

**Модель центрального  
регуляторного контура одной  
многокомпонентной генной сети.**

**В.П.Голубятников  
ИМ СО РАН.**

**Т.А.Бухарина, Д.П.Фурман  
ИЦиГ СО РАН.**

***13 октября 2011.***

**Главная наша задача – дать  
математическое объяснение численным  
экспериментам с нелинейными  
динамическими системами  
(био)химической кинетики,  
моделирующими генные сети.**

**В наших ранних публикациях изучались  
очень частные случаи специального вида.**

# 1. Простые модели генных сетей.

Нечетномерные динамические системы  $(2k+1)$

$$\frac{d x_1}{d t} = f_1(x_{2k+1}) - x_1; \quad \frac{d x_2}{d t} = f_2(x_1) - x_2; \dots \quad \frac{d x_{2k+1}}{d t} = f_{2k+1}(x_{2k}) - x_{2k+1}.$$

Функции  $f_i(u) \rightarrow 0$  **гладкие, монотонно убывающие.**  
**Это соответствует отрицательным обратным**  
**связям в генной сети.**

Каждая система вида  $(2k+1)$  имеет ровно одну

стационарную точку  $S_0$  в  $R_+^{2k+1}$  :

$$x_1 = f_1(f_{2k+1}(f_{2k}(\dots f_2(x_1)\dots)).$$

$$Q = [0, f_1(0)] \times [0, f_2(0)] \times \dots [0, f_{2k+1}(0)]$$

– инвариантная область системы  $(2k+1)$ .  $+(2k)$

**Теорема 1.** Если стационарная точка  $S_0$  гиперболична, то система  $(2k+1)$  имеет по крайней мере один цикл в инвариантной области  $Q$ .

Следующая диаграмма показывает дискретную схему некоторых траекторий системы  $(2k+1)$ .

$$\{1010\dots 01\} \rightarrow \{0010\dots 01\} \rightarrow \{01101\dots 01\} \rightarrow \{010010\dots 01\} \rightarrow \dots$$

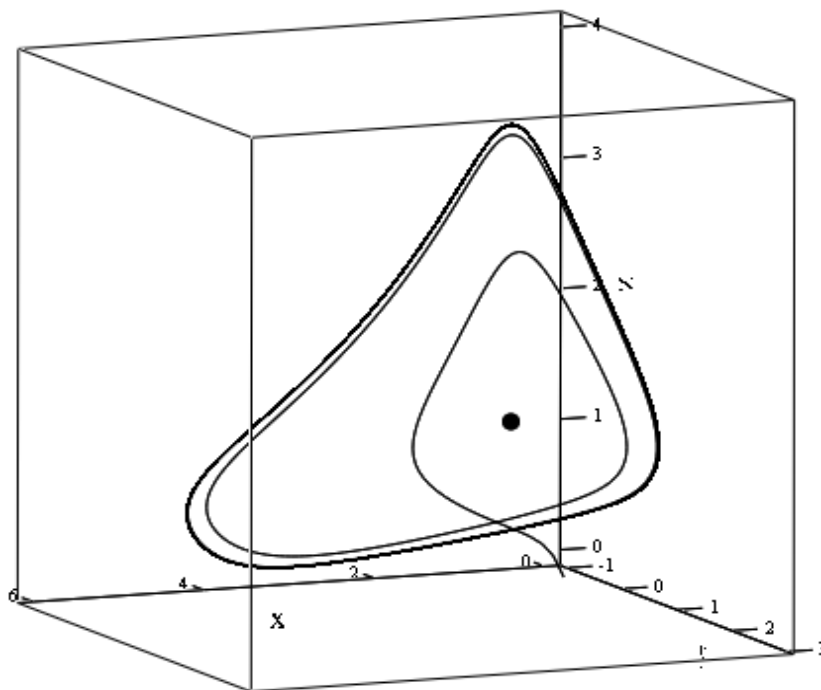
$$\rightarrow \{1010\dots 0110\} \rightarrow \{1010\dots 100\} \rightarrow$$

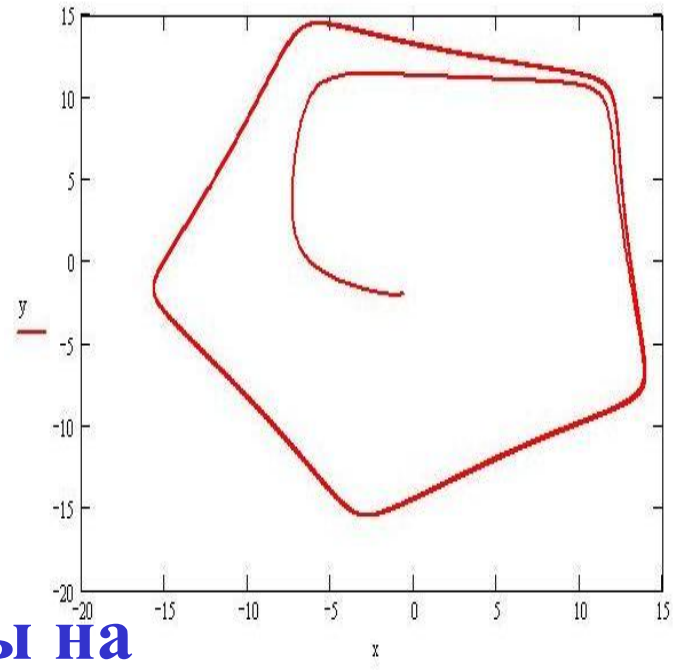
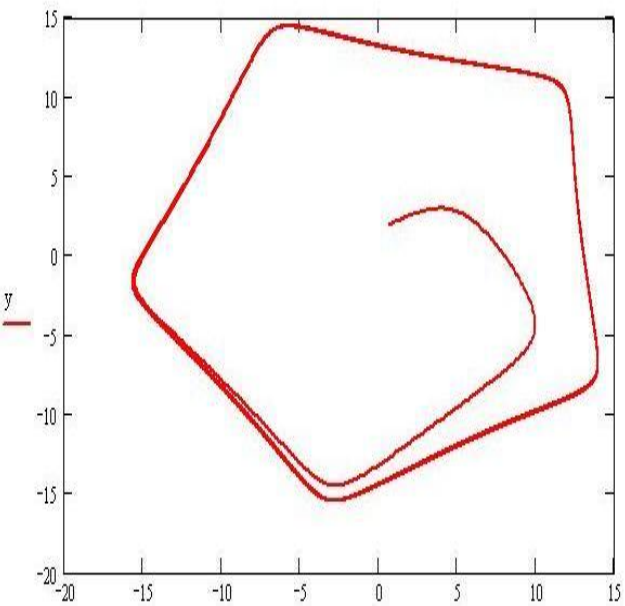
$$\frac{dx}{dt} = \frac{6}{1+z^5} - x;$$

$$\frac{dy}{dt} = \frac{3}{1+x^7} - y;$$

$$\frac{dz}{dt} = 7e^{-5y} - z;$$

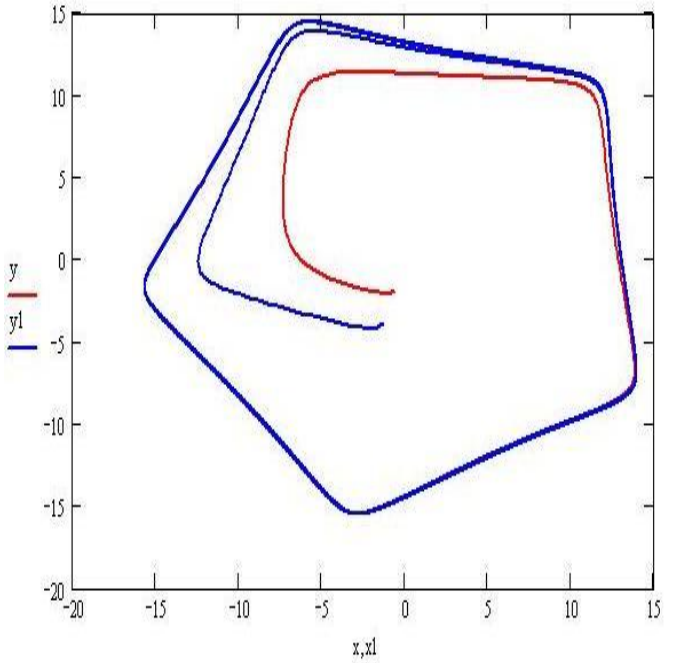
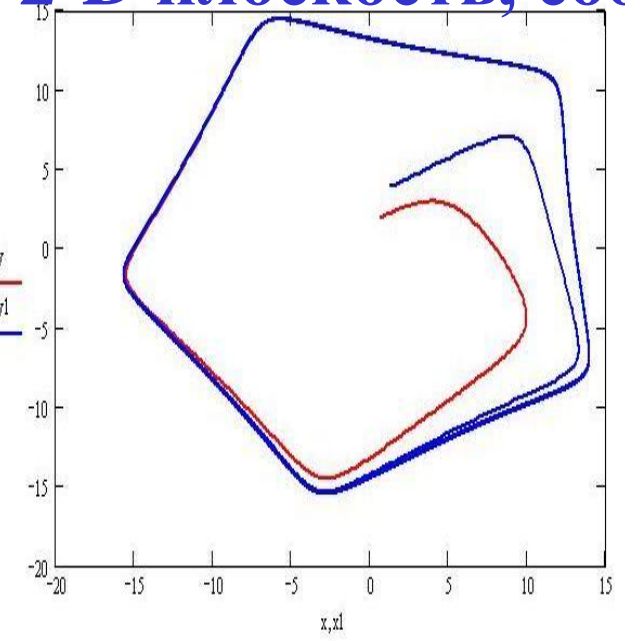
## Траектория и предельный цикл.



