Вестник СПбГУ. Математика. Механика. Астрономия. 2020. Т. 7 (65). Вып. 2
УДК 517.925.515, 517.925.53
MSC 34C05, 34C45, 34C60

Памяти В. А. Плисса

Качественное исследование некоторых биохимических моделей*

К. Пантеа[1], *В. Г. Романовский*[2,3]

[1] Университет Западной Виргинии, PO Box 6201, Моргантаун, Западная Виргиния, США
[2] Мариборский университет, SI-2000 Марибор, Словения
[3] Центр прикладной математики и технической физики университета Марибора, SI-2000 Марибор, Словения

Для цитирования: *Пантеа К., Романовский В. Г.* Качественное исследование некоторых биохимических моделей // Вестник Санкт-Петербургского университета. Математика. Механика. Астрономия. 2020. Т. 7 (65). Вып. 2. С. 319–330.
https://doi.org/10.21638/11701/spbu01.2020.214

В статье предложен вычислительный подход для нахождения бифуркаций Андронова — Хопфа в полиномиальных системах обыкновенных дифференциальных уравнений, зависящих от параметров. Подход основан на использовании алгоритмов вычислительной коммутативной алгебры, краеугольным камнем которых является теория базисов Гребнера. В настоящей статье предложенный подход применен к исследованию двух моделей, связанных с двойным фосфорилированием кинезиса митоген-активированного протеина (MAPK) — важным процессом при обмене сигналов между клетками. Для этих моделей произведен анализ корней характеристических полиномов якобианов, вычисленных в состояниях равновесия, и доказано отсутствие бифуркаций Андронова — Хопфа для значений параметров, допустимых с биохимической точки зрения. Осуществлен поиск алгебраических инвариантных поверхностей в данных системах (представляющих «слабые» законы сохранения с биохимической точки зрения) и найдены все подсистемы, имеющие линейные инвариантные подпространства. Поиск инвариантных подпространств произведен с использованием метода Дарбу, т. е. мы ищем полиномы Дарбу и соответствующие кофакторы как полиномы с неопределенными коэффициентами и затем определяем неизвестные коэффициенты с использованием алгоритмов теории исключения.

Ключевые слова: полиномиальные системы ОДУ, бифуркация Андронова — Хопфа, инвариантное подпространство, сети биохимических реакций.

1. Введение. Модели биохимических реакций или сети таких реакций, выводимые с использованием закона действия масс, обычно представлены полиномиальными системами обыкновенных дифференциальных уравнений. Как правило, возникающие системы многомерны, нелинейны и зависят от параметров, точные значения которых неизвестны. Хотя ввиду сложности возникающих систем изучение сетей биохимических реакций представляется чрезвычайно трудной проблемой, за последние тридцать лет была разработана плодотворная теория, отвечающая на ряд сложных вопросов об их динамических свойствах [1]. Двумя наиболее важными

*Работа поддержана Словенским исследовательским агентством (ARRS) (программа P1-0306, проекты № 1-0063, BI-US/19-21-058).

видами поведения в таких моделях являются мультистационарность (т. е. наличие нескольких положительных положений равновесия) и колебания, которые играют ключевую роль в клеточных процессах, таких как деление, дифференцировка или апоптозис. В то время как мультистационарность достаточно хорошо изучена [2], гораздо меньше известно о колебаниях в моделях биохимических реакций.

Учитывая большое количество неизвестных параметров в моделях, полученных с использованием закона действия масс, уже обнаружение бифуркаций Андронова — Хопфа является чрезвычайно сложной проблемой. Во многих работах такие бифуркации найдены численно, однако в последние годы некоторые алгоритмы символических вычислений для нахождения таких бифуркаций были разработаны (см., например, [3–6]). Большинство методов основаны на критерии Рауса — Гурвица (см., например, [3, 4, 7] и ссылки, приведенные там). В настоящей статье предложен метод для поиска бифуркаций Андронова — Хопфа, использующий результаты теории исключения, которые мы кратко напомним ниже (см., например, [8, глава 3] для более подробной информации).

Мы рассматриваем две модели, связанные с двойным фосфорилированием кинезиса митоген-активированного протеина (MAPK) — важным процессом при обмене сигналов между клетками. В настоящее время неизвестно, допускают ли такие модели бифуркации Андронова — Хопфа, хотя способность некоторых «меньших» подсистем допускать бифуркации Андронова — Хопфа была отмечена в недавней работе [9].

Обоснование изучения более простых подструктур интересующей нас сети реакций опирается на недавнюю теорию динамического наследования в сетях биохимических реакций. Эта теория позволяет сделать вывод о динамическом поведении сети (например, о мультистационарности или устойчивых колебаниях), если некоторые подсети демонстрируют такое поведение [10, 11]. Ниже мы покажем, что две подсети MAPK, которые мы рассмотрели, не могут иметь бифуркаций Андронова — Хопфа и, следовательно, наследование не может быть использовано. Однако результаты об отсутствии таких бифуркаций интересны сами по себе, так как предложенный метод может быть использован при изучении многих других биохимических моделей.

Наш первый пример включает в себя пять химических веществ и шесть реакций:

$$E + S \underset{k_2}{\overset{k_1}{\rightleftharpoons}} ES \overset{k_3}{\rightarrow} E + P \underset{k_5}{\overset{k_4}{\rightleftharpoons}} EP,$$

$$P \overset{k_6}{\rightarrow} S.$$

Обозначая через $x_1, \ldots, x_5$ концентрации E, S, ES, P, EP, соответствующую систему ОДУ можем записать в виде

$$\begin{aligned}
\dot{x}_1 &= -k_1 x_1 x_2 + (k_2 + k_3) x_3, \\
\dot{x}_2 &= -k_1 x_1 x_2 + k_2 x_3 + k_6 x_4, \\
\dot{x}_3 &= k_1 x_1 x_2 - (k_2 + k_3) x_3, \\
\dot{x}_4 &= k_3 x_3 - k_4 x_1 x_4 + k_5 x_5 - k_6 x_4, \\
\dot{x}_5 &= k_4 x_1 x_4 - k_5 x_5.
\end{aligned} \tag{1.1}$$

