
ВВЕДЕНИЕ В ТЕОРИЮ ГЕННЫХ СЕТЕЙ

Лекция 9

Математические модели регуляторных
контуров генных сетей.

Предельные теоремы

Предмет теории Гипотетических Генных Сетей?

Теория гипотетических генных сетей занимается изучением взаимосвязи между структурно-функциональной организацией генных сетей и их динамическими характеристиками. В частности теория ГГС занимается поиском ответов на такие вопросы, как:

- 1) Какие режимы функционирования может иметь генная сеть при том или ином наборе регуляторных механизмов положительного и отрицательного типа действия?**
- 2) Какие регуляторные механизмы генной сети ответственны за формирование того или иного динамического поведения генной сети?**
- 3) Какой должна быть конструкция генной сети, чтобы она обладала некоторыми заранее определенными свойствами?**

4) Оптимизация конструкций генных сети, под решение определенных задач?

5) Какие изменения необходимо внести в данную генную сеть, чтобы придать ей необходимые свойства?

6) какой должна быть конструкция генной сети способной адекватно управлять функционированием других генных сетей?

7) конструирование генных сетей способных выполнять сложные анализ поступающих на вход данных и формировать на их основе необходимый паттерн активности генов.

8) Какие воздействия необходимо оказать на генную сеть с целью коррекции ее поведения.

9) Что можно сказать о динамических свойствах генетической системы если мы знаем динамические свойства ее подсистем и законы их объединения в единую систему

Важнейшее свойство генных сетей :

СПОСОБНОСТЬ К ИЗМЕНЕНИЮ ДИНАМИКИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ В ОТВЕТ НА ИЗМЕНЕНИЕ УСЛОВИЙ ВНЕШНЕЙ И ВНУТРЕННЕЙ СРЕДЫ.

Необходимое **изменение** достигается посредством осуществления сложной сети взаимосвязанных регуляторных взаимодействий определенных типов веществ-регуляторов между собой и с некоторыми группами мишеней в результате чего происходит увеличение или уменьшение скоростей протекания скоростей синтеза и деградации веществ, что приводит к изменению их относительного баланса.

В генных сетях выделяется важный класс регуляторных процессов, которые контролируют эффективность инициации и терминации процессов синтеза ДНК, РНК и белков, а также процессы контроля их количества через деградацию, обратимую или необратимую модификацию и т.д.

Эти процессы и вещества, которые их осуществляют составляют подсети генных сетей и называются их регуляторными контурами.

Основными участниками регуляторных контуров генных сетей являются транскрипционные факторы и сайты их взаимодействия, а основными событиями, которые при контролируются являются процессы инициации синтеза ДНК, РНК и белков.

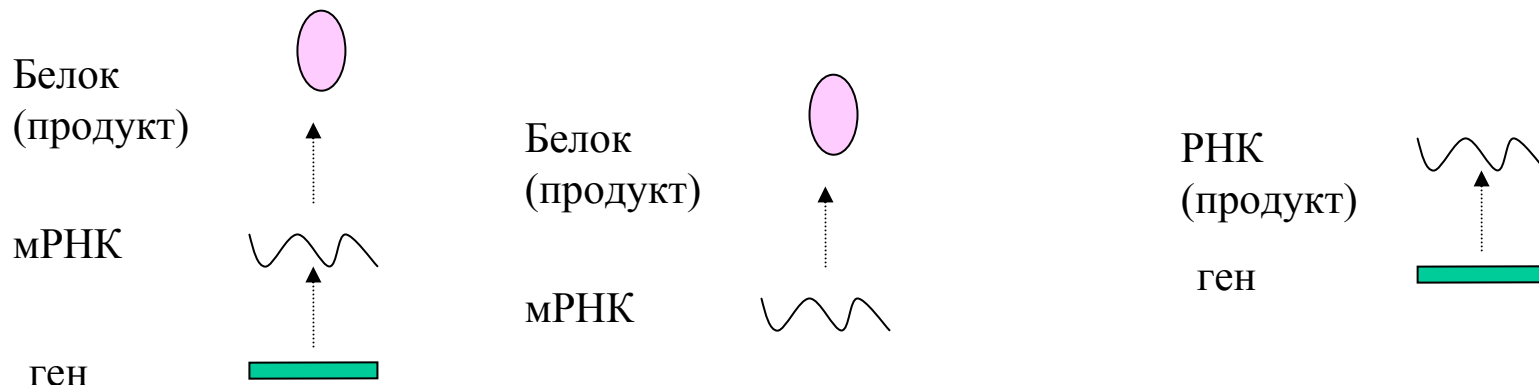
Т.о.

