АППРОКСИМАЦИЯ СИСТЕМ ОДУ ВЫСОКОЙ РАЗМЕРНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫМИ УРАВНЕНИЯМИ С ЗАПАЗДЫВАНИЕМ В МОДЕЛЯХ ГЕННЫХ СЕТЕЙ

Воропаева О.Ф.
Федеральный исследовательский центр информационных и вычислительных технологий, Новосибирск

Аннотация. В численных экспериментах исследуется вопрос о связи системы дифференциальных уравнений с запаздыванием и основанной на идее гипотетических генных сетей системы ОДУ достаточно высокой размерности с линейным представлением условных «промежуточных» стадий. Обе системы представляют собой два варианта нелинейной математической модели одного и того же двухэтапного многостадийного биологического процесса с одновременно функционирующими петлями отрицательной и положительной обратной связи. Представлены результаты применения двух взаимосвязанных систем к описанию экспериментальных данных о функционировании центрального сегмента сигнального пути белка p53, который контролирует клеточный ответ на повреждения и программы клеточной смерти.

АКТУАЛЬНОСТЬ

В молекулярно-генетических системах, контролирующих многие жизненно важные процессы в клетках и формирующих «ответы» на полученные сигналы, задействованы, как правило, сотни или даже тысячи генов, кодирующих и некодирующих РНК, белков и др. веществ. Все они находятся в сложной взаимосвязи друг с другом, а отрицательные и положительные обратные связи между ними способствуют стабилизации параметров живой системы на определенном уровне или переходу системы в новое (требуемое) функциональное состояние. В то же время, считается установленным фактом наличие множества иерархических уровней регуляции каждого контролируемого механизма, а также существование «центральных» генов и белков (ключевых регуляторов системы), обеспечивающих координацию генетических программ, процессов и функций на каждом уровне организации и/или системы в целом. Эта особенность реальных молекулярно-генетических систем позволяет предложить для их изучения некоторые упрощенные математические подходы, основанные на идее гипотетических генных сетей.

Гипотетические генные сети представляют собой идеализированный объект — большие динамические системы, в структуре которых в упрощенном виде отражены сложные процессы функционирования реальных молекулярно-генетических систем, и для которых могут быть сформулированы законы эволюции в виде системы дифференциальных уравнений. Считается, что для более ясного понимания фундаментальных особенностей динамики биологической системы ценную информацию может дать моделирование генных сетей малой размерности, включающих, в частности, лишь «центральное» звено реальной сети, образованное ее ключевыми регуляторами. При этом, однако, тем или иным образом должна быть решена проблема учета влияния множества незаявленных воздействий и механизмов, действующих внутри самой системы [1].

[1] Генные сети / Н. А. Колчанов, Е. В. Игнатьева, О. А. Подколодная, В. А. Лихошвай, Ю. Г. Матушкин // Вавиловский журнал генетики и селекции. 2013. Т. 17, № 4/2. С. 833–850.

О двух подходах к моделированию многостадийного процесса

Подход, основанный на системе ОДУ высокой размерности. В рамках теории гипотетических генных сетей эта проблема решается, помимо прочего, **введением большого числа гипотетических «промежуточных» стадий**, биологическая сущность которых в представленной математической модели не может быть определена с полной достоверностью из-за чрезвычайной сложности и запутанности исследуемой системы (по крайней мере, на настоящем этапе развития биологической науки) даже после ее идеализации.

Математическое описание этих стадий характеризуется наличием в моделях большого количества, как правило, однотипных дифференциальных уравнений, в которых вклад так называемых «промежуточных» стадий обозначается в самом общем упрощенном, например, линейном виде. Предполагается при этом, что по мере того, как в модель вводится все больше промежуточных более мелких стадий, каждая из них, возможно, приближается к уровню описания некоторых элементарных мгновенных (в пределе) событий. Тем самым устанавливается, что гипотетические «промежуточные» стадии точками действия регуляторных механизмов не являются, а из всех этих стадий важны, предположительно, лишь начальная и конечная стадии, а также среднее время выполнения всех этих стадий. Принятую «многостадийную» модель, использующую гипотезу о линейном представлении «промежуточных» стадий, безусловно, следует считать лишь первым приближением реальных сложных нелинейных процессов, которые часто относят к разряду трудноформализуемых.

Подход, основанный на достижениях теории дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом [2]. В рамках этого подхода реализуется гипотеза о том, что при определенных условиях цепочки реальных неучтенных промежуточных стадий вообще можно удалять из модели, заменяя каждую цепочку всего лишь одним параметром запаздывания. В случае процессов, связанных с передачей сигналов в генных сетях, параметр запаздывания имеет смысл среднего времени, требуемого для реализации сложного процесса, который обеспечивает отклик некоторого элемента системы (например, белка) на поступающий сигнал, или для перехода некоторого сегмента сети из начального состояния в финальное.

[2] Мышкис А. Д., Эльсгольц Л. Э. Состояние и проблемы теории дифференциальных уравнений с отклоняющимся аргументом // Успехи математических наук. 1967. Т. 22. Вып. 2(134). С. 21–57.

О двух подходах к моделированию многостадийного процесса

Точка зрения, что в моделях сложных медико-биологических систем, описывающих многостадийные процессы в живом организме, можно математически точно доказать наличие связи двух описанных подходов к моделированию, начала формироваться более полувека назад, а в последние два десятилетия исследования носят систематический характер, по-видимому, начиная с работы [3]. В этой области теоретических исследований получен целый ряд основополагающих результатов, включая несколько «предельных» теорем, доказывающих для важных модельных примеров существование предельного перехода от «многостадийных» систем высокой размерности к дифференциальному уравнению с запаздывающим аргументом (определение конкретного вида уравнения может оказаться совершенно нетривиальной задачей) и, с другой стороны, возможность аппроксимации уравнения с запаздыванием с помощью специальных классов систем ОДУ.

В [3] значение этих результатов определяется так: «***изучение предельных переходов подводит точную теоретическую базу под интуитивное понимание того, что при определенных условиях для адекватного моделирования процессов на макроуровне не требуется полного знания механизмов функционирования системы на ее микроуровнях***».

Следует заметить, что реализация этой точки зрения на практике крайне затруднена в случае нелинейных запутанных систем, причем основную сложность представляет собственно поиск соответствующих по структуре моделей одного и того же процесса (механизма функционирования системы), которые сконструированы в рамках двух описанных подходов и для которых теоретически или практически, т.е. в вычислительном эксперименте, могла бы быть установлена связь по аналогии с условиями «предельных» теорем.

В настоящей работе представлены новые примеры моделей биологической системы с двумя петлями обратной связи, функционирование которой описывается как нелинейной «многостадийной» моделью в виде системы ОДУ большой размерности, так и соответствующей ей малоразмерной моделью в виде системы функционально-дифференциальных уравнений с двумя запаздывающими аргументами, отражающими сложность функционирования каждой из двух петель обратной связи. Результаты вычислительных экспериментов демонстрируют предельный переход от системы ОДУ к системе уравнений с запаздыванием при достаточно большом количестве гипотетических «промежуточных» стадий.

[3] В. А. Лихошвай, С. И. Фадеев, Г. В. Демиденко, Ю. Г. Матушкин. Моделирование уравнением с запаздывающим аргументом многостадийного синтеза без ветвления // Сиб. журн. индустр. математики. 2004. Т. 7, № 1 (17). С. 73–94.

