помощью принципа аргумента.

Напомним, что стационарная точка динамической системы называется **гиперболической**, если собственные числа соответствующей матрицы линеаризации имеют как положительные, так и отрицательные вещественные части, но не имеют мнимых вещественных частей. Упорядочим пары собственных чисел матрицы M_0 в порядке убывания их вещественных частей: $\operatorname{Re}\lambda_{1,2} > \operatorname{Re}\lambda_{2,3} > \operatorname{Re}\lambda_{5,6}$.

Отметим, что в симметричном безразмерном случае $k_1 = k_2 = k_3 = 1$, $\mu_1 = \mu_2 = \mu_3$, рассмотренном в [1–3], даже при, вообще говоря, различных функциях $f_j(p)$ характеристический многочлен матрицы M_0 несложным образом разлагается в произведение трех квадратных трехчленов, и проверка неравенств $\operatorname{Re}\lambda_{1,2} > 0 > \operatorname{Re}\lambda_{2,3} > \operatorname{Re}\lambda_{5,6}$ проводится явным образом в аналитической форме. В дальнейшем мы будем рассматривать именно такую комбинацию знаков этих вещественных частей, при которой стационарная точка S_0 является гиперболической.

4. Следующая диаграмма показывает, по каким двенадцати блокам разбиения (3) может проходить цикл динамической системы (1):



Все перечисленные в диаграмме (4) блоки имеют валентность, равную 1, т. е. из каждого такого блока траектории могут переходить в соседний блок только в направлении, указанном в диаграмме. Обозначим через W их объединение.

На рисунке 1 показана дискретизация фазового портрета динамической системы (1), подобные графы для других моделей генных сетей в работе [14] назывались “State Transition Diagram”. В самой нижней строке рисунка перечислены блоки валентности 1 для системы (1), в самой верхней строке перечислены блоки валентности 5, а между этими

строками перечислены блоки валентности 3. Линии между блоками в центре рисунка показывают направления перехода траекторий из блока в блок на одном и том же валентном уровне. Линии, показывающие переходы с одного валентного уровня на другой не показаны, чтобы не загромождать рисунок. Первый и последний столбцы на рисунке совпадают, и таким образом нижняя его строка замыкается в диаграмму (4).

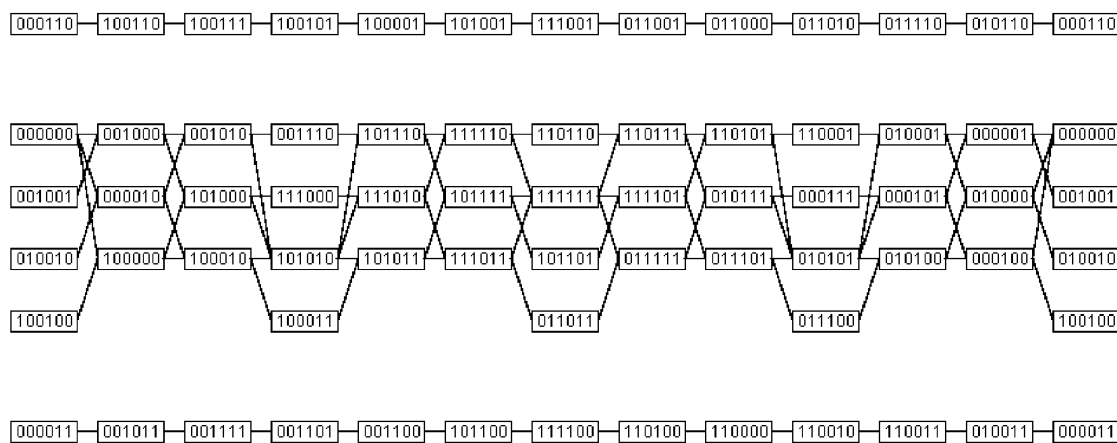


Рис. 1. Дискретизация фазового портрета системы (1)

Дальнейшие наши рассуждения следуют схеме доказательств существования циклов у нечетномерных динамических систем, которые аналогичны “левой половине” системы (1) и моделируют кольцевые генные сети, регулируемые только отрицательными обратными связями [12, 16] или одной отрицательной обратной связью и конечным набором положительных обратных связей [11, 14].