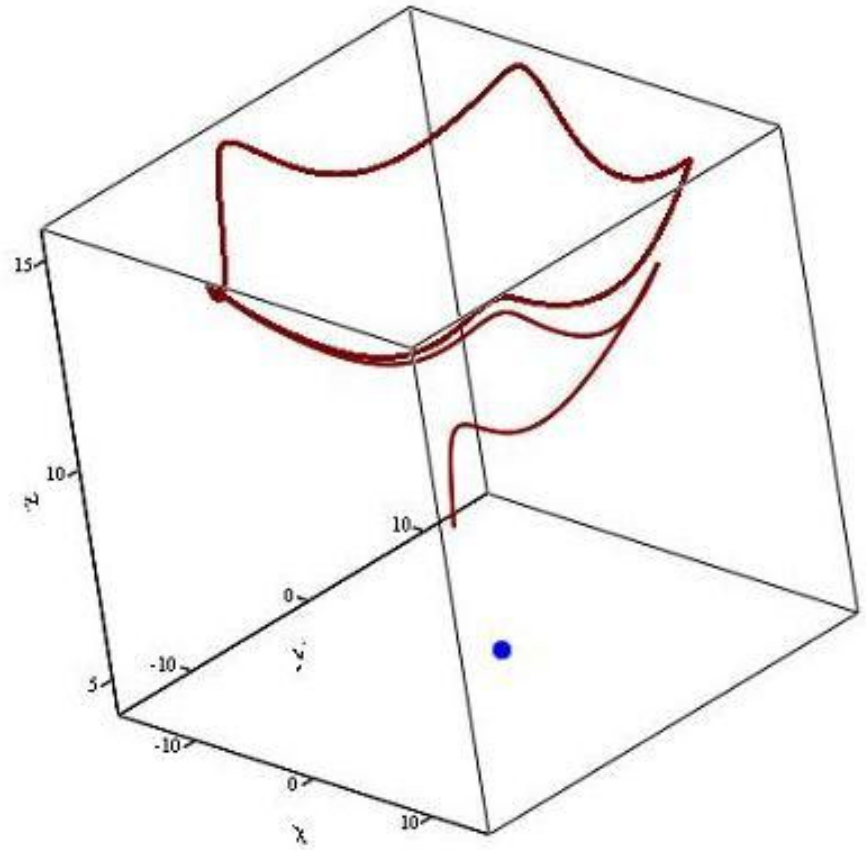


**Проекция траекторий 5-D системы на 2-D плоскость, соответствующую**

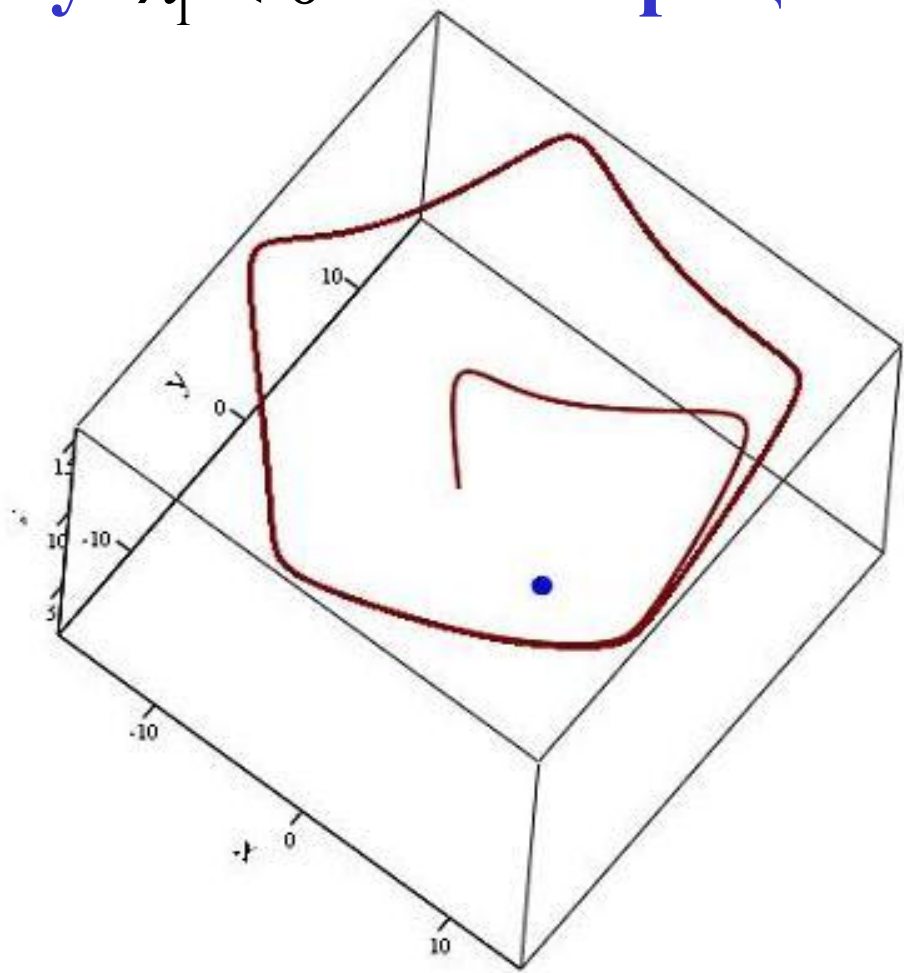
$$\text{Re } \lambda_4 = \text{Re } \lambda_5 > 0.$$



# Проекции траекторий той же системы на 3-D плоскости, соответствующие собственным числам с положительными вещественными частями и отрицательному $\lambda_1 < 0$ матрицы линеаризации.



$(x1, y1, z1), (rp1, rp2, rp3)$



$(x1, y1, z1), (rp1, rp2, rp3)$

Голубая точка показывает проекцию стационарной точки.

## 2. Вопросы устойчивости.

$$\frac{dX}{dt} = A \cdot X + \Psi(X); \quad (\text{VM})$$

$$A = \begin{pmatrix} -1 & 0 & -\eta \\ -\eta & -1 & 0 \\ 0 & -\eta & -1 \end{pmatrix}; \quad \Psi(X) = \begin{pmatrix} \eta \cdot z + f_1(z) \\ \eta \cdot x + f_2(x) \\ \eta \cdot y + f_3(y) \end{pmatrix}.$$

$$\eta > 0.$$

**Собственные значения  $A$  находятся **ЯВНО**:**

$$\lambda_1(A) = -1 - \eta; \operatorname{Re} \lambda_{2j, 2j+1}(A) = \dots$$



**Теорема 2. Если система  $(2k+1)$  удовлетворяет условиям теоремы 1, и**

$$|\eta + f'_i(x_{i-1})| < \eta \cdot \sin \frac{2\pi}{2k+1} \cdot \sin \frac{\pi}{2k+1}$$

**при некотором  $\eta > 0$ , то в инвариантной области  $Q'$  имеется устойчивый цикл этой системы.**

$$-\eta(1 + \sin 2\varphi \cdot \sin \varphi) < f'_i < -\eta(1 - \sin 2\varphi \cdot \sin \varphi).$$

### 3. Неединственность циклов в системе $(2k+1)$ .

Согласно теореме Гробмана-Хартмана, каждая нелинейная динамическая система может быть линеаризована в некоторой окрестности  $W$  её гиперболической особой точки.

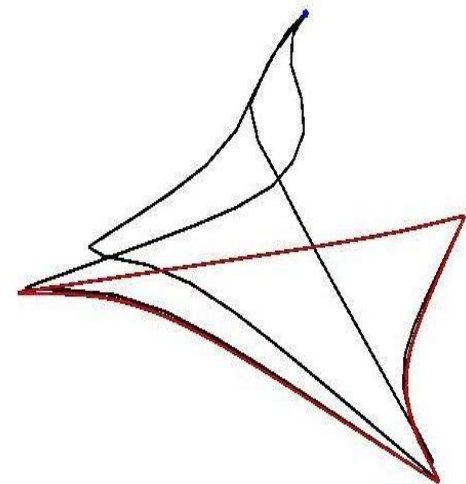
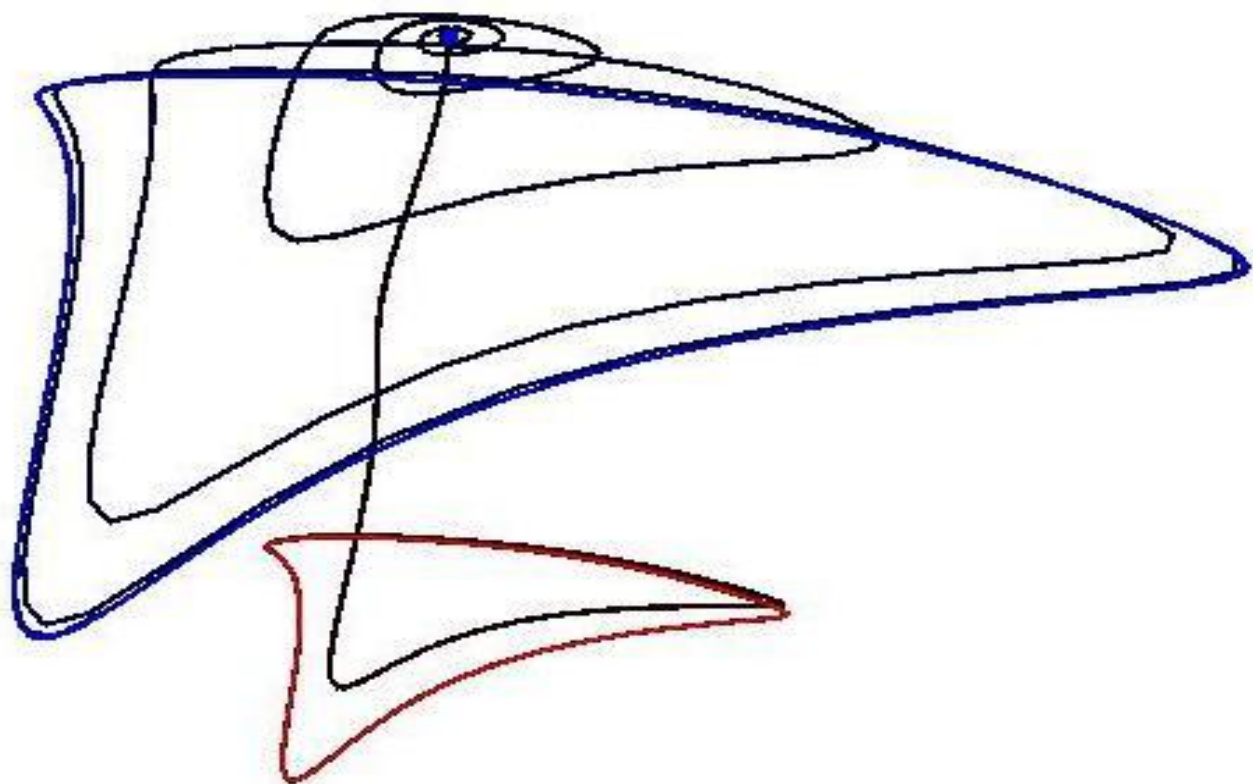
Рассмотрим в  $W$   $2-D$  плоскости, соответствующие парам собственных значений с положительными вещественными частями.

