

На правах рукописи



Штокало Дмитрий Николаевич

ИССЛЕДОВАНИЕ МАТЕМАТИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ  
МНОГОСТАДИЙНОГО СИНТЕЗА ВЕЩЕСТВА

05.13.18 — «Математическое моделирование,  
численные методы и комплексы программ»

АВТОРЕФЕРАТ  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата физико-математических наук

Новосибирск — 2014

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте систем информатики им. А.П. Ершова Сибирского отделения Российской академии наук, г. Новосибирск.

Научный руководитель: доктор физико-математических наук, профессор, г.н.с. ИМ СО РАН, г. Новосибирск, Фадеев Станислав Иванович

Официальные оппоненты: Чупахин Александр Павлович, доктор физико-математических наук, профессор, заведующий лабораторией дифференциальных уравнений ИГиЛ СО РАН, г. Новосибирск

Андреев Виктор Константинович, доктор физико-математических наук, профессор, заведующий отделом дифференциальных уравнений механики ИВМ СО РАН, г. Красноярск

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт вычислительной математики и математической геофизики Сибирского отделения Российской академии наук, г. Новосибирск

Защита состоится «16» сентября 2014 г. в 10 часов на заседании диссертационного совета ДМ 003.046.01 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института вычислительных технологий Сибирского отделения Российской академии наук по адресу: 630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 6, конференц-зал ИВТ СО РАН.

Материалы по защите диссертации размещены на официальном сайте ИВТ СО РАН: <http://www.ict.nsc.ru/sipage.php?PageID=17>

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИВТ СО РАН.

Автореферат разослан «\_\_» 2014 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета ДМ 003.046.01  
к.ф.-м.н., доцент  А.С. Лебедев

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** Моделирование молекулярно-генетических процессов, происходящих в клетках живых организмов, является важной научной задачей современности. Многостадийные процессы синтеза веществ (белка, РНК, ДНК) являются составной частью молекулярно-генетических систем. Как правило, возникающие при этом математические модели отличаются высокой степенью сложности. Возникает необходимость в разработке методов исследования математических моделей внутриклеточных процессов.

Адекватная биологическому процессу модель позволяет изучать свойства живой системы, предсказывать её поведение, не прибегая к дорогостоящим экспериментам, управлять системой, что особенно актуально при поиске методов лечения заболеваний. За последние два десятилетия произошел существенный рост технических возможностей наблюдения за микромиром живых клеток, появились приборы, измеряющие количественные характеристики процессов, прочитана последовательность генома человека и других организмов. Один из способов извлечения знаний из получаемых данных — это построение и исследование математических моделей. Живые системы иерархичны. Зачастую для упрощения моделей приходится отказываться от учёта процессов, происходящих на уровне подсистемы. Например, в нелинейной модели взаимодействия нескольких видов белков приток молекул белка каждого вида в рассматриваемую систему осуществляется через процесс многостадийного синтеза — длинную цепочку химических реакций. С одной стороны, учёт динамики процесса на каждой стадии синтеза необходим для адекватного описания динамики продукта синтеза, с другой стороны, приводит к сверхбольшим системам уравнений, осложняющих анализ.

В работе [1] была сформулирована в математических терминах гипотеза (Лихошвай В.А.) о взаимосвязи иерархических уровней в модели многостадийного синтеза вещества. В той же работе для модели синтеза, представленной следующей задачей Коши

$$\begin{cases} \frac{dx_1}{dt} = f(x_n) - \frac{n-1}{\tau} x_1, \\ \frac{dx_i}{dt} = \frac{n-1}{\tau} (x_{i-1} - x_i), \quad i = 2, 3, \dots, n-1, \\ \frac{dx_n}{dt} = \frac{n-1}{\tau} x_{n-1} - \theta x_n, \end{cases} \quad (1)$$

$$x_1(0) = x_2(0) = \dots = x_n(0) = 0,$$

гипотеза получила строгое математическое обоснование. Здесь и везде далее  $n$  — количество стадий синтеза,  $x_i(t)$ ,  $i = 1, \dots, n-1$ , — концентрация синтезируемого вещества на промежуточных стадиях,  $x_n(t)$  — концентрация продукта синтеза,  $\tau > 0$  — среднее время синтеза,  $\theta > 0$  — константа скорости утилизации продукта, функция инициации синтеза под управлением продукта  $f(x_n) \in C(\bar{R}^+)$  ограничена и удовлетворяет условию Липшица. Была доказана теорема (Демиденко Г.В.) о равномерной сходимости последовательности функций  $\{x_n(t)\}$ , составленной из последней компоненты вектора решения системы (1), описывающей процесс с учётом промежуточных стадий, к решению одного уравнения с запаздывающим аргументом

$$\begin{cases} y(t) = 0, \quad 0 \leq t \leq \tau, \\ \frac{dy(t)}{dt} = f(y(t-\tau)) - \theta y(t), \quad t > \tau, \end{cases} \quad (2)$$

