4. *Козякин В.С., Красносельский М.А.* Метод функционализации параметра в задаче о точках бифуркации // Докл. АН СССР. 1980. Т. 254. № 5. С. 1061-1064.

Abstract: The problem of Andronov-Hopff bifurcation in the case when the nonlinear parts of the system are discontinuous at the bifurcation point or in some its neighborhood is considered.
Keywords: bifurcation point; the problem of Andronov-Hopff bifurcation; non-smooth nonlinearities.

Шарафутдинов Ильдар Вакильевич
старший преподаватель
Стерлитамакская государственная
педагогическая академия
им. Зайнаб Биишевой
Россия, Башкортостан, Стерлитамак
sh_ildar_79@mail.ru

Ildar Sharafutdinov
senior teacher
Sterlitamaksk State Pedagogical
Academy named after Zainab Biisheva
Russia, Bashkortostan, Sterlitamak
sh_ildar_79@mail.ru

УДК 517.929

SINGULAR PERTURBATION ANALYSIS FOR WALLS AND GENE REGULATORY NETWORK WITH DELAY [1]

© I. Shlykova, A. Ponossov

Keywords: gene regulation; delay equations; singular perturbation analysis.
Abstract: The main result of the work provides a mathematical justification of the simplified analysis of gene regulatory networks under the present of delays. The emphases are put on sliding modes along one or more thresholds, which requires singular perturbation analysis.

We study the delay system

$$\begin{array}{l} \dot{x}_i = F_i(Z_1, ..., Z_m) - G_i(Z_1, ..., Z_m)x_i \\ Z_k = \Sigma(y_{i(k)}, \theta_k, q_k) \\ y_i(t) = (\Re_i x_i)(t), \quad t \geqslant 0, \;\; i = 1, ..., n, \;\; k = 1, ..., m. \end{array} \tag{1}$$

This system describes a gene regulatory network with autoregulation [1], [2], where changes in one or more genes happen slower than in the others, which causes delay effects in some of the variables. The functions F_i, G_i are affine in each Z_k, $F_i(Z_1, ..., Z_m) \geqslant 0$, $G_i(Z_1, ..., Z_m) > 0$ for $0 \leqslant Z_k \leqslant 1$ ($k = 1, ..., m$). F_i and G_i stand for the production rate and the relative degradation rate of the product of gene i, respectively, and x_i denotes the gene product concentration. The input variables y_i endow Equations 1 with feedbacks which, in general, are described by nonlinear Volterra ("delay") operators

[1]The present study was partially supported by the National Programme for Research for Functional Genomics in Norway (FUGE) in the Research Council of Norway and by the Norwegian Council of Universities' Committee for Development Research and Education (NUFU), grant no. NUFUSM-2008/10229.

$\Re_i$ depending on the gene concentration $x_i(t)$. The delay effects in the model arise from the time required to complete transcription, translation and diffusion to the place of action of a protein. As in [1] we assume $\Re_i$ to be integral operators of the form

$$(\Re_i x_i)(t) = {}^{0}c\, x_i(t) + \int_{-\infty}^{t} K_i(t-s)x_i(s)ds, \quad t \geqslant 0, \;\; i = 1, ..., n,$$

where $K_i(u) = \sum_{\nu=1}^{p} {}^{\nu}c_i \cdot {}^{\nu}K_i(u)$, ${}^{\nu}K_i(u) = \dfrac{\alpha_i^{\nu} \cdot u^{\nu-1}}{(\nu-1)!} e^{-\alpha_i u}$, $\quad (\nu = 0, ..., p, \;\; i = 1, ..., n)$. The coefficients ${}^{\nu}c_i$ are real nonnegative numbers satisfying $\sum_{\nu=0}^{p} {}^{\nu}c_i = 1$ and $\alpha_i > 0$.