Предельная теорема о связи решений дифференциальных уравнений с запаздыванием и системы ОДУ высокой размерности [3-6]

Аппроксимация решения уравнения с запаздыванием с помощью решения системы ОДУ специального вида

Любое решение начальной задачи для уравнения с запаздывающим аргументом

$$\frac{dy(t)}{dt} = \sigma\big(t-\tau, y(t-\tau)\big) - \theta y(t), \qquad t > \tau, \qquad (1)$$
$$y(t) = 0, \qquad 0 \le t \le \tau,$$

принимающее непрерывные значения на отрезке $[0,\tau]$, может быть сколь угодно точно аппроксимировано решениями задачи Коши

$$\frac{dx_1}{dt} = \sigma(x_n) - \frac{n-1}{\tau}x_1,$$
$$\frac{dx_i}{dt} = \frac{n-1}{\tau}(x_{i-1} - x_i), \qquad i = 2,3,\dots,n-1, \qquad (2)$$
$$\frac{dx_n}{dt} = \frac{n-1}{\tau}x_{n-1} - \theta x_n,$$
$$x_1(0) = x_2(0) = \dots = x_n(0) = 0$$

при $n \gg 1$. Где функция $\sigma(t,z) \in C(\overline{\mathbb{R}}_2^+)$ ограничена и удовлетворяет условию Липшица

$$|\sigma(t,z_1) - \sigma(t,z_2)| \le L|z_1 - z_2|, \qquad t \ge 0, z_1, z_2 \in \mathbb{R},$$

Сходимость решения системы ОДУ к решению уравнения с запаздыванием

Пусть $\sigma(x)$ – ограниченная функция ($|\sigma(x)| \le G < \infty$), удовлетворяющая условию Липшица с константой Липшица L.
Тогда на любом отрезке $[0,T]$, $T > \tau$ при $n \to \infty$ последовательность функций $\{x_n(t)\}$, являющихся последней компонентой вектора решений задачи Коши

$$\frac{dx_1}{dt} = \sigma(x_n) - \frac{n-1}{\tau}x_1,$$
$$\frac{dx_i}{dt} = \frac{n-1}{\tau}(x_{i-1} - x_i), \qquad i = 2,3,\dots,n-1, \qquad (2)$$
$$\frac{dx_n}{dt} = \frac{n-1}{\tau}x_{n-1} - \theta x_n,$$
$$x_1(0) = x_2(0) = \dots = x_n(0) = 0,$$

равномерно сходится к функции $y(t)$ $\lim\limits_{n\to\infty} x_n(t) = y(t)$, а также $\lim\limits_{n\to\infty} x_i(t) = 0$ $(1 < i < n)$.
Функция $y(t)$ является решением начальной задачи для уравнения с запаздывающим аргументом:

$$\frac{dy(t)}{dt} = \sigma\big(y(t-\tau)\big) - \theta y(t), \qquad t > \tau, \qquad (1)$$
$$y(t) = 0, \qquad 0 \le t \le \tau.$$

При этом $\max\limits_{0\le t\le T}|x_n(t) - y(t)| = O(n^{-q}), q = 1/2.$

Теоретические и численные исследования связи решений задач (1) и (2):

[4] Демиденко Г.В., Мельник И.А. *Сиб. матем. журн.* (2010)
[5] Фадеев С. И., Лихошвай В. А. и др. *Сиб. электронные матем. изв.* (2010)
[6] Штокало Д. Н. Исследование математических моделей многостадийного синтеза веще-ства: дисс. на соискание уч. степени канд. физ.-мат. наук: 05.13.18 / Штокало Дмитрий Николаевич. – Новосибирск, 2014. – 148 с.

О связи решений дифференциальных уравнений с запаздыванием (ДУЗ) и системы ОДУ высокой размерности

Реализация данной вычислительной схемы позволяет установить явную связь моделей, основанных на ДУЗ, с соответствующими им моделями в виде систем ОДУ в тех случаях, теоретический анализ которых связан со значительными трудностями.

Вычислительная схема (алгоритм действий) проверки теоретических фактов [5,6]:

1. Численное решение начальной задачи для системы ДУЗ
2. Формирование последовательности численных решений задачи Коши для системы ОДУ, $n \to \infty$
3. Проверка сходимости соответствующих компонент решения системы ОДУ к решению системы ДУЗ
4. Проверка сходимости к нулю компонент решения системы ОДУ, описывающих промежуточные стадии
5. Анализ близости решений по качественным свойствам при $n \to \infty$

Уточнение вычислительной схемы сформулировано в [7-9]:

Условие устойчивости, обеспечивающее сходимость процесса «предельного» перехода: $\boldsymbol{h \leq C\tau/n}$,
где τ – параметр запаздывания, n – количество гипотетических стадий (размерность системы ОДУ), h – шаг расчетной сетки.

Численные исследования связи решений задач (1) и (2):

[7] Воропаева О. Ф. , С. Д. Сенотрусова. Переход от уравнения с запаздыванием к системе обыкновенных дифференциальных уравнений в модели сети онкомаркеров // Математическое моделирование. – 2017. – Т. 29, № 9. – С. 135–154.

[8] Воропаева О. Ф. , С. Д. Сенотрусова, Ю. И. Шокин. Применение минимальных математических моделей динамики сигнального пути белка p53–микроРНК к анализу лабораторных данных // Вычислительные технологии. – 2020. – Т. 25, № 6. – С. 4–49.

[9] Воропаева О.Ф., Сенотрусова С.Д. Нелинейные математические модели двухэтапного многостадийного биологического процесса // Актуальные проблемы прикладной математики, информатики и механики: сборник трудов Международной научной конференции, Воронеж, 4–6 декабря 2023 года. – 2024. – Воронеж: Воронежский государственный университет. – С.394–401.

Модельный пример для системы дифференциальных уравнений с запаздыванием [7-9]

Модель на основе уравнений с запаздыванием

$$\frac{dy_1}{dt} = a_1 - a_2 f\big(y_1(t), y_2(t)\big) - a_3 y_1(t),$$

$$\frac{dy_2}{dt} = b_1 g\big(y_1(t-\tau_1), y_2(t-\tau_1)\big) - b_2 y_2(t),$$

$$\frac{dy_3}{dt} = c_1 + c_2 F(y_1(t-\tau_2), y_3(t-\tau_2)) - c_3 y_3(t).$$

вариант 1) $F(y_1, y_3) = y_1(t-\tau_2)$;
вариант 2) $\mathrm{F}(y_1, y_3 =)$
$= \frac{1}{2}\left(y_1 + y_3 + k_p - \sqrt{\left(y_1 + y_3 + k_f\right)^2 - 4y_1y_3}\right)$

Модель на основе ОДУ

$$\frac{d\tilde{y}_1}{dt} = a_1 - a_2 f(\tilde{y}_1, x_n) - a_3 \tilde{y}_1,$$

$$\frac{dx_1}{dt} = b_1 g(\tilde{y}_1, x_n) - \frac{n-1}{\tau_1} x_1,$$

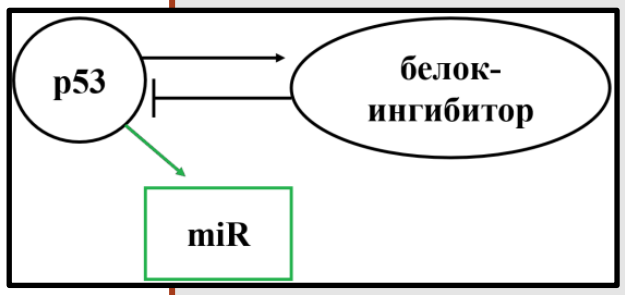
$$\frac{dx_i}{dt} = \frac{n-1}{\tau_1}(x_{i-1} - x_i), \qquad (i = \overline{2, n-1})$$

$$\frac{dx_n}{dt} = \frac{n-1}{\tau_1} x_{n-1} - b_2 x_n,$$

$$\frac{dX_1}{dt} = c_2 F(\tilde{y}_1, X_m) - \frac{m-1}{\tau_2} X_1,$$

$$\frac{dX_j}{dt} = \frac{m-1}{\tau_2}(X_{j-1} - X_j), \qquad (j = \overline{2, m-1})$$

$$\frac{dX_m}{dt} = c_1 + \frac{m-1}{\tau_2} X_{m-1} - c_3 X_m.$$



$$\tilde{y}_1(0) = 0,$$
$$x_i(0) = 0,$$
$$X_j(0) = 0$$
$$(i = \overline{1, n}, j = \overline{1, m})$$

В представленных здесь моделях одинаковым цветом помечены соответствующие друг другу уравнения.

