

СИБИРСКИЕ ЭЛЕКТРОННЫЕ
МАТЕМАТИЧЕСКИЕ ИЗВЕСТИЯ

Siberian Electronic Mathematical Reports

<http://semr.math.nsc.ru>

Том 7, стр. 394–412 (2010)

УДК 519.61, 577.21

MSC 37M05

О ПРИМЕНЕНИИ МЕТОДА ОТОБРАЖЕНИЯ ПАРАМЕТРА
ДЛЯ ЧИСЛЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ МОДЕЛЕЙ
БИОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМ

В. А. ЛИХОШВАЙ, С. И. ФАДЕЕВ

ABSTRACT. Numerical investigation of a series of nonlinear problems maybe realized with a help of so-called «parameter reflection method». This method is an effective way for study the solution dependence on the model parameters due to the taking into account of the character features of the considered mathematical model. There are some examples of the parameter reflection method application by analysis of the specific mathematical models of biological systems, which describe development of organisms, their tissues and organs, and also the models of molecular-genetic systems as the base of describing of biological systems functioning.

Keywords: mathematical modeling, numerical analysis, parameter reflection method, nonlinear equations, stationary solutions, biological systems, synthesis of substance, hypothetical gene networks.

1. ВВЕДЕНИЕ

Изучение законов функционирования биологических систем, выявление причинно-следственных взаимосвязей, существующих между различными иерархическими уровнями их организации: молекулярно-генетическим, биохимическим, клеточным, тканевым, органным и т.д., является фундаментальной проблемой наук о жизни. Для ее решения широко применяются экспериментальные методы, а также методы математического

LIKHOSHVAI, V.A., FADEEV, S.I., USING THE PARAMETER «REFLECTION» METHOD FOR NUMERICAL STUDY OF THE BIOLOGICAL SYSTEMS MODELS.

© 2010 Лихошвай В.А., Фадеев С.И.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (гранты № 10-01-00717, 08-04-01008), Программ РАН (проекты № 22.8 и № 21.26) и Президиума СО РАН (проекты № 107, 119).

Поступила 30 сентября 2010 г., опубликована 10 ноября 2010 г.

моделирования ([1]–[19]). Эффективность применения метода математического моделирования зависит от возможности проведения их численного анализа.

Одной из традиционных задач, которая решается при моделировании биологических систем, является анализ поведения решения в различных областях значений параметров. Важность данной задачи определяется тем, что это позволяет не только более глубоко понять законы функционирования моделируемой системы (выявление области существования различных режимов поведения, таких как стационарные решения, автоколебания, анализ устойчивости решений и т. д.), но также получить важную объектно-ориентированную информацию. Например, предсказывать влияние на биологическую систему тех или иных мутаций. Часто информация, полученная при решении данной задачи, может использоваться для постановки и решения других задач, в том числе имеющих практическое значение. Например, поиск потенциальных мишеней для фармакологических препаратов, или корректировка параметров функционирования системы и т. д.

Однако, в силу большого разнообразия биологических объектов (фактически каждая реальная биологическая система является уникальной по своему строению), не существует универсальных алгоритмов, одинаково эффективно работающих абсолютно для всех типов моделей. Для более узкого класса высокая эффективность может быть достигнута при учете специфики строения моделей.

В данной работе мы приводим примеры анализа ряда моделей методом отображения параметра [20]. Общим в этих моделях является наличие большого количества однотипных уравнений и почти диагональная структура матрицы связей. Модели подобного типа возникают при описании развития организмов, их тканей и органов, а также при описании молекулярно-генетических систем, лежащих в основе функционирования биологических систем. ([5], [21]–[24]).

2. ОТОБРАЖЕНИЕ ПАРАМЕТРА В МЕТОДЕ ПРОДОЛЖЕНИЯ РЕШЕНИЯ СИСТЕМЫ НЕЛИНЕЙНЫХ УРАВНЕНИЙ ПО ПАРАМЕТРУ.

Проблему численного исследования зависимости решения системы нелинейных уравнений от параметра можно рассматривать как пример применения метода отображения параметра. Векторная запись системы имеет вид:

$$(1) \quad f(x, q) = 0,$$

Здесь $f(x, q)$ – вектор-функция векторного аргумента x с компонентами x_1, x_2, \dots, x_n и скалярного аргумента q , непрерывно дифференцируемая в $(n + 1)$ -мерном параллелепипеде с центром в точке (x^0, q_0) , в которой вектор-функция $f(x, q)$ обращается в 0: $f(x^0, q_0) = 0$. Как известно, если матрица производных $f_x(x^0, q_0)$ не вырождена, то согласно теореме о неявной функции существует окрестность точки (x^0, q_0) , где система (1) определяет однозначную непрерывно дифференцируемую вектор-функцию $x = x(q)$, принимающую значение x^0 при $q = q_0$.

Пусть, кроме того, в окрестности точки (x^0, q_0) определена $(n \times (n + 1))$ матрица производных D ранга n :

$$(2) \quad D = \begin{bmatrix} \frac{\partial f}{\partial x_1} & \frac{\partial f}{\partial x_2} & \dots & \frac{\partial f}{\partial x_n} & \frac{\partial f}{\partial q} \end{bmatrix} = [f_x f_q], \quad \text{rank}(D) = n.$$

При этом аргументы вектор-функции $f(x, q)$ становятся равноправными в том смысле, что любой из них может играть роль параметра в представлении решения системы нелинейных уравнений в окрестности точки (x^0, q_0) . А именно, если после вычеркивания в матрице D столбца с номером k окажется, что оставшиеся столбцы образуют невырожденную матрицу, то соответствующий аргумент с номером k может рассматриваться как параметр системы, в зависимости от которого остальные аргументы будут представлять непрерывно дифференцируемое решение

$$(3) \quad x_i = x_i(x_k), \quad i = 1, 2, \dots, n, \quad i \neq k, \quad q = q(x_k),$$

проходящее через точку (x^0, q_0) . Так что равенства (3) задают отображения параметра. При выполнении условия (2) система (1) задает в пространстве (x, q) гладкую пространственную кривую S с возможными точками «поворота», в которых $\det f_x(x, q) = 0$. Поэтому в окрестности точки поворота роль параметра системы играет одна из компонент вектора x .

Как известно, численное построение пространственной кривой S связано с методом продолжения решения по параметру. Идея метода состоит в следующем. Пусть при некотором значении параметра $q = q_0$ известно решение системы (1) в виде (3). Обозначим через z вектор, компоненты которого совпадают с компонентами вектора (x, q) после вычеркивания компоненты с индексом k , которую обозначим через μ . Определив вектор производных z_μ как решение системы с матрицей f_z и правой частью f_μ найдем максимальную по модулю компоненту вектора $(z_\mu, 1)$ с индексом j . Вектор, состоящий из компонент вектора (x, q) после вычеркивания компоненты с номером j , обозначим через u , а вычеркиваемую компоненту – через λ . Вектор u можно рассматривать как решение системы (1) при том же значении $q = q_0$, но с параметром λ . При этом вектор производных решения u_λ находится нормировкой компонент вектора $(z_\mu, 1)$ с использованием для нормировки максимальной по модулю компоненты вектора $(z_\mu, 1)$. В результате максимальная по модулю компонента вектора производных u_λ будет равна 1. Это означает, что λ можно рассматривать как параметр системы (1) в окрестности точки (x^0, q_0) . Процедуру определения λ будем называть параметризацией, а сам параметр λ – текущим параметром системы (1), поскольку он определяется регулярно на один шаг $\Delta\lambda$ в методе продолжения решения.