Пусть $F = \{000011\} \cap \{001011\}$ — общая грань двух соседних блоков в диаграмме (4) и $U \approx D^2 \times D^4$ — достаточно малая открытая окрестность стационарной точки S_0 ; здесь двумерный диск D^2 параллелен плоскости, построенной по собственным числам λ_1, λ_2 , а четырехмерный диск D^4 аналогичным образом построен по остальным собственным числам матрицы M_0 . Рассмотрим усеченную грань $F' = F \setminus (F \cap U)$, это компактное множество, гомеоморфное пятимерному кубу. Траектории ее точек после прохождения по всем блокам диаграммы (4) возвращаются в F' — каждая за свое время. Согласно теореме Брауэра о неподвижной точке (см., например, [20]), в усеченной грани F' найдется по крайней мере одна точка, траектория которой возвращается при указанном обходе по диаграмме (4) в эту же точку, т. е. является циклом.

Таким образом, нами доказана следующая теорема.

Теорема. Если характеристический многочлен матрицы M_0 имеет два корня с положительными вещественными частями и четыре корня с отрицательными вещественными частями, то динамическая система (1) имеет по крайней мере один цикл C , содержащийся в области $W \setminus (W \cap U)$ и проходящий по ней в соответствии с диаграммой (4).

На рис. 2, 3 приведены результаты численных экспериментов при следующих значениях параметров системы (1): $f_1(p) = 30(1 + p^2)^{-1}$; $f_2(p) = 50(1 + p^3)^{-1}$; $f_3(p) = 70(1 + p^4)^{-1}$; $k_1 = 5$; $k_2 = 7$; $k_3 = 3$; $\mu_1 = 3$; $\mu_2 = 2$; $\mu_3 = 1$.

На рис. 2 показана притягивающаяся к проходящему по блокам диаграммы (4) циклу траектория системы (1), спроектированная на двумерную плоскость $P_{1,2}^2$, соответствующую паре собственных чисел: $\lambda_1, \lambda_2 = \bar{\lambda}_1$; $\text{Re}\lambda_{1,2} = +0.708039$. У остальных собственных

чисел матрицы M_0 вещественные части отрицательны. Начальная точка траектории была выбрана случайным образом в блоке $\{000011\}$ достаточно далеко от стационарной точки S_0 .

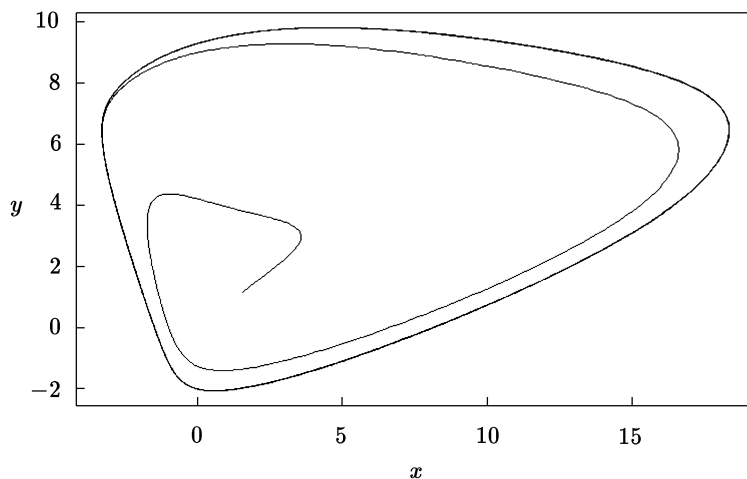


Рис. 2. Проекция цикла C системы (1) на двумерную плоскость $P_{1,2}^2$

На рис. 3 показана проекция на трехмерную плоскость переменных p_1, p_2, p_3 (концентраций белков) той же траектории и ее предельного цикла.

