УДК 517.958: 57

© **А. В. Поносов, А. И. Шиндяпин, Ю. В. Непомнящих**

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ РЕГУЛИРУЕМЫЕ СЕТИ С ЗАПАЗДЫВАНИЕМ[1]

Предлагается метод изучения асимптотических свойств решений систем дифференциальных уравнений с распределенным по времени запаздыванием и булевыми нелинейностями (функциями скачков). Такие системы интересны во многих приложениях. Однако предметом доклада являются лишь системы, возникающие в регулируемых генных сетях. Более конкретно, рассматривается

$$\begin{aligned} &\dot{x}_i = F_i(Z_1,\dots,Z_n) - G_i(Z_1,\dots,Z_n)x_i,\\ &Z_i = Z_i(y_i),\\ &y_1(t) = (\Re x_1)(t) \qquad (t \geqslant 0),\\ &y_i = x_i \qquad (i = 2,3,\dots,n) \end{aligned} \tag{1}$$

Эта система описывает специальные генные сети с авторегулированием, где изменение в одном гене происходит медленнее чем в других, что моделируется путём введения запаздывания в соответствующую переменную.

Функции F_i, G_i, аффинные по каждой переменной Z_i и удовлетворяющие условиям

$$F_i(Z_1,\dots,Z_n) \geqslant 0, \qquad G_i(Z_1,\dots,Z_n) > 0 \qquad (0 \leqslant Z_i \leqslant 1, \quad i = 1,2,\dots,n),$$

означают скорость воспроизводства и относительную скорость деградации гена i, соответственно, а x_i означает концентрацию этого гена. Переменные y_i на входе системы с обратной связью (1) задаются, вообще говоря, нелинейными вольтерровыми операторами (операторами с «памятью») $\Re_i$, зависящими от концентрации $x_i(t)$. Эффект запаздывания в модели возникает из-за учёта времени на транскрипцию, диффузию и трансляцию гена к зоне активности протеина.

Мы предполагаем, что в определённом интервале времени активен только один ген, иными словами, что $\Re_i$ — единичные операторы для $i \geqslant 2$, а $\Re_1 := \Re$ — интегральный оператор Вольтерра. Мы также для простоты анализа предполагаем, что этот вольтерров оператор определяется равенством

$$(\Re x)(t) = c_0 x(t) + \int_{-\infty}^{t} K(t-s)x(s)ds, \qquad t \geqslant 0,$$

где $K(u) = c_1K^1(u) + c_2K^2(u)$, $c_\nu \geqslant 0$ ($\nu = 0,1,2$), $c_0 + c_1 + c_2 = 1$, и

$$K^1(u) = \alpha e^{-\alpha u}, \quad \alpha > 0 \qquad \text{(слабое ядро оператора запаздывания)},$$

$$K^2(u) = \alpha^2 u e^{-\alpha u}, \quad \alpha > 0 \qquad \text{(сильное ядро оператора запаздывания)}.$$

«Респонс-функции» Z_i регулируют транскрипцию генов. Существует несколько подходов к моделированию респонс-функций. Мы используем подход, разработанный в [1] и базирующийся на одновременном анализе булевых нелинейностей и их гладких аппроксимаций специального типа, так называемых «логоидов».

Проводится анализ устойчивости стационарных точек системы (1) относительно множества точек разрыва систем (пороговых состояний). Описан алгоритм локализации стационарных точек в терминах запаздывания и проводится анализ устойчивости таких точек.

[1]Результаты получены при частичной поддержке Норвежской Национальной Программы Научных Исследований FUGE при Совете научных исследований Норвегии и Норвежского Комитета по развитию университетской науки и образования (NUFU), грант PRO 06/02.

Основной элемент техники состоит в использовании процедуры, которая была разработана в [1], [2], [3] для систем без запаздывания и модифицирована в [4] для систем с запаздыванием типа (1).

Идея этого метода заключается в анализе гладких аппроксимаций — «логоидов» $Z_i(y_i) = \Sigma(y_i, \theta_i, q_i)$ ($q_i > 0$), исследовании получающихся при этом систем и последующем предельном переходе $q_i \to 0$. Функции Z_i являются гладкими и неубывающими. Вблизи порогового значения θ_i функции Z_i быстро растут от 0 до 1. Поэтому в пределе (когда их скорость в пороговой точке стремится к бесконечности) каждая из этих функций переходит в функцию скачка, величина которого равна 1 в точке $y_i = \theta_i$.

Одним из методов обоснования предельного перехода при $q_i \to 0$ даёт теория Тихонова сингулярно возмущённых дифференциальных систем. Важно заметить, что получаемые при этом предельные системы с булевыми нелинейностями не сводятся к так называемым системам с переключениями, где фазовое пространство разделено на непересекающиеся множества (ячейки), каждой такой ячейке приписано гладкое дифференциальное уравнение, а траектории решений получаются простой склейкой траекторий внутри ячеек. Подобные ситуации также интересны в рассматриваемой теории, но только тогда, когда траектории подходят к границам между ячейками трансверсально. Если последнее условие не выполнено, а это происходит сравнительно часто, то тогда и приходится делать дополнительный анализ вблизи поверхностей разрыва на основе теории Тихонова.

Именно эта теория и показывает, что в пределе не всегда возникает система с переключением. Гораздо чаще предельный переход даёт гибридую динамическую систему ([5], [6]). Последняя характеризуется тем, что к исходной непрерывной динамике добавляется дискретная компонента (вообще говоря, зависящая от выбранного сингулярного возмущения). Это вызывает ярко выраженные эффекты памяти, которые отсутствуют как в случае трансверсальности траекторий предельной системы, так и в случае исходой сингулярно возмущённой системы (которая является гладкой).

Список литературы

1. Plahte E., Mestl T., Omholt S. H. Global analysis of steady points for systems of differential equations with sigmoid interactions // Dynam. Stabil. Syst. 1998. V. 9. № 4. P. 275–291.
2. Ponosov A. Gene regulatory networks and delay differential equations // Special issue of Electronic J. Diff. Eq. 2004. V. 12. P. 117–141.
3. Plahte E., Kjøglum S. Analysis and generic properties of gene regulatory networks with graded response functions // Physica D. 2005. V. 201. №. 1–2. P. 150–176.
4. Поносов А. В., Шиндяпин А. И., Непомнящих Ю. В. Анализ устойчивости систем с логоид-нелинейностями и распределенным запаздыванием // Известия РАЕН. Серия МММИУ. 2005. Т. 9, № 1–2. С. 78–94.
5. Artstein Z. Example of stabilization with hybrid feedback // Lecture Notes in Computer Science. 1996. V. 1066. P. 173–185.
6. Litsyn E., Nepomnyaschchikh Yu., Ponosov A. Dynamical systems with hybrid feedback control as functional differential equations // Int. Journal on Hybrid Systems. 2002. V. 2, № 1. P. 1–22.

Поносов Аркадий Владимирович
CIGENE — Центр общей генетики и
Норвежский ун-т естественных наук,
Норвегия, Аас
e-mail: arkadi@umb.no

Шиндяпин Андрей Игоревич
CIGENE — Центр общей генетики и
Ун-т Эдуардо Мондлане,
Мозамбик, Мапуту
e-mail: andrei.olga@tvcabo.co.mz

Непомнящих Юрий Витальевич
CIGENE — Центр общей генетики и
Ун-т Эдуардо Мондлане,
Мозамбик, Мапуту
e-mail: yuvn2@yandex.ru