ПРОБЛЕМА ТЕОРИИ ГЕННЫХ СЕТЕЙ

*Изучение закономерностей функционирования
регуляторных контуров генных сетей*

Гипотетические генные сети - теоретические объекты, моделирующие регуляторные контуры генных сетей. Под ГГС понимается совокупность генетических элементов, объединенных между собой в единое функциональное целое некоторой совокупностью взаимных воздействий, регулирующих эффективность экспрессии генетических элементов или скорости диссипации веществ.

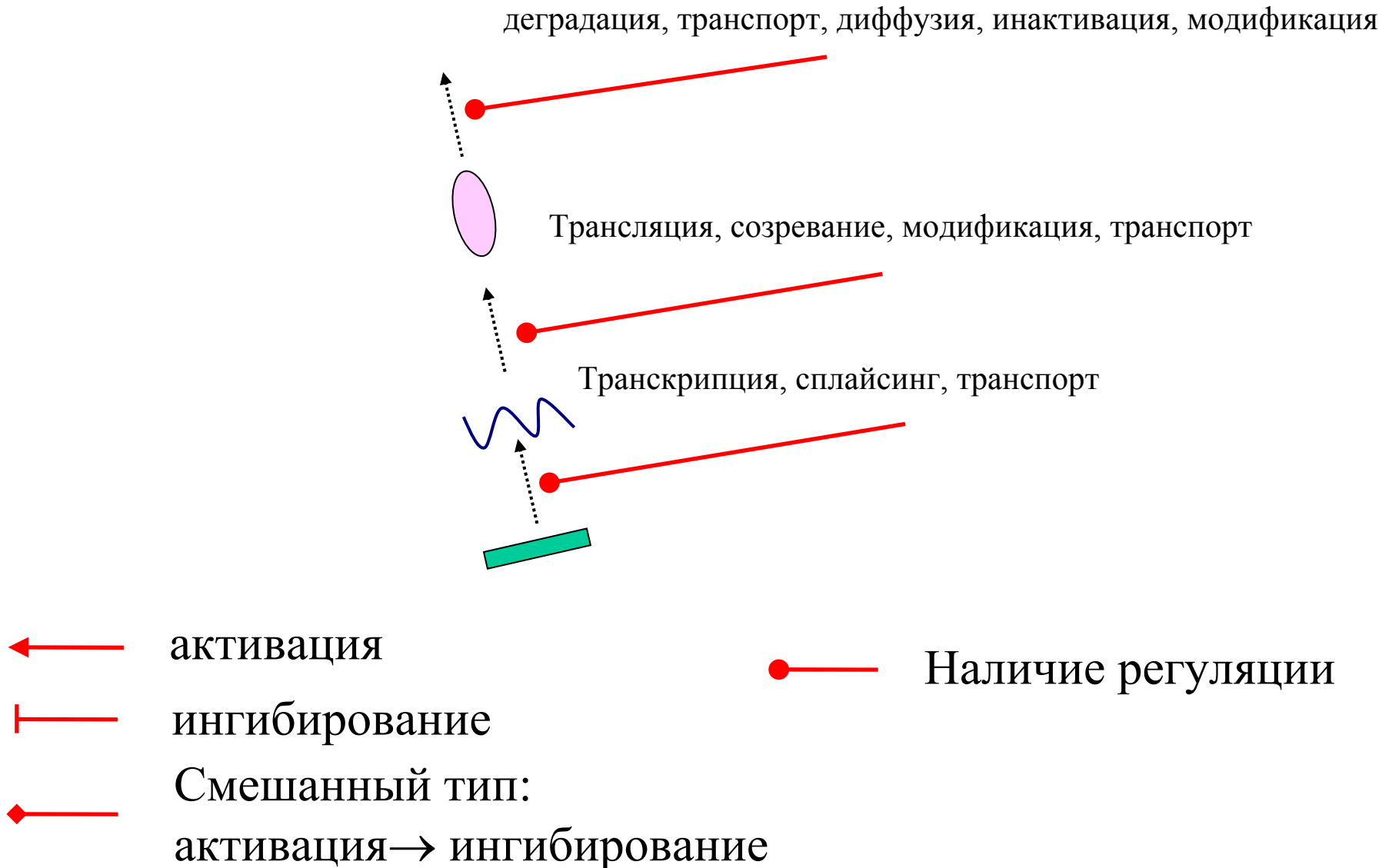
Примеры генетических элементов -элементарных структурных единиц гипотетических генных сетей