Вектор производных решения u_λ при $\lambda = \lambda_0$, что соответствует $q = q_0$, используется для формирования начального приближения в методе Ньютона, применяемого для решения системы (1) с текущим параметром $\lambda = \lambda_0 + \Delta\lambda$. После сходимости итераций находится производная решения по текущему параметру λ , затем реализуется процедура параметризации, и т. д. Таким образом, отображение параметра на каждом шаге продолжения решения по текущему параметру приводит, благодаря параметризации, к формированию

систем линейных алгебраических уравнений с хорошо обусловленными матрицами на итерациях в методе Ньютона.

Как уже отмечалось, в роли текущего параметра могут равноправно оказаться компоненты вектора (x, q) . Продолжение решения по параметру в сочетании с параметризацией и адаптацией текущего шага позволяет построить гладкую пространственную кривую S , определяемую системой (1), которая может содержать точки поворота, и, следовательно, в некоторых областях изменения параметра q иметь несколько решений.

Рассмотрим более простой случай применения метода отображения параметра для решения системы (1), в которой нелинейность связана лишь с одной компонентой, например, компонентой x_n , а все остальные, включая параметр q , входят линейно. Это позволяет задавать компоненту x_n , а соответствующие значения остальных компонент вектора (x, q) находить из решения системы линейных алгебраических уравнений, разрешимость которой предполагается. Тем самым мы можем построить диаграмму решений, например, в виде графика зависимости параметра q от x_n .

Наконец, отметим, что методы численного исследования систем нелинейных уравнений имеют непосредственное применение к нелинейным краевым задачам для систем обыкновенных дифференциальных уравнений, рассматриваемым на конечном отрезке. Как правило, численные методы решения краевых задач связаны с их дискретным представлением в виде систем нелинейных уравнений типа (1).

3. МОДЕЛЬ СИНТЕЗА ЛИНЕЙНЫХ БИОМОЛЕКУЛ.

Рассмотрим процесс синтеза некоторого нерегулярного полимера. Им может быть белок, РНК или ДНК. Математическая модель процесса синтеза описывается автономной системой [6], [7]:

$$a = \frac{n-1}{\tau_1}, \quad b = \frac{n-1}{\tau_2}, \quad c = a + b + \omega,$$

$$(4) \quad \begin{aligned} \frac{dx_1}{dt} &= -(a + \omega)x_1 + bx_2 + qg(x_n), \\ \frac{dx_i}{dt} &= ax_{i-1} - cx_i + bx_{i+1}, \quad i = 2, \dots, n-2, \\ \frac{dx_{n-1}}{dt} &= ax_{n-2} - cx_{n-1}, \\ \frac{dx_n}{dt} &= ax_{n-1} - \theta x_n. \end{aligned}$$

Для определенности будем считать, что синтезируется белок. Тогда переменные системы (4) имеют следующий физический (биологический) смысл: x_1, \dots, x_{n-1} — концентрации продуктов промежуточного синтеза, которыми являются полипептиды, содержащие по i аминокислотных остатков, соответственно, x_n — концентрация конечного продукта синтеза, которым является белок, состоящий из n аминокислотных остатков, τ_1 — суммарное время синтеза конечного продукта, τ_2 — суммарное время протекания обратного процесса, q — константа скорости наращивания длины молекулы в прямом процессе, θ — константа скорости деградации конечного продукта синтеза, ω

– константа скорости стоков – процесса спонтанной терминации трансляции, $g(x_n)$ – достаточно гладкая, положительная, ограниченная при всех $x_n \geq 0$ функция, описывающая инициацию синтеза. В дальнейшем, следуя работам [6], [7], будем полагать, что

$$g(x_n) = \frac{1}{1 + \beta x_n^\gamma}.$$

Данная функция описывает механизм ингибирования процесса инициации синтеза новых молекул уже имеющимся пулом синтезированного продукта. Чем выше концентрация конечного продукта, тем меньше скорость инициации синтеза новых молекул. По физическому смыслу все указанные параметры, включая β и γ , положительные.

Отметим, что в реальных системах трансляции спонтанное отщепление от растущего полипептида аминокислотного остатка рибосомой практически не происходит, т.е. τ_2 очень велико. Но при описании процессов синтеза ДНК обратный процесс весьма активно осуществляется как часть механизма коррекции ошибок дупликации, т.е. τ_2 сопоставимо по величине с τ_1 . Процессы спонтанной терминации также протекают с разной эффективностью при синтезе разных типов макромолекул. Поэтому при одних наборах параметров модель (4) будет больше соответствовать процессам синтеза ДНК, при других – мРНК, при третьих – белков. Однако в контексте настоящей публикации эти нюансы не являются существенными и поэтому мы рассматриваем модель во всем диапазоне ее параметров.

Стационарные решения (4) определяются системой нелинейных уравнений, которую представим в виде:

$$(5) \quad AX = F, \quad ax_{n-1} - \theta x_n = 0,$$

где A – $((n-1) \times (n-1))$ -матрица, X, F – векторы размера $n-1$:

$$c = a + b + \omega,$$

$$A = \begin{pmatrix} a + \omega & -b & & & & \\ -a & c & -b & & & \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \\ & & -a & c & -b & \\ & & & -a & c & \end{pmatrix}, \quad X = \begin{pmatrix} x_1 \\ x_2 \\ \dots \\ x_{n-2} \\ x_{n-1} \end{pmatrix}, \quad F = q \begin{pmatrix} g(x_n) \\ 0 \\ \dots \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}.$$

Для численного исследования системы (5) воспользуемся методом отображения параметра, в котором задается компонента $x_n \geq 0$.

Введем обозначения:

$$(6) \quad x_i = \frac{1}{n-1} z_i, \quad i = 1, 2, \dots, n,$$

$$\Omega = \frac{\omega}{n-1}, \quad C = \frac{1}{\tau_1} + \frac{1}{\tau_2} + \Omega, \quad G(z_n) = \frac{1}{1 + \beta \left(\frac{z_n}{n-1} \right)^\gamma}.$$

При этом система (5) запишется в виде:

$$(7) \quad BZ = R, \quad z_n = \frac{n-1}{\theta \tau_1} z_{n-1},$$

где

$$B = \frac{1}{n-1}A = \begin{pmatrix} \frac{1}{\tau_1} + \Omega & -\frac{1}{\tau_2} & & & \\ -\frac{1}{\tau_1} & C & -\frac{1}{\tau_2} & & \\ \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & \cdots \\ & & -\frac{1}{\tau_1} & C & -\frac{1}{\tau_2} \\ & & & -\frac{1}{\tau_1} & C \end{pmatrix},$$

$$Z = \begin{pmatrix} z_1 \\ z_2 \\ \cdots \\ z_{n-2} \\ z_{n-1} \end{pmatrix}, \quad R = qG(z_n) \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \\ \cdots \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}.$$

Покажем, что при заданном значении $z_n \geq 0$ система (7) имеет точное решение.