Эти  $2-D$  плоскости образованы разматывающимися траекториями системы  $(2k+1)$ .

*Гипотеза 1: Вне  $W$  разные  $2-D$  плоскости образуют различные (??) циклы.*

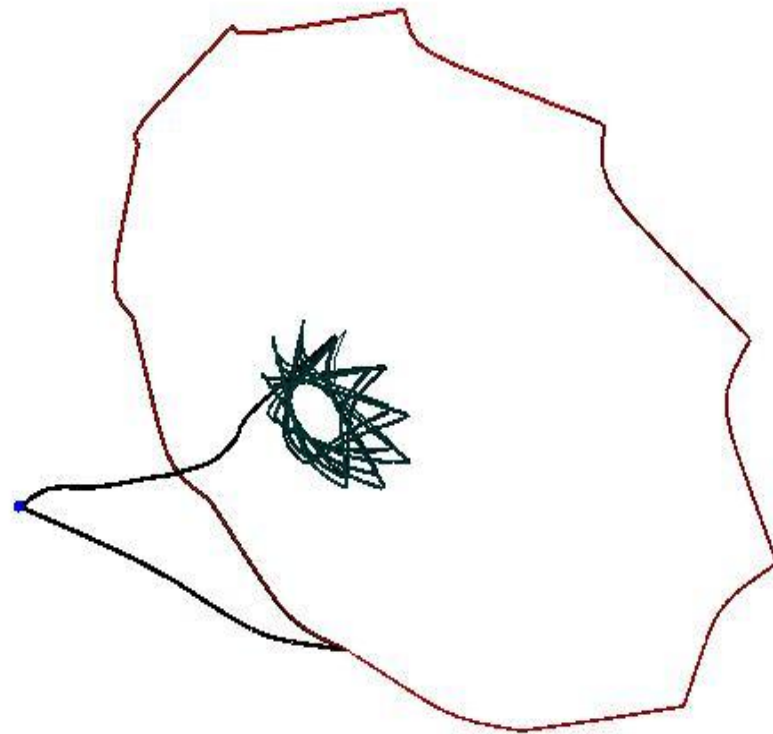
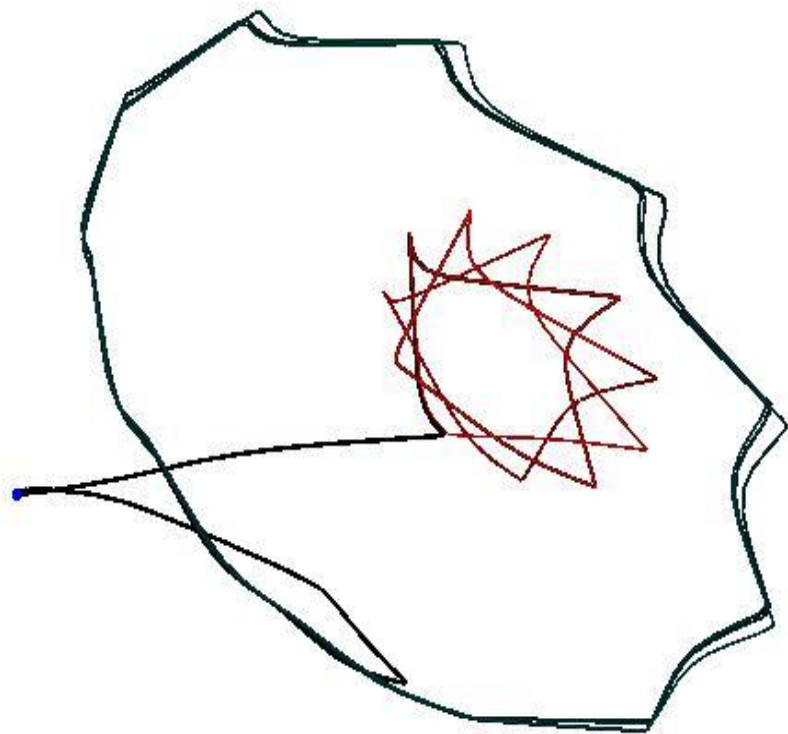
# Проекции двух циклов 9-D симметричной системы на 3-D плоскости $\lambda_1, \lambda_6, \lambda_7$ .

Стационарная точка находится в верхней части рисунков.



# Проекции двух разных циклов 11-D симметричной системы на две разные 3-D плоскости

$\lambda_1, \lambda_8, \lambda_9$  слева;  $\lambda_1, \lambda_{10}, \lambda_{11}$  справа.



# 4. Модель 3-D генной сети, регулируемой простой комбинацией **отрицательных и положительных** **обратных связей.**

система (ff $\Lambda$ ):

$$\frac{dx_1}{dt} = f_1(x_3) - x_1 ; \quad \frac{dx_2}{dt} = f_2(x_1) - x_2 ; \quad \frac{dx_3}{dt} = \Lambda_3(x_2) - x_3$$

$f_1(x_3), f_2(x_1) : [0, \infty) \rightarrow (0, \infty)$ , Гладкие, монотонно  
убывающие  $f_i(u) \rightarrow 0$

при  $u \rightarrow \infty$ .

$\Lambda_3(x_2) = \frac{ax_2}{1 + x_2^m}$  или более общие **унимодальные**  
**функции.**

**Линеаризация** системы (ff $\Lambda$ ) в точке

$S_0(x_0, y_0, z_0)$  описывается матрицей с

одним отрицательным собственным значением.

Остальные -  $\lambda_2, \lambda_3$  комплексны.

Пусть

$$\operatorname{Re} \lambda_2 = \operatorname{Re} \lambda_3 > 0. \quad (+)$$

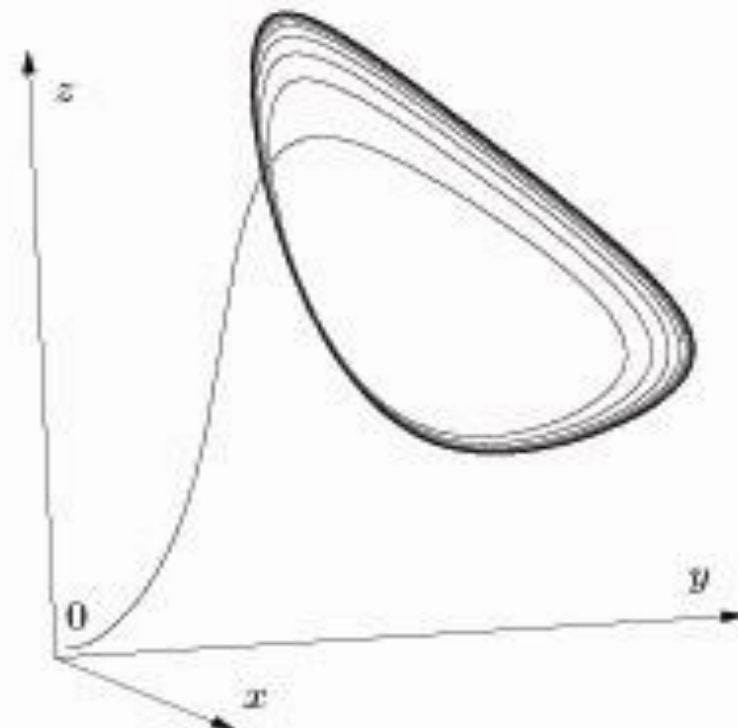
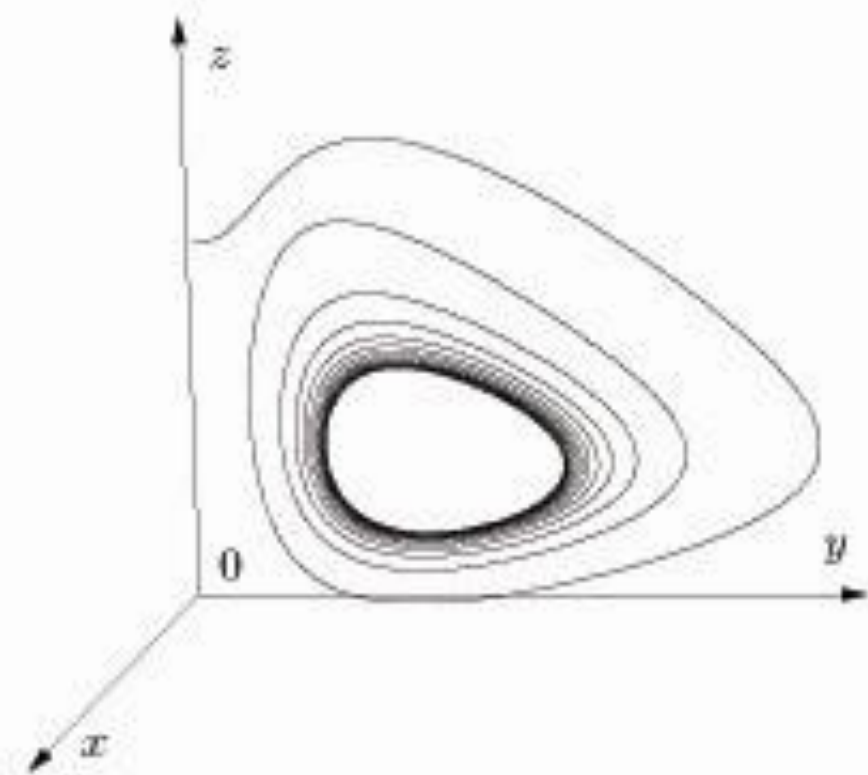
**Теорема “1”.** Если условие (+) выполнено, то система (ff $\Lambda$ ) имеет по крайней мере один цикл.

# Траектории системы (ffΛ)

15

*справа:*  $f_1(z) = \frac{10}{1+z^3}$ ,  $f_2(x) = 10 \cdot e^{-0.135x^2}$ ,  $\Lambda_3(y) = \frac{17y}{1+y^3}$ .