Вторая модель представляет собой модификацию первой, где шесть реагентов взаимодействуют в восьми реакциях следующим образом:

$$E + S \underset{k_2}{\overset{k_1}{\rightleftharpoons}} ES \overset{k_3}{\rightarrow} E + P \underset{k_5}{\overset{k_4}{\rightleftharpoons}} EP \overset{k_6}{\rightarrow} F + Q,$$

$$Q \xrightarrow{k_7} P \xrightarrow{k_8} S.$$

Обозначая через $x_1, \dots, x_6$ концентрации S, E, ES, P, EP, Q, с использованием закона действия масс получаем систему

$$\begin{aligned}
\dot{x}_1 &= -k_1 x_1 x_2 + (k_2) x_3 + k_8 x_4, \\
\dot{x}_2 &= -k_1 x_1 x_2 + (k_2 + k_3) x_3 - k_4 x_2 x_4 + (k_5 + k_6) x_5, \\
\dot{x}_3 &= k_1 x_1 x_2 - (k_2 + k_3) x_3, \\
\dot{x}_4 &= k_3 x_3 - k_4 x_2 x_4 + k_5 x_5 + k_7 x_6 - k_8 x_4, \\
\dot{x}_5 &= k_4 x_2 x_4 - (k_5 + k_6) x_5, \\
\dot{x}_6 &= k_6 x_5 - k_7 x_6.
\end{aligned} \tag{1.2}$$

В обоих системах все параметры k_i положительны, и нас интересует поведение системы в области, где все x_i (концентрации реагентов) также положительны.

Отметим, что с химической точки зрения первый интеграл $H(\mathbf{x})$ автономной системы $\dot{\mathbf{x}} = \Gamma(\mathbf{x})$, описывающий химическую реакцию, представляет собой закон сохранения, так как химические величины сохраняются на каждом подпространстве $H(\mathbf{x}) = \mathrm{const}$. Однако, если система имеет инвариантное подпространство, определяемое уравнением $F(\mathbf{x}) = 0$, то величины сохраняются в подпространстве $F(\mathbf{x}) = 0$. Таким образом, первые интегралы можно рассматривать как «сильные» законы сохранения, а инвариантные подпространства как «слабые» законы сохранения.

Обозначим через $I = \langle f_1, \dots, f_m \rangle$ идеал в кольце многочленов $k[x_1, \dots, x_n]$ над полем k, порожденный многочленами $f_1, \dots, f_m$, и зафиксируем натуральное число ℓ, $\ell \in \{1, \dots, n-1\}$. По определению *$\ell$-й идеал исключения идеала I* — это идеал $I_\ell = I \cap k[x_{\ell+1}, \dots, x_n]$.

Для вычисления идеала I_ℓ можно воспользоваться следующей теоремой (см., например, [8]).

Теорема 1 (теорема исключения). *В кольце полиномов $k[x_1, \dots, x_n]$ зафиксируем лексикографическое упорядочение с $x_1 > x_2 > \dots > x_n$ и вычислим базис Гребнера G идеала I по отношению к этому упорядочению. Тогда множество $G_\ell := G \cap k[x_{\ell+1}, \dots, x_n]$ является базисом Гребнера ℓ-го идеала исключения I_ℓ.*

Вышеприведенная теорема дает простой алгоритм для вычисления любого идеала исключения I_ℓ идеала I, однако вычисления, основанные на теории базисов Гребнера, являются исключительно трудоемкими. В некоторых ситуациях подход, основанный на вычислениях результантов, оказывается более эффективным.

Для полиномов $f(x)$, $g(x) \in k[x]$ обозначим через $\mathrm{Res}(f, g, x)$ их результант. Имеет место следующее утверждение (см., например, [8]).

Предложение. *Пусть $f, g \in k[x_1, \dots, x_n]$ имеют положительную степень, как полиномы переменной x_1. Тогда:*

(i) $\mathrm{Res}(f, g, x_1)$ *является полиномом из первого идеала исключения* $\langle f, g \rangle \cap k[x_2, \dots, x_n]$.

(ii) $\mathrm{Res}(f, g, x_1)) = 0$ *тогда и только тогда, когда f и g имеют общий множитель положительной степени по переменной x_1 в кольце $k[x_1, \dots, x_n]$.*

2. Отсутствие бифуркаций Андронова — Хопфа. Поиск бифуркаций Андронова — Хопфа в системе (1.1) дает следующий результат.

Теорема 2. *Система* (1.1) *не может иметь бифуркации Андронова — Хопфа в стационарных точках с положительными координатами.*

Доказательство. Матрица Якоби системы (1.1) в произвольной точке $(x_1, x_2, \ldots, x_5)$ имеет вид

$$J_1 = \begin{pmatrix} -k_1x_2 & -k_1x_1 & k_2+k_3 & 0 & 0 \\ -k_1x_2 & -k_1x_1 & k_2 & k_6 & 0 \\ k_1x_2 & k_1x_1 & -k_2-k_3 & 0 & 0 \\ -k_4x_4 & 0 & k_3 & -k_6-k_4x_1 & k_5 \\ k_4x_4 & 0 & 0 & k_4x_1 & -k_5 \end{pmatrix}.$$

Вычисляя характеристический полином матрицы J, находим

$$\begin{aligned} p(u) = -u^2(u^3 + u^2(k_2+k_3+k_5+k_6+k_1x_1+k_4x_1+k_1x_2) + u(k_2k_5+k_3k_5+ \\ + k_2k_6+k_3k_6+k_5k_6+k_1k_3x_1+k_2k_4x_1+k_3k_4x_1+k_1k_5x_1+k_1k_6x_1+k_1k_4x_1^2+ \\ + k_1k_5x_2+k_1k_6x_2+k_1k_4x_1x_2) + k_2k_5k_6+k_3k_5k_6+k_1k_3k_5x_1+k_1k_5k_6x_1+ \\ + k_1k_3k_4x_1^2+k_1k_5k_6x_2-k_1k_4k_6x_1x_4. \end{aligned} \quad (2.1)$$