относительно продукта синтеза без учёта промежуточных стадий. Указанная работа открыла возможность изучения предельных переходов в моделях многостадийного синтеза вещества.

**Целью диссертационной работы** является изучение свойств моделей синтеза вещества, учитывающих обратимость, стоки и нелинейность реакций на промежуточных стадиях синтеза. В качестве нелинейных функций, описывающих скорости перехода между стадиями и регуляторные связи, были взяты функции, принадлежащие классу функций Хилла [2]. Основное внимание здесь уделяется поиску условий, при которых имеет место предельный переход к уравнению с запаздывающим аргументом.

**Научная новизна.** На защиту выносятся следующие результаты, составляющие научную новизну работы и соответствующие трем пунктам паспорта специальности 05.13.18 — «Математическое

моделирование, численные методы и комплексы программ» по физико-математическим наукам:

1) Для модели синтеза с нелинейной управляющей функцией и линейным описанием процессов на промежуточных стадиях с учётом стоков и обратимости реакций («почти линейная» модель) установлено численно и доказано аналитически, что если скорость прямого процесса выше скорости обратного, то с ростом числа промежуточных стадий компонента вектора решения, описывающая концентрацию продукта синтеза, сходится равномерно к функции, являющейся решением уравнения с запаздывающим аргументом. Найден соответствующий вид уравнения с запаздывающим аргументом и формула для самого запаздывания

$$\tau = \frac{\tau_1 \tau_2}{\tau_2 - \tau_1}, \quad \tau_2 > \tau_1,$$

где  $\tau_1$  — среднее время прямого процесса,  $\tau_2$  — среднее время обратного процесса.

2) В рамках численного эксперимента определены области параметров, в которых решение уравнений «почти линейной» модели синтеза выходит на стационарное решение, и области параметров, в которых возникают автоколебания. При этом существенную роль при определении областей играют стоки.

3) Дано обобщение теоремы о предельном переходе на случай моделирования многоэтапного многостадийного синтеза, при котором на каждом из этапов скорости прямого и обратного процессов одинаковы, а между этапами могут различаться. Найден соответствующий вид уравнения с запаздывающим аргументом и формула для самого запаздывания  $\tau$  и дефекта  $E$ :

$$\tau = \sum_{\substack{j=1 \\ \alpha_j \neq 0}}^N \alpha_j \tau^j, \quad E = \exp \left\{ - \sum_{\substack{j=1 \\ \alpha_j \neq 0}}^N \omega_j \alpha_j \tau^j \right\},$$

где

$$\tau^j = \frac{\tau_1^j \tau_2^j}{\tau_2^j - \tau_1^j}, \quad \tau_2^j > \tau_1^j, \quad j = 1, 2, \dots, N, \quad N \text{ — число этапов,}$$

$\alpha_j$  — предел меры  $j$ -го этапа.

Доказано, что предельный переход сохраняется с ростом числа промежуточных стадий, если при этом ограничено число стадий, на ко-

торых нарушается условие доминирования прямого процесса над обратным.

4) Разработаны экономичные численные методы интегрирования автономных систем уравнений большой размерности в нелинейных моделях синтеза, которые позволяют проводить в рамках численного эксперимента изучение предельных свойств моделей.

5) Для модели синтеза с нелинейной управляющей функцией и нелинейным описанием процессов на промежуточных стадиях с учётом обратимости реакций и стоков (нелинейная модель) предложена схема численного эксперимента для изучения предельного перехода к решению уравнения с запаздывающим аргументом в зависимости от параметров при описании распределения продукта синтеза.

**Достоверность** результатов диссертационной работы подтверждается строгим математическим обоснованием и численными экспериментами на компьютере.