*слева:*  $f_1(w) = f_2(w) = \frac{10}{1+z^3}$ ,  $\Lambda_3(y) = \frac{17y}{1+y^3}$ .



**5. Более сложные генные сети**  
**регулируются комбинациями**  
**положительных и отрицательных**  
**обратных связей.**

**система (f $\Lambda$ ):**

$$\frac{dx_1}{dt} = f_1(x_3) - x_1; \quad \frac{dx_2}{dt} = \Lambda_2(x_1) - x_2; \quad \frac{dx_3}{dt} = \Lambda_3(x_2) - x_3$$

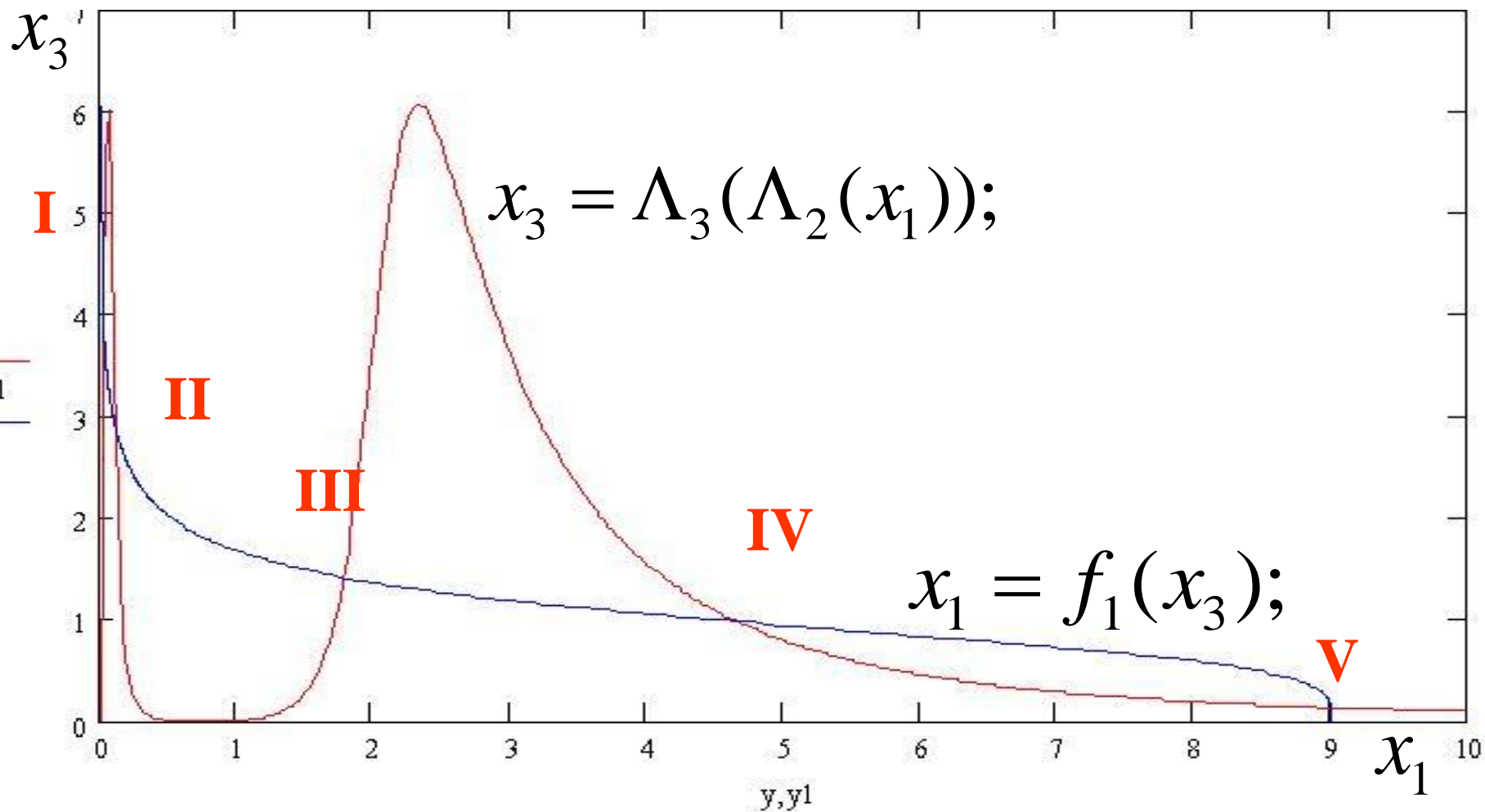
$$f_i(x_{i-1}) : [0, \infty) \rightarrow (0, \infty), \quad f_i(u) \rightarrow 0 \quad \text{for} \quad u \rightarrow \infty.$$

$$\Lambda_j(w) = \frac{a_j w}{1 + w^{m_j}}, \quad \text{или иные унимодальные функции.}$$

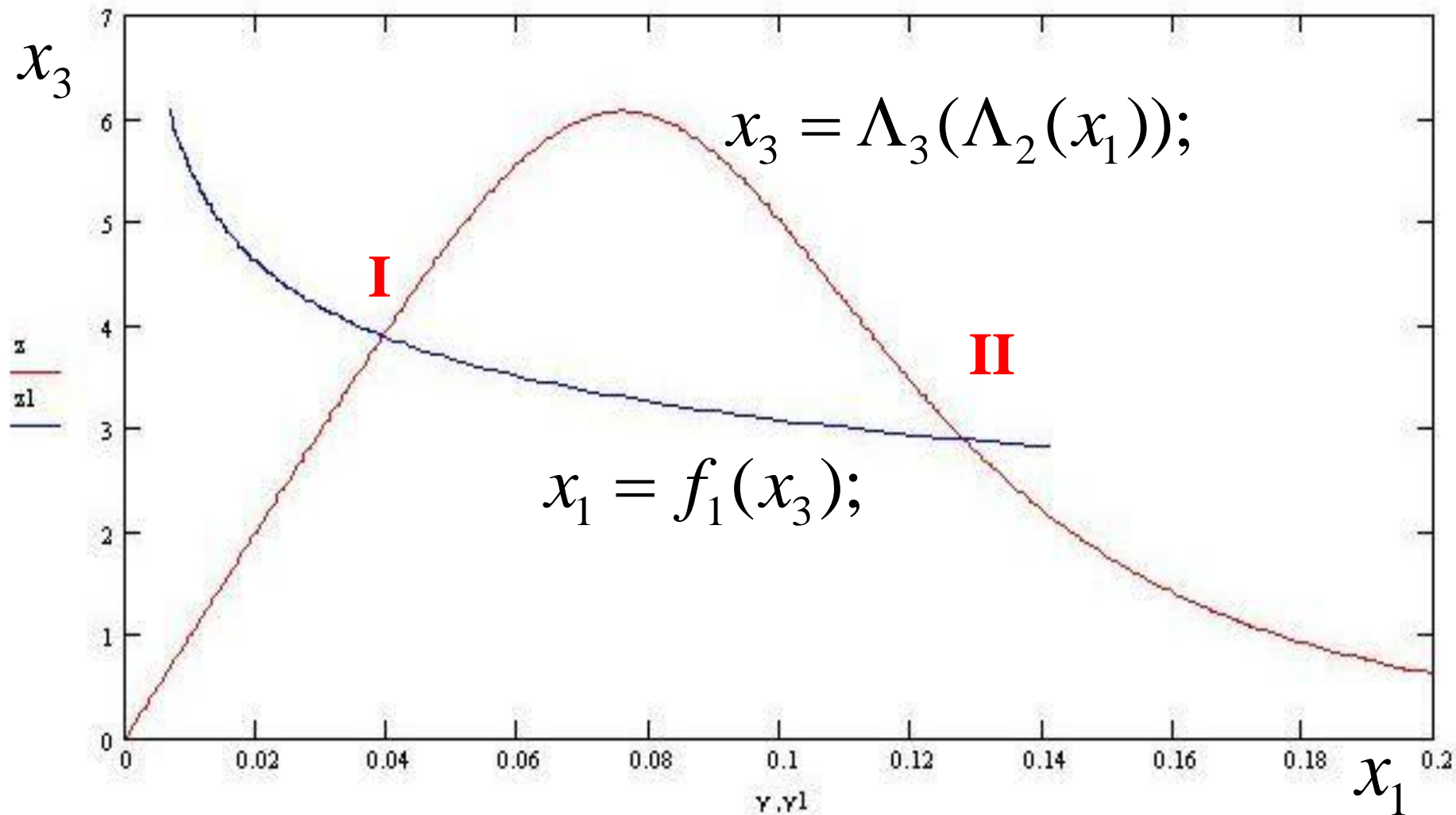


# Стационарные точки системы (fΛΛ).

$$f_1(x_3) = \frac{9}{1+x_3^4}; \quad \Lambda_2(x_1) = \frac{10x_1}{1+x_1^4}; \quad \Lambda_3(x_2) = \frac{10x_2}{1+x_2^5}.$$