Пусть
$$p_1(u) = p(u)/u^2 \quad (2.2)$$
и u_1, u_2, u_3 — корни $p_1(u)$. Так как $p_1(u)$ является полиномом с вещественными коэффициентами, в случае существования двух чисто мнимых корней третий корень является вещественным. Предполагая, что имеет место такой случай, обозначим корни многочлена p_1 так: $u_1 = b_0$, $u_{2,3} = \pm iw$ (где w — вещественное число). Тогда полином (2.1) можно записать в виде

$$\tilde{p}(u) = (b_0 - u)(u^2 + w^2). \quad (2.3)$$

Приравнивая коэффициенты подобных членов (по переменной u) на обоих сторонах равенства $p_1(u) = \tilde{p}(u)$, получаем систему алгебраических уравнений

$$h_1 = h_2 = h_3 = 0, \quad (2.4)$$

где

$$\begin{aligned} h_1 =& -b_0-k_2-k_3-k_5-k_6-k_1x_1-k_4x_1-k_1x_2, \\ h_2 =& -k_2k_5-k_3k_5-k_2k_6-k_3k_6-k_5k_6+w^2-k_1k_3x_1-k_2k_4x_1- \\ & -k_3k_4x_1-k_1k_5x_1-k_1k_6x_1-k_1k_4x_1^2-k_1k_5x_2-k_1k_6x_2-k_1k_4x_1x_2, \\ h_3 =& -k_2k_5k_6-k_3k_5k_6-b_0w^2-k_1k_3k_5x_1-k_1k_5k_6x_1- \\ & -k_1k_3k_4x_1^2-k_1k_5k_6x_2+k_1k_4k_6x_1x_4. \end{aligned} \quad (2.5)$$

В случае, когда полином (2.2) имеет вид (2.3), параметры системы (1.1) удовлетворяют уравнениям (2.4). Чтобы проверить, имеет ли место такой случай, вычисляем второй идеал исключения H_2 идеала $H = \langle h_1, h_2, h_3 \rangle$, где h_i определены в (2.5), в кольце
$$\mathbb{C}[b_0, w, x_1, x_2, x_3, x_4, x_5, k_1, k_2, k_3, k_4, k_5, k_6] \quad (2.6)$$

с лексикографическим упорядочением $b_0 > w > x_1 > x_2 > x_3 > x_4 > x_5 > k_1 > k_2 > k_3 > k_4 > k_5 > k_6$, и находим $H_2 = \langle F \rangle$, где $F = k_2^2k_5 + 2k_2k_3k_5 + k_3^2k_5 + k_2k_5^2 + k_3k_5^2 + k_2^2k_6 + 2k_2k_3k_6 + k_3^2k_6 + 2k_2k_5k_6 + 2k_3k_5k_6 + k_5^2k_6 + k_2k_6^2 + k_3k_6^2 + k_5k_6^2 + k_1k_2k_3x_1 + k_1k_3^2x_1 + k_2^2k_4x_1 + 2k_2k_3k_4x_1 + k_3^2k_4x_1 + 2k_1k_2k_5x_1 + 2k_1k_3k_5x_1 + 2k_2k_4k_5x_1 + 2k_3k_4k_5x_1 + k_1k_5^2x_1 + 2k_1k_2k_6x_1 + 3k_1k_3k_6x_1 + 2k_2k_4k_6x_1 + 2k_3k_4k_6x_1 + 2k_1k_5k_6x_1 + k_4k_5k_6x_1 + k_1k_6^2x_1 + k_1^2k_3x_1^2 + 2k_1k_2k_4x_1^2 + 2k_1k_3k_4x_1^2 + k_2k_4^2x_1^2 + k_3k_4^2x_1^2 + k_1^2k_5x_1^2 + 2k_1k_4k_5x_1^2 + k_1^2k_6x_1^2 + 2k_1k_4k_6x_1^2 + k_1^2k_4x_1^3 + k_1k_4^2x_1^3 + 2k_1k_2k_5x_2 + 2k_1k_3k_5x_2 + k_1k_5^2x_2 + 2k_1k_2k_6x_2 + 2k_1k_3k_6x_2 + 2k_1k_5k_6x_2 + k_1k_6^2x_2 + k_1^2k_3x_1x_2 + 2k_1k_2k_4x_1x_2 + 2k_1k_3k_4x_1x_2 + 2k_1^2k_5x_1x_2 + 2k_1k_4k_5x_1x_2 + 2k_1^2k_6x_1x_2 + 2k_1k_4k_6x_1x_2 + 2k_1^2k_4x_1^2x_2 + k_1k_4^2x_1^2x_2 + k_1^2k_5x_2^2 + k_1^2k_6x_2^2 + k_1^2k_4x_1x_2^2 + k_1k_4k_6x_1x_4$ *.

Поскольку все члены полинома F имеют положительный знак, многочлен F не обращается в ноль при положительных x_i $(i = 1, \dots, 5)$ и k_j $(j = 1, \dots, 6)$. Поэтому, согласно теореме исключения, система (2.4) не имеет решений при положительных x_i $(i = 1, \dots, 5)$ и k_j $(j = 1, \dots, 6)$. Таким образом, полином (2.2) не может быть представлен в виде (2.3), а значит, бифуркация Андронова — Хопфа не может иметь места в стационарных точках системы (1.1) с положительными координатами. □

Замечание 1. Чтобы получить условия существования бифуркации Андронова — Хопфа в системе (1.1), представляется естественным исключить не только b_0 и w, но также $x_1, \dots, x_5$ из системы (2.5), т. е. вычислить седьмой идеал исключения идеала H в кольце (2.6). Однако вычисления дают $H_7 = \langle 0 \rangle$, т. е. всегда можно исключить $b_0, w, x_1, \dots, x_5$ из системы (2.5). Таким образом, вычисление не идеала H_7, а идеала H_2 является ключевым моментом доказательства.

Замечание 2. Теорема 2 может быть также доказана с использованием результантов. Вычисляя $R_1 = \mathrm{Res}(h_1, h_3, b_0)$ и $R_2 = \mathrm{Res}(h_2, R_1)$, получаем $R_2 = F^2$, где полином F представлен выше. Согласно предложению, приведенному выше, это означает, что F^2 — полином из второго идеала исключения идеала H (в действительности, как показано выше, $H_2 = \langle F \rangle$).