Предварительно найдем вспомогательное решение системы линейных алгебраических уравнений:

$$(8) \quad BY = e_1,$$

где Y – вектор с компонентами y_1, y_2, \dots, y_{n-1} , e_1 – первый столбец единичной матрицы размеров $((n-1) \times (n-1))$. Отметим, что при $\omega > 0$, т.е. $\Omega > 0$, матрица B характеризуется диагональным преобладанием и, следовательно, хорошо обусловлена. Покомпонентная запись системы (8) имеет вид:

$$(9) \quad \begin{aligned} & \left(\frac{1}{\tau_1} + \Omega \right) y_1 - \frac{1}{\tau_2} y_2 = 1, \\ & -\frac{1}{\tau_1} y_{i-1} + C y_i - \frac{1}{\tau_2} y_{i+1} = 0, \quad i = 2, \dots, n-2, \\ & -\frac{1}{\tau_1} y_{n-2} + C y_{n-1} = 0. \end{aligned}$$

Формально (9) можно рассматривать как линейную краевую задачу для системы разностных уравнений 2-го порядка с постоянными коэффициентами и выписать её точное решение. Однако, поскольку имеет место диагональное преобладание матрицы B , то более эффективным способом решения (9) является использование метода прогонки, что позволяет получить не точное в сравнении с точным решением, но <очень точное> численное решение (9) для произвольно больших n , благодаря устойчивости метода прогонки к ошибкам округления [25].

Согласно методу прогонки компоненты вектора Y находится в два этапа. На первом этапе (прямой ход прогонки) последовательно вычисляются

коэффициенты $u_i, \nu_i, i = 1, 2, \dots, n-1$, по формулам:

$$u_1 = \frac{1}{\tau_2 \left(\frac{1}{\tau_1} + \Omega \right)}, \quad \nu_1 = \tau_2 u_1,$$

$$u_i = \frac{1}{\tau_2 \left(C - \frac{u_{i-1}}{\tau_1} \right)}, \quad \nu_i = \frac{\tau_2}{\tau_1} u_i \nu_{i-1}, \quad i = 2, 3, \dots, n-1.$$

В результате система (9) преобразуется к виду:

$$y_k = u_k y_{k+1} + \nu_k, \quad k = \overline{1, n-2}; \quad y_{n-1} = \nu_{n-1}.$$

Это позволяет на втором этапе (обратный ход прогонки) последовательно, начиная с номера $n-1$, определить $y_{n-1}, y_{n-2}, \dots, y_1$.

В итоге решение системы (9) при заданном значении z_n , может быть записано следующим образом:

$$(10) \quad z_i = qG(z_n)y_i, \quad i = 1, 2, \dots, n-1,$$

где значение параметра q , соответствующее заданному значению z_n , вычисляется по формуле:

$$q = \frac{z_n}{G(z_n)y_n}, \quad y_n = \frac{n-1}{\theta\tau_1} y_{n-1}.$$

Возвращаясь к переменным $x_i, i = 1, 2, \dots, n$, получим решение (5) в виде:

$$(11) \quad x_i = \frac{\theta\tau_1}{y_{n-1}} \frac{x_n}{n-1} y_i, \quad i = \overline{1, n-1}; \quad q = q(x_n) = \frac{\theta\tau_1}{y_{n-1}} \frac{x_n}{g(x_n)}.$$

Обратим внимание на то, что в процессе построения стационарных решений в зависимости от x_n по формулам (11), включая диаграмму стационарных решений (4) в виде графика функции $q = q(x_n)$, компоненты вектора Y вычисляются один раз.

Если $\tau_2 > \tau_1$, то с ростом числа промежуточных стадий синтеза имеет место предельный переход: $x_n(q) \rightarrow w(q)$ при $n \rightarrow \infty$, где $w(q)$ – решение уравнения:

$$(12) \quad qg(w)e^{-\omega\tau} - \theta w = 0, \quad \tau = \frac{\tau_1\tau_2}{\tau_2 - \tau_1}.$$

Как было показано в [8], в результате предельного перехода в системе (4) с нулевыми начальными данными компонента $x_n(t)$ равномерно стремится к решению уравнения с запаздывающим аргументом:

$$(13) \quad \begin{cases} 0 \leq t \leq \tau, & x(t) = 0; \\ t > \tau, & \frac{dw}{dt} = qg(w(t-\tau))e^{-\omega\tau} - \theta w. \end{cases}$$

Таким образом, уравнение (12) определяет стационарное решение уравнения с запаздывающим аргументом (13).

Согласно (12) явная зависимость параметра q от w , которая также может рассматриваться как результат применения к (12) метода

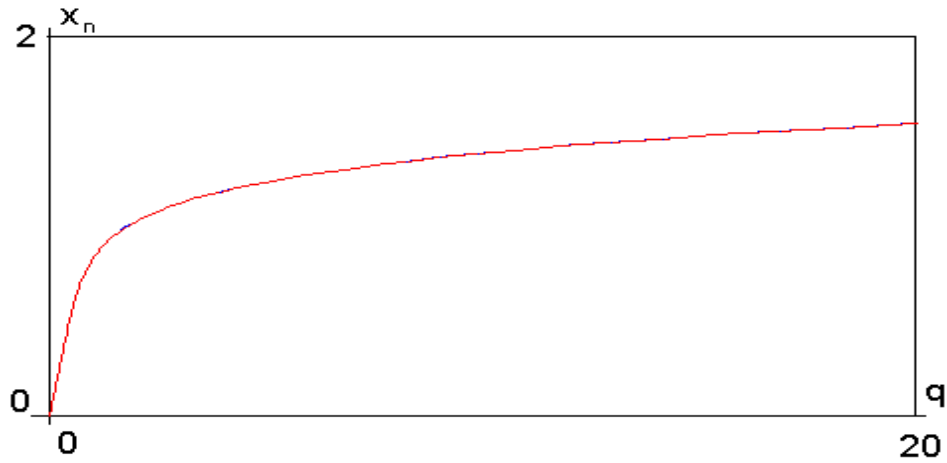


Рис. 1. Диаграмма стационарного решения автономной системы (4) в виде графика функции $x_n = x_n(q)$, полученная методом отображения параметра. Приведенный график практически совпадает при достаточно больших n с графиком стационарного решения уравнения с запаздывающим аргументом (13), где $g(w) = q/(1 + \beta w^\gamma)$. Диаграмма строилась при следующих значениях параметров: $n \geq 1000$, $\tau_1 = 2$, $\tau_2 = 3$, $\theta = 0.5$, $w = 0.1$, $\beta = 1$, $\gamma = 6$.

отображения параметра, имеет вид:

$$(14) \quad q = q(w) = \theta e^{\omega\tau} \frac{w}{g(w)}, \quad \tau = \frac{\tau_1\tau_2}{\tau_2 - \tau_1}.$$

Из сопоставления выражений (11) и (14) следует, что $\tau_1/y_{n-1} \rightarrow e^{w\tau}$ при $n \rightarrow \infty$.

В качестве примера на рис. 1 представлена диаграмма стационарных решений в виде графика зависимости x_n от q , полученной методом отображения параметра по формуле (11) при $n = 1000$, $\tau_1 = 2$, $\tau_2 = 3$, $\theta = 0.5$, $w = 0.1$, $\beta = 1$, $\gamma = 6$. При этих значениях параметров диаграммы стационарных решений уравнений (4) и (13) практически совпадают. Действительно, в этом случае $e^{w\tau} y_{n-1}/\tau_1 = 1.00210$. Поэтому график на рис. 1 дает представление о диаграмме стационарных решений при $n > 1000$, включая $n = \infty$. Например, $e^{w\tau} y_{n-1}/\tau_1 = 1.00002$ при $n = 10^5$.

Отметим, что согласно [23], существует значение параметра $q = q_0$ такое, что стационарное решение уравнения с запаздывающим аргументом (13) теряет устойчивость в связи с возникновением бифуркации Хопфа. Бифуркационное значение параметра определяется по формуле

$$q_0 = \frac{\beta\gamma\theta}{\left[\beta \left(\gamma + \frac{1}{\cos(z)} \right) \right]^{1+1/\gamma}},$$

где z – корень уравнения

$$zctg(z) = -\tau\theta,$$

принадлежащий отрезку $(\pi/2, \pi)$. Таким образом, при $q > q_0$ и $t \rightarrow \infty$ решение (13) описывает периодические колебания, а при $q < q_0$ стационарное решение (13) асимптотически устойчиво. Следовательно, в силу предельного перехода решения автономной системы (4), начиная с достаточно больших n , характеризуются этим же свойством. В примере, представленном на рис. 1, $q_0 = 0.92587$.