The "response functions"Z_k express the effect of the different transcription factors regulating the expression of the gene. Assume that each Z_k is the Hill function given by

$$Z_k = \Sigma(y_k, \theta_k, q_k) = \begin{cases} 0 & \text{if} \quad y_k < 0 \\ \dfrac{y_k^{1/q_k}}{y_k^{1/q_k} + \theta_k^{1/q_k}} & \text{if} \quad y_k \geqslant 0 \end{cases}$$

for $q_k > 0$. If $q_k = 0$ then Z_k becomes the unit step function.

To study (1) we apply the modification of linear chain trick method described in [1]. It helps us to remove the delay from the system and obtain the following equivalent system of ordinary differential equations

$$\begin{array}{l} \dot{x}_i = F_i(Z_1, ..., Z_m) - G_i(Z_1, ..., Z_m)x_i \\ {}^{1}\dot{v}_i = -\alpha_i \cdot {}^{1}v_i + \alpha_i \cdot {}^{2}v_i + \alpha_i x_i({}^{0}c_i + {}^{1}c_i) + {}^{0}c_i(F_i(Z_1, ..., Z_m) - G_i(Z_1, ..., Z_m)x_i) \\ {}^{2}\dot{v}_i = -\alpha_i \cdot {}^{2}v_i + \alpha_i \cdot {}^{3}v_i + \alpha_i x_i \cdot {}^{2}c_i \\ \dots \\ {}^{p}\dot{v}_i = -\alpha_i \cdot {}^{p}v_i + \alpha_i x_i \cdot {}^{p}c_i \\ Z_k = \Sigma(y_{i(k)}, \theta_k, q_k), \quad y_i = {}^{1}v_i, \quad i = 1, \dots, n, \;\; k = 1, \dots, m. \end{array} \tag{2}$$

We study the situation where exactly one of the variables y_i $(i = 1, ..., n)$ in (2) approaches one of its threshold values θ_k, while the others stay away from their thresholds. Renumbering we can always assume that the singular variable is y_1. In the limit, i.e. as $\bar{q} = (q_1, ..., q_m) \to \bar{0}$, we obtain that $y_1 = \theta_1$ and $Z_k(y_k) = 1$ or 0 for $k \geqslant 2$.

Assume that (2) is equipped with the initial conditions $x(t_0, \bar{q}) = x^0(\bar{q})$, $v(t_0, \bar{q}) = v^0(\bar{q})$ and consider the wall $W = \{(x, v) : \{y_1 = \theta_1\},\ Z_k(y_k) = B_k,\ k \geqslant 2\}$, where $x = (x_1, ..., x_n)$, $v = (v_1, ..., v_n)$, B_k is a Boolean variable associating to each Z_k by $B_k = 0$ if $y_k < \theta_k$ and $B_k = 1$ if $y_k > \theta_k$.

We want to find the conditions when the solutions of the smooth problem (2) uniformly converge to the solution of the limit system for $\bar{q} = \bar{0}$. To do this we use the singular perturbation analysis and replace y_1 with Z_1 [2]. This gives us the following equation of motion in W

$$\begin{array}{l} q_1 \dot{Z}_1 = \dfrac{Z_1(1 - Z_1)}{\Sigma^{-1}(Z_1, \theta_1, q_1)}(-\alpha_1 \Sigma^{-1}(Z_1, \theta_1, q_1) + \alpha_1 \cdot {}^{2}v_1 + \alpha_1 x_1({}^{0}c_1 + {}^{1}c_1) + {}^{0}c_1(F_1(Z_1, Z_R) - \\ G_1(Z_1, Z_R)x_1)) \\ \dot{x}_i = F_i(Z_1, Z_R) - G_i(Z_1, Z_R)x_i, \\ {}^{1}\dot{v}_j = -\alpha_j \cdot {}^{1}v_j + \alpha_j \cdot {}^{2}v_j + \alpha_j x_j({}^{0}c_j + {}^{1}c_j) + {}^{0}c_j(F_j(Z_1, Z_R) - G_j(Z_1, Z_R)x_j) \\ {}^{2}\dot{v}_i = -\alpha_i \cdot {}^{2}v_i + \alpha_i \cdot {}^{3}v_i + \alpha_i x_i \cdot {}^{2}c_i \\ \dots \\ {}^{p}\dot{v}_i = -\alpha_i \cdot {}^{p}v_i + \alpha_i x_i \cdot {}^{p}c_i, \quad i = 1, \dots, n, \;\; j = 2, ..., n. \end{array} \tag{3}$$