**Научная и практическая ценность** результатов состоит в том, что проведено достаточно полное исследование свойств определенного класса моделей многостадийного синтеза вещества в рамках численного эксперимента. Полученные результаты, в частности, указывают на условную возможность использования уравнения с запаздывающим аргументом при описании распределения продукта синтеза. При этом часть результатов имеет обоснование в виде доказательства теорем о равномерной сходимости. Таким образом, специалисты по математическому моделированию биологических процессов получают представление о возможности адекватного описания распределения продукта синтеза уравнением с запаздывающим аргументом в зависимости от параметров модели.

Результаты работы являются вкладом в теорию о взаимосвязи систем обыкновенных дифференциальных уравнений большой размерности и уравнений с запаздывающим аргументом. Разработанный математический аппарат применим к исследованию математических моделей многостадийных процессов не только в биологии, но и в физике, химии, социологии.

**Внедрение результатов работы.** Результаты работы применяются при моделировании генных сетей в Институте цитологии и генетики СО РАН.

**Представление работы.** Результаты были представлены на международных научных конференциях Bioinformatics Genome Regu-

lation Structure: BGRS'06, BGRS'08, BGRS'10, в г. Новосибирск; на Всероссийской конференции «Математика в приложениях», приуроченной к 80-летию академика Годунова С.К., 2009, г. Новосибирск; на международной конференции «Математическая биология и биоинформатика», 2010, г. Пущино; на Российской конференции «Методы сплайн-функций», посвященной 80-летию со дня рождения Завьялова Ю.С., 2011, г. Новосибирск; на международной конференции «Дифференциальные уравнения. Функциональные пространства. Теория приближений», 2013, г. Новосибирск. Результаты были доложены на ряде семинаров в академических институтах СО РАН.

**Публикации.** Основные результаты диссертации опубликованы в 12 работах, в том числе 3 публикации в журналах, рекомендованных ВАК.

**Личный вклад автора.** Результаты (1), (3), (5), связанные с доказательством теорем и численным исследованием предельных свойств моделей, получены полностью самостоятельно. Исследование (2) устойчивости стационарного решения проведено самостоятельно с использованием техники, разработанной научным руководителем Фадеевым С.И. Численные методы (4) разработаны соискателем совместно с Фадеевым С.И. и самостоятельно реализованы в виде комплекса программ на языках Matlab и C++.

**Структура и объем работы.** Диссертация состоит из введения, трёх глав, заключения и списка литературы. Список литературы содержит 86 наименований. Диссертация изложена на 148 страницах и проиллюстрирована 46 рисунками.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Во Введении** дана схема многостадийного процесса синтеза без ветвлений, которая описывает синтез молекул-полимеров (ДНК, РНК, белков) в молекулярно-генетических системах. Обозначена важность моделирования молекулярно-генетических систем и возникающие при этом проблемы. Приведена базовая система уравнений (1), моделирующая процесс синтеза одного вещества  $x_n$  с учётом деталей протекания процессов на промежуточных стадиях  $x_i$ ,  $i = 1, 2, \dots, n-1$ , на которых не учитывается обратимость реакций, стоки и нелинейность. Если функция инициации синтеза  $f(x)$  огра-

ничена и удовлетворяет условию Липшица, то согласно теореме Демиденко [1] последовательность функций  $\{x_n(t)\}$ , составленная из последней компоненты вектора решения (1), с ростом размерности системы  $n$  сходится равномерно к решению  $y(t)$  уравнения с запаздывающим аргументом (2). Доказана асимптотическая оценка

$$\max_{0 \leq t \leq T} |x_n(t) - y(t)| = O(n^{-1/2}).$$

Предельная теорема показывает, что при большом числе стадий влияние каждой стадии на динамику концентрации продукта синтеза пренебрежимо мало. На макроуровне модель представлена уравнением с запаздывающим аргументом с интегральной характеристикой процесса в виде общего времени синтеза  $\tau > 0$ .

Кроме того, во введении приведены результаты [1] исследования свойств системы (1) и уравнения (2) в случае, когда функция инициации синтеза принадлежит классу функций Хилла и имеет вид

$$f(x_n) = \frac{\alpha}{1 + \beta x_n^\gamma}, \quad \alpha > 0, \beta > 0, \gamma \geq 1. \quad (3)$$

Аналитически найдены области параметров, где единственное стационарное решение асимптотически устойчиво, и области, где оно неустойчиво по первому приближению. В последнем случае решение выходит на автоколебания.