4. ИССЛЕДОВАНИЕ МОДЕЛИ ГИПОТЕТИЧЕСКОЙ ГЕННОЙ СЕТИ.

Рассмотрим математическую модель, описывающую циклическую генную сеть, состоящую из n генетических элементов ([4], [22]). В данной сети каждый i -й генетический элемент содержит ген, который кодирует белок-транскрипционный фактор X_i . i -ый транскрипционный фактор оказывает непосредственное воздействие на эффективность экспрессии $(i + 1)$ -го генетического элемента. Воздействие оказывается через специфический регуляторный участок ДНК, который также входит в состав генетического элемента. Автономная система уравнений, представляющая модель, имеет вид:

$$(15) \quad \frac{dx_1}{dt} = qg(x_n) - x_1, \quad \frac{dx_i}{dt} = f_{i-1}(x_{i-1}) - x_i, \quad i = 1, 2, \dots, n.$$

Здесь $g(x_n)$, $f_k(x_k)$, $k = 1, 2, \dots, n - 1$, достаточно гладкие положительные функции в области их определения, описывающие регуляторные связи в генной сети, x_i – концентрации транскрипционных факторов X_i , q – положительный параметр. Примеры конкретного задания функций будут приведены в дальнейшем.

Остановимся на применении метода отображения параметра при исследовании стационарных решений (15), определяемых системой нелинейных уравнений:

$$(16) \quad qg(x_n) - x_1 = 0, \quad f_{i-1}(x_{i-1}) - x_i = 0, \quad i = 2, 3, \dots, n.$$

Будем считать, что в (16) компонента $x_1 > 0$ задана. Тогда остальные компоненты находятся последовательно по формулам:

$$(17) \quad x_k = f_{k-1}(x_{k-1}), \quad k = 2, 3, \dots, n.$$

В итоге, параметр q оказывается функцией x_1 :

$$(18) \quad q = q(x_1) = \frac{x_1}{g(x_n)}.$$

Построение диаграммы стационарных решений в виде графика функции $q = q(x_1)$ позволяет получить полное представление о решениях системы (16) в зависимости от параметра q .

В данном случае, благодаря формулам (17) – (18), достаточно просто решается проблема устойчивости стационарных решений. Это дает возможность сопровождать построение диаграммы стационарных решений определением устойчивости по первому приближению, получая тем самым важную информацию о свойствах автономной системы (15), в частности, находить на диаграмме стационарных решений точки, в которых потеря устойчивости связана с бифуркацией Хопфа.

Для удобства введем обозначения:

$$a_i = \frac{\partial f_i}{\partial x_i}, \quad i = \overline{1, n-1}; \quad a_n = q \frac{\partial g}{\partial x_n}(x_n).$$

В этих обозначениях матрица производных D правых частей (13), вычисленная на стационарном решении, и её характеристическое уравнение записываются в виде:

$$D = \begin{pmatrix} -1 & 0 & 0 & \dots & \dots & 0 & a_n \\ a_1 & -1 & 0 & \dots & \dots & 0 & 0 \\ 0 & a_2 & -1 & \dots & \dots & 0 & 0 \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ 0 & 0 & 0 & \dots & \dots & -1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \dots & \dots & a_{n-1} & -1 \end{pmatrix},$$

$$\det(D - \lambda I) = (-1)^n [(1 + \lambda)^n - r] = 0, \quad r = \prod_{k=1}^n a_k.$$

Отсюда следует, что собственные числа λ_k матрицы D вычисляются по формулам:

$$k = 1, 2, \dots, n,$$

$$(19) \quad \lambda_k = \begin{cases} -1 + |r|^{\frac{1}{n}} \left[\cos\left(2\frac{k-1}{n}\pi\right) + i \sin\left(2\frac{k-1}{n}\pi\right) \right], & r > 0; \\ -1 + |r|^{\frac{1}{n}} \left[\cos\left(\frac{2k-1}{n}\pi\right) + i \sin\left(\frac{2k-1}{n}\pi\right) \right], & r < 0. \end{cases}$$

Далее формулы (19) используются для определения устойчивости стационарного решения в каждой точке диаграммы.

Обратимся к примерам задания правых частей автономной системы (15) в соответствии с обращением к трем типам регуляторных связей (задачи 1 – 3), которые часто используются в теории гипотетических генных сетей:

$$(20) \quad \begin{aligned} \text{Задача 1: } & g(x_n) = \frac{x_n}{1 + x_n^h}, & f_k(x_k) &= \frac{b_k x_k}{1 + x_k^{p_k}}, \\ \text{Задача 2: } & g(x_n) = \exp(-hx_n^2), & f_k(x_k) &= \frac{b_k x_k}{1 + x_k^{p_k}}, \\ \text{Задача 3: } & g(x_n) = \frac{1}{1 + x_n^h}, & f_k(x_k) &= \frac{b_k}{1 + x_k^{p_k}}. \end{aligned}$$

Здесь b_k, p_k, h – положительные параметры.

Для простоты представления результатов исследования задач (1 – 3) ограничимся рассмотрением автономной системы (15) из трех уравнений:

$$(21) \quad \frac{dx_1}{dt} = qg(x_3) - x_1, \quad \frac{dx_2}{dt} = f_1(x_1) - x_2, \quad \frac{dx_3}{dt} = f_2(x_2) - x_3.$$

Стационарные решения (21) определяются системой нелинейных уравнений:

$$(22) \quad qg(x_3) - x_1 = 0, \quad f_1(x_1) - x_2 = 0, \quad f_2(x_2) - x_3 = 0.$$

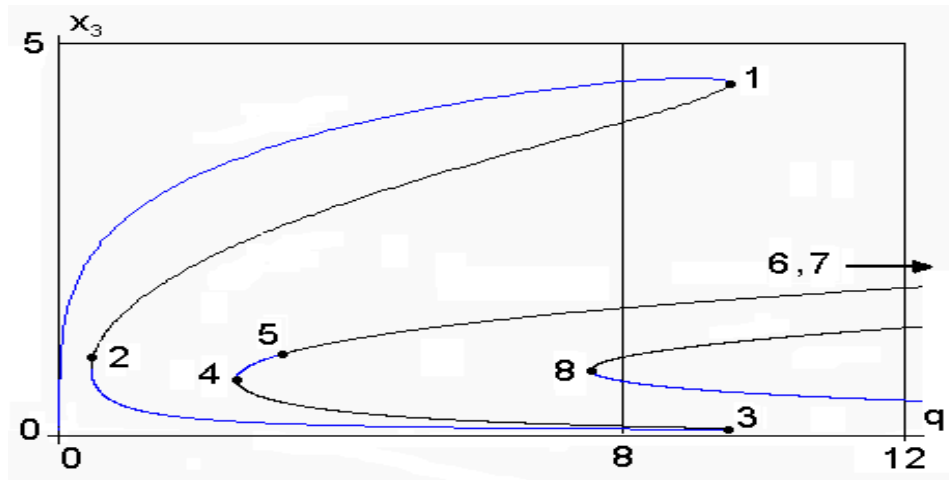


Рис. 2. Фрагмент диаграммы стационарных решений системы (21), задача 1, на отрезке $0 < q \leq 12$ с указанием характера устойчивости в зависимости от параметра q . Здесь 1-2, 3-4, 5-6, 7-8 — ветви неустойчивых стационарных решений, разделяемые ветвями асимптотически устойчивых стационарных решений. Ветви 5-6 и 7-8 представлены на рис. 3. В окрестности $q = 8$ система имеет 7 решений.