Решенные задачи:

- Математические модели функционирования системы p53-ингибитор
- Математические модели функционирования системы p53-ингибитор-микроРНК
- Моделирование динамики p53–Mdm2 в раковых клетках под влиянием этопозида, показана близость решений прямых и обратных задач при конечном числе стадий

Следствия предельной теоремы:

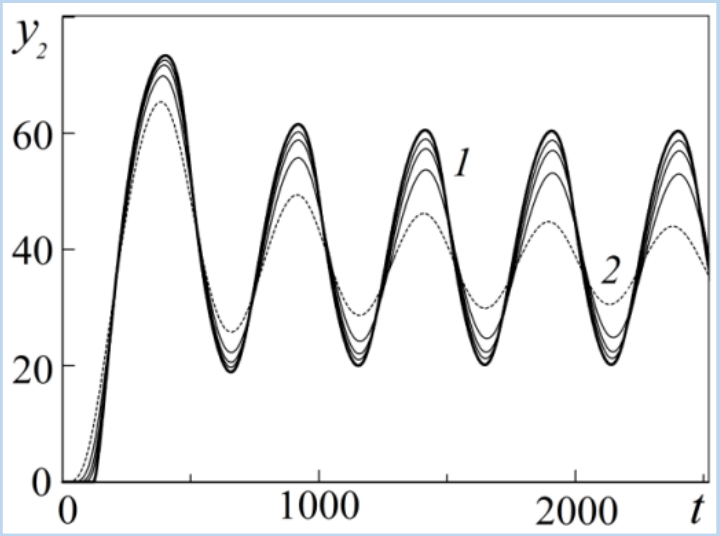
$$\lim_{n\to\infty} \tilde{y}_1(t) = y_1(t), \quad \lim_{n\to\infty} x_n(t) = y_2(t),$$

$$\lim_{m\to\infty} X_m(t) = y_3(t),$$

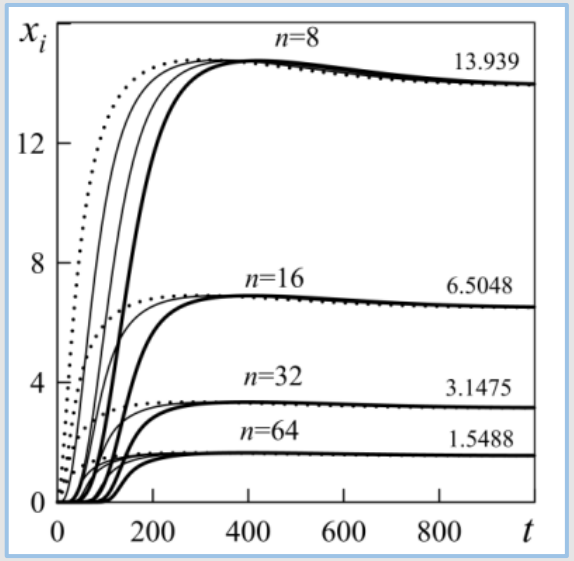
$$\lim_{n\to\infty} x_i(t) = 0 \ (1 < i < n), \quad \lim_{m\to\infty} X_j(t) = 0 \ (1 < j < m),$$

Модельный пример для системы дифференциальных уравнений с запаздыванием [7-9]

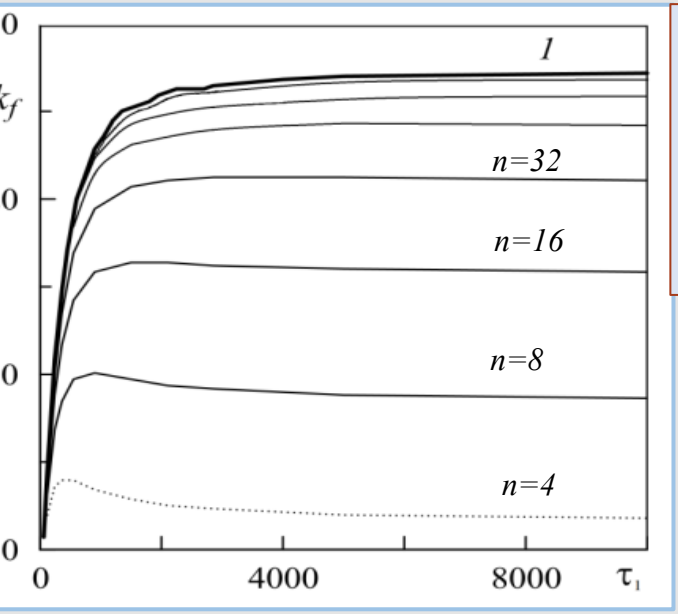
(а)



(б)



Реализация вычислительной схемы позволяет установить явную связь моделей, основанных на ДУЗ, с соответствующими им моделями в виде систем ОДУ, описывающих тот же многостадийный процесс с привлечением идеи гипотетических генных сетей и линейным представлением стадий.



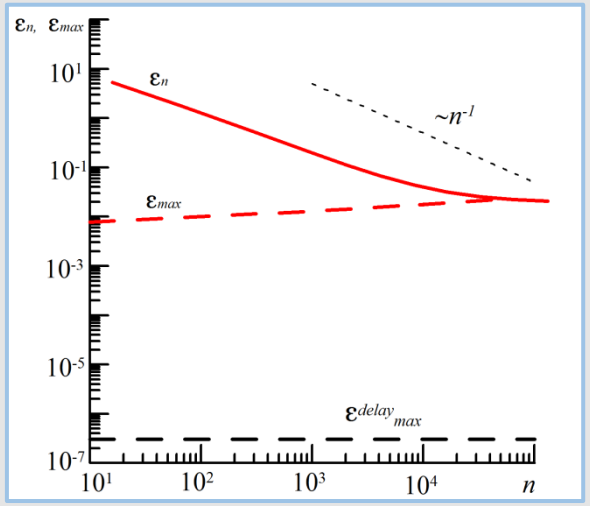
(в)

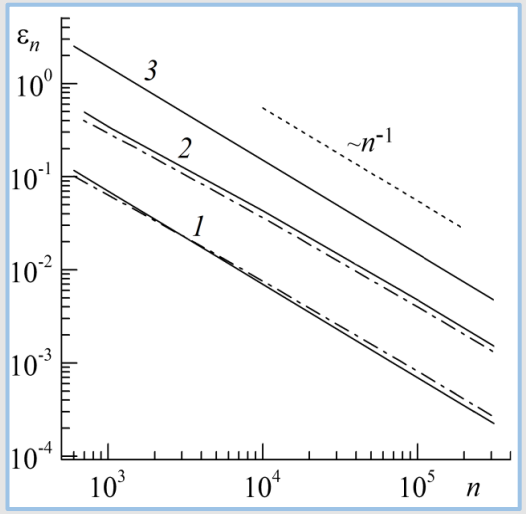
На рисунках: иллюстрация процесса сходимости компонент вектора решений (а), характеристик промежуточных стадий (б) и линий нейтральности (в). Сплошные линии *1* соответствуют модели с запаздыванием.