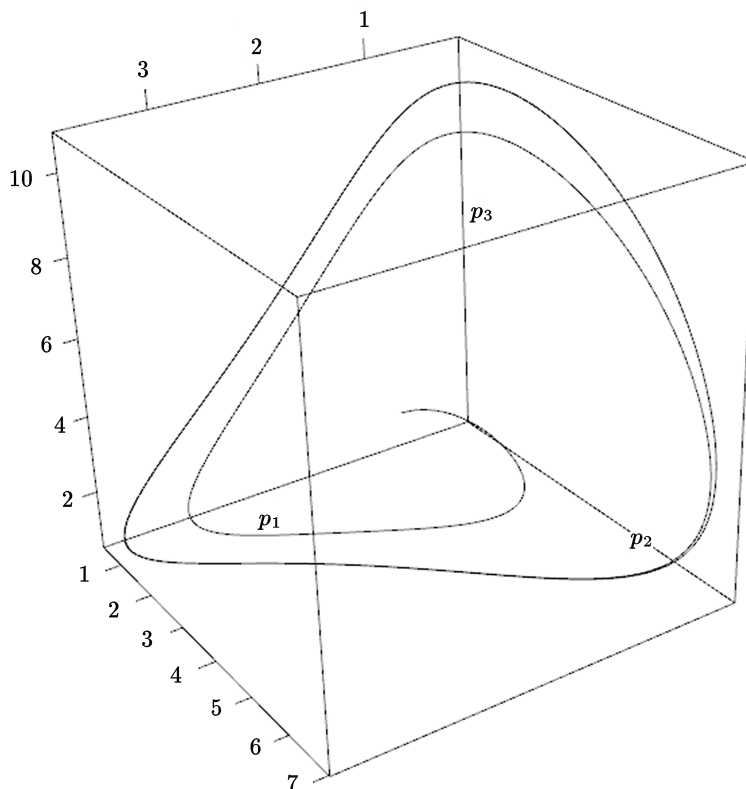


Рис. 3. Проекция цикла C системы (1) на трехмерную плоскость переменных p_1, p_2, p_3

Вопросы устойчивости и единственности циклов шестимерной системы (1) остаются пока открытыми. В частности, существование замкнутой цепи из блоков валентности 5 в верхней строке рис. 1 не гарантирует существование цикла, проходящего по этим блокам. С другой стороны, в подобной ситуации у симметричной пятимерной модели кольцевой генной сети, регулируемой только отрицательными обратными связями, в работе [21] нами были обнаружены два цикла, один из которых неустойчив. Для другой подобной пятимерной системы в работе [16] мы получили условие существования устойчивого цикла. У аналогичных динамических систем больших размерностей количество циклов может оказаться еще бóльшим, см. [18].

Численные эксперименты по нахождению описанных траекторий были проделаны с использованием пакета deSolve (<https://cran.r-project.org/web/packages/deSolve/index.html>) языка программирования R (<https://www.r-project.org/>). Данный пакет содержит широкий набор высокоточных численных методов решения систем обыкновенных дифференциальных уравнений, см., например, <https://maxim-kazantsev.shinyapps.io/ElowitzLeibler/>, а также <https://gist.github.com/AndreyAkinshin/9cdc1c2dbe71d154ab5748e8c57e6425>, где рассмотрен пример динамической системы (1), в которой одна из функций f_j имеет вид $f(p) = 10e^{-p} + 0.5$.

Благодарности. Авторы выражают искреннюю благодарность А.А. Акиньшину, Е.П. Волокитину и А.В. Жубру за полезные советы и обсуждения, а также рецензентам за критические замечания.

Литература

1. **Elowitz M.B., Leibler S.** A synthetic oscillatory network of transcriptional regulators // Nature. — 2000. — Vol. 403. — P. 335–338.
2. **Глызин С.Д., Колесов А.Ю., Розов Н.Х.** Явление буферности в кольцевых генных сетях // Теоретическая и математическая физика. — 2016. — Т. 187, № 3. — С. 560–579.
3. **Колесов А.Ю., Розов Н.Х., Садовничий В.А.** Периодические решения типа бегущих волн в кольцевых генных сетях // Известия РАН, серия математическая. — 2016. — Т. 80, № 3. — С. 67–94.
4. **Лихошвай В.А., Матушкин Ю.Г., Фадеев С.И.** Задачи функционирования генных сетей // Сиб. журн. индустриальной математики. — 2003. — Т. 6, № 2. — С. 64–80.
5. **Демиденко Г.В., Колчанов Н.А., Лихошвай В.А., Матушкин Ю.Г., Фадеев С.И.** Математическое моделирование регуляторных контуров генных сетей // Журн. вычисл. матем. и мат. физики. — 2004. — Т. 44, № 12. — С. 2276–2295.
6. **Лихошвай В.А., Фадеев С.И., Демиденко Г.В., Матушкин Ю.Г.** Моделирование уравнением с запаздывающим аргументом многостадийного синтеза без ветвления // Сиб. журн. индустриальной математики. — 2004. — Т. 7, № 1. — С. 73–94.
7. **Golubyatnikov V.P., Gaidov Yu.A., Kleshchev A.G., and Volokitin E.P.** Modeling of asymmetric gene networks functioning with different types of regulation // Biophysics. — 2006. — Vol. 51, suppl. 1. — P. 61–65.
8. **Голубятников В.П., Клещев А.Г., Клещева К.А., Кудрявцева А.В.** Исследования фазовых портретов трехмерных моделей генных сетей // Сиб. журн. индустриальной математики. — 2006. — Т. 9, № 1. — С. 75–84.
9. **Gedeon T.** Cyclic feedback systems // Memoirs of American Math. Society. — 1998. — Vol. 134, № 637. — P. 73.