Теорема 3. *Система* (1.2) *не может иметь бифуркаций Андронова — Хопфа в стационарных точках с положительными координатами.*

Доказательство. Доказательство аналогично предыдущему случаю. Якобиан системы (1.2) в точке $(x_1, x_2, \dots, x_6)$ имеет вид

$$J_2 = \begin{pmatrix} -k_1x_2 & -k_1x_1 & k_2 & k_8 & 0 & 0 \\ -k_1x_2 & -k_1x_1 - k_4x_4 & k_2 + k_3 & -k_4x_2 & k_5 + k_6 & 0 \\ k_1x_2 & k_1x_1 & -k_2 - k_3 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -k_4x_4 & k_3 & -k_8 - k_4x_2 & k_5 & k_7 \\ 0 & k_4x_4 & 0 & k_4x_2 & -k_5 - k_6 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & k_6 & -k_7 \end{pmatrix},$$

а вычисляя характеристический полином получаем $q(u) = u^2(u^4 + u^3(k_2 + k_3 + k_5 + k_6 + k_7 + k_8 + k_1x_1 + k_1x_2 + k_4x_2 + k_4x_4) + u^2(k_2k_5 + k_3k_5 + k_2k_6 + k_3k_6 + k_2k_7 + k_3k_7 + k_5k_7 + k_6k_7 + k_2k_8 + k_3k_8 + k_5k_8 + k_6k_8 + k_7k_8 + k_1k_5x_1 + k_1k_6x_1 + k_1k_7x_1 + k_1k_8x_1 + k_1k_3x_2 + k_2k_4x_2 + k_3k_4x_2 + k_1k_5x_2 + k_1k_6x_2 + k_4k_6x_2 + k_1k_7x_2 + k_4k_7x_2 + k_1k_8x_2 + k_1k_4x_1x_2 + k_1k_4x_2^2 + k_2k_4x_4 + k_3k_4x_4 + k_4k_7x_4 + k_4k_8x_4 + k_1k_4x_2x_4) + u(k_2k_5k_7 + k_3k_5k_7 + k_2k_6k_7 + k_3k_6k_7 + k_2k_5k_8 + k_3k_5k_8 + k_2k_6k_8 + k_3k_6k_8 + k_2k_7k_8 + k_3k_7k_8 + k_5k_7k_8 + k_6k_7k_8 +$

*Полином вычислен с помощью процедуры Eliminate системы компьютерной алгебры Mathematica, основанной на алгоритме, следующем из теоремы 1.

$k_1k_5k_7x_1+k_1k_6k_7x_1+k_1k_5k_8x_1+k_1k_6k_8x_1+k_1k_7k_8x_1+k_1k_3k_5x_2+k_1k_3k_6x_2+k_2k_4k_6x_2+k_3k_4k_6x_2+k_1k_3k_7x_2+k_2k_4k_7x_2+k_3k_4k_7x_2+k_1k_5k_7x_2+k_1k_6k_7x_2+k_1k_5k_8x_2+k_1k_6k_8x_2+k_1k_7k_8x_2+k_1k_3k_4x_1x_2+k_1k_4k_6x_1x_2+k_1k_4k_7x_1x_2+k_1k_3k_4x_2^2+k_1k_4k_6x_2^2+k_1k_4k_7x_2^2+k_2k_4k_7x_4+k_3k_4k_7x_4+k_2k_4k_8x_4+k_3k_4k_8x_4+k_4k_7k_8x_4+k_1k_3k_4x_2x_4+k_1k_4k_7x_2x_4)+k_2k_5k_7k_8+k_3k_5k_7k_8+k_2k_6k_7k_8+k_3k_6k_7k_8+k_1k_5k_7k_8x_1+k_1k_6k_7k_8x_1+k_1k_3k_5k_7x_2+k_1k_3k_6k_7x_2+k_1k_5k_7k_8x_2+k_1k_6k_7k_8x_2+k_1k_3k_4k_7x_1x_2+k_1k_3k_4k_6x_2^2+k_1k_3k_4k_7x_2^2+k_2k_4k_7k_8x_4+k_3k_4k_7k_8x_4+k_1k_3k_4k_7x_2x_4-k_1k_4k_6k_8x_2x_4)$.

Пусть $q_1(u)=q(u)/u^2$. Тогда, если q_1 имеет пару чисто мнимых корней, $u_{1,2}=\pm iw$, можем записать $q_1(u)$ в виде

$$\tilde{q}=(b_0+b_1u+u^2)(u^2+w^2),$$

где w,b_0,b_1 — некоторые вещественные переменные. Приравнивая к нулю коэффициенты u^k в многочлене $q_1(u)-\tilde{q}(u)$, получаем полиномы

$g_1=-b_1+k_2+k_3+k_5+k_6+k_7+k_8+k_1x_1+k_1x_2+k_4x_2+k_4x_4$,

$g_2=-b_0+k_2k_5+k_3k_5+k_2k_6+k_3k_6+k_2k_7+k_3k_7+k_5k_7+k_6k_7+k_2k_8+k_3k_8+k_5k_8+k_6k_8+k_7k_8-w^2+k_1k_5x_1+k_1k_6x_1+k_1k_7x_1+k_1k_8x_1+k_1k_3x_2+k_2k_4x_2+k_3k_4x_2+k_1k_5x_2+k_1k_6x_2+k_4k_6x_2+k_1k_7x_2+k_4k_7x_2+k_1k_8x_2+k_1k_4x_1x_2+k_1k_4x_2^2+k_2k_4x_4+k_3k_4x_4+k_4k_7x_4+k_4k_8x_4+k_1k_4x_2x_4$,

$g_3=k_2k_5k_7+k_3k_5k_7+k_2k_6k_7+k_3k_6k_7+k_2k_5k_8+k_3k_5k_8+k_2k_6k_8+k_3k_6k_8+k_2k_7k_8+k_3k_7k_8+k_5k_7k_8+k_6k_7k_8-b_1w^2+k_1k_5k_7x_1+k_1k_6k_7x_1+k_1k_5k_8x_1+k_1k_6k_8x_1+k_1k_7k_8x_1+k_1k_3k_5x_2+k_1k_3k_6x_2+k_2k_4k_6x_2+k_3k_4k_6x_2+k_1k_3k_7x_2+k_2k_4k_7x_2+k_3k_4k_7x_2+k_1k_5k_7x_2+k_1k_6k_7x_2+k_1k_5k_8x_2+k_1k_6k_8x_2+k_1k_7k_8x_2+k_1k_3k_4x_1x_2+k_1k_4k_6x_1x_2+k_1k_4k_7x_1x_2+k_1k_3k_4x_2^2+k_1k_4k_6x_2^2+k_1k_4k_7x_2^2+k_2k_4k_7x_4+k_3k_4k_7x_4+k_2k_4k_8x_4+k_3k_4k_8x_4+k_4k_7k_8x_4+k_1k_3k_4x_2x_4+k_1k_4k_7x_2x_4$,

$g_4=k_2k_5k_7k_8+k_3k_5k_7k_8+k_2k_6k_7k_8+k_3k_6k_7k_8-b_0w^2+k_1k_5k_7k_8x_1+k_1k_6k_7k_8x_1+k_1k_3k_5k_7x_2+k_1k_3k_6k_7x_2+k_1k_5k_7k_8x_2+k_1k_6k_7k_8x_2+k_1k_3k_4k_7x_1x_2+k_1k_3k_4k_6x_2^2+k_1k_3k_4k_7x_2^2+k_2k_4k_7k_8x_4+k_3k_4k_7k_8x_4+k_1k_3k_4k_7x_2x_4-k_1k_4k_6k_8x_2x_4$.