Следствия предельной теоремы:

$$\lim_{n\to\infty} \tilde{y}_1(t) = y_1(t), \quad \lim_{n\to\infty} x_n(t) = y_2(t),$$
$$\lim_{m\to\infty} X_m(t) = y_3(t),$$
$$\lim_{n\to\infty} x_i(t) = 0 \ (1 < i < n),$$
$$\lim_{m\to\infty} X_j(t) = 0 \ (1 < j < m)$$

Погрешность предельного перехода



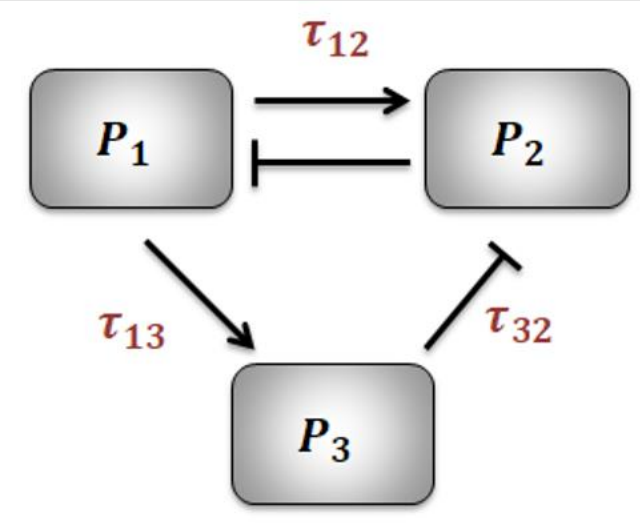


$$\boldsymbol{\varepsilon_n} = \max_{0\le i\le N_t} (|y_1(t_i) - \tilde{y}_1(t_i)| + |y_2(t_i) - x_n(t_i)|)$$

$\|\varepsilon_n\| \sim O(n^{-q})$, **только если** $\boldsymbol{h \le C\tau/n}$

Примеры моделей генных сетей, для которых численно показана связь решений системы ОДУ высокой размерности и системы дифференциальных уравнений с запаздыванием

О минимальной модели генной сети



Пусть рассматривается система общего вида $P_1 - P_2 - P_3$. Предположительно, она представляет собой «центральное» звено реальной сложной генной сети, образованное ключевым элементом P_1 и его отрицательным регулятором P_2, который, в свою очередь, сам находится под контролем элемента P_3, являющегося мишенью P_1 (рис. 1, на схеме заостренные стрелки указывают на положительное воздействие, тупые — на отрицательную регуляцию).

«Центральный» элемент этой системы P_1 вовлечен в петлю отрицательной обратной связи $P_1 - P_2$, и дополнительно через P_2 замыкается петля положительной обратной связи $P_1 - P_3$. В этом контексте далее удобно представлять нелинейный механизм функционирования системы в целом как двухэтапный, причем реализация связей на каждом из этих этапов характеризуется наличием временных лагов — τ_{12} в сегменте $P_1 - P_2$ и τ_{13} и τ_{32} в сегменте $P_1 - P_3$. Следует заметить, что, как правило, эффекты запаздывания можно наблюдать во многих подобных биологических системах при анализе лабораторных данных (временных рядов), можно сделать вывод о значимой роли некоторого сложного, но неучтенного явно механизма и составляющих его гипотетических «промежуточных» стадиях. В дальнейшем, для простоты будем допускать синхронизацию регуляторных воздействий этих факторов на P_2, введя усредненное время $\tau = \tau_{12} = \tau_{32}$.

Минимальная модель генной сети, основанная на системе дифференциальных уравнений с несколькими запаздывающими аргументами (модель 1)

Принятая в настоящей работе математическая модель функционирования системы $P_1 - P_2 - P_3$ представляет собой нелинейную систему функционально-дифференциальных уравнений с запаздывающими аргументами:

$$\frac{dp_1(t)}{dt} = a_1 - a_2 f(p_1(t), p_2(t), k_1) - a_3 p_1(t), \tag{1}$$

$$\frac{dp_2}{dt} = b_1 g(p_1(t-\tau_{12}), p_2(t-\tau_{12}), k_g, k_1) - b_2 p_2(t) - b_3 f(p_2(t-\tau_{32}), p_3(t-\tau_{32}), k_2), \tag{2}$$

$$\frac{dp_3(t)}{dt} = c_1 + c_2 f(p_1(t-\tau_{13}), p_3(t-\tau_{13}), k_3) - c_3 p_3(t), \tag{3}$$

где p_q – количественная характеристика элемента P_q $(q = 1, 2, 3)$; функции f и g — известные кинетические модели типа Гольдбетера — Кошланда и Михаэлиса — Ментен, привлекаемые для описания взаимодействий элементов системы $P_1 - P_2 - P_3$:

$$f(u,v,k) = 2uv\left(u + v + k + \sqrt{(u+v+k)^2 - 4uv}\right)^{-1}, \quad g(u,v,k_g,k) = \frac{u - f(u,v,k)}{u + k_g - f(u,v,k)}. \tag{4}$$

При численном решении начальной задачи для системы (1)–(4) нулевые начальные данные задаются в виде функций «истории»:

$$p_q(\theta) = \varphi_q(\theta) = 0, \quad \theta \in [-\tau, 0], \quad q = 1, 2, 3, \quad \tau = \max(\tau_{12}, \tau_{13}, \tau_{32}). \tag{5}$$

Пример приложения модели 1: Математическая модель функционирования системы общего вида p53-ингибитор-микроРНК

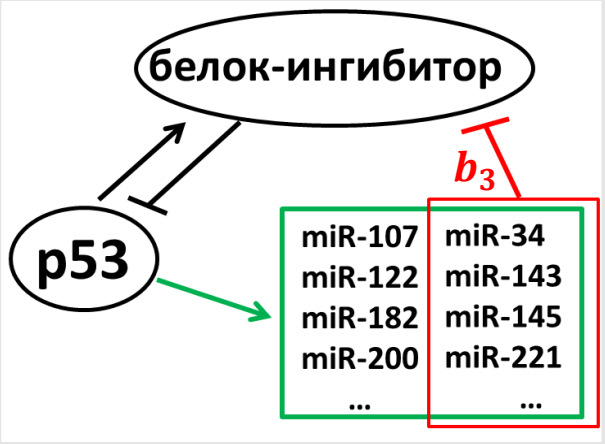
Пусть в модели 1 белок p53, его ингибитор и микроРНК взаимодействуют так, как показано на схеме внизу.

И пусть в модели 1 приняты следующие обозначения:

y_1 – уровень белка p53

y_2 – уровень белка-ингибитора

y_3 – уровень микроРНК (miR)



Положительное воздействие

Отрицательное (ингибирующее) воздействие

Модель 1 принимается как минимальная математическая модель функционирования такой биологической системы общего вида p53–белок-ингибитор–микроРНК.

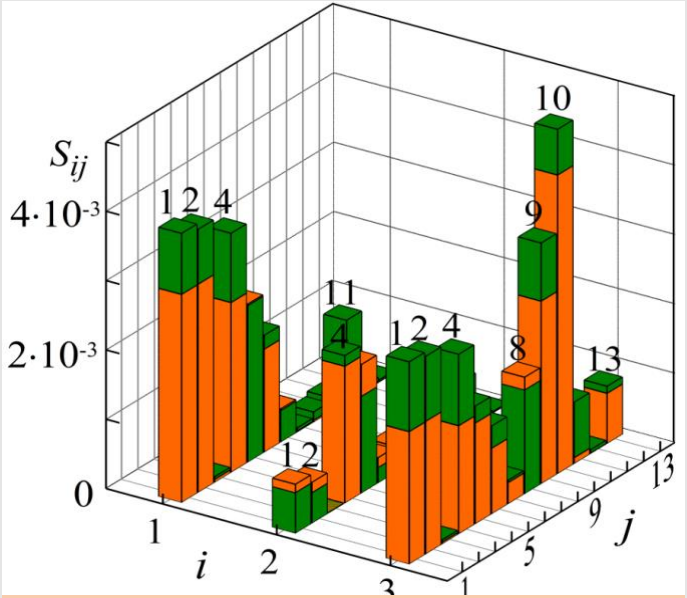
В ходе решения задачи идентификации определен оптимальный набор параметров и исследована чувствительность системы к малым вариациям значений из этого набора (на рисунке: коэффициенты локальной чувствительности для двух вариантов значений параметра $\boldsymbol{b_3}$, регулирующего в модели 1 интенсивность связи $\boldsymbol{miR}$ и белка–ингибитора).