Применяя метод отображения параметра, будем задавать последовательность значений $x_1 \geq 0$. При этом соответствующие значения x_2 , x_3 и q находятся по формулам:

$$(23) \quad x_2 = f_1(x_1), \quad x_3 = f_2(x_2), \quad q = \frac{x_1}{g(x_3)}.$$

Задача 1. Результаты вычислений по формулам (20), (23), где роль параметра системы играет компонента $x_1 \geq 0$, $n = 3$, $h = p_1 = p_2 = 4$, $b_1 = b_2 = 8$, представлены на рис. 2, 3 диаграммой стационарных решений в виде графика зависимости x_3 от q . Такой вариант диаграммы более удобен для описания множественности стационарных решений задачи 1. Как следует из диаграммы, имеет место множественность решений, число которых зависит от значения параметра q . Построение диаграммы сопровождалось определением устойчивости стационарных решений. На графике указаны точки бифуркации — границы ветвей, где происходит смена устойчивости. В точках бифуркации, которые не являются точками поворота, происходит бифуркация Хопфа с возникновением автоколебаний. На рис. 2 представлен фрагмент диаграммы стационарных решений, где $0 < q \leq 12$. Общая картина, где $0 < q \leq 200$, дана на рис. 3. Отметим, что согласно (20), (23) $q = 1/(b_1 b_2)$ при $x_1 = 0$.

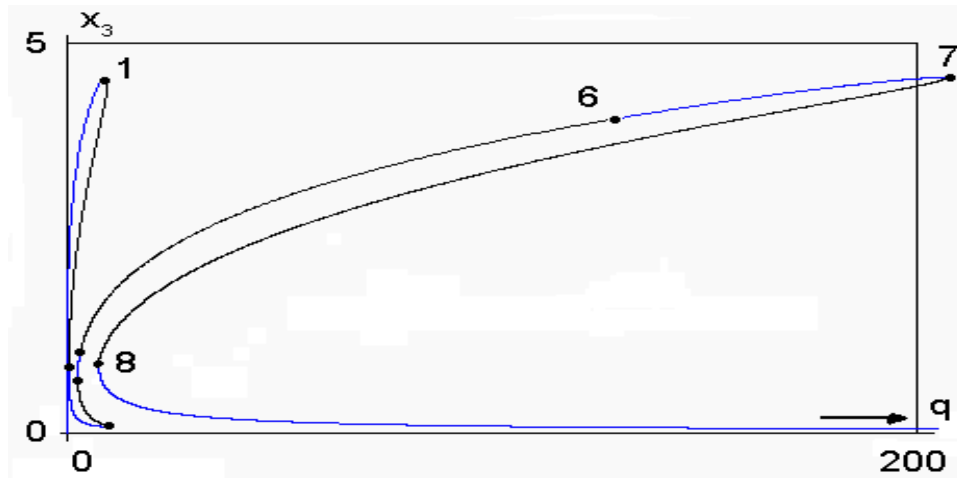


Рис. 3. Общая картина диаграммы стационарных решений системы (21), задача 1, фрагмент которой дан на рис. 2.

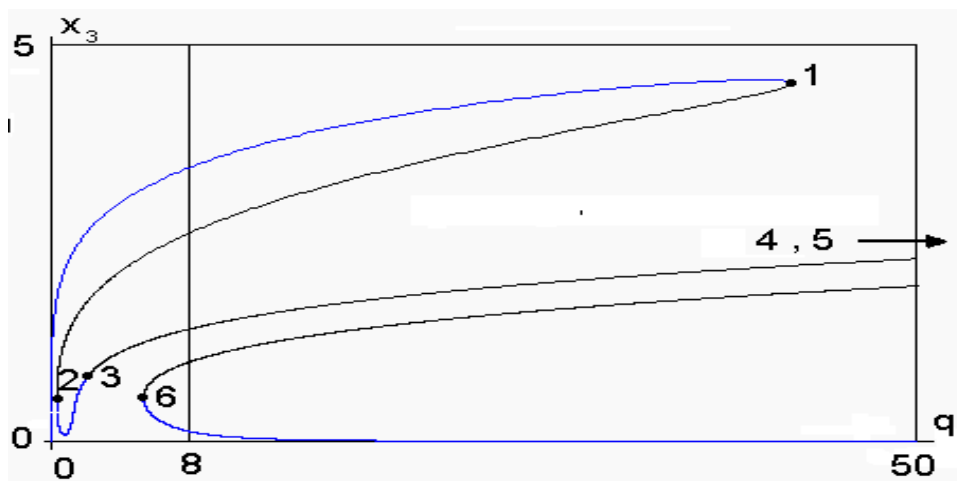


Рис. 4. Фрагмент диаграммы стационарных решений системы (21), задача 2, на отрезке $0 \leq q \leq 50$. Здесь 1-2, 3-4, 5-6 – ветви неустойчивых стационарных решений, разделяемые ветвями асимптотически устойчивых стационарных решений. Ветви 3-4 и 5-6 представлены на рис. 5. В окрестности $q = 8$ система имеет 5 решений.

Задача 2. Результаты вычислений представлены диаграммой стационарных решений в виде графика зависимости x_3 от q , как и на рис. 2, 3. Диаграмма построена при тех же значениях параметров в формуле (20), что и в задаче 1: $n = 3$, $h = p_1 = p_2 = 4$, $b_1 = b_2 = 8$.

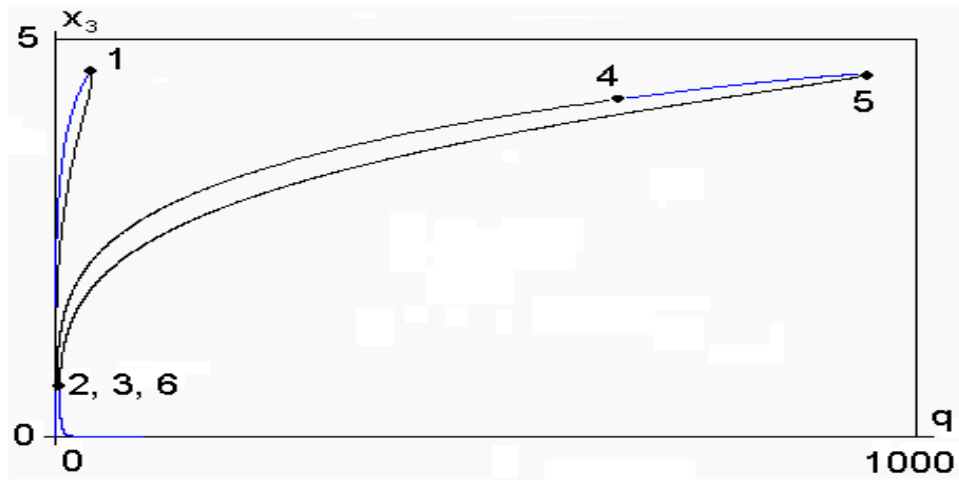


Рис. 5. Общая картина диаграммы стационарных решений системы (21), задача 2, фрагмент которой дан на рис. 4.