Вычисляя третий идеал исключения идеала $G=\langle g_1,g_2,g_3,g_4\rangle$ в кольце

$$\mathbb{C}[b_0,b_1,w,x_1,x_2,x_3,x_4,x_5,x_6,k_1,k_2,k_3,k_4,k_5,k_6,k_7,k_8],$$

находим, что он порожден одним полиномом K от переменных x_1,x_2, x_4, k_1, k_2,k_3, k_4,k_5, k_6,k_7,k_8. Полином K имеет 2544 члена, поэтому мы не приводим его здесь. Однако, как и в предыдущем случае, все члены полинома имеют положительный знак, поэтому он не обращается в ноль при положительных значениях $x_1,x_2,x_4,k_1,k_2,k_3,k_4,k_5,k_6,k_7,k_8$. Таким образом, система $g_1=g_2=g_3=g_4=0$ не может иметь решений при положительных значениях x_i и k_j, поэтому бифуркация Андронова — Хопфа не может иметь места в системе (1.2) при таких значениях x_i и k_j. $\square$

Замечание 3. Теорема 3 может быть доказана с использованием результантов. Вычисляя $r_1=\mathrm{Res}(g_1,g_3,b_1)$, $r_2=\mathrm{Res}(g_2,g_4,b_0)$, $r_3=\mathrm{Res}(r_1,r_2,w)$, находим, что $r_3=K^2$, где K — полином, о котором шла речь выше.

Мы также проделали подобные вычисления для системы полной двойной фосфорилирующей сети

$$E+S\underset{k_2}{\overset{k_1}{\rightleftharpoons}}ES\xrightarrow{k_3}E+P\underset{k_8}{\overset{k_7}{\rightleftharpoons}}EP\xrightarrow{k_9}E+Q,$$

$$F + Q \underset{k_{11}}{\overset{k_{10}}{\rightleftharpoons}} FQ \overset{k_{12}}{\rightarrow} F + P \underset{k_5}{\overset{k_4}{\rightleftharpoons}} FP \overset{k_6}{\rightarrow} F + S.$$

В случае вышеприведенных реакций, обозначая через $x_1, \ldots x_9$ концентрации реагентов E, F, S, P, Q, ES, FP, EP, FQ соответственно, получаем систему

$$\begin{aligned}
\dot{x}_1 &= -k_1x_1x_3 - k_7x_1x_4 + k_2x_6 + k_3x_6 + k_8x_8 + k_9x_8,\\
\dot{x}_2 &= -k_4x_2x_4 - k_{10}x_2x_5 + k_5x_7 + k_6x_7 + k_{11}x_9 + k_{12}x_9,\\
\dot{x}_3 &= -k_1x_1x_3 + k_2x_6 + k_6x_7,\\
\dot{x}_4 &= -k_4x_2x_4 - k_7x_1x_4 + k_3x_6 + k_5x_7 + k_8x_8 + k_{12}x_9,\\
\dot{x}_5 &= -k_{10}x_2x_5 + k_9x_8 + k_{11}x_9,\\
\dot{x}_6 &= k_1x_1x_3 - k_2x_6 - k_3x_6,\\
\dot{x}_7 &= k_4x_2x_4 - k_5x_7 - k_6x_7,\\
\dot{x}_8 &= k_7x_1x_4 - k_8x_8 - k_9x_8,\\
\dot{x}_9 &= k_{10}x_2x_5 - k_{11}x_9 - k_{12}x_9.
\end{aligned} \tag{2.7}$$

Для этой системы исключение всех 12 параметров k_i не представляется возможным с использованием современных вычислительных средств (ни с использованием теоремы исключения, ни с использованием результантов). Однако, полагая $k_1 = k_3 = k_5 = k_7 = k_8 = k_{10} = 1$ и используя результанты, удается установить, что, в отличие от случая систем (1.1) и (1.2), получающийся в результате исключения полином имеет не только положительные члены. Это указывает на то, что нельзя исключить возможность бифуркации Андронова—Хопфа на основании только этих вычислений.

3. Инвариантные поверхности. Рассмотрим трехмерную полиномиальную систему

$$\begin{aligned}
\dot{x}_1 &= P(x_1, x_2, x_3),\\
\dot{x}_2 &= R(x_1, x_2, x_3),\\
\dot{x}_3 &= Q(x_1, x_2, x_3),
\end{aligned} \tag{3.1}$$

предполагая, что максимальная степень полиномов P, Q, R равна m. Нетрудно видеть, что поверхность, определяемая уравнением $F = 0$, где F — полином, является инвариантной поверхностью системы (3.1) тогда и только тогда, когда

$$\mathfrak{X}(F) := \frac{\partial F}{\partial x_1}P + \frac{\partial F}{\partial x_2}Q + \frac{\partial F}{\partial x_3}R = K\,F, \tag{3.2}$$

где K — некоторый полином. Полином F называется полиномом Дарбу системы (3.1), K — кофактором полинома F. Вообще говоря, степень полинома F может быть произвольной, но степень кофактора K не превосходит $m - 1$.

Нетрудные вычисления показывают, что если у системы (3.1) есть k полиномов Дарбу $f_1, f_2, ..., f_k$ с соответствующими кофакторами $K_1, K_2, ..., K_k$, удовлетворяющими уравнению

$$\sum_{i=0}^{k} \lambda_i K_i = 0, \tag{3.3}$$

то функция

$$\Psi = f_1^{\lambda_1} \cdots f_k^{\lambda_k} \tag{3.4}$$

представляет собой первый интеграл системы (3.1). Интеграл вида (3.4) называется интегралом Дарбу системы (3.1).