Слабое воздействие miR на ингибитор ($\boldsymbol{b_3}$ ↓)

Сильное воздействие miR на ингибитор ($\boldsymbol{b_3}$ ↑)

i – номер уравнения

j – порядковый номер параметра в модели

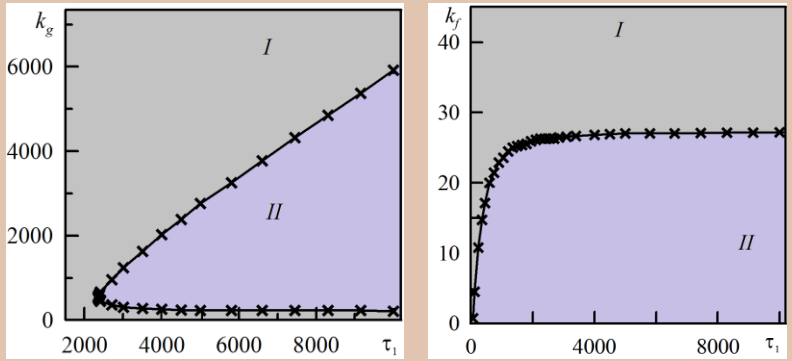


Анализ чувствительности к малым вариациям параметров

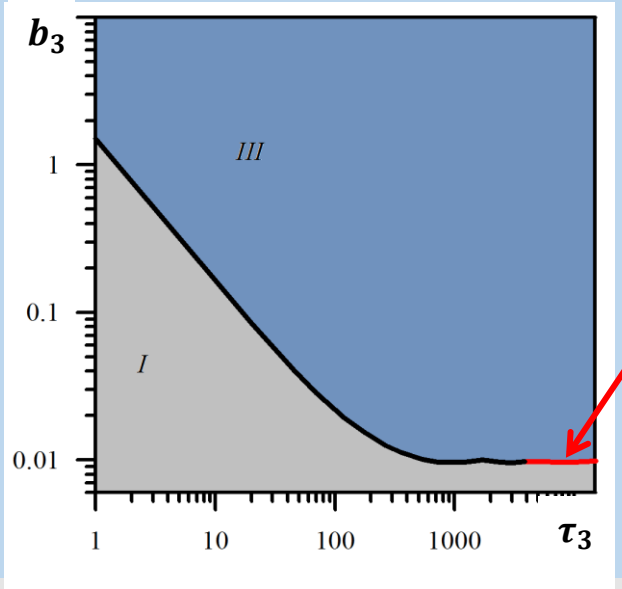
Численный анализ качественных свойств решений модели 1

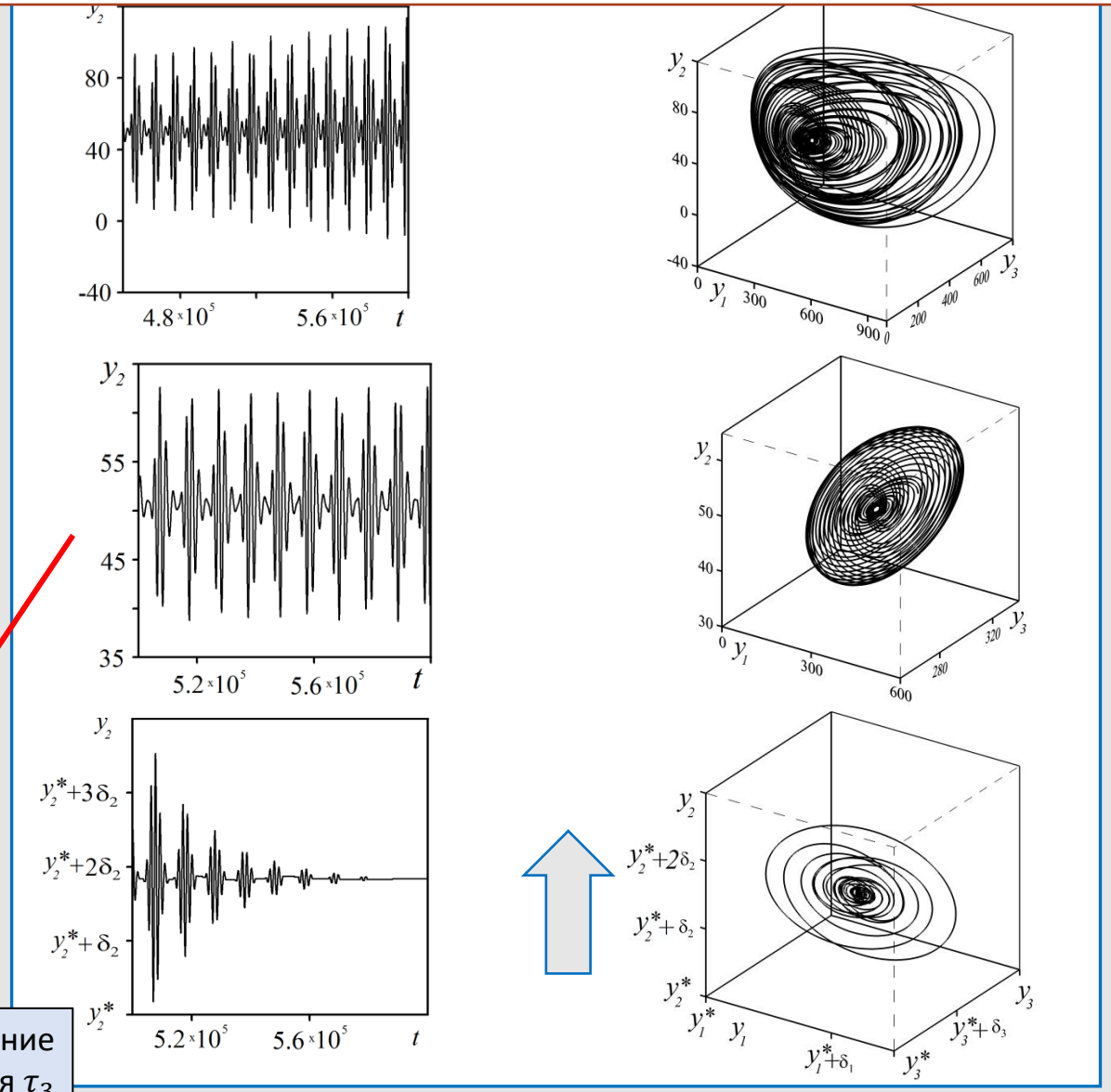
Численно определены диапазоны параметров, при которых в нелинейной системе с тремя запаздывающими аргументами появляется новый динамический режим – квазипериодические колебания.

I – область устойчивых стационарных решений, ***II*** – область периодических решений.



I – область устойчивых стационарных решений; ***III*** – область значений параметров, выводящих решение за границы области применимости модели. На границе области применимости (красная линия) возникают квазипериодические колебания.





Стрелка на рисунке справа указывает направление роста параметра запаздывания τ_3

I. Аппроксимация решения системы уравнений с запаздыванием с помощью решения системы ОДУ специального вида

Положим в модели 1 $\tau_{32}=0$. Тогда «многостадийная» математическая модель (модель 2), соответствующая модели 1 (при $\tau_{32}=0$ и нулевых начальных условиях), имеет следующий вид:

$$\frac{dp_1'(t)}{dt} = a_1 - a_2 f(p_1'(t), p_2'(t), k_1) - a_3 p_1'(t), \tag{6}$$

$$\frac{dx_1(t)}{dt} = b_1 g(p_1'(t), p_2'(t), k_g, k_1) - \frac{n-1}{\tau_{12}} x_1(t), \tag{7}$$

$$\frac{dx_l(t)}{dt} = \frac{n-1}{\tau}\left(x_{l-1}(t) - x_l(t)\right), \quad l = 2,\dots,n-1, \tag{8}$$

$$\frac{dp_2'(t)}{dt} = \frac{n-1}{\tau} x_{n-1}(t) - b_2 p_2'(t) - b_3 f(p_2'(t), p_3'(t), k_2), \tag{9}$$

$$\frac{dz_1(t)}{dt} = c_2 f(p_1'(t), p_3'(t), k_3) - \frac{m-1}{\tau_{13}} z_1(t), \tag{10}$$