Следствием более детального рассмотрения биохимических реакций является учёт в модели прямого процесса со скоростью  $f_{n,i}^+(x_i)$ ,  $i = 1, 2, \dots, n-1$ , обратного процесса со скоростью  $f_{n,i}^-(x_i)$ ,  $i = 2, 3, \dots, n-1$ , спонтанного завершения синтеза  $s_{n,i}(x_i)$ ,  $i = 1, 2, \dots, n-1$  (стоки):

$$\frac{dx_i}{dt} = f_{n,i-1}^+(x_{i-1}) - f_{n,i}^+(x_i) - f_{n,i}^-(x_i) + f_{n,i+1}^-(x_{i+1}) - s_{n,i}(x_i), \\ i = 2, 3, \dots, n-2$$

Функции скоростей перехода между стадиями, вообще говоря, различны и нелинейны, поскольку описывают совокупность биохимических реакций. Завершает введение формулировка основных задач и перечисление основных результатов.

**В первой главе в разделе 1.1** приводится схема построения базовой модели синтеза (1) на основе марковской цепи с непрерывным временем. Также приводится система, соответствующая общей

постановке модели с учётом стоков, обратимости и нелинейности процессов на промежуточных стадиях.

**В разделе 1.2** даётся обзор литературы по исследованию предельных переходов в моделях многостадийного синтеза вещества. В том числе приводится обзор предельных теорем для класса систем большой размерности

$$\frac{d}{dt} \vec{x} = A_n \vec{x} + \vec{F}(t, \vec{x}), \quad \vec{x} |_{t=0} = \vec{x}^0.$$

Здесь  $\vec{F}(t, \vec{x}) = (f(t, x_n), 0, \dots, 0)^T$  и спектр матрицы  $A_n$  удовлетворяет условию

$$\frac{1}{a_n} \prod_{j=2}^n (\lambda_1^n - \lambda_j^n) \xrightarrow[n \rightarrow \infty]{} e^{-\delta t},$$

где  $\lambda_i^n, i = 1, 2, \dots, n$  — собственные числа матрицы  $A_n$ ,  $a_n$  — алгебраическое дополнение элемента  $b_{1,n}$  матрицы  $(\lambda E_n - A_n) = (b_{i,j})$ , не зависящее от  $\lambda$ .

**В разделе 1.3** приводится формулировка исследуемых в диссертации моделей: «почти линейная» модель с учётом обратимости и стоков, «почти линейная» модель многостадийного многоэтапного синтеза с учётом обратимости и стоков, нелинейная модель с учётом обратимости и стоков.

**Во второй главе** приведены результаты исследования «почти линейной» модели

$$\begin{aligned} \frac{dx_1}{dt} &= f(x_n) - \frac{n-1}{\tau_1} x_1 + \frac{n-1}{\tau_2} x_2 - \omega x_1, \\ \frac{dx_i}{dt} &= \frac{n-1}{\tau_1} (x_{i-1} - x_i) - \frac{n-1}{\tau_2} (x_i - x_{i+1}) - \omega x_i, \quad i = 2, 3, \dots, n-2, \\ \frac{dx_{n-1}}{dt} &= \frac{n-1}{\tau_1} (x_{n-2} - x_{n-1}) - \frac{n-1}{\tau_2} x_{n-1} - \omega x_{n-1}, \\ \frac{dx_n}{dt} &= \frac{n-1}{\tau_1} x_{n-1} - \theta x_n, \end{aligned} \tag{4}$$

где  $f(x_n)$  имеет вид (3),  $\tau_1 > 0$  — среднее время прямого процесса,  $\tau_2 > 0$  — среднее время обратного процесса,  $\omega \geq 0$  — константа ско-

ности стока,  $\theta \geq 0$  — константа скорости утилизации продукта синтеза.

**В разделе 2.1** приведены предварительные рассуждения о предельном переходе с использованием численных расчетов.

**Раздел 2.2** посвящен доказательству предельной теоремы для системы (4).

**Теорема 1.** Если  $\tau_2 > \tau_1$ , функция  $f(x) \in C(R^+)$  ограничена и удовлетворяет условию Липшица, тогда для любого  $T > 0$  имеет место равномерная сходимость

$$\max_{t \in [0, T]} |x_n(t) - y(t)| \xrightarrow{n \rightarrow \infty} 0,$$

где  $x_n(t)$  — последняя компонента вектора решения задачи Коши для системы (4) с нулевыми начальными данными,  $y(t)$  — решение начальной задачи для уравнения с запаздывающим аргументом

$$\begin{cases} y(t) = 0, & 0 \leq t \leq \tau, \quad \tau = \frac{\tau_1 \tau_2}{\tau_2 - \tau_1}, \\ \frac{dy(t)}{dt} = e^{-\tau \omega} f(y(t - \tau)) - \theta y(t), & t > \tau. \end{cases} \quad (5)$$

Равномерная сходимость иллюстрируется в виде графика  $x_n(t)$ , который приближается к графику  $y(t)$  с ростом  $n$  с асимптотической скоростью  $O(n^{-1/2})$ .