# Стационарные точки I и II системы (f $\Lambda$ ):

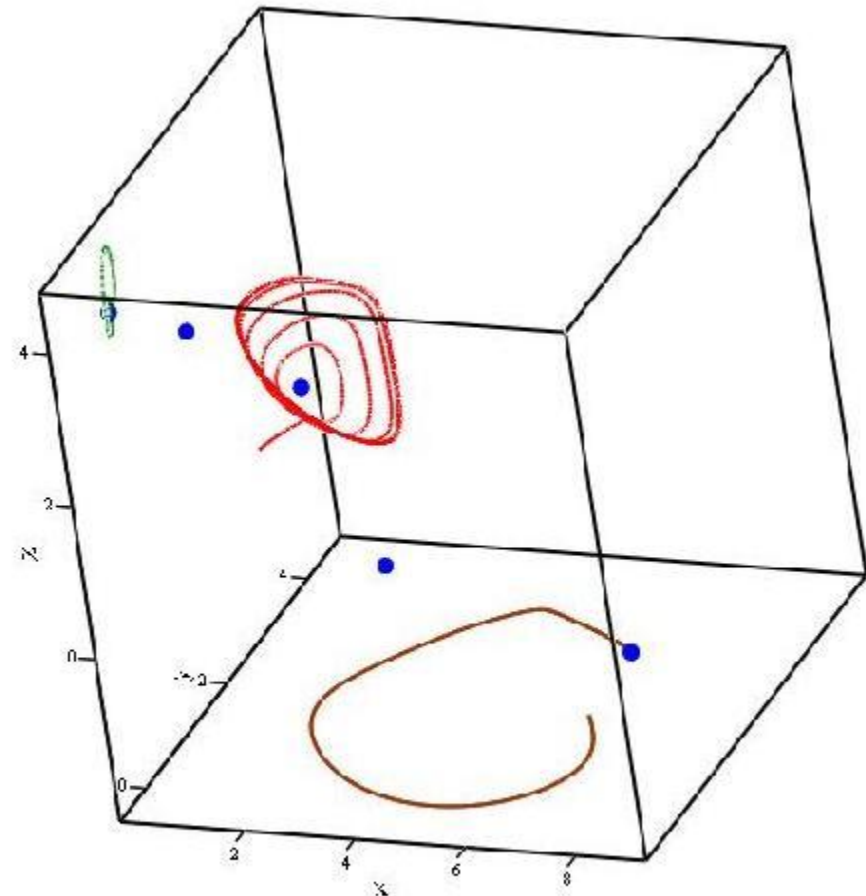
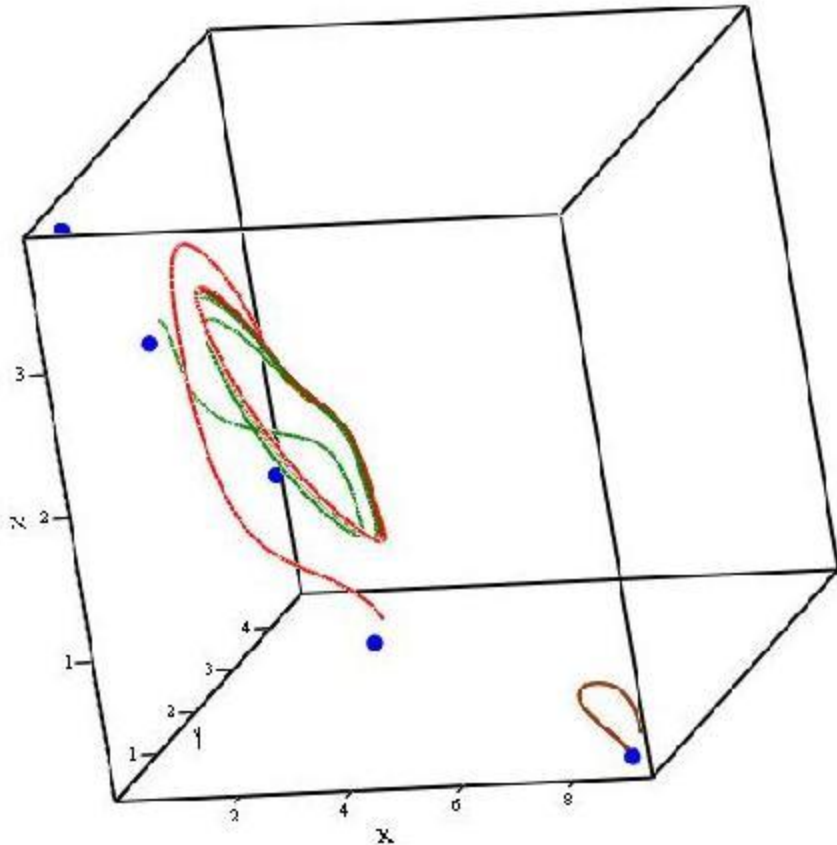


**Доказаны аналоги теорем 1 и 2  
о существовании (устойчивых)  
циклов в окрестностях  
стационарных точек I и III.**

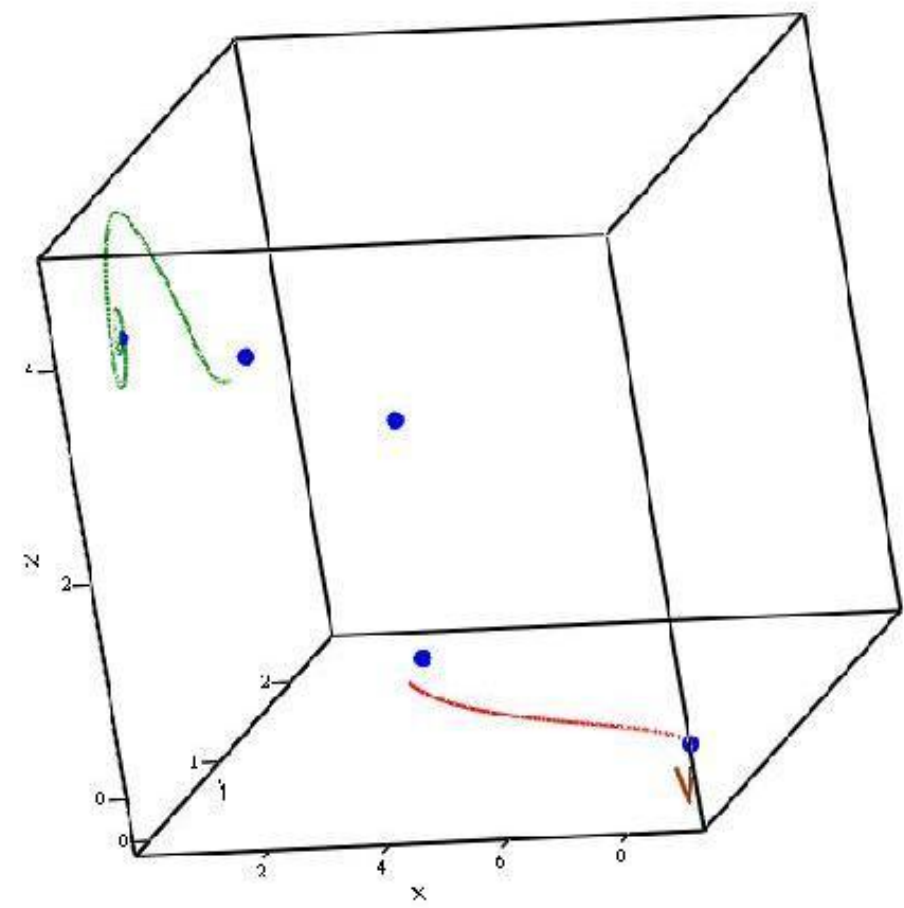
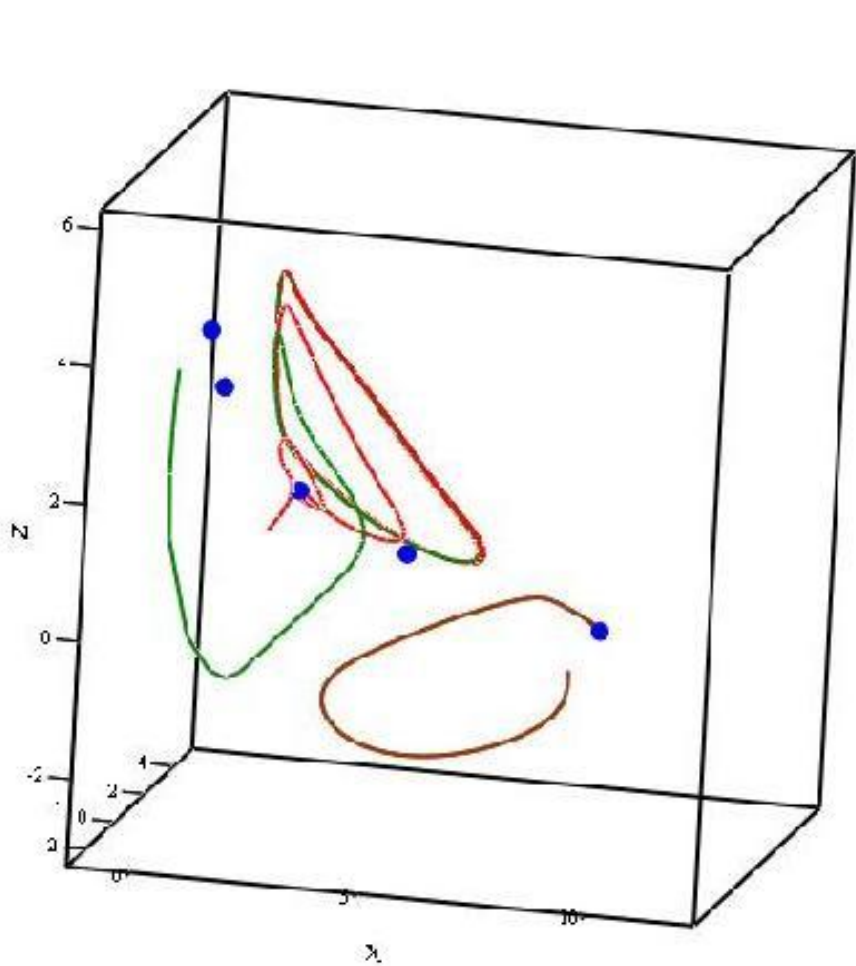
**Стационарная точка V устойчива.  
Стационарные точки II и IV  
имеют топологический индекс +1.**

# Стационарные точки и циклы системы (fΛΛ):

$$f_1(x_3) = \frac{9}{1+x_3^4}; \quad \Lambda_2(x_1) = \frac{10x_1}{1+x_1^4}; \quad \Lambda_3(x_2) = \frac{10x_2}{1+x_2^5}.$$