Система (1.1) имеет два независимых первых интеграла: $\Psi_1 = x_1 + x_3$ и $\Psi_2 = x_2 + x_3 + x_4 + x_5$. Используя замену координат

$$X_1 = x_1,\ X_2 = x_2,\ X_4 = x_4,\ X_3 = x_1 + x_3,\ X_5 = x_2 + x_3 + x_4 + x_5$$

и снова обозначая

$$X_1 = x_1,\ X_2 = x_2,\ X_3 = x_4,\ X_4 = x_3,\ X_5 = x_5,$$

получаем систему

$$\begin{aligned}
\dot{x}_1 &= -x_1(k_2 + k_3 + k_1x_2) + (k_2 + k_3)x_4,\\
\dot{x}_2 &= -x_1(k_2 + k_1x_2) + k_6x_3 + k_2x_4,\\
\dot{x}_3 &= -(k_6 + k_4x_1)x_3 + k_3(-x_1 + x_4) + k_5(x_1 - x_2 - x_3 - x_4 + x_5),\\
\dot{x}_4 &= 0,\\
\dot{x}_5 &= 0.
\end{aligned}$$

Интегрируя два последних уравнения, получаем $x_4 = C_1, x_2 = C_2$. Обозначая $x = x_1$, $y = x_2$, $z = x_3$, на подпространстве $x_4 = C_1$, $x_5 = C_2$ получаем систему

$$\begin{aligned}
\dot{x} &= C_1k_2 + C_1k_3 - k_2x - k_3x - k_1xy,\\
\dot{y} &= C_1k_2 - k_2x - k_1xy + k_6z,\\
\dot{z} &= C_1k_3 - C_1k_5 + C_2k_5 - k_3x + k_5x - k_5y - k_5z - k_6z - k_4xz.
\end{aligned} \tag{3.5}$$

Аналогично, система (1.2) имеет два первых интеграла $\Psi_3 = x_2 + x_3 + x_5$ и $\Psi_4 = x_1 + x_3 + x_4 + x_5 + x_6$. Используя их, сводим систему (1.2) к системе

$$\begin{aligned}
\dot{x}_1 &= -k_1x_1x_2 + k_2x_3 + k_8x_4,\\
\dot{x}_2 &= -k_1x_1x_2 + (k_2 + k_3)x_3 - (k_5 + k_6)(-C_2 + x_2 + x_3) - k_4x_2x_4,\\
\dot{x}_3 &= k_1x_1x_2 - (k_2 + k_3)x_3,\\
\dot{x}_4 &= k_3x_3 - k_5(-C_1 + x_2 + x_3) - (k_8 + k_4x_2)x_4 - k_7(C_1 - C_2 + x_1 - x_2 + x_4).
\end{aligned} \tag{3.6}$$

Теорема 4. *1. Система* (3.5) *имеет инвариантную плоскость, если*

$$k_1 = k_4,\ C_1k_2k_4k_5 + C_1k_3k_4k_6 - C_1k_4k_5k_6 + C_2k_4k_5k_6 + k_2k_5k_6 + k_3k_6^2 - k_5k_6^2 = 0 \tag{3.7}$$

или

$$k_1 = k_4,\ C_1k_2k_4 + C_1k_3k_4 - C_1k_4k_5 + C_2k_4k_5 + k_2k_5 + k_3k_5 - k_5^2 = 0. \tag{3.8}$$

2. Система (3.6) *имеет линейное инвариантное подпространство, если* $k_1 = k_4$ *и*

$$k_2k_7 + k_3k_8 - k_5k_8 = C_1k_4k_5 - C_1k_4k_7 + C_2k_4k_7 + k_5k_8 - k_7k_8 = 0$$

или

$$k_2 + k_3 - k_5 = C_1k_4k_5 - C_1k_4k_7 + C_2k_4k_7 + k_5k_7 - k_7^2 = 0.$$

Доказательство. 1. Поищем системы в семействе (3.5), имеющие инвариантные плоскости. Полином первой степени

$$F = f_0 + f_1 x + f_2 y + f_3 z \tag{3.9}$$

является полиномом Дарбу с кофактором $K = c_0 + c_1 x + c_2 y + c_3 z$, определяющим инвариантную плоскость системы (3.5), если

$$\mathfrak{X}(F) = FK. \tag{3.10}$$

Таким образом, нужно найти значения параметров $k_1, \ldots, k_6$ системы (1.1), при которых существуют $f_0, \ldots, f_3, c_0, \ldots, c_3$, для которых выполнено тождество (3.10).

Приравнивая в (3.10) коэффициенты подобных членов, получаем систему

$$g_1 = g_2 = \cdots = g_9 = 0,$$

где

$$\begin{aligned}
g_1 =& -c_1 f_1, g_2 = -c_2 f_2, g_3 = -c_3 f_3,\\
g_4 =& -c_3 f_2 - c_2 f_3,\\
g_5 =& -c_2 f_1 - c_1 f_2 - f_1 k_1 - f_2 k_1,\\
g_6 =& -c_3 f_1 - c_1 f_3 - f_3 k_4, -c_2 f_0 - c_0 f_2 - f_3 k_5,\\
g_7 =& -c_1 f_0 - c_0 f_1 - f_1 k_2 - f_2 k_2 - f_1 k_3 - f_3 k_3 + f_3 k_5,\\
g_8 =& -c_0 f_0 + C_1 f_1 k_2 + C_1 f_2 k_2 + C_1 f_1 k_3 + C_1 f_3 k_3 - C_1 f_3 k_5 + C_2 f_3 k_5,\\
g_9 =& -c_3 f_0 - c_0 f_3 - f_3 k_5 + f_2 k_6 - f_3 k_6.
\end{aligned}$$

Так как функция (3.9) должна быть отлична от константы, рассмотрим по отдельности случаи $f_1 \neq 0$, $f_2 \neq 0$ и $f_3 \neq 0$. Обозначим через I идеал, порожденный полиномами g_i, $I = \langle g_1, \ldots, g_9 \rangle$.

Для того чтобы найти условия, при выполнении которых система (3.5) имеет инвариантную плоскость (3.9) с $f_1 \neq 0$, находим девятый идеал исключения $I_9^{(1)}$ идеала $I^{(1)} = \langle 1 - w f_1, I \rangle$ в кольце $\mathbb{Q}[w, f_0, f_1, f_2, f_3, c_0, c_1, c_2, , c_3, k_1, k_2, k_3, k_4, k_5, k_6]$, и затем минимальные простые ассоциированные идеалы идеала $I_9^{(1)}$. Вычисляя $I_9^{(1)}$ с помощью процедуры Eliminate системы компьютерной алгебры Singular [12] и минимальные ассоциированные простые идеалы с использованием процедуры minAssGTZ [13] (основанной на алгоритме, полученном в [14]), находим, что минимальные простые идеала $I_9^{(1)}$ — это идеалы

$$P_1 = \langle k_1 \rangle,\ P_2 = \langle k_6, k_3 \rangle,\ P_3 = \langle k_4 \rangle,\ P_4 = \langle k_2 + k_3 \rangle,\ P_5 = \langle C_1 \rangle.$$

Поскольку все параметры k_i и C_1, C_2 положительны, у системы нет инвариантных плоскостей при значениях параметров, имеющих химический смысл.