**В разделе 2.3** рассмотрено обобщение «почти линейной» модели на случай многоэтапного многостадийного синтеза, в котором цепочка синтеза разбивается на  $N$  этапов. На каждом этапе константы скорости прямого, обратного процессов и стоков одинаковы, а между этапами могут различаться. С учётом обозначений

$m_j$  — количество стадий на этапе  $j = 1, 2, \dots, N$ ,

$$m_1 + m_2 + \dots + m_N = n - 1,$$

$$k_j = \frac{n-1}{\tau_1^j}, \quad s_j = \frac{n-1}{\tau_2^j}, \quad l_j = \sum_{i=1}^j m_i,$$

система имеет следующий вид.

Уравнения 1-го этапа:

$$\begin{cases} \frac{dx_1}{dt} = f(x_n) - (k_1 + \omega_1)x_1 + s_1 x_2, \\ \frac{dx_i}{dt} = k_1 x_{i-1} - (k_1 + s_1 + \omega_1)x_i + s_1 x_{i+1}, \\ i = 2, 3, \dots, m_1 - 1, \\ \frac{dx_{m_1}}{dt} = k_1 x_{m_1-1} - (k_1 + s_1 + \omega_1)x_{m_1} + s_2 x_{m_1+1}; \end{cases} \quad (6_1)$$

Уравнения  $j$ -го этапа,  $j = 2, 3, \dots, N-1$ :

$$\begin{cases} \frac{dx_{l_{j-1}+1}}{dt} = k_{j-1} x_{l_{j-1}} - (k_j + s_j + \omega_j)x_{l_{j-1}+1} + s_j x_{l_{j-1}+2}, \\ \frac{dx_{l_{j-1}+i}}{dt} = k_j x_{l_{j-1}+i-1} - (k_j + s_j + \omega_j)x_{l_{j-1}+i} + s_j x_{l_{j-1}+i+1}, \\ i = 2, 3, \dots, m_j - 1, \\ \frac{dx_{l_j}}{dt} = k_j x_{l_j-1} - (k_j + s_j + \omega_j)x_{l_j} + s_{j+1} x_{l_j+1}; \end{cases} \quad (6_2)$$

Уравнения  $N$ -го этапа:

$$\begin{cases} \frac{dx_{l_{N-1}+1}}{dt} = k_{N-1} x_{l_{N-1}} - (k_N + s_N + \omega_N)x_{l_{N-1}+1} + s_N x_{l_{N-1}+2}, \\ \frac{dx_{l_{N-1}+i}}{dt} = k_N x_{l_{N-1}+i-1} - (k_N + s_N + \omega_N)x_{l_{N-1}+i} + s_N x_{l_{N-1}+i+1}, \\ i = 2, 3, \dots, m_N - 1, \\ \frac{dx_{n-1}}{dt} = k_N x_{n-2} - (k_N + s_N + \omega_N)x_{n-1}, \\ \frac{dx_n}{dt} = k_N x_{n-1} - \theta x_n. \end{cases} \quad (6_3)$$

Назовём величину

$$\bar{\alpha}_j = \frac{m_j}{n-1} = \frac{m_j}{\sum_{j=1}^N m_j} \in (0,1]$$

мерой этапа с номером  $j = 1, 2, \dots, N$ ,  $x_n(t)$  — последняя компонента вектора решения задачи Коши для системы (6) с нулевыми началь-

ными данными, функция  $f(x) \in C(R^+)$  ограничена и удовлетворяет условию Липшица. Доказана

**Теорема 2.** Если существуют пределы

$$\alpha_j = \lim_{n \rightarrow \infty} \alpha_j, \quad \alpha_j \in [0,1], \quad j = 1, 2, \dots, N,$$