Генетический элемент - совокупность веществ и процессов, обеспечивающая весь путь синтеза определенного продукта, начиная от стадии инициации его синтеза и кончая последней стадией – появлением данного вещества в среде. При этом точками действия регуляторных механизмов являются либо начальная стадия инициации, либо процесс деградации продукта (либо обе сразу). Промежуточные стадии синтеза продукта точками действия регуляторных механизмов не являются.

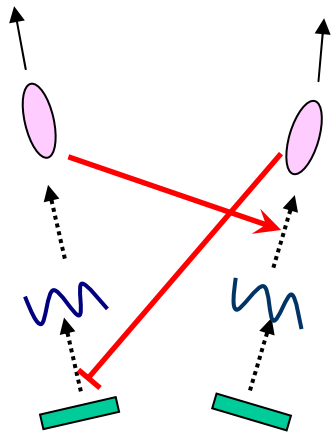
Регуляцией называется процесс, посредством которого скорость синтеза вещества или его стабильность изменяется в сторону увеличения (положительное воздействие) или уменьшения (отрицательное воздействие) в ответ на увеличение в среде количества определенного вещества или группы веществ. Вещества участвующие в регуляторном процессе называются регуляторами. Если вещество, синтезируемое одним генетическим элементом регулирует скорость синтеза или деградацию другого вещества, то говорим, что имеется регуляторная связь, идущая от первого генетического элемента ко второму.

Точки приложения регуляции экспрессии/диссипации генетического элемента

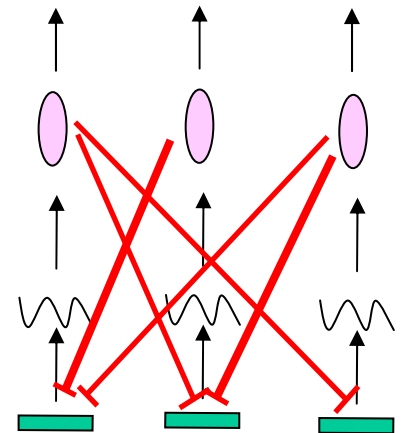
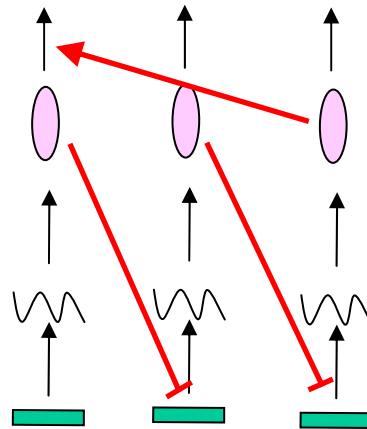


Примеры гипотетических генетических контуров

Гипотетический генетический контур (ГГК), состоящий из двух генетических элементов и двух регуляторных связей