10. **Hirsch M.** Systems of differential equations which are competitive or cooperative I: Limit sets // SIAM J. Math. Anal. — 1982. — Vol. 13. — P. 167–179.
11. **Hastings S., Tyson J.J., and Webster D.** Existence of periodic solutions for negative feedbacks cellular control systems // J. Diff. Equations. — 1977. — Vol. 25. — P. 39–64.
12. **Golubyatnikov V.P., Golubyatnikov I.V.** On periodic trajectories in odd-dimensional gene networks models // Russian J. of numerical analysis and mathematical modeling. — 2011. — Vol. 28, № 4. — P. 397–412.
13. **Аюпова Н.Б., Голубятников В.П.** О двух классах нелинейных динамических систем. Четырехмерный случай // Сиб. мат. журн. — 2015. — Т. 56, № 2. — С. 282–289.
14. **Glass L., Pasternack J.S.** Stable oscillations in mathematical models of biological control systems // J. of Mathematical Biology. — 1978. — Vol. 6. — P. 207–223.
15. **Аюпова Н.Б., Голубятников В.П.** О единственности цикла в трехмерной модели молекулярного репрессилатора // Сиб. журн. индустриальной математики. — 2014. — Т. 17, № 1. — С. 3–7.
16. **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. 403–411.
17. **Голубятников В.П., Голубятников И.В.** О периодических траекториях нелинейных динамических систем специального вида // Вестник НГУ. Серия: Математика, механика, информатика. — 2010. — Т. 10. — С. 3–16.
18. **Акиншин А.А., Голубятников В.П.** Циклы в симметричных динамических системах // Вестник НГУ. — 2012. — Т. 12, № 2. — С. 3–12.
19. **Казанцев М.В.** О некоторых свойствах графов доменов динамических систем // Сиб. журн. индустриальной математики. — 2015. — Т. 56, № 4. — С. 42–48.
20. **Петровский И.Г.** Лекции по теории обыкновенных дифференциальных уравнениях. Изд-е 7-е. — М.: МГУ, 1984.
21. **Gaidov Yu.A., Golubyatnikov V.P.** On cycles and other geometric phenomena in phase portraits of some nonlinear dynamical systems // Geometry and Applications. Springer Proc. in Mathematics & Statistics. — 2014. — NY: Springer. — Vol. 72. — P. 225–233.

*Поступила в редакцию 22 сентября 2016 г.,
в окончательном варианте 26 декабря 2016 г.*

Литература в транслитерации

1. **Elowitz M.B., Leibler S.** A synthetic oscillatory network of transcriptional regulators // Nature. — 2000. — Vol. 403. — P. 335–338.
2. **Glyzin S.D., Kolesov A.Yu., Rozov N.H.** Yavlenie bufernosti v kol'cevyh gennyh setyah // Teoreticheskaya i matematicheskaya fizika. — 2016. — Т. 187, № 3. — S. 560–579.
3. **Kolesov A.Yu., Rozov N.H., Sadovnichiy V.A.** Periodicheskie resheniya tipa begushchih voln v kol'cevyh gennyh setyah // Izvestiya RAN, seriya matematicheskaya. — 2016. — Т. 80, № 3. — S. 67–94.
4. **Lihoshvay V.A., Matushkin Yu.G., Fadeev S.I.** Zadachi funkcionirovaniya gennyh setey // Sib. zhurn. industrial'noy matematiki. — 2003. — Т. 6, № 2. — S. 64–80.
5. **Demidenko G.V., Kolchanov N.A., Lihoshvay V.A., Matushkin Yu.G., Fadeev S.I.** Matematicheskoe modelirovanie regulatorynykh konturov gennyh setey // Zhurn. vychisl. matem. i mat. fiziki. — 2004. — Т. 44, № 12. — S. 2276–2295.