и для всех  $j = 1, 2, \dots, N$  выполнено либо а)  $\tau_2^j > \tau_1^j$ , либо б) существует не зависящая от  $n$  константа  $M$ , такая что  $m_j < M$ , то  $x_n(t)$  сходится равномерно к функции  $y(t)$ :

$$\max_{t \in [0, T]} |x_n(t) - y(t)| \xrightarrow{n \rightarrow \infty} 0$$

для любого  $T > 0$ , где  $y(t)$  — решение начальной задачи для уравнения с запаздывающим аргументом

$$\begin{cases} y(t) = 0, & 0 \leq t \leq \tau, \\ \frac{dy(t)}{dt} = Ef(y(t - \tau)) - \theta y(t), & t > \tau, \end{cases}$$

где

$$\tau = \sum_{\substack{j=1 \\ \alpha_j \neq 0}}^N \alpha_j \tau^j, \quad \tau^j = \frac{\tau_1^j \tau_2^j}{\tau_2^j - \tau_1^j}, \quad E = \exp \left\{ - \sum_{\substack{j=1 \\ \alpha_j \neq 0}}^N \omega_j \alpha_j \tau^j \right\}.$$

**В разделе 2.4** изучены стационарные решения системы (4) в зависимости от соотношения параметров  $\tau_1$  и  $\tau_2$ . Численно показано, что при  $\tau_2 > \tau_1$  и больших  $n$  области параметров, где решение выходит на стационар либо на автоколебания, практически совпадают соответственно с областями асимптотической устойчивости и неустойчивости по первому приближению стационарного решения уравнения с запаздывающим аргументом (5), которые найдены аналитически. При этом с увеличением стока  $\omega$  расширяется область, где решение выходит на стационар. При условии  $\tau_2 \leq \tau_1$  с ростом  $\tau_1$  (с уменьшением  $\tau_2$ ) решение выходит на устойчивый стационар. В случае  $\tau_2 < \tau_1$  и  $\omega = 0$  компонента  $x_1$  стационарного решения неограниченно растет с увеличением  $n$ .

**Третья глава** посвящена численному исследованию нелинейной модели синтеза

$$\begin{aligned}
\frac{dx_1}{dt} &= f(x_n) - \frac{n-1}{\tau_1} \frac{x_1}{1+\rho x_1^\sigma} + \frac{n-1}{\tau_2} \frac{x_2}{1+\rho x_2^\sigma} - \omega x_1, \\
\frac{dx_i}{dt} &= \frac{n-1}{\tau_1} \left( \frac{x_{i-1}}{1+\rho x_{i-1}^\sigma} - \frac{x_i}{1+\rho x_i^\sigma} \right) - \frac{n-1}{\tau_2} \left( \frac{x_i}{1+\rho x_i^\sigma} - \frac{x_{i+1}}{1+\rho x_{i+1}^\sigma} \right) - \omega x_i, \\
i &= 2, 3, \dots, n-2,
\end{aligned} \tag{7}$$

$$\begin{aligned}
\frac{dx_{n-1}}{dt} &= \frac{n-1}{\tau_1} \left( \frac{x_{n-2}}{1+\rho x_{n-2}^\sigma} - \frac{x_{n-1}}{1+\rho x_{n-1}^\sigma} \right) - \frac{n-1}{\tau_2} \frac{x_{n-1}}{1+\rho x_{n-1}^\sigma} - \omega x_{n-1}, \\
\frac{dx_n}{dt} &= \frac{n-1}{\tau_1} \frac{x_{n-1}}{1+\rho x_{n-1}^\sigma} x_{n-1} - \theta x_n,
\end{aligned}$$

где  $\rho \geq 0$ ,  $\sigma > 0$  — параметры нелинейности, функция  $f(x_n)$  имеет вид (3).

**В разделе 3.1** разработана неявная разностная схема первого порядка для интегрирования уравнений «почти линейной» модели синтеза (4) с учетом (3):

$$\begin{bmatrix} C_0 & -s & & & & & \\ -k & C & -s & & & & \\ .. & .. & .. & .. & .. & .. & .. \\ & & & -k & C & -s & 0 \\ & & & & -k & C & 0 \\ & & & & & -k & C_* \end{bmatrix} \begin{bmatrix} v_1 \\ v_2 \\ .. \\ v_{n-2} \\ v_{n-1} \\ v_n \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} F_1 + f(v_n) \\ F_2 \\ .. \\ F_{n-2} \\ F_{n-1} \\ F_n \end{bmatrix},$$

где

$$k = \frac{n-1}{\tau_1}, \quad s = \frac{n-1}{\tau_2},$$

$$C_0 = \frac{1}{h} + k + \omega, \quad C = \frac{1}{h} + k + s + \omega, \quad C_* = \frac{1}{h} + \theta, \quad F_i = \frac{1}{h} u_i,$$

$u_i$  — известные значения решения на предыдущем шаге,  $v_i$  — ис-  
комые значения,  $i = 1, 2, \dots, n$ .