Consider Equation (3) with the initial conditions

$$x(t_0, \bar{q}) = x^0(\bar{q}), \;\; Z_1(t_0, q_1) = Z^0(q_1), \;\; {}^{1}v_1(t_0, \bar{q}) = \theta_1, \;\; v(t_0, \bar{q}) = (v_{1,R}, v_2, ..., v_n) = v^0(\bar{q}), \tag{4}$$

where $v_{1,R} = ({}^2v_1, {}^3v_1, ..., {}^pv_1)$

Let $\bar{q}$ go to $\bar{0}$ and consider the corresponding reduced system

$$\begin{aligned}
&\frac{Z_1(1-Z_1)}{\theta_1}(-\alpha_1\theta_1 + \alpha_1 \cdot {}^2v_1 + \alpha_1 x_1({}^0c_1 + {}^1c_1) + {}^0c_1(F_1(Z_1, B_R) - \\
&G_1(Z_1, B_R)x_1)) = 0 \\
&\dot{x}_i = F_i(Z_1, B_R) - G_i(Z_1, B_R)x_i, \\
&{}^1\dot{v}_j = -\alpha_j \cdot {}^1v_j + \alpha_j \cdot {}^2v_j + \alpha_j x_j({}^0c_j + {}^1c_j) + {}^0c_j(F_j(Z_1, B_R) - G_j(Z_1, B_R)x_j) \\
&{}^2\dot{v}_i = -\alpha_i \cdot {}^2v_i + \alpha_i \cdot {}^3v_i + \alpha_i x_i \cdot {}^2c_i \\
&\dots \\
&{}^p\dot{v}_i = -\alpha_i \cdot {}^pv_i + \alpha_i x_i \cdot {}^pc_i, \quad i = 1, \dots, n, \ j = 2, ..., n.
\end{aligned} \tag{5}$$

where $B_R = (B_2, ..., B_m)$ with the initial conditions $x(t_0, \bar{0}) = x^0(\bar{0})$, $v(t_0, \bar{0}) = v^0(\bar{0})$.

Theorem 1. *Suppose that W is an attractive wall (or an attractive part of the wall) and the limit initial point belongs to W, i.e. $(x^0(\bar{q}), v^0(\bar{q})) \to (x^0(\bar{0}), v^0(\bar{0})) \in W$ as $\bar{q} \to \bar{0}$. Denote by $\hat{Z}_1 = \hat{Z}_1(x_1, {}^2v_1)$, $0 < \hat{Z}_1 < 1$ a unique solution of the first equation in* (5).

Then there exists $T_0 > t_0$ such that

$$\lim_{\bar{q}\to\bar{0}} x(t, \bar{q}) = x(t, \bar{0}), \quad \lim_{\bar{q}\to\bar{0}} v(t, \bar{q}) = v(t, \bar{0}), \quad t \in [t_0, T_0], \tag{6}$$

the convergence is uniform in $t \in [t_0, T_0]$, where $x(t, \bar{0})$, $v(t, \bar{0})$ satisfy the system

$$\begin{aligned}
&\dot{x}_i = F_i(Z_1, B_R) - G_i(Z_1, B_R)x_i, \\
&{}^1\dot{v}_j = -\alpha_j \cdot {}^1v_j + \alpha_j \cdot {}^2v_j + \alpha_j x_j({}^0c_j + {}^1c_j) + {}^0c_j(F_j(Z_1, B_R) - G_j(Z_1, B_R)x_j) \\
&{}^2\dot{v}_i = -\alpha_i \cdot {}^2v_i + \alpha_i \cdot {}^3v_i + \alpha_i x_i \cdot {}^2c_i \\
&\dots \\
&{}^p\dot{v}_i = -\alpha_i \cdot {}^pv_i + \alpha_i x_i \cdot {}^pc_i, \quad i = 1, \dots, n, \ j = 2, ..., n.
\end{aligned} \tag{7}$$

with the initial conditions (4).