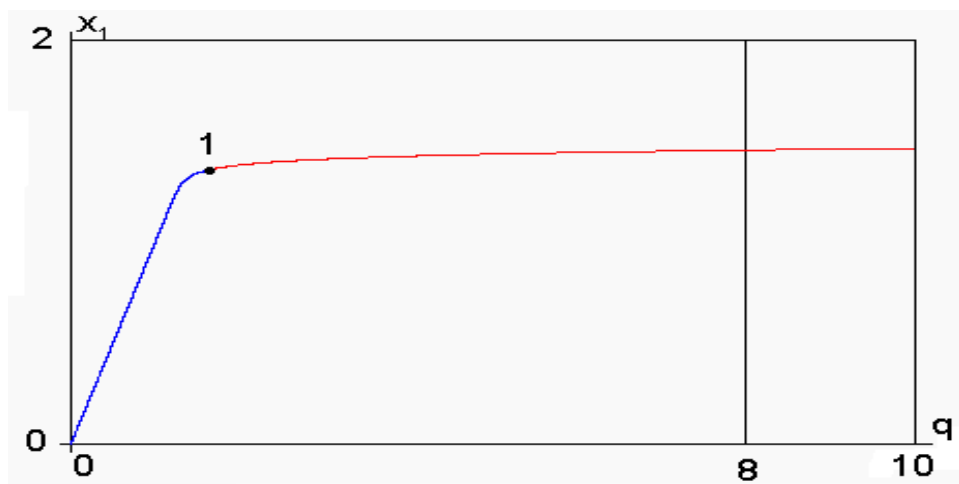


Рис. 6. Диаграмма стационарных решений автономной системы (20), (21) в виде графика функции $x_1 = x_1(q)$. При $q \geq 0$ система имеет единственное решение, в том числе и при $q = 8$. Стационарные решения, расположенные правее бифуркационной точки с номером 1 (бифуркация Хопфа), являются неустойчивыми.

Задача 3. Рассмотрим еще один вариант задания функций, описывающих регуляторные связи в автономной системе (21), указанных в (20), где $h = p_1 = p_2 = 4$, $b_1 = b_2 = 8$, $q \geq 0$. Результаты вычислений по методу отображения параметра представлены на рис. 6. В данном случае более наглядное представление о стационарных решениях дает зависимость $x_1 = x_1(q)$.

Возвращаясь к автономной системе (15) заметим, что с ростом числа уравнений следует ожидать рост числа стационарных решений при определенных значениях параметра. При этом растет число неустойчивых стационарных решений.

5. АБСТРАКТНАЯ МОДЕЛЬ СИНТЕЗА.

Рассмотрим абстрактную модель синтеза, в которой задействованы n веществ, обозначенных как y_1, y_2, \dots, y_n . Процесс синтеза описывается начально-краевой задачей для системы из параболических уравнений вида:

$$t \geq 0, \quad 0 \leq r \leq R,$$

$$(24) \quad \frac{\partial}{\partial t} Y = D \frac{\partial^2}{\partial r^2} Y - AY + F(Y),$$

где Y – вектор с компонентами y_1, y_2, \dots, y_n , D и C – постоянные диагональные матрицы с положительными диагональными элементами,

$$D = \text{diag}(D_1, D_2, \dots, D_n), \quad A = \text{diag}(A_1, A_2, \dots, A_n),$$

$F(Y)$ – вектор-функция с компонентами $F_1(Y), F_2(Y), \dots, F_n(Y)$. Предполагается, что в области $Y \geq 0$ компоненты $F(Y)$ – достаточно гладкие, положительные, ограниченные функции. При этом аргументы функций $F_1(Y), F_2(Y), \dots, F_n(Y)$ определены следующим образом:

$$(25) \quad F(Y) = \begin{pmatrix} F_1(Y) \\ F_2(Y) \\ \dots \\ F_{n-1}(Y) \\ F_n(Y) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 \\ F_2(y_1) \\ \dots \\ F_{n-1}(y_1, y_2, \dots, y_{n-2}) \\ F_n(y_1, y_2, \dots, y_{n-2}, y_{n-1}) \end{pmatrix}.$$

Краевые условия задаются в виде:

$$(26) \quad D \frac{\partial}{\partial r} \begin{pmatrix} y_1 \\ y_2 \\ \dots \\ y_{n-1} \\ y_n \end{pmatrix} = -\alpha \begin{pmatrix} g(y_n) \\ 0 \\ \dots \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} \text{ при } r = 0, \quad \frac{\partial}{\partial r} \begin{pmatrix} y_1 \\ y_2 \\ \dots \\ y_{n-1} \\ y_n \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ \dots \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} \text{ при } r = R.$$

Здесь $g(u)$ – достаточно гладкая, положительная, ограниченная функция, описывающая инициацию синтеза при $r = 0$, α – положительный параметр. К краевым условиям (26) добавляются начальные данные, принадлежащие области положительности: $Y = Y^0 \geq 0$ при $t = 0$.

В дальнейшем нас будут интересовать стационарные решения (24) – (26). Таким образом, предметом исследования является краевая задача:

$$0 \leq r \leq R, \quad D \frac{d^2}{dr^2} Y - AY + F(Y) = 0,$$

$$(27) \quad D \frac{d}{dr} \begin{pmatrix} y_1 \\ y_2 \\ \dots \\ y_{n-1} \\ y_n \end{pmatrix} = -\alpha \begin{pmatrix} g(y_n) \\ 0 \\ \dots \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} \text{ при } r = 0, \quad \frac{d}{dr} \begin{pmatrix} y_1 \\ y_2 \\ \dots \\ y_{n-1} \\ y_n \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ \dots \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} \text{ при } r = R.$$

Как известно, стандартный способ численного решения нелинейной краевой задачи состоит в использовании метода Ньютона. Однако, как правило, нелинейная проблема характеризуется множественностью решений, когда одной и той же совокупности параметров соответствует несколько решений. Чтобы обнаружить это явление, прибегают к методу продолжения по параметру, который позволяет построить зависимость решения от параметра с учетом возможности возникновения множественности решений в некоторой области изменения параметра. В методе продолжения по параметру также используются итерации по Ньютону, но с той особенностью, что на каждом шаге продолжения начальное приближение задается алгоритмически, что позволяет эффективно, за небольшое число итераций находить решение, соответствующее текущему значению параметра. Однако, в данном случае наиболее эффективным способом исследования стационарных решений является метод отображения параметра.

Метод отображения по параметру применительно к краевой задаче (27) состоит в следующем. В связи с (27) рассмотрим линейную краевую задачу с параметром p , $0 \leq p \leq P$, входящим в краевое условие при $r = 0$:

$$0 \leq r \leq R, \quad D \frac{d^2}{dr^2} Y - AY + F(Y) = 0,$$

$$(28) \quad D \frac{d}{dr} \begin{pmatrix} y_1 \\ y_2 \\ \dots \\ y_{n-1} \\ y_n \end{pmatrix} = - \begin{pmatrix} p \\ 0 \\ \dots \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} \text{ при } r = 0, \quad \frac{d}{dr} \begin{pmatrix} y_1 \\ y_2 \\ \dots \\ y_{n-1} \\ y_n \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ \dots \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} \text{ при } r = R.$$

Как легко убедиться, решение (28) может быть представлено в виде:

$$(29) \quad y_1(r, p) = \frac{p}{\sqrt{A_1 D_1}} e^{-\omega_1 r} \frac{1 + e^{-2\omega_1(R-r)}}{1 - e^{-2\omega_1 R}}, \quad \omega_1 = \sqrt{\frac{A_1}{D_1}}.$$