Решение уравнений рассматриваемой разностной схемы сводится к решению двух систем линейных алгебраических уравнений, для которых применяется метод прогонки, и одного нелинейного уравнения, разрешаемого методом Ньютона. Это позволяет эффективно интегрировать системы большой размерности.

Разностная схема имеет неотрицательное решение и обладает свойством устойчивости к изменению шага интегрирования, что проверялось экспериментально. При учете различия констант  $k$  и  $s$  на различных этапах цепочки синтеза данная схема подходит для интегрирования уравнений (6).

**В разделе 3.2** приводится вывод полуявной разностной схемы первого порядка для интегрирования уравнений нелинейной модели синтеза (7) с учетом (3). На каждом шаге интегрирования значения нелинейных компонент на промежуточных стадиях синтеза вычисляются с использованием известных значений решения, найденного на предыдущем шаге. Метод решения и свойства полуявной разностной схемы совпадают с таковыми для неявной разностной схемы, описанной в разделе 3.1.

**В разделе 3.3** приведены результаты численного эксперимента при условии  $\tau_2 > \tau_1$ , показывающие совпадение периодов автоколебаний последней компоненты  $x_n(\tau)$  вектора решения задачи Коши (7) с нулевыми начальными данными и решения уравнения с запаздывающим аргументом (5), в котором при запаздывании  $\tau$  возникает дополнительный коэффициент  $1+q$ ,  $0 < q < 1$ , зависящий от других параметров системы. В рамках численного эксперимента установлено:

$$q = O(n^{-\sigma}), \quad \sigma > 0.$$

Также численно установлена равномерная сходимость последней компоненты вектора решения (7) к решению (5) при  $\sigma > 1$ , что было строго доказано в работе [3]. В случае  $\sigma \leq 1$  наблюдаемая сходимость, если таковая имеется, существенно замедляется. При решении практических задач данный факт влечёт за собой необходимость учёта дополнительного коэффициента  $1+q$ ,  $q > 0$  при запаздывании  $\tau$ , при этом решение уравнения с запаздыванием будет иметь лишь общий период с решением нелинейной системы.

**В заключении** сформулированы основные результаты работы:

1) Для «почти линейной» модели синтеза вещества установлено численно и доказано аналитически, что если скорость прямого процесса выше скорости обратного, то с ростом числа промежуточных стадий компонента вектора решения, описывающая концентрацию продукта синтеза, сходится равномерно к функции, являющейся решением уравнения с запаздывающим аргументом. Найден со-

ответствующий вид уравнения с запаздывающим аргументом и формула для самого запаздывания.

2) В рамках численного эксперимента для конкретного вида функции инициации процесса синтеза найдены области в пространстве параметров «почти линейной» модели, в которых стационарное решение системы теряет устойчивость, и возникают автоколебания.

3) Дано обобщение предельной теоремы на случай моделирования многоэтапного многостадийного синтеза, при котором на каждом из этапов скорости прямого и обратного процессов одинаковы, а между этапами могут различаться. Найден соответствующий вид уравнения с запаздывающим аргументом и формула для самого запаздывания и дефекта.

4) Разработаны и реализованы в виде комплекса программ численные методы для интегрирования и исследования свойств нелинейных систем уравнений большой размерности с конкретным видом правой части в нелинейных моделях многостадийного синтеза вещества.

5) В рамках численного эксперимента найдены значения параметров при которых имеет место совпадение периодов циклов решений системы уравнений «нелинейной модели» и уравнения с запаздывающим аргументом при конкретном виде функции инициации. В отдельном случае расчеты указывают на существование предельного перехода.

## ПУБЛИКАЦИИ В ИЗДАНИЯХ, РЕКОМЕНДОВАННЫХ ВАК

1. *Фадеев, С.И.* Исследование модели синтеза линейных биомолекул с учётом обратимости процессов / С.И. Фадеев, В.А. Лихоштвой, Д.Н. Штокало // Сиб. журн. индустр. математики. — 2005. — Т. 8. — №3(23). — С. 149-162; перевод на английский язык: J. Appl. Indust. Math. — 2007. — V. 1(2). — P. 178-189; см. также: “Письмо в редакцию”. Сиб. журн. индустр. математики. 2011. — 14:1. С. 150–150.