ГГК, состоящая из трех генетических элементов



Гипотетические генные сети - модели
регуляторных контуров генных сетей

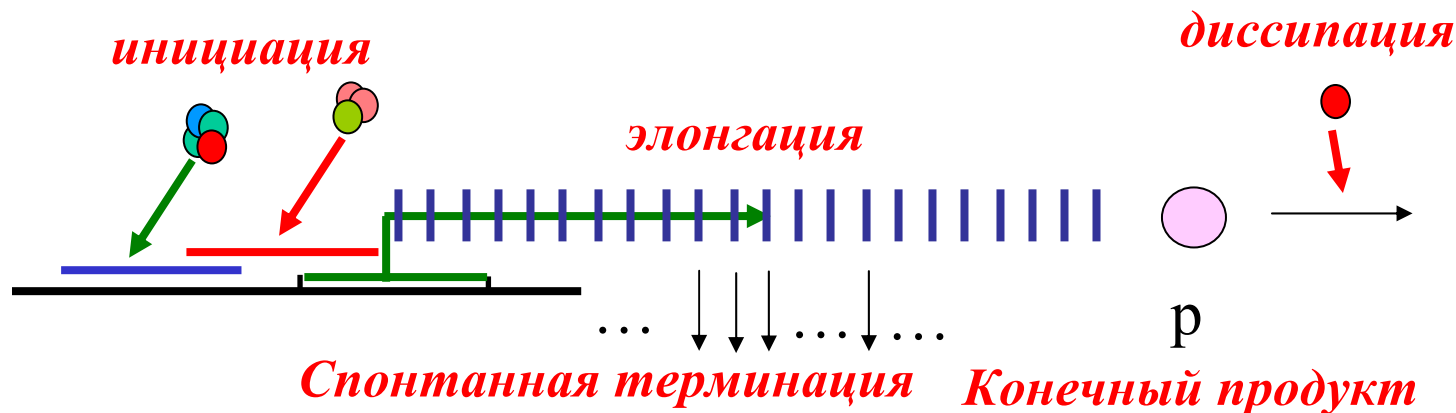
ИСХОДНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ КЛАСС МОДЕЛЕЙ РЕГУЛЯТОРНЫХ КОНТУРОВ ГЕННЫХ СЕТЕЙ.

- (i) В генетическом элементе регулируемой является либо стадия инициации синтеза первого промежуточного продукта, либо стадия деградации конечного продукта либо обе стадии сразу. Механизм регуляции зависит от значения концентраций некоторых продуктов, кодируемых другими генетическими элементами, а также от внешних веществ.**
- (ii) синтез продуктов генетических элементов является многостадийным процессом. Промежуточные стадии синтеза не являются регулируемыми в рамках рассматриваемой генной сети.**
- (iv) все конечные продукты имеют конечные времена жизни.**
- (v) В моделях в качестве динамических переменных рассматриваются только продукты промежуточного синтеза и конечные продукты синтеза генетических элементов.**
- (vi) Концентрации веществ считаются равномерно распределенными по пространству компартментов**

**Формализм
моделирования**



Последовательность подсистем, обеспечивающих функционирование генетического элемента