6. **Lihoshvay V.A., Fadeev S.I., Demidenko G.V., Matushkin Yu.G.** Modelirovanie uravneniem s zapazdyvayushchim argumentom mnogostadiynogo sinteza bez vetvleniya // Sib. zhurn. industrial'noy matematiki. — 2004. — Т. 7, № 1. — С. 73–94.
7. **Golubyatnikov V.P., Gaidov Yu.A., Kleshchev A.G., and Volokitin E.P.** Modeling of asymmetric gene networks functioning with different types of regulation // Biophysics. — 2006. — Vol. 51, suppl. 1. — P. 61–65.
8. **Golubyatnikov V.P., Kleshchev A.G., Kleshcheva K.A., Kudryavceva A.V.** Issledovaniya fazovykh portretov trekhmernykh modeley gennykh setey // Sib. zhurn. industrial'noy matematiki. — 2006. — Т. 9, № 1. — С. 75–84.
9. **Gedeon T.** Cyclic feedback systems // Memoirs of American Math. Society. — 1998. — Vol. 134, № 637. — P. 73.
10. **Hirsch M.** Systems of differential equations which are competitive or cooperative I: Limit sets // SIAM J. Math. Anal. — 1982. — Vol. 13. — P. 167–179.
11. **Hastings S., Tyson J.J., and Webster D.** Existence of periodic solutions for negative feedbacks cellular control systems // J. Diff. Equations. — 1977. — Vol. 25. — P. 39–64.
12. **Golubyatnikov V.P., Golubyatnikov I.V.** On periodic trajectories in odd-dimensional gene networks models // Russian J. of numerical analysis and mathematical modeling. — 2011. — Vol. 28, № 4. — P. 397–412.
13. **Ayupova N.B., Golubyatnikov V.P.** O dvuh klassah nelineynykh dinamicheskikh sistem. Chetyrekhmernyy sluchay // Sib. mat. zhurn. — 2015. — Т. 56, № 2. — С. 282–289.
14. **Glass L., Pasternack J.S.** Stable oscillations in mathematical models of biological control systems // J. of Mathematical Biology. — 1978. — Vol. 6. — P. 207–223.
15. **Ayupova N.B., Golubyatnikov V.P.** O edinstvennosti cikla v trekhmernoy modeli molekulyarnogo repressilyatora // Sib. zhurn. industrial'noy matematiki. — 2014. — Т. 17, № 1. — С. 3–7.
16. **Golubyatnikov V.P., Golubyatnikov I.V., Lihoshvay V.A.** O sushchestvovanii i ustoychivosti ciklov v pyatimernykh modelyakh gennykh setey // Sib. zhurn. vychisl. matematiki / RAN. Sib. otd-nie. — Novosibirsk, 2010. — Т. 13, № 4. — С. 403–411.
17. **Golubyatnikov V.P., Golubyatnikov I.V.** O periodicheskikh traektoriyah nelineynykh dinamicheskikh sistem special'nogo vida // Vestnik NGU. Seriya: Matematika, mekhanika, informatika. — 2010. — Т. 10. — С. 3–16.
18. **Akin'shin A.A., Golubyatnikov V.P.** Cikly v simmetrichnykh dinamicheskikh sistemah // Vestnik NGU. — 2012. — Т. 12, № 2. — С. 3–12.
19. **Kazancev M.V.** O nekotorykh svoystvah grafov domenov dinamicheskikh sistem // Sib. zhurn. industrial'noy matematiki. — 2015. — Т. 56, № 4. — С. 42–48.
20. **Petrovskiy I.G.** Lekcii po teorii obyknovennykh differencial'nykh uravneniyah. Izd-e 7-e. — М.: MGU, 1984.
21. **Gaidov Yu.A., Golubyatnikov V.P.** On cycles and other geometric phenomena in phase portraits of some nonlinear dynamical systems // Geometry and Applications. Springer Proc. in Mathematics & Statistics. — 2014. — NY: Springer. — Vol. 72. — P. 225–233.