2. *Штокало, Д. Н.* О предельном переходе к уравнению с запаздывающим аргументом в модели синтеза вещества с учетом обратимости и стоков / Д. Н. Штокало // Сиб. журн. индустр. математики. — 2009. — Т. 12. — № 2. — С. 143–156.

3. Штокало, Д.Н. О предельном переходе в модели многостадийного многоэтапного синтеза вещества / Д.Н. Штокало // Сиб. журн. индустр. математики. — 2012. — Т. 15. — №4. С. 135–146.

## ПРОЧИЕ ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

4. Лихошвай, В. А. Об исследовании нелинейных моделей многостадийного синтеза вещества : препр. № 246 / В. А. Лихошвай, С. И. Фадеев, Д. Н. Штокало. — Новосибирск: Ин-т матем. им. С.Л. Соболева, 2010. — 37 с.

5. Фадеев, С. И. Об исследовании математических моделей матричного синтеза нерегулярных полимеров ДНК, РНК и белков / С. И. Фадеев, В. А. Лихошвай, Д. Н. Штокало, В. К. Королев // Сиб. электронные матем. изв. — 2010. — Т. 7. — С. 467–475.

6. Shtokalo, D. Matrix process modeling: Study of a model of synthesis of linear biomolecules with regard to reversibility of processes / D. Shtokalo, S. Fadeev, V. Likhoshvai // Proc. int. conf. bioinformatics of genome regulation and structure (BGRS). — Novosibirsk, 2006. — V. 2. — P. 121–124.

7. Shtokalo, D. Conditions of correctness of modelling of non-linear and reversible matrix processes by the delay equation / D. Shtokalo, S. Fadeev, V. Likhoshvai // Proc. int. conf. bioinformatics of genome regulation and structure (BGRS). — Novosibirsk, 2008. — P. 227.

8. Likhoshvai, V. A. Gene networks modelling. Limiting transitions in processes of synthesis / V. A. Likhoshvai, D. N. Shtokalo, S. I. Fadeev // Proc. int. conf. bioinformatics of genome regulation and structure (BGRS). — Novosibirsk, 2010. — P. 268.

9. Лихошвай, В. А. Об исследовании нелинейных моделей многостадийного синтеза вещества / В. А. Лихошвай, С. И. Фадеев, Д. Н. Штокало // III Междунар. конф. «Математическая биология и биоинформатика»: доклады. — Пущино, 2010. — С. 30–31.

10. Демиденко, Г. В. Исследование предельных переходов в моделях матричного синтеза линейных полимеров / Г. В. Демиденко, В. А. Лихошвай, С. И. Фадеев, Д. Н. Штокало // Всеросс. конф. «Математика в приложениях». — Новосибирск, 2009. — С. 90-91.

11. Фадеев, С. И. Об исследовании математических моделей многостадийного синтеза вещества / С. И. Фадеев, В. А. Лихошвай, Д. Н. Штокало, В. К. Королёв. // Росс. конф. «Методы сплайн-функций». — Новосибирск, 2011. — С. 90-91.

12. *Фадеев, С.И.* Эффективный метод численного исследования автономных систем в моделях матричного синтеза / С.И. Фадеев, В.А. Лихошвай, В.К. Королёв, Д.Н. Штокало // Междунар. конф. «Дифференциальные уравнения. Функциональные пространства. Теория приближений». — Новосибирск, 2013. — С. 425.

## СПИСОК ЦИТИРУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Лихошвай, В. А.* Моделирование уравнением с запаздывающим аргументом многостадийного синтеза без ветвления / В. А. Лихошвай, С. И. Фадеев, Г. В. Демиденко, Ю. Г. Матушкин // Сиб. журн. индустр. математики. — 2004. — Т. 7. — № 1(17). — С. 73–94.
2. *Likhoshvai, V.* Generalized Hill function method for modeling molecular processes / V. Likhoshvai, A. Ratushny // J. of bioinformatics and computational biol. — 2007. — V. 5. — № 2(b). — P. 521–531.
3. *Матвеева, И. И.* О свойствах решений одного класса нелинейных систем дифференциальных уравнений большой размерности / И. И. Матвеева, И. А. Мельник // Сиб. мат. журн. — 2012. — Т. 53. — №2. — С. 312–324.