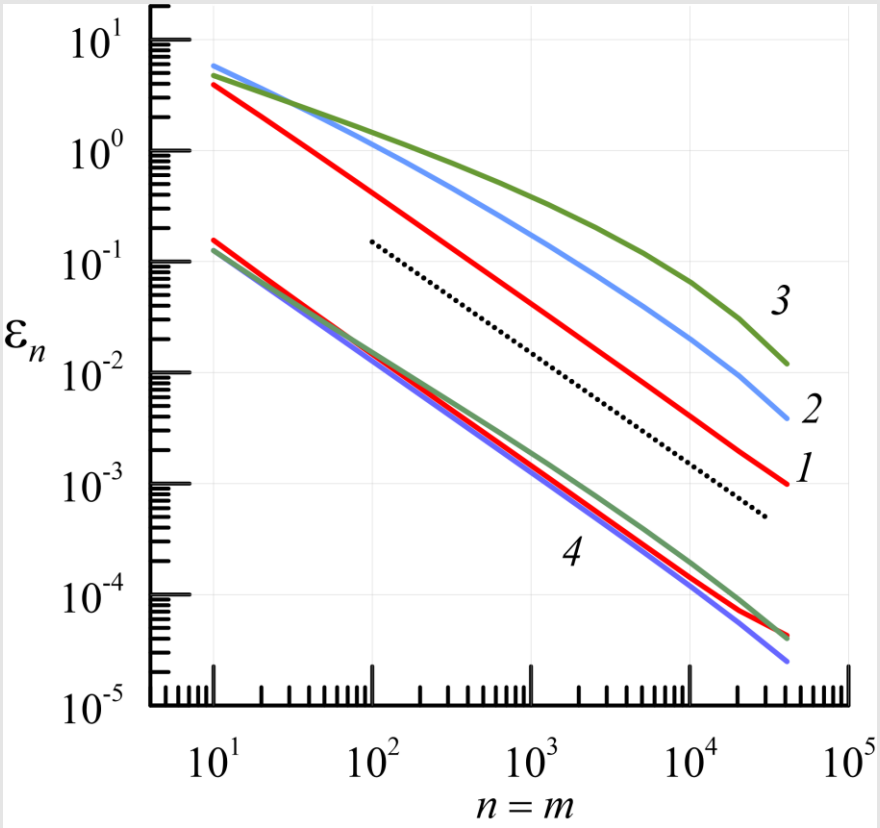
$$\frac{dz_k(t)}{dt} = \frac{m-1}{\tau_{13}}\left(z_{k-1}(t) - z_k(t)\right), \quad k = 2,\dots,m-1, \tag{11}$$

$$\frac{dp_3'(t)}{dt} = c_1 + \frac{m-1}{\tau_{13}} z_{m-1}(t) - c_3 p_3'(t). \tag{12}$$

$$\left\| p_q(t) - p_q'(t) \right\| \to 0 \text{ при } n \to \infty \text{ и } m \to \infty$$

$$\lim_{n\to\infty} x_l(t) = 0$$

$$\lim_{m\to\infty} z_k(t) = 0$$



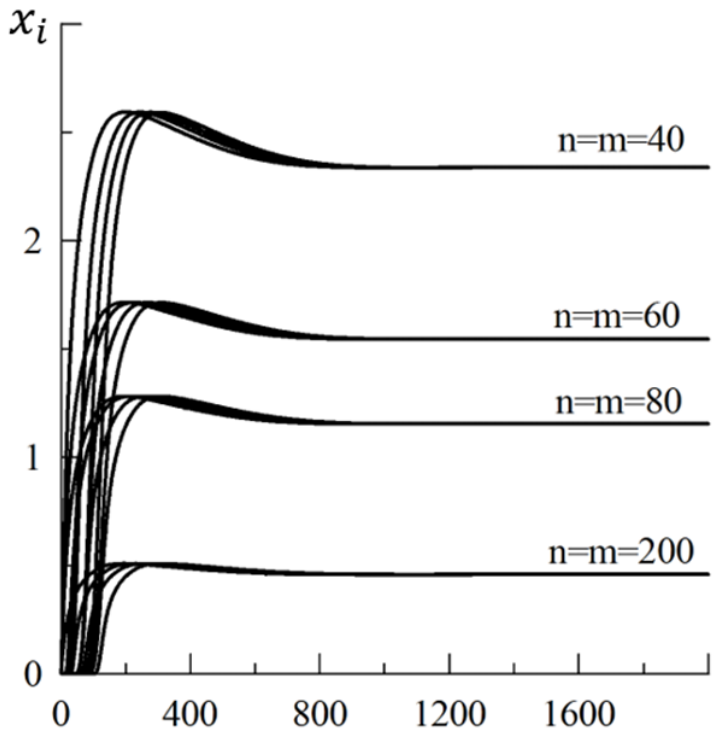
Погрешность предельного перехода от модели 2 к модели 1. Линии 1-3 – погрешность p_q: *1* – *q*=1, *2* – *q*=2, *3* – *q*=3; *4* – те же характеристики, вычисленные в норме *L*2. Пунктирная линия – степенная зависимость n^{-1}.

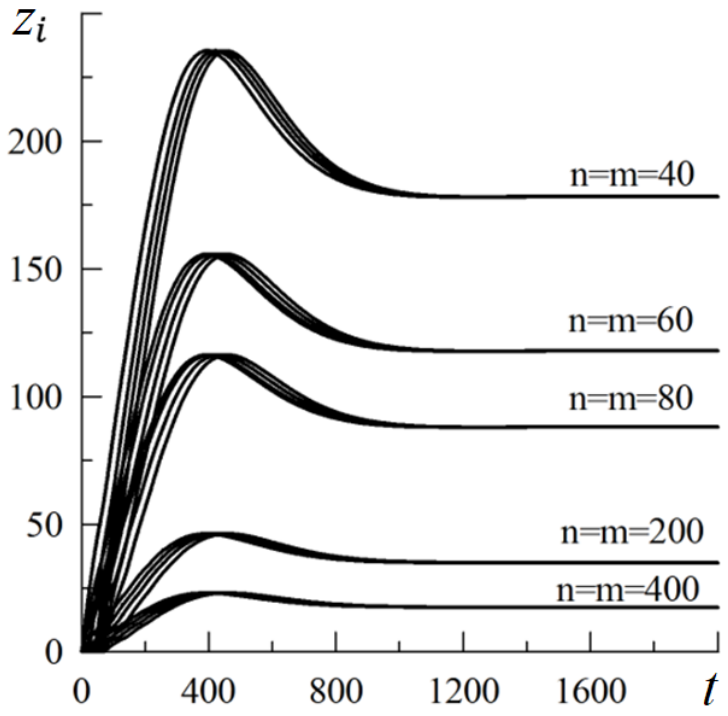
Начальные условия:

$$p_q'(0) = 0, \quad (q = 1,2,3), \quad x_l(0) = 0 \quad (l = 1,\dots,n-1), \quad z_k(0) = 0 \quad (k = 1,\dots,m-1). \tag{13}$$

I. Аппроксимация решения системы уравнений с запаздыванием с помощью решения системы ОДУ специального вида

Получена сходимость к 0 функций x_i и z_i, описывающих промежуточные стадии:

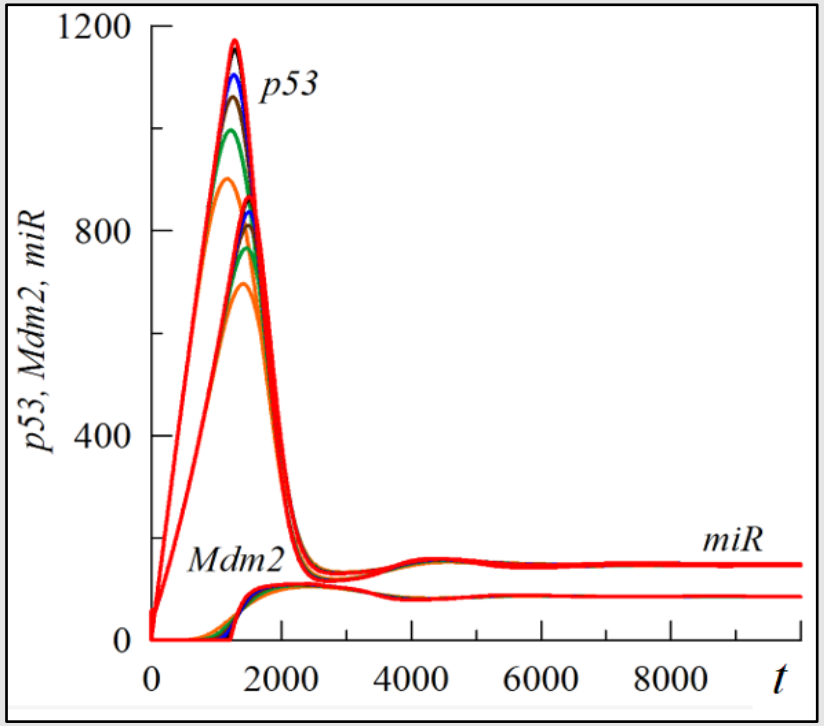




Если функции f и g задаются формулами (4), то при начальных условиях (5), (13) имеет место равномерная сходимость компонент векторов решения систем (1)–(3) и (6)–(12): $\left\| p_q(t) - p'_q(t) \right\| \to 0$ при $n \to \infty$ и $m \to \infty$; при этом также существуют пределы $\lim\limits_{n\to\infty} x_l(t) = 0$ и $\lim\limits_{m\to\infty} z_k(t) = 0$ для всех $0 < l < n$ и $0 < k < m$ соответственно.

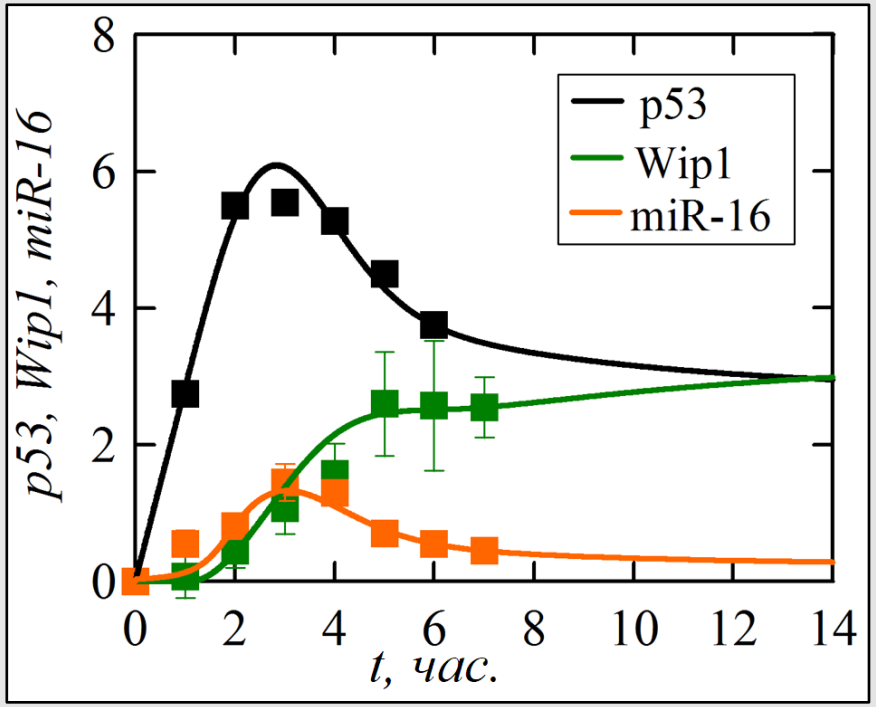
I. Аппроксимация решения системы уравнений с запаздыванием с помощью решения системы ОДУ специального вида

Численное моделирование функционирования системы p53-Mdm2-miR в раковых клетках после облучения (эксперимент [8])



Зависимость от времени компонент решений модели 2 без запаздывания при $m=n=10$, $m=n=20$, $m=n=40$, $m=n=80$, $m=n=400$ и компонент решений модели 1 при $\tau_{32}=0$ (*красные линии*).

Численное моделирование функционирования системы p53-Wip1-miR-16 в клетках остеосаркомы человека (эксперимент [9])



Динамика нормированных уровней p53, Wip1 и miR-16 в клетках линии U2OS остеосаркомы человека. Состояние после облучения: *квадраты* – экспериментальные данные [9], *сплошные линии* –модель на основе уравнений с запаздыванием, *штриховые линии* – модель на основе системы ОДУ при n=m=400.

[8] Batchelor E. et al. Molec. Cell. 30(3), 277-289 (2008).
[9] Zhang X. et.al. Cancer Res. 2010

II. Сходимость решения системы ОДУ к решению системы уравнений с запаздыванием

Пусть теперь дана «многостадийная» модель в виде системы ОДУ с тремя параметрами запаздывания (модель 3). По данным вычислительного эксперимента, компоненты $\tilde{y}_1$, x_n, X_m вектора решения модели 3 сходятся равномерно к компонентам y_1, y_2, y_3 вектора решения модели 1`, а также выполняются все другие условия предельной теоремы [1].

Модель на основе ОДУ (модель 3)

$$\frac{d\tilde{y}_1}{dt} = a_1 - a_2 f\big(\tilde{y}_1(t), x_n(t)\big) - a_3\tilde{y}_1(t),$$

$$\frac{dx_1}{dt} = b_1 g(\tilde{y}_1, x_n) - b_3 f(x_n, X_m, k_m) - \frac{n-1}{\tau'_1}x_1 + \frac{n-1}{\tau'_3}x_2,$$

$$\frac{dx_k}{dt} = \frac{n-1}{\tau'_1}x_{k-1} - \left(\frac{n-1}{\tau'_1} + \frac{n-1}{\tau'_3}\right)x_k + \frac{n-1}{\tau'_3}x_{k+1}, \quad (k = 2, \dots, n-2)$$

$$\frac{dx_{n-1}}{dt} = \frac{n-1}{\tau'_1}x_{n-2} - \left(\frac{n-1}{\tau'_1} + \frac{n-1}{\tau'_3}\right)x_{n-1},$$

$$\frac{dx_n}{dt} = \frac{n-1}{\tau'_1}x_{n-1} - b_2 x_n,$$

$$\frac{dX_1}{dt} = c_2 f(\tilde{y}_1, X_m, k_p) - \frac{m-1}{\tau_2}X_1,$$

$$\frac{dX_j}{dt} = \frac{m-1}{\tau_2}(X_{j-1} - X_j), \qquad (j = 2, \dots, m-1)$$

$$\frac{dX_m}{dt} = c_1 + \frac{m-1}{\tau_2}X_{m-1} - c_3 X_m.$$

$$\tilde{y}_1(0) = 0, x_i(0) = 0, X_i(0) = 0 \ (i = \overline{1,n}, j = \overline{1,m})$$

Модель на основе уравнений с запаздыванием (модель 1`)

$$\frac{dy_1}{dt} = a_1 - a_2 f\big(y_1(t), y_2(t), k_f\big) - a_3 y_1(t),$$

$$\frac{dy_2}{dt} = b_1 g\big(y_1(t-\tau), y_2(t-\tau)\big) - b_2 y_2(t) - b_3 f(y_2(t-\tau), y_3(t-\tau), k_m),$$

$$\frac{dy_3}{dt} = c_1 + c_2 f\big(y_1(t-\tau_2), y_3(t-\tau_2), k_p\big) - c_3 y_3(t).$$