Подобным образом, для того чтобы найти условия, при которых система (3.5) имеет инвариантное подпространство (3.9) с $f_2 \neq 0$, находим девятый идеал исключения идеала $\langle 1 - w f_2, I \rangle$ и затем его минимальные простые. Вычисления дают идеалы:

$$Q_1 = \langle k_4 \rangle,\ Q_2 = \langle k_5, C_1 k_4 + k_6 \rangle,\ Q_3 = \langle k_5, k_3 \rangle,$$

$$Q_4 = \langle k_1 - k_4, C_1 k_2 k_4 k_5 + C_1 k_3 k_4 k_6 - C_1 k_4 k_5 k_6 + C_2 k_4 k_5 k_6 + k_2 k_5 k_6 + k_3 k_6^2 - k_5 k_6^2 \rangle,$$

$$Q_5 = \langle k_1 - k_4, C_1 k_2 k_4 + C_1 k_3 k_4 - C_1 k_4 k_5 + C_2 k_4 k_5 + k_2 k_5 + k_3 k_5 - k_5^2 \rangle.$$

Очевидно, только идеалы Q_4 и Q_5 дают условия, допустимые с точки зрения химической кинетики, и это условия (3.7) и (3.8), приведенные в утверждении теоремы.

В случае идеала Q_4 имеем

$$k_2 = \frac{-C_1k_3k_4k_6 + C_1k_4k_5k_6 - C_2k_4k_5k_6 - k_3k_6^2 + k_5k_6^2}{k_5(C_1k_4 + k_6)}.$$

Тогда система (3.5) имеет инвариантную плоскость $L_1 := C_2k_5k_6 - C_1k_4k_5y - k_5k_6y - C_1k_4k_6z - k_6^2z$ с соответствующим кофактором $K_1 = -k_6 - k_4x$. Во втором случае имеем

$$k_2 = (-C_1k_3k_4 - k_3k_5 + C_1k_4k_5 - C_2k_4k_5 + k_5^2)/(C_1k_4 + k_5)$$

и инвариантная плоскость задается уравнением $L_2 := (C_2k_5 - C_1k_4y - k_5y - C_1k_4z - k_5z)$ с соответствующим кофактором $K_2 = -k_5 - k_4x$.

В случае идеала $\langle 1 - wf_3, I\rangle$ вычисления дают инвариантные плоскости L_1 и L_2.

2. Для системы (3.6) доказательство приводится подобным образом. В первом случае полином Дарбу имеет вид $L_3 := -C_1k_2k_5 - C_1k_3k_8 + C_2k_3k_8 + C_1k_5k_8 - C_2k_5k_8 - k_3k_8x_1 + k_5k_8x_1 + k_2k_8x_4$, и вид $L_4 := -C_1k_2 - C_1k_3 + C_1k_7 - C_2k_7 + k_7x_1 + k_7x_4$ — во втором случае. $\square$

Замечание 4. Вычисления показывают, что в случае системы (3.5) уравнение $\lambda_0K_0 + \lambda_1K_1 + \lambda_2K_2 = 0$ не имеет решения при положительных значениях параметров k_i, т. е. невозможно построить интеграл Дарбу, используя только найденные выше инвариантные плоскости.

Замечание 5. Мы также провели поиск инвариантных квадратичных поверхностей в системе (3.5). Поскольку в этом случае количество переменных и степени полиномов существенно возрастают, оказалось невозможным вычислить идеалы исключения над полем рациональных чисел. Мы провели вычисления с использованием системы Singular над полем характеристики 32003, однако, как оказалось, все найденые квадратичные полиномы являются произведениями полиномов L_i, приведенных выше. Это указывает на то, что наиболее вероятно, система (3.5) не имеет неприводимых инвариантных подпространств, определяемых полиномами второй степени [15, 16].

Замечание 6. По теореме 4 системы (1.1) и (1.2) не имеют линейных инвариантных подпространств, определенных на всем фазовом пространстве, однако имеют такие подпространства на слоениях, определяемых первыми интегралами.

Литература

1. *Feinberg M.* Foundations of Chemical Reaction Network Theory. Springer, 2019.

2. *Conradi C., Pantea C.* Multistationarity in Biochemical Networks: Results, Analysis, and Examples. In: Algebraic and Combinatorial Computational Biology / Eds. R. Robeva, M. Macauley. Academic Press, 2019.

3. *Errami H., Eiswirth M., Grigoriev D., Seiler W. M., Sturm T., Weber A.* Detection of Hopf Bifurcations in Chemical Reaction Networks Using Convex Coordinates // J. Comput. Phys. 2015. Vol. 291. P. 279–302.

4. *Niu W., Wang D.* Algebraic Approaches to Stability Analysis of Biological Systems // Math. Comput. Sci. 2008. Vol. 1. P. 507–539.

5. *Niu W., Wang D.* Algebraic analysis of stability and bifurcation of a self-assembling micelle system // Appl. Math. Comput. 2012. Vol. 219. P. 108–121.

6. *Sturm T., Weber A., Abdel-Rahman E. O., El Kahoui M.* Investigating Algebraic and Logical Algorithms to Solve Hopf Bifurcation Problems in Algebraic Biology // Math. Comput. Sci. 2009. Vol. 2, no. 3. P. 493–515.

7. *Kruff N., Walcher S.* Coordinate-Independent Criteria for Hopf Bifurcations // Discrete and Continuous Dynamical Systems. 2020. Vol. 13, no. 4. P. 1319–1340. https://org.doi/10.3934/dcdss.2020075

8. *Cox D., Little J., O'Shea D.* Ideals, Varieties, and Algorithms. New York: Springer-Verlag, 1992.

9. *Conradi C., Mincheva M., Shiu A.* Emergence of Oscillations in a Mixed-Mechanism Phosphorylation System // Bull. Math. Biol. 2019. Vol. 81. P. 1829–1852.

10. *Banaji M.* Inheritance of Oscillation in Chemical Reaction Networks // Appl. Math. Comput. 2018. Vol. 325. P. 191–209.

11. *Banaij M., Pantea C.* The Inheritance of Nondegenerate Multistationarity in Chemical Reaction Networks // SIAM J. Appl. Math. 2018. Vol. 78. P. 1105–1130.