1. Шаблон-модель функционирования генетического элемента

$$\frac{dx_1}{dt} = V() - x_1 f_1^+() + x_2 f_2^-() - x_1 d_1(),$$

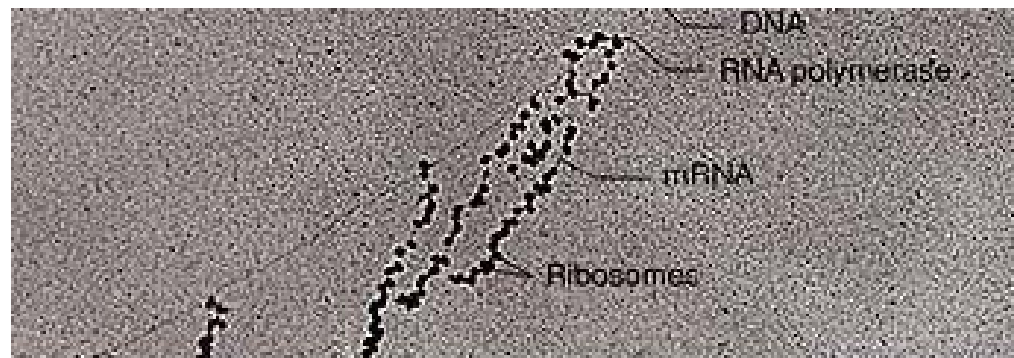
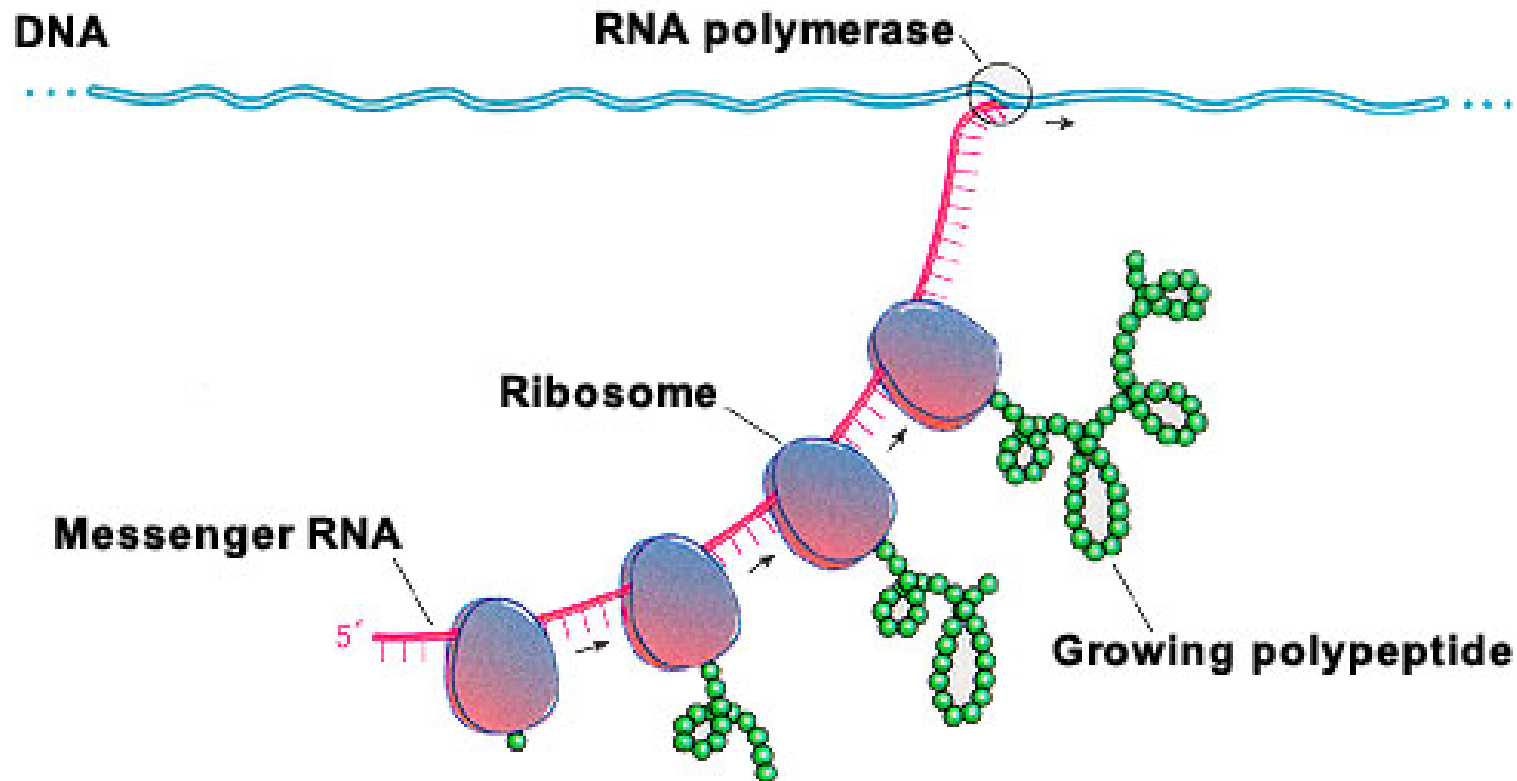
$$\frac{dx_i}{dt} = x_{i-1} f_{i-1}^+() - x_i f_i^-() - x_i f_i^+() + x_{i+1} f_{i+1}^-() - x_i d_i(),$$