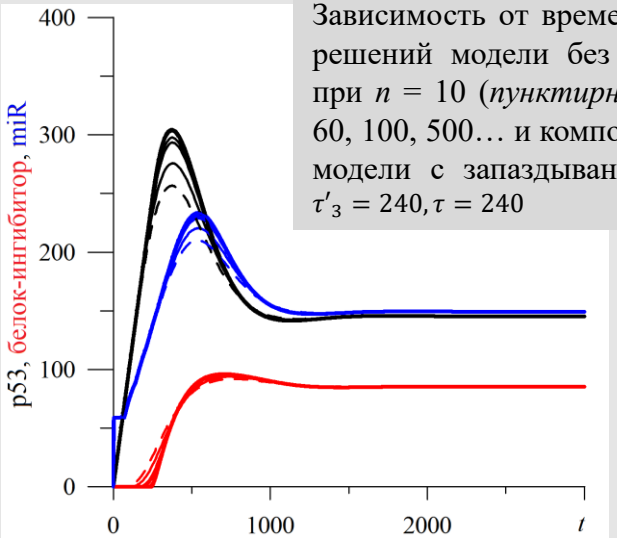
$$f(x_1, x_2, k) = \frac{1}{2}\left(x_1 + x_2 + k - \sqrt{(x_1 + x_2 + k)^2 - 4x_1x_2}\right),$$

$$g(y_1, y_2) = \frac{y_1 - f(y_1, y_2, k_f)}{y_1 + k_g - f(y_1, y_2, k_f)}$$

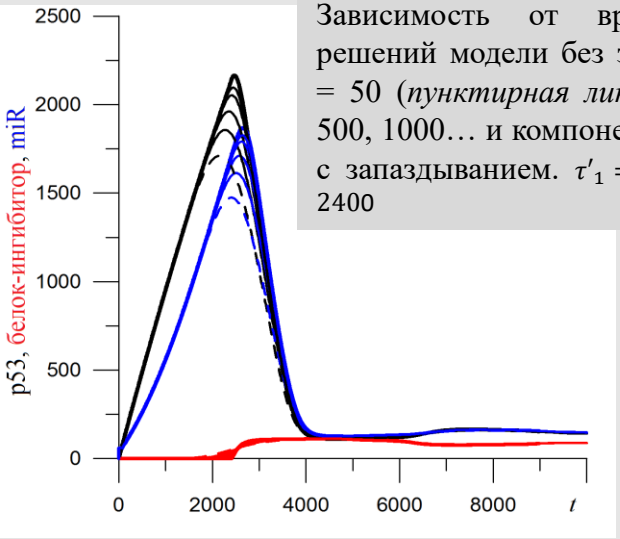
$$y_q(\theta) = 0, \qquad \theta \in [-\tau_0, 0], \ \tau_0 = \max(\tau, \tau_2), \qquad q = 1,2,3.$$

Здесь $\tau = \dfrac{\tau'_1\tau'_3}{(\tau'_3 - \tau'_1)}$ имеет смысл среднего времени преодоления промежуточных стадий за (n-1) шагов.

II. Сходимость решения системы ОДУ к решению системы уравнений с запаздыванием

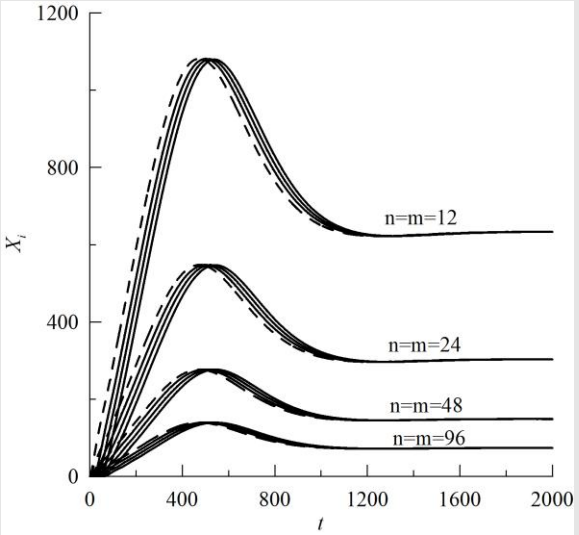


Зависимость от времени компонент решений модели без запаздывания при n = 10 (*пунктирная линия*), 20, 60, 100, 500… и компонент решений модели с запаздыванием. $\tau'_1 = 120$, $\tau'_3 = 240, \tau = 240$

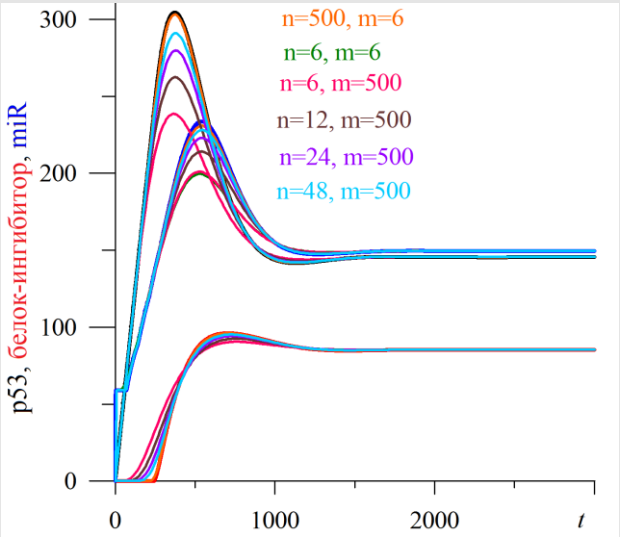


Зависимость от времени компонент решений модели без запаздывания при n = 50 (*пунктирная линия*), 100, 200, 300, 500, 1000… и компонент решений модели с запаздыванием. $\tau'_1 = 1200$, $\tau'_3 = 2400, \tau = 2400$

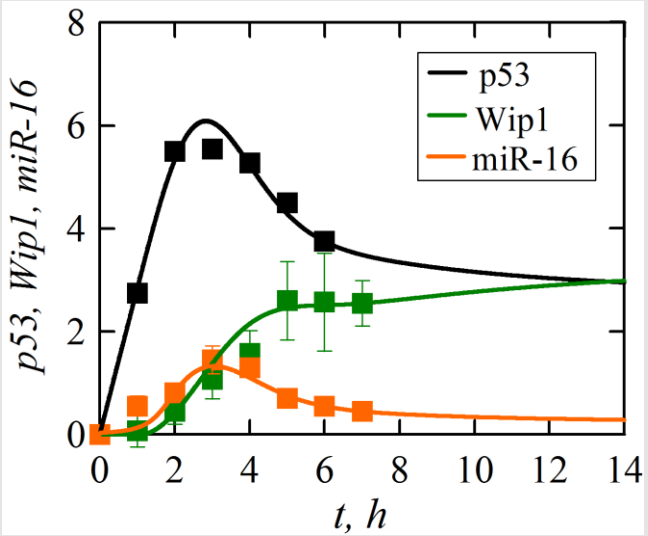
Динамика нормированных уровней p53, Wip1 и miR-16 в клетках линии U2OS остеосаркомы человека. Состояние после облучения: *квадраты* – экспериментальные данные [9], *сплошные линии* – модель на основе уравнений с запаздыванием, *штриховые линии* – модель на основе системы ОДУ при n=m=500.



Характерные функции $X_i(t)$ ($i = 1, \dots, m-1$) при различных значениях n и m.



Влияние количества стадий на процесс сходимости численных решений моделей 3 и 1`.



Резюме

В работе приведены новые результаты численного анализа, подтверждающие справедливость теоретического факта связи дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом и систем ОДУ высокой размерности с линейным представлением гипотетических промежуточных стадий (при достаточно большом числе стадий) применительно к нелинейным системам дифференциальных уравнений, которые могут быть использованы в качестве моделей многоэтапного нелинейного процесса передачи сигнала в генной сети с двумя петлями обратной связи.

Вычислительные эксперименты показали, что с нарастанием сложности рассматриваемых процессов и их математических моделей возрастает сложность решаемой задачи как в части поиска структуры соответствующих друг другу систем ОДУ и систем уравнений с запаздыванием, так и в части особенностей численной реализации предельного перехода - высокой размерности систем ОДУ и ограничений по устойчивости.

Следует отметить, что применительно к условиям лабораторного эксперимента проблематика «предельного перехода» может быть отодвинута на второй план требованием учета оптимального числа промежуточных стадий, обеспечивающих достаточную близость (например, в смысле наименьших квадратов) к экспериментальным временным рядам. Это позволяет использовать в практических расчетах при необходимости обе постановки задачи, причем размерность системы ОДУ может составлять от двух десятков до нескольких сотен однотипных дифференциальных уравнений вместо сотен тысяч, как в задаче о предельном переходе.

Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России для Федерального исследовательского центра информационных и вычислительных технологий.

Спасибо за внимание!