12. *Decker W., Greuel G.-M., Pfister G., Shönemann H.* Singular. 4-1-2—A Computer Algebra System for Polynomial Computations. 2019. URL: http://www.singular.uni-kl.de (accessed: December 12, 2019).

13. *Decker W., Laplagne S., Pfister G., Schönemann H.* Singular. 3-1 library for computing the prime decomposition and radical of ideals. 2010.

14. *Gianni P., Trager B., Zacharias G.* Gröbner Bases and Primary Decomposition of Polynomial Ideals // J. Symbolic Comput. 1988. Vol. 6. P. 146–167.

15. *Arnold E. A.* Modular Algorithms for Computing Gröbner Bases // J. Symbolic Comput. 2003. Vol. 35, no. 4. P. 403–419.

16. *Romanovski V. G., Prešern M.* An Approach to Solving Systems of Polynomials via Modular Arithmetics with Applications // J. Comput. Appl. Math. 2011. Vol. 236. P. 196–208.

Статья поступила в редакцию 22 октября 2019 г.;
после доработки 12 декабря 2019 г.;
рекомендована в печать 12 декабря 2019 г.

Контактная информация:

Пантеа Касиан — PhD; cpantea@math.wvu.edu
Романовский Валерий Георгиевич — д-р физ.-мат. наук; valerij.romanovskij@um.si

Qualitative studies of some biochemical models*

C. Pantea[1], *V. G. Romanovski*[2,3]

[1] West Virginia University, PO Box 6201, Morgantown, West Virginia, USA
[2] University of Maribor, SI-2000 Maribor, Slovenia
[3] Center for Applied Mathematics and Theoretical Physics, University of Maribor, SI-2000 Maribor, Slovenia

For citation: Pantea C., Romanovski V. G. Qualitative studies of some biochemical models. *Vestnik of Saint Petersburg University. Mathematics. Mechanics. Astronomy*, 2020, vol. 7 (65), issue 2, pp. 319–330. https://doi.org/10.21638/11701/spbu01.2020.214 (In Russian)

A computational approach to detect Andronov — Hopf bifurcations in polynomial systems of ordinary differential equations depending on parameters is proposed. It relies on algorithms of computational commutative algebra based on the Groebner bases theory. The approach is applied to the investigation of two models related to the MAPK (mitogen-activated protein kinases) double phosphorylation, a biochemical network that occurs in many cellular pathways. For the models we perform the analysis of roots of the characteristic polynomials of the Jacobians at the steady states and prove the absence of Andronov — Hopf bifurcations for biochemically relevant values of parameters. We also performed a search for algebraic invariant subspaces in the systems (which represent "weak" conservations laws) and find all subfamilies admitting linear invariant subspaces. The search is done using the Darboux method. That, is we look for Darboux polynomials and cofactors as polynomials with

*The work is supported by Slovenian Research Agency (program P1-0306, projects N 1-0063, BI-US/19-21-058).

undetermined coefficients and then determine the coefficients using the algorithms of the elimination theory.

Keywords: polynomial system of ODEs, Andronov — Hopf bifurcation, invariant subspace, biochemical reactions networks.

References

1. Feinberg M., *Foundations of Chemical Reaction Network Theory* (Springer, 2019).

2. Conradi C., Pantea C., *Multistationarity in Biochemical Networks: Results, Analysis, and Examples*, in *Algebraic and Combinatorial Computational Biology* (R. Robeva, M. Macauley (eds.), Academic Press, 2019).

3. Errami H., Eiswirth M., Grigoriev D., Seiler W. M., Sturm T., Weber A., "Detection of Hopf Bifurcations in Chemical Reaction Networks Using Convex Coordinates", *J. Comput. Phys.* **291**, 279–302 (2015).

4. Niu W., Wang D., "Algebraic Approaches to Stability Analysis of Biological Systems", *Math. Comput. Sci.* **1**, 507–539 (2008).

5. Niu W., Wang D., "Algebraic analysis of stability and bifurcation of a self-assembling micelle system", *Appl. Math. Comput.* **219**, 108–121 (2012).

6. Sturm T., Weber A., Abdel-Rahman E. O., El Kahoui M., "Investigating Algebraic and Logical Algorithms to Solve Hopf Bifurcation Problems in Algebraic Biology", *Math. Comput. Sci.* **2** (3), 493–515 (2009).

7. Kruff N., Walcher S., "Coordinate-Independent Criteria for Hopf Bifurcations", *Discrete and Continuous Dynamical Systems* **13**(4), 1319–1340 (2020). https://doi.org/10.3934/dcdss.2020075

8. Cox D., Little J., O'Shea D., *Ideals, Varieties, and Algorithms* (Springer-Verlag, New York, 1992).

9. Conradi C., Mincheva M., Shiu A., "Emergence of Oscillations in a Mixed-Mechanism Phosphorylation System", *Bull. Math. Biol.* **81**, 1829–1852 (2019).

10. Banaji M., "Inheritance of Oscillation in Chemical Reaction Networks", *Appl. Math. Comput.* **325**, 191–209 (2018).

11. Banaij M., Pantea C., "The Inheritance of Nondegenerate Multistationarity in Chemical Reaction Networks", *SIAM J. Appl. Math.* **78**, 1105–1130 (2018).

12. Decker W., Greuel G.-M., Pfister G., Shönemann H., *Singular. 4-1-2—A Computer Algebra System for Polynomial Computations* (2019). Available at: http://www.singular.uni-kl.de (accessed: December 12, 2019).

13. Decker W., Laplagne S., Pfister G., Schönemann H., *Singular. 3-1 library for computing the prime decomposition and radical of ideals* (2010).

14. Gianni P., Trager B., Zacharias G., "Gröbner Bases and Primary Decomposition of Polynomial Ideals", *J. Symbolic Comput.* **6** (1988), 146–167.

15. Arnold E. A., "Modular Algorithms for Computing Gröbner Bases", *J. Symbolic Comput.* **35**(4), 403–419 (2003).

16. Romanovski V. G., Prešern M., "An Approach to Solving Systems of Polynomials via Modular Arithmetics with Applications", *J. Comput. Appl. Math.* **236**, 196–208 (2011).

Received: October 22, 2019
Revised: December 12, 2019
Accepted: December 12, 2019

Authors' information:

Casian Pantea — cpantea@math.wvu.edu
Valery G. Romanovski — valerij.romanovskij@um.si