$$\frac{dx_n}{dt} = x_{n-1} f_{n-1}^+() - x_n f_n^-() - x_n f_n^+(),$$

$$\frac{dp}{dt} = x_n f_n^+() - p D()$$

n_g – количество промежуточных стадий синтеза белка, x_i , – концентрации промежуточных продуктов синтеза белка, x – концентрация белка,

Моделирование матричных процессов.



шаблон-модель ГГС

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dx_{j,i,1}}{dt} = V_j(x_l | l \in B_j) - x_{j,i,1} f_{j,i,1}^+ + x_{j,i,2} f_{j,i,2}^- - x_{j,i,1} d_{j,i,1} \quad , \quad j = \overline{1, m}, \quad i \in P_j, \\ \frac{dx_{j,i,s}}{dt} = x_{j,i,s-1} f_{j,i,s-1}^+ - x_{j,i,s} f_{j,i,s}^- - x_{j,i,s} f_{j,i,s}^+ + x_{j,i,s+1} f_{j,i,s+1}^- - x_{j,i,s} d_{j,i,s} \quad , \\ j = \overline{1, m}, \quad i \in P_j, \quad s = \overline{2, n_{j,i} - 1}, \\ \frac{dx_i}{dt} = \sum_{j \in G_i} x_{j,i,n_{j,i}} f_{j,i,n_{j,i}}^+ - x_i D_i(x_l | E_i) \quad , \quad i = \overline{1, n} \end{array} \right.$$

Здесь n – количество конечных продуктов синтеза, m – количество начальных стадий синтеза продуктов (в общем случае $n \neq m$) P_j – множество номеров конечных продуктов, которые синтезируются в результате инициации j -й начальной стадии, $V_j(x_l | l \in B_j)$ – механизм регулирования активности инициации j -й начальной стадии; B_j – список номеров конечных продуктов генной сети, регулирующих активность инициации j -й начальной стадии синтеза; $n_{j,i}$ – количество промежуточных стадий в синтезе i -го продукта, при инициации j -й начальной стадии, $f_{j,i,s}^+$ – механизм перехода из промежуточной стадии синтеза в следующую промежуточную стадию (прямой процесс), $f_{j,i,s}^-$ – механизм перехода из промежуточной стадии синтеза в предыдущую промежуточную стадию (обратный процесс), $d_{j,i,s}$ – механизм преждевременного прерывания процесса синтеза (сток), $x_{j,i,s}$ – промежуточные стадии синтеза продуктов, x_i – i -й белок, β_i – константа распада i -го белка, G_i – множество номеров начальных стадий, в результате инициации которых синтезируется i -й конечный продукт, D_i – механизм диссипации конечного продукта.