# Стационарные точки и циклы системы (f<sub>Λ</sub>) (те же параметры, иные траектории).



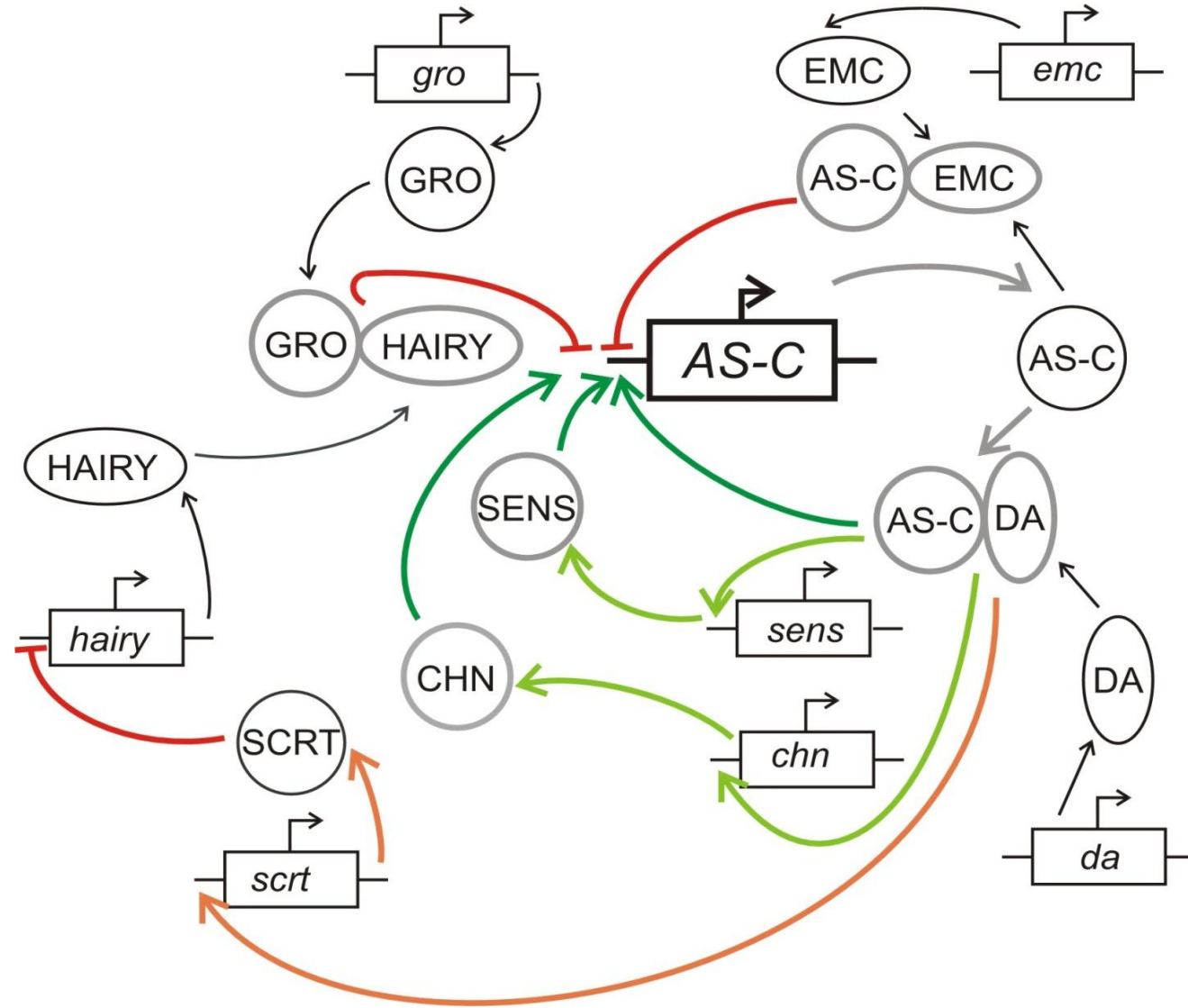
$(u_1, u_2, u_3), (rp_1, rp_2, rp_3), (u_{11}, u_{12}, u_{13}), (u_{21}, u_{22}, u_{23})$

The Gene Network Determining Development of *Drosophila Melanogaster* Mechanoreceptors.

Comp. Biol.Chemistry, 2009, v.33, pp. 231 – 234.

**Схема  
нелинейной  
системы  
(DM),  
см. ниже.**

**CHN=charlatan.**



# Динамическая система.

$x=[AS-C],$

$y=[HAIRY],$

$z=[SENS],$

$u=[SCRT],$

$w=[CHN]$

**концентрации.**

$D=[DA],$

$G=[GRO],$

$E=[EMC]$

**параметры.**

$$\frac{d x}{d t} = F_1(x, y, z, w) - x = \frac{\sigma_1(D \cdot x) + \sigma_3(z) + \sigma_5(w)}{(1 + G \cdot y)(1 + E \cdot x)} - x;$$

$$\frac{d y}{d t} = F_2(u) - y = \frac{C_2}{1 + u} - y;$$

$$\frac{d z}{d t} = S_3(D \cdot x) - z,$$

$$\frac{d u}{d t} = S_4(D \cdot x) - u,$$

$$\frac{d w}{d t} = S_5(D \cdot x) - w.$$

**(DM)**

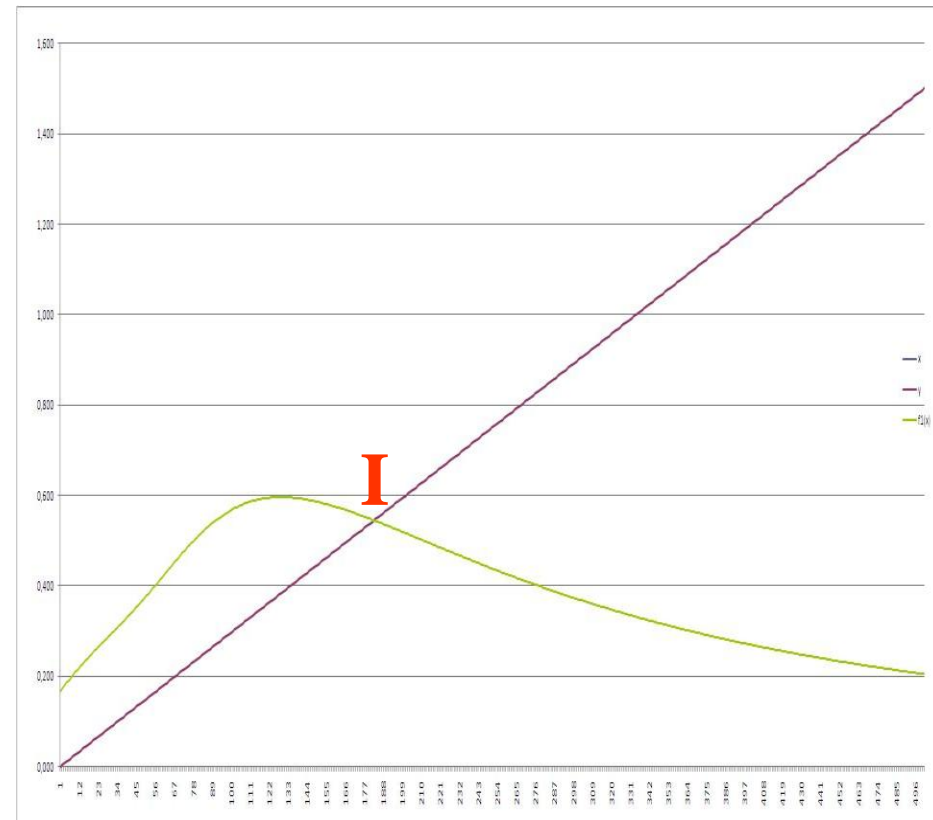
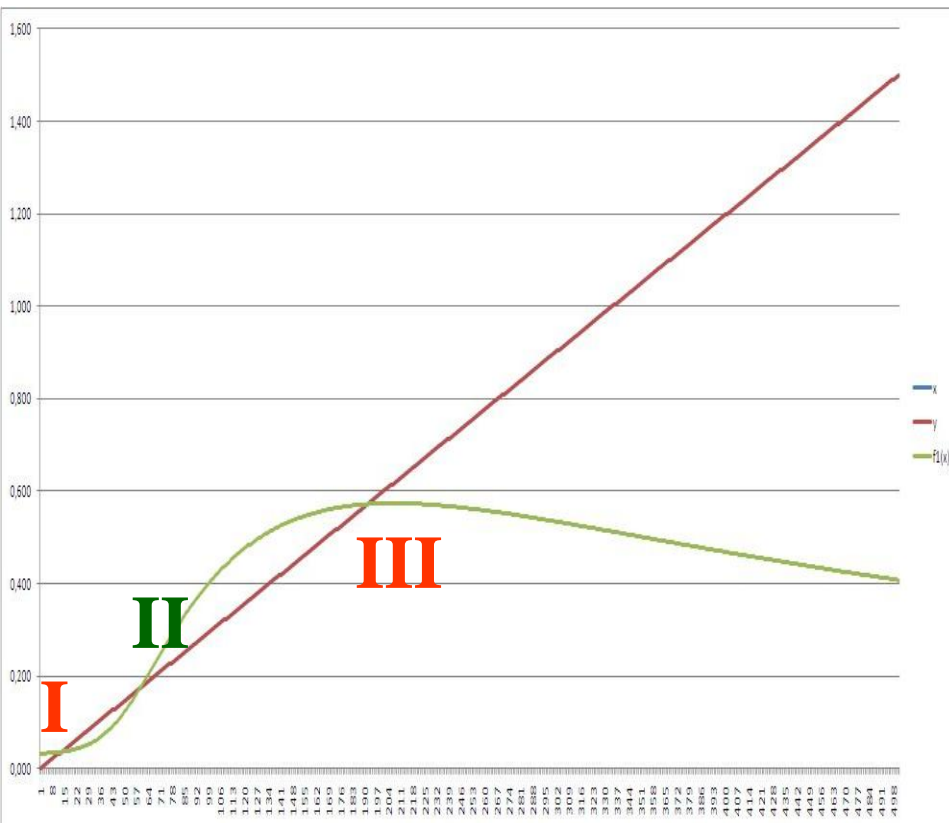
**сигмоидные функции**