Moreover, we have $\lim_{q_1\to 0} Z_1(t, q_1) = \hat{Z}_1$, $\sigma \leqslant t \leqslant T_0$, the convergence is uniform on any $[\sigma, T_0]$, $\sigma > t_0$.

Theorem 1 gives us opportunity to extend the solution along an attractive part of a wall, moreover this extension is unique and satisfies (7). Also, according to the formulas (6), we get the convergence of smooth solutions to the limit solutions as $\bar{q} \to \bar{0}$.

REFERENCES

1. *Shlykova I., Ponosov A., Shindiapin A., and Nepomnyashchikh Yu.* A general framework for stability analysis of gene regulatory networks with delay, Electron // J. Diff. Eqns. 2008. V. 2008. No. 104. P. 1-36.

2. *Plahte E. and Kjøglum S.* Analysis and generic properties of gene regulatory networks with graded response functions // Physica D. 2005 V. 201, No. 1-2. P. 150-176.

Аннотация: В данной работе дано математическое обоснование замещения общей модели генных сетей с запаздыванием более простой задачей, которая не содержит запаздывания. Доказана правомерность применения анализа сингулярных возмущений для полученной проблемы, показано, что этот метод позволяет значительно упростить анализ поведения траекторий вдоль сингулярных областей.

Ключевые слова: регулировка генных сетей; уравнения с запаздыванием; анализ методов сингулярных возмущений.

Irina Shlykova
post-graduate student
Norwegian University of Life Sciences
Norway, Aas
e-mail: irinsh@umb.no

Шлыкова Ирина Викторовна
аспирант
Норвежский университет
естественных наук
Норвегия, Ос
e-mail: irinsh@umb.no

Arcady Ponossov
doctor of phys.-math. sciences, professor
Norwegian University of Life Sciences
Norway, Aas
e-mail: arkadi@umb.no

Поносов Аркадий Владимирович
д. ф.-м. н., профессор
Норвежский университет
естественных наук
Норвегия, Ос
e-mail: arkadi@umb.no

УДК 512.8

КЛАССЫ ОКРЕСТНОСНЫХ СИСТЕМ, ПОЛУЧЕННЫХ НА ОСНОВЕ СЕТЕЙ ПЕТРИ

© **А. М. Шмырин, И. А. Седых**

Ключевые слова: идентификация; сети Петри; окрестностные системы.

Аннотация: Введены классы динамических четких и нечетких по значениям и окрестности окрестностных моделей сетей Петри, функционирующих как в четком, так и в нечетком времени.

В работе получены модели окрестностных систем на основе наиболее распространенных классов сетей Петри, которые наследуют некоторые свойства сетей Петри. В связи с этим окрестностные модели, полученные на основе сетей Петри, являются недетерминированными динамическими окрестностными системами [1-4].

Следующей особенностью окрестностных систем, полученных на основе сетей Петри, является их слоевая структура, причем каждый слой представляет собой некоторую окрестность.

Для увеличения возможностей сетей Петри, являющихся сугубо стохастическими, предложена методика детерминизации соответствующих окрестностных систем путем ввода меры недетерминированности. Мера недетерминированности позволяет регулировать стохастичность окрестностной системы за счет ограничений на количество активных слоев. Изменяя меру недетерминированности, можно менять меру стохастичности окрестностной системы. Это позволяет приблизить моделируемые процессы к реальным, которые являются в большей степени детерминированными [1].

Кроме того, в работе введены окрестностные системы с приоритетами, в которых всем слоям приписаны приоритеты (или веса), позволяющие регулировать конфликтные ситуации, возникающие в результате функционирования окрестностной системы, полученной на основе сетей Петри.

В окрестностных системах, полученных на основе классических сетей Петри, время соответствует номеру такта функционирования системы. Для моделирования процессов в реальном времени в работе рассматриваются также окрестностные системы, полученные на основе временных сетей Петри, функционирующие как в четком, так и нечетком времени.