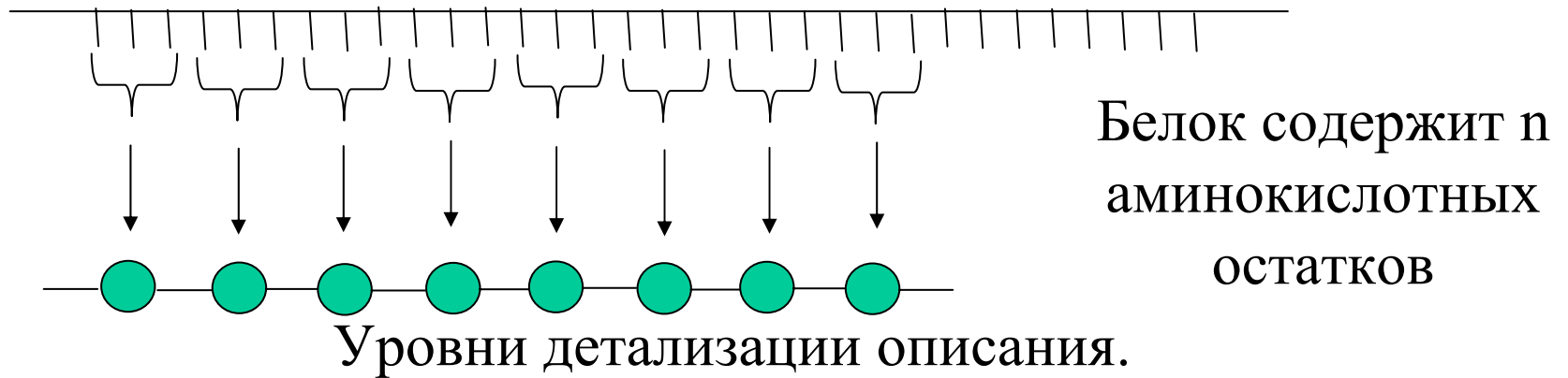
В моделях регуляторных контуров генных сетей цепочки синтеза конечных продуктов описываются большим количеством однотипных уравнений. В общем случае функции

$$f_i^+, f_i^-, d_i$$

являются нелинейными.

Фундаментальная проблема теории генных сетей – определение необходимого уровня детализации описания процессов элонгации в моделях регуляторных контуров генных сетей.

Элонгация трансляции



1. Процесс элонгации не рассматривается
2. Учитывается время синтеза в виде запаздывающего аргумента
3. Рассматривается некоторая модель элонгации:
 - 3.1. Присоединение аминокислотного остатка – элементарная стадия $\rightarrow$ модель состоит из n уравнений
 - 3.2. Присоединение аминокислотного остатка включает три элементарные стадии:
 - (а) - размещение в А-сайте изоакцепторной аминоацил-тРНК
 - (б) – транспептидация
 - (в) - транслокация $\rightarrow$ модель состоит из $3n$ уравнений

В общем случае отказываться от учета процессов элонгации в моделях генных сетей некорректно!

$$dx / dt = \frac{\alpha}{1 + x^\gamma (t - \tau)} - x$$

$$\tau^* = \frac{\pi - \arctg \sqrt{w^2 - 1}}{\sqrt{w^2 - 1}} \quad w = \gamma \frac{x_0^\gamma}{1 + x_0^\gamma} \quad x_0(1 + x_0^\gamma) = \alpha$$

если $\tau < \tau^*$, то стационар является устойчивым
иначе, стационар не устойчив и в системе реализуется циклический режим функционирования

$$T_0(\tau^*) = \frac{2\pi}{\sqrt{w^2 - 1}}$$

Проблема корректности предельного перехода

$$\begin{cases} \frac{dx_{j,i,1}}{dt} = V_j(x_l | l \in B_j) - x_{j,i,1} f_{j,i,1}^+ + x_{j,i,2} f_{j,i,2}^- - x_{j,i,1} d_{j,i,1} \quad , \quad j = \overline{1, m}, \quad i \in P_j, \\ \frac{dx_{j,i,s}}{dt} = x_{j,i,s-1} f_{j,i,s-1}^+ - x_{j,i,s} f_{j,i,s}^- - x_{j,i,s} f_{j,i,s}^+ + x_{j,i,s+1} f_{j,i,s+1}^- - x_{j,i,s} d_{j,i,s} \quad , \quad j = \overline{1, m}, \quad i \in P_j, \quad s = \overline{2