$S_i(D \cdot x), i = 3, 4, 5; \sigma_j, j = 1, 3, 5$

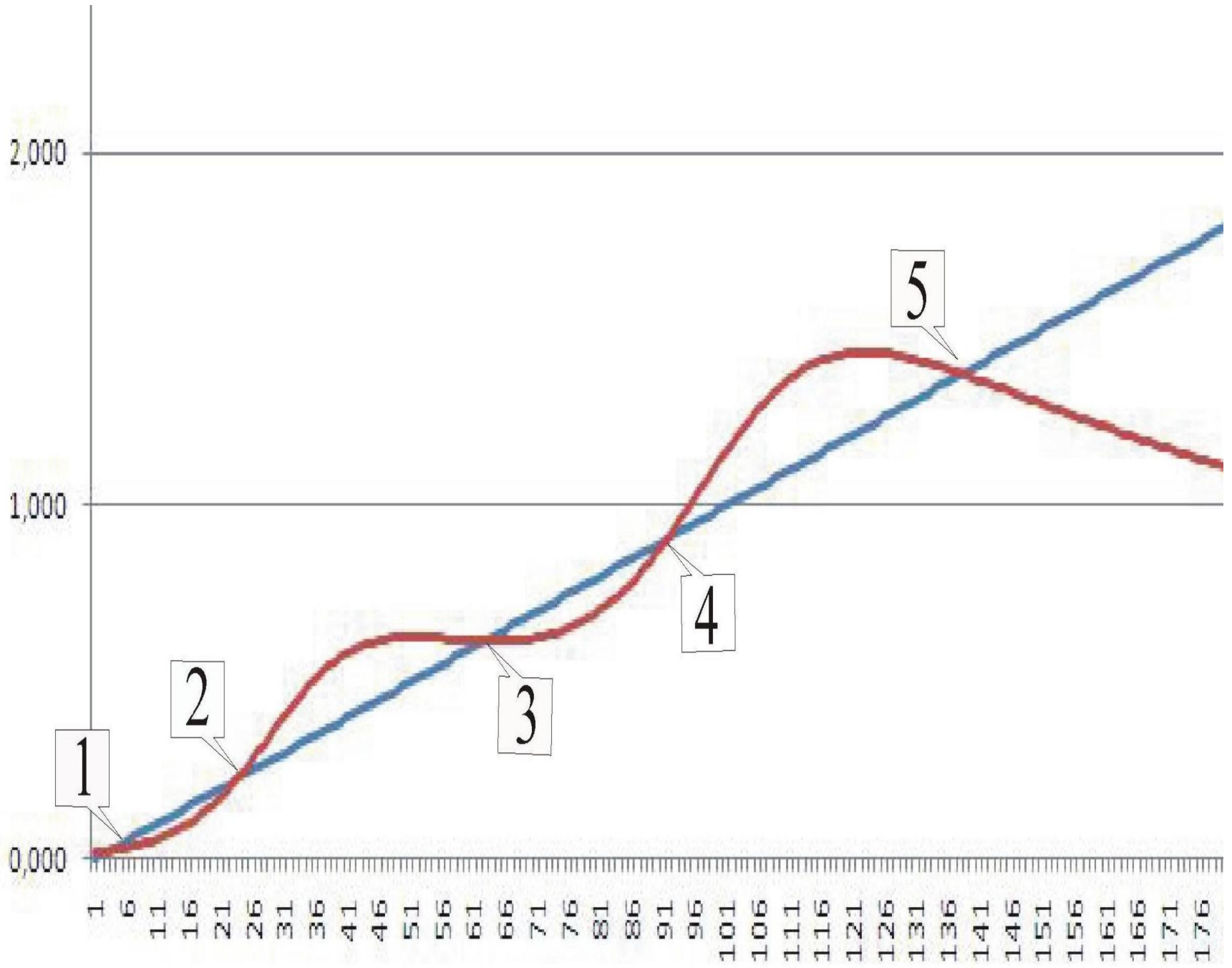
**описывают положительные обратные связи.**

**График**  $f = R(x) := F_1(x, F_2(S_4(D \cdot x)), S_3(D \cdot x), S_5(D \cdot x))$   
**и стационарные точки системы (DM).**

**Точки “I” и “III” устойчивы,**  
**точка “II” неустойчива.**  $ind(\mathbf{I})=ind(\mathbf{III})=-1$ ;  $ind(\mathbf{II})=+1$ .





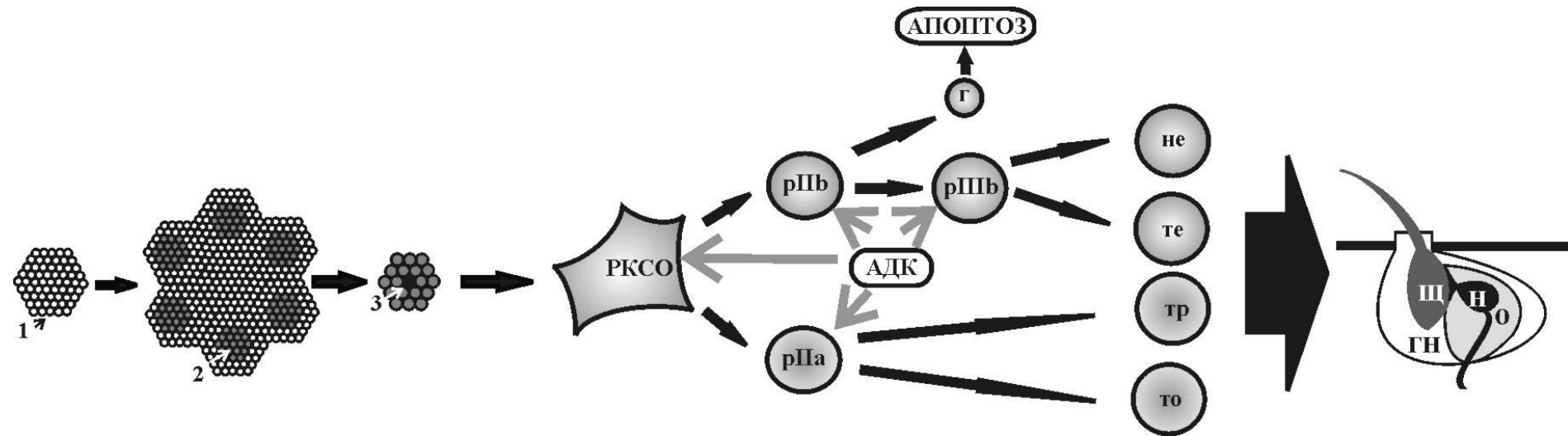


# СХЕМА СТРОЕНИЯ МАКРОХЕТЫ



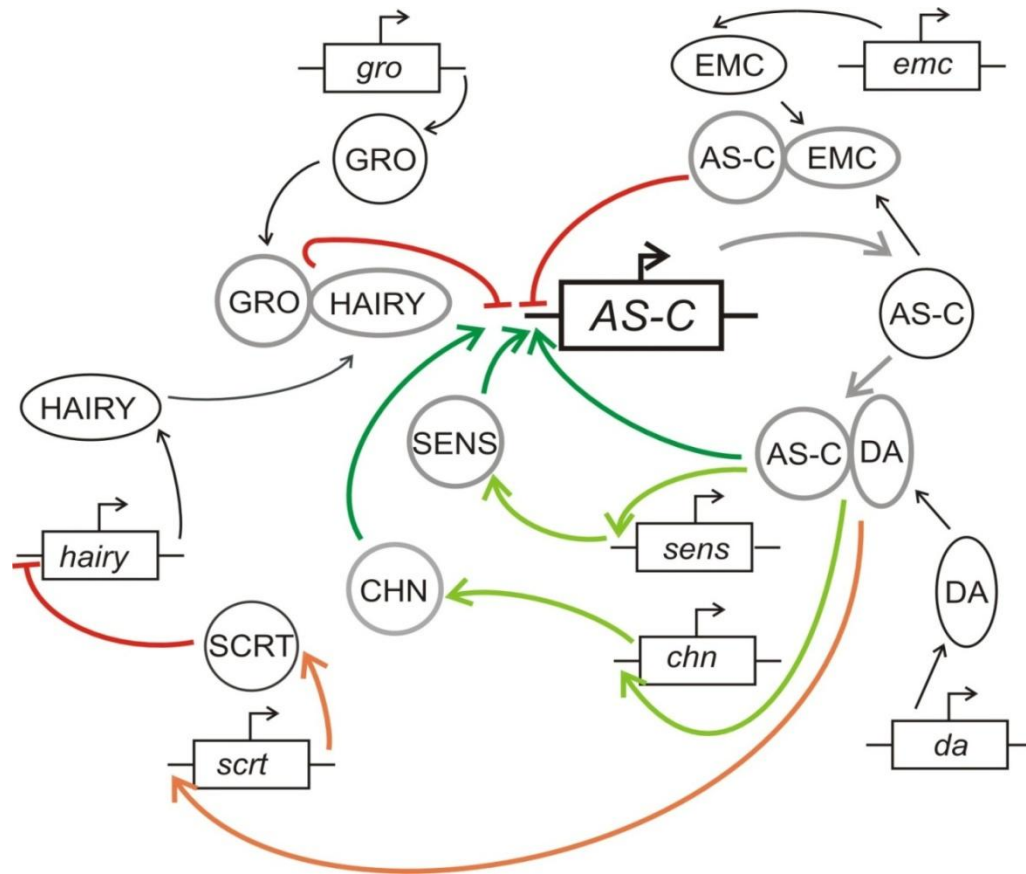
Щ – щетинковая клетка, ГН – гнездовая клетка (цоколь),  
о – клетка оболочки нерва, н – биполярный нейрон.