При $i = 2, 3, \dots, n$, имеем:

$$(30) \quad y_i(r, p) = \int_0^r K_i^{(I)}(r, s) R_i(s, p) ds + \int_r^R K_i^{(II)}(r, s) R_i(s, p) ds.$$

Здесь $K_i^{(I)}(r, s)$, $K_i^{(II)}(r, s)$ — функции Грина краевых задач (28), определяющих $y_i(r, p)$:

$$\omega_i = \sqrt{\frac{A_i}{D_i}}, \quad K_i^{(I)}(r, s) = \frac{e^{-\omega_i(r-s)} (1 + e^{-2\omega_i(R-r)}) (1 + e^{-2\omega_i s})}{2\sqrt{A_i D_i} (1 - e^{-2\omega_i R})}, \quad r > s,$$

$$K_i^{(II)}(r, s) = \frac{e^{-\omega_i(s-r)} (1 + e^{-2\omega_i(R-s)})(1 + e^{-2\omega_i r})}{2\sqrt{A_i D_i} (1 - e^{-2\omega_i R})}, \quad r < s;$$

$R_i(r, p)$ – заданные функции, которые задаются последовательно при известной $y_1(r, p)$:

$$\begin{aligned} R_2(r, p) &= F_2(y_1(r, p)) \\ R_3(r, p) &= F_3(y_1(r, p), y_2(r, p)) \\ &\dots\dots\dots \\ R_n(r, p) &= F_n(y_1(r, p), y_2(r, p), \dots, y_{n-1}(r, p)). \end{aligned}$$

В частности,

$$(31) \quad y_n(0, p) = \int_0^R K_n^{(II)}(0, s) R_n(s, p) ds, \quad K_n^{(II)}(0, s) = \frac{e^{-\omega_n(s)} (1 + e^{-2\omega_n(R-s)})}{\sqrt{A_n D_n} (1 - e^{-2\omega_n R})}.$$

Очевидно, решение линейной краевой задачи (28) будет давать решение нелинейной краевой задачи (27) при выполнении условия:

$$p = \alpha g(y_n(0, p)),$$

что имеет место, если заданному значению параметра p отвечает значение $\alpha = \alpha(p)$, определяемое по формуле:

$$(32) \quad \alpha(p) = \frac{p}{g(y_n(0, p))}.$$

Диаграмму стационарных решений (27) представляет график зависимости $y_n(0)$ от α , задаваемой параметрически формулами (31), (32). После построения диаграммы число стационарных решений определяется числом пересечений графика с прямой $\alpha = \alpha_0$, где α_0 – заданное значение параметра.

Отметим, что при $R \rightarrow \infty$ решение краевой задачи (28) определяется по формулам (29), (30), где

$$\begin{aligned} y_1(r, p) &= \frac{p}{\sqrt{A_1 D_1}} e^{-\omega_1 r}, \\ K_i^{(I)}(r, s) &= \frac{e^{-\omega_i(r-s)}}{2\sqrt{A_i D_i}} (1 + e^{-2\omega_i s}), \quad K_i^{(II)}(r, s) = \frac{e^{-\omega_i(s-r)}}{2\sqrt{A_i D_i}} (1 + e^{-2\omega_i r}). \end{aligned}$$

Эффективность метода отображения параметра (если его применение возможно) обусловлена тем, что этот метод относится к неитерационным алгоритмам. В данном случае преобразования, связанные с применением метода, позволили записать в параметрическом виде точное в определенном смысле решение нелинейной краевой задачи в виде серии интегральных представлений решений соответствующих линейных краевых задач. При этом использование интегрального представления не вызывает затруднений, поскольку функция Грина линейной краевой задачи выписываются явно в виде простого аналитического выражения.

В качестве примера приведем формулировку модели регуляции размеров возобновительной зоны в биологической ткани, которая формально является частным случаем задачи (24) – (26) при $n = 3$ [24]:

$$t > 0, \quad r \in [0, R], \quad R > 0,$$

$$(33) \quad \frac{\partial}{\partial t} \begin{pmatrix} y_1 \\ y_2 \\ y_3 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} D_1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & D_3 \end{pmatrix} \frac{\partial^2}{\partial r^2} \begin{pmatrix} y_1 \\ y_2 \\ y_3 \end{pmatrix} -$$

$$- \begin{pmatrix} A_1 & 0 & 0 \\ 0 & A_2 & 0 \\ 0 & 0 & A_3 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} y_1 \\ y_2 \\ y_3 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 0 \\ F_2(y_1) \\ F_3(y_1, y_2) \end{pmatrix},$$

$$(34) \quad \begin{pmatrix} D_1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & D_3 \end{pmatrix} \frac{\partial}{\partial r} \begin{pmatrix} y_1 \\ y_2 \\ y_3 \end{pmatrix} = \alpha \begin{pmatrix} g(u_1) \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} \text{ при } r = 0,$$

$$\frac{\partial}{\partial r} \begin{pmatrix} y_1 \\ y_2 \\ y_3 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} \text{ при } r = R.$$

Здесь использованы обозначения:

$$\alpha = \frac{1}{\tau_1}, \quad g(y_3) = \varphi(u_1), \quad F(y_1) = \frac{1}{\tau_2} \varphi(u_2), \quad F(y_1, y_2) = \frac{1}{\tau_3} \varphi(u_3),$$

$$u_1 = h_1 + E_{13}y_3(t, 0), \quad u_2 = h_2 + E_{21}y_1, \quad u_3 = h_3 + E_{31}y_1 + E_{32}y_2,$$

$$g(x) = \frac{1}{2} \left(1 + \frac{x}{\sqrt{1+x^2}} \right),$$

где $\tau_1, \tau_2, \tau_3, h_1, h_2, h_3, E_{13}, E_{21}, E_{31}, E_{32}$ – параметры, $g(x)$ – сигмоидная функция аргумента x . Согласно краевому условию (34) при $r = 0$ вещество $y_3(t, 0)$ определяет экспрессию вещества y .

Результаты вычислений в виде диаграммы стационарных решений, представленной графиком зависимости $y_3(r = 0)$ от τ_1 при следующих значениях параметров:

$$R = 30,$$

$$A_1 = .1, \quad D_1 = 6, \quad h_1 = -5, \quad E_{13} = 40,$$

$$A_2 = 1, \quad \tau_2 = 1, \quad h_2 = -20.5, \quad E_{21} = 20,$$

$$A_3 = .75, \quad D_3 = 1.5, \quad \tau_3 = 1, \quad h_3 = -30, \quad E_{31} = 60, \quad E_{32} = -80.$$

Как следует из рис. 7, при $\tau_1 = 1$ существует три стационарных решения краевой задачи (33), (34). При этом первое решение практически сливается с осью абсцисс. Можно показать, что среди этих решений среднее решение неустойчиво.

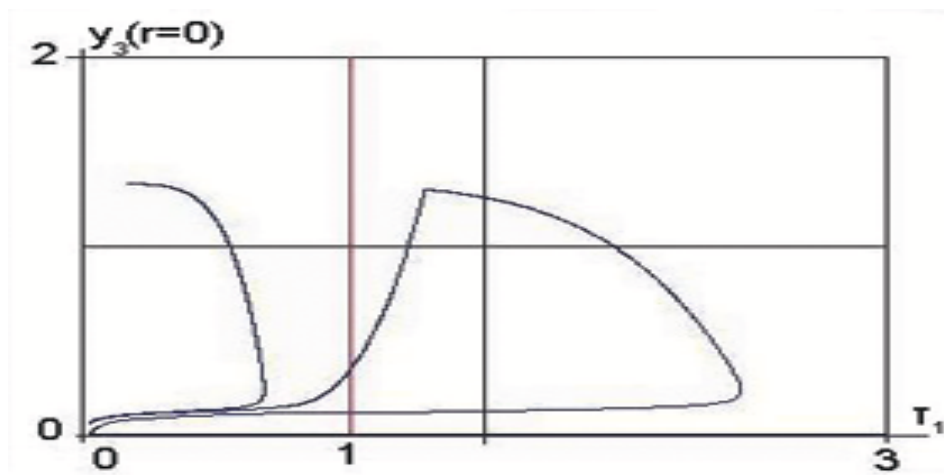


Рис. 7. Диаграмма стационарных решений краевой задачи (33), (34).

В случае дискретного аналога модель формулируется в виде автономной системы уравнений. С применением метода отображения параметра при анализе стационарных решений проблема сводится к решению серии систем линейных алгебраических уравнений, матрицы которых характеризуются диагональным преобладанием. В силу высокой эффективности метода представляет интерес возможное его применение при исследовании математических моделей синтеза определенного класса с более общей формулировкой, чем в указанных выше примерах.

Авторы выражают благодарность Гайновой Ирине Алексеевне за подготовку статьи к изданию.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- [1] В.А. Лихошвай, Ю.Г. Матушкин, С.И. Фадеев, *Задачи теории функционирования генных сетей*. Сибирский журнал индустриальной математики, **6** (2003), 64–80.
- [2] В.А. Лихошвай, С.И. Фадеев, Г.В. Демиденко, Ю.Г. Матушкин, *Моделирование многостадийного синтеза вещества без ветвления уравнением с запаздывающим аргументом*. Сибирский журнал индустриальной математики, **7** (2004), 73–94.
- [3] А.В. Ратушный, В.А. Лихошвай, Е.А. Ананько, Н.В. Владимиров, К.В. Гунбин, С.А. Лашин, Е.А. Недосекина, С.В. Николаев, Л.В. Омелянчук, Ю.Г. Матушкин, Н.А. Колчанов, *Новосибирская школа системной компьютерной биологии: исторический экскурс и перспективы развития*. Информационный вестник ВОГиС, **9** (2005), 232–261.
- [4] В.А. Лихошвай, С.И. Фадеев, Ю.Г. Матушкин, Г.В. Демиденко, Н.А. Колчанов *Математическое моделирование регуляторных контуров генных сетей*. Журнал вычислительной математики и математической физики, **44(10)** (2004), 1921–1940.
- [5] С.И. Фадеев, В.В. Когай, Л.В. Омелянчук, В.А. Лихошвай, *О математическом моделировании паттерна распределения ауксина в корне растений*. Сибирские Электронные Математические Известия, **5** (2008), 25–41.
- [6] С.И. Фадеев, В.А. Лихошвай, Д.Н. Штокало, *Исследование модели синтеза линейных биомолекул с учетом обратимости процессов*. Сибирский журнал индустриальной математики, **8** (2005), 149–162.
- [7] S.I. Fadeev, V.A. Likhoshvai, D.N. Shtokalo, *Study of a Model of Linear Biomolecular Synthesis with Reversible Processes*, Journal of Applied and Industrial Mathematics, **1** (2007), 178–189.

- [8] Д.Н. Штокало, *О предельном переходе к уравнению с запаздывающим аргументом в модели синтеза вещества с учетом обратимости и стоков*, Сибирский журнал индустриальной математики, том XII, **2(38)** (2009), 143–156.
- [9] С.И. Фадеев, Н.А. Омелянчук, В.А. Лихошвай, *Исследование математической модели авторегуляции синтеза белка Hes7*, Сибирский журнал индустриальной математики, том XI, **1(33)** (2008), 131–140.
- [10] S.I. Fadeev, N.A. Omel'yanchuk and V.A. Likhoshvai, *Study of a Mathematical Model for the Autoregulation of Hes7 Protein Synthesis*, Journal of Applied and Industrial Mathematics, **3** (2009), 1–10.
- [11] H. de Jong, *Modeling and simulation of genetic regulatory systems: a literature review*, J. Comput. Biol., **9** (2002), 67–103.
- [12] D. Endy, R. Brent, *Modelling cellular behaviour*, Nature, **409** (2001), 391–395.
- [13] J. Hasty, D. McMillen, F. Isaacs, J.J. Collins, *Computational studies of gene regulatory networks: in numero molecular biology*, Nat. Rev. Genet., **2(4)** (2001), 268–279.
- [14] V.A. Likhoshvai, Yu.G. Matushkin, Yu.N. Vatolin, S.I. Bazhan, *A generalized chemical kinetic method for simulating complex biological systems. A computer model of λ phage ontogenesis*, Computational Technologies, **5** (2000), 87–99.
- [15] V. Likhoshvai and A. Ratushny, *Generalized Hill function method for modeling molecular processes*, Journal of Bioinformatics and Comp. Biology, **5** N 2 (2007), 521–531.
- [16] Н.Н. McAdams, А. Arkin, *Simulation of prokaryotic genetic circuits*, Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct., **27** (1998), 199–224.
- [17] Е.А. Ошчепкова-Недосекина, В.А. Лихошвай, *A mathematical model for the adenylosuccinate synthetase reaction involved in purine biosynthesis*, Theoretical Biology and Medical Modelling, (2007), 4–11.
- [18] P. Smolen, D.A. Baxter, J.H. Byrne, *Modeling transcriptional control in gene networks - methods, recent results, and future directions*, Bull. Math. Biol., **62(2)** (2000), 247–292.
- [19] T.E. Turner, S. Schnell, K. Burrage, *Stochastic approaches for modelling in vivo reactions*, Comput. Biol. Chem., **28(3)** (2004), 165–178.
- [20] М. Холоднико, А.К. Клич, М. Кубичек, М. Марек, *Методы анализа нелинейных динамических моделей*, М.: Мир, 1991.
- [21] В.П. Голубятников, В.А. Лихошвай, *Одномерная модель развития популяции земноводных*. Сибирский журнал индустриальной математики, **5** (2002), 53–60.
- [22] В.А. Лихошвай, В.П. Голубятников, Г.В. Демиденко, А.А. Евдокимов, И.И. Матвеева, С.И. Фадеев, *Теория генных сетей*. В "Системная компьютерная биология". Отв. редакторы: Н.А. Колчанов, С.С. Гончаров, В.А. Лихошвай и В.А. Иванисенко, Новосибирск: Изд. СО РАН, (2008), 397–480.
- [23] С.И. Фадеев, В.А. Лихошвай, *О гипотетических генных сетях*. Сибирский журнал индустриальной математики, **6** (2003), 134–153.
- [24] С.И. Фадеев, С.В. Николаев, В.В. Когай, Э. Мйолснесс, Н.А. Колчанов, *Исследование одномерной модели регуляции размеров возобновительной зоны в биологической ткани*. Вычислительные технологии, **11** (2006), 65–79.
- [25] С.К. Годунов, В.С. Рябенский, *Разностные схемы*, М.: Наука, 1973.

Виталий Александрович Лихошвай
 Институт цитологии и генетики СО РАН,
 пр. академика Лаврентьева 10,
 Новосибирский государственный университет,
 ул. Пирогова 2,
 630090, Новосибирск, Россия
E-mail address: likho@bionet.nsc.ru

Станислав Иванович Фадеев
 Институт математики им. С.Л. Соболева СО РАН,
 пр. академика Коптюга 4,
 Новосибирский государственный университет,
 ул. Пирогова 2,
 630090, Новосибирск, Россия
E-mail address: fadeev@math.nsc.ru