# СХЕМА МОРФОГЕНЕЗА ЩЕТИНОЧНОГО ОРГАНА



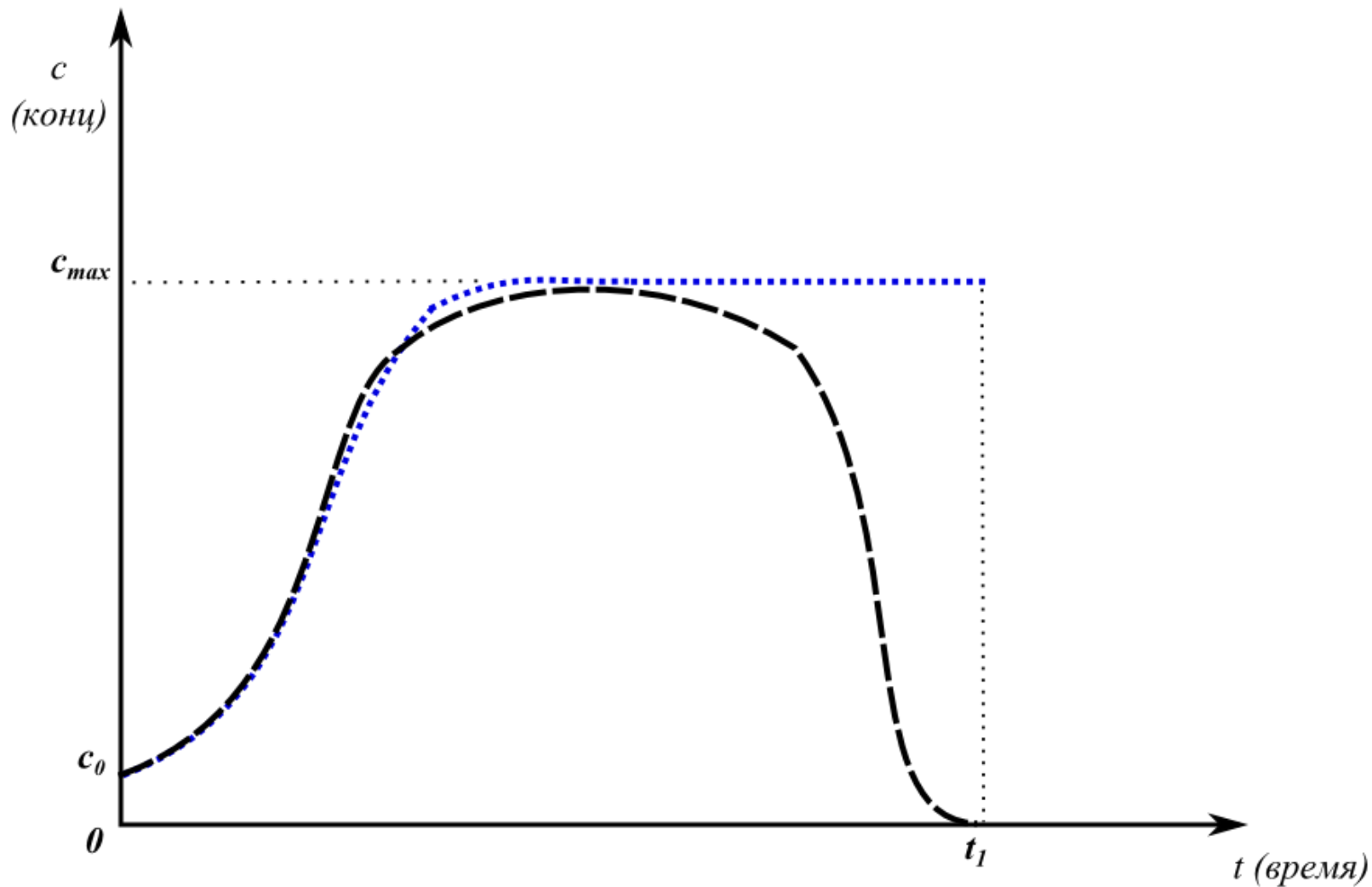
1 – эктодермальные клетки крылового имагинального диска;  
 2 – пронеуральный кластер (темно-серые); 3 – пронеуральный кластер;  
 рIIIa, рIIIb, рIIIb – дочерние клетки, г – клетка глии, которая впоследствии подвергается апоптозу, не – нейрон, те - текоген, тр - трихоген, то – тормоген, РКСО – родительская клетка сенсорного органа

# СХЕМА ЦРК, КОНТРОЛИРУЮЩЕГО ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ КОМПЛЕКСА *achaete-scute*



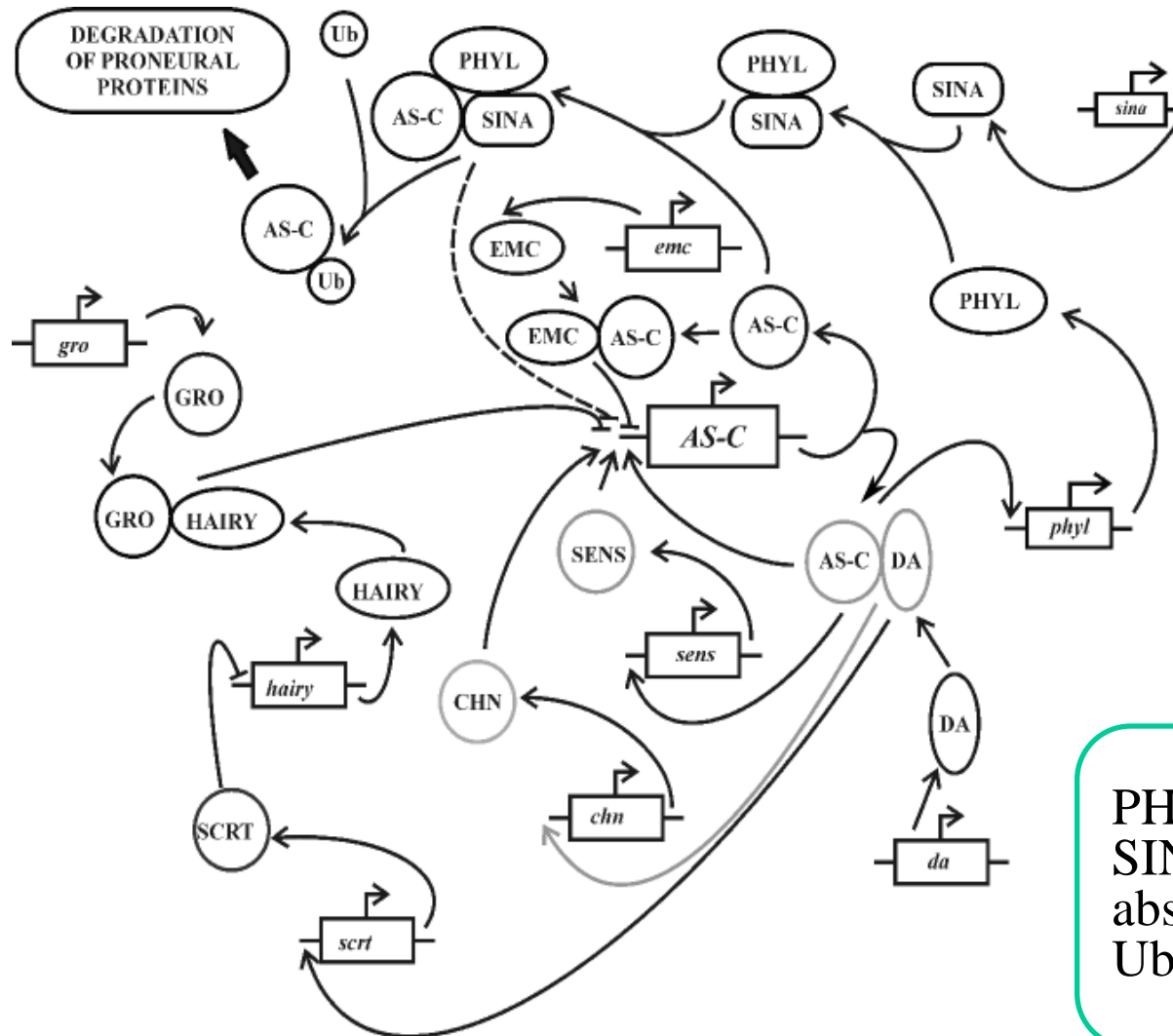
AS-C – комплекс  
achaete-scute  
DA, *da* - daughterless  
EMC, *emc* –  
extramacrochaete  
SENS, *sens* – senseless  
CHN, *chn* – charlatan  
GRO, *gro* – groucho  
SCRT, *scrt* - scratch

# ИЗМЕНЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ AS-C БЕЛКОВ В РКСО (экспериментальные данные)



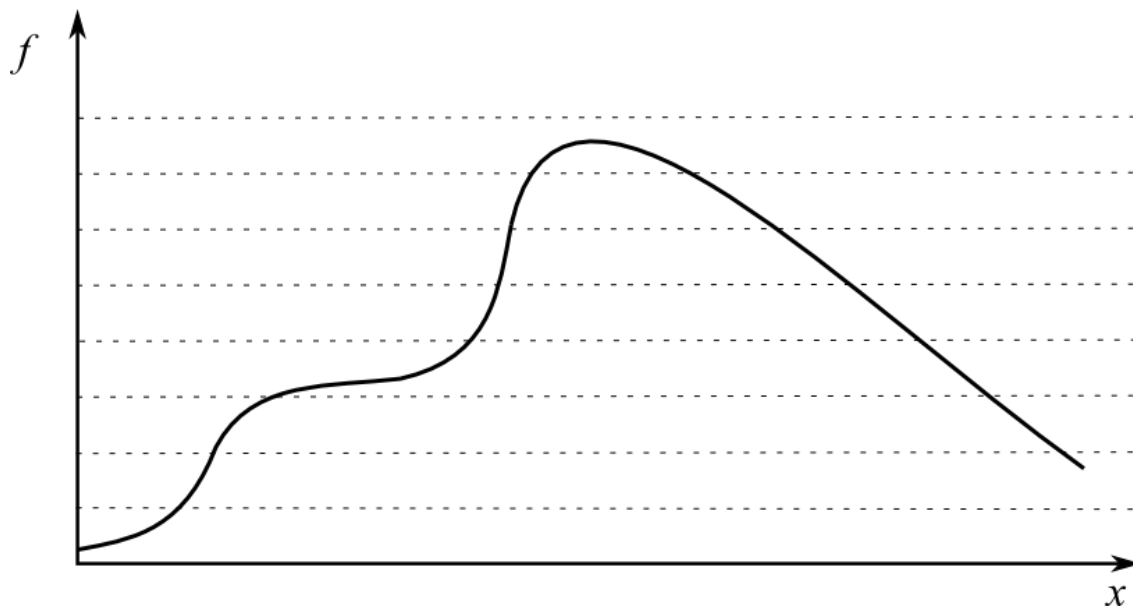
# РАСШИРЕННАЯ СХЕМА КОНТРОЛЯ ЭКСПРЕССИИ КОМПЛЕКСА *achaete-scute*

30



PHYL, *phyl* – phyllopod  
SINA, *sina* – seven-in-absentia  
Ub - убиквитин

ОБЩИЙ ВИД ГРАФИКА ФУНКЦИИ  
 $f=R(x)$ , УЧИТЫВАЮЩЕЙ  
ДИНАМИКУ НАКОПЛЕНИЯ И  
ДЕГРАДАЦИИ БЕЛКОВ AS-C  
В РКСО



**Спасибо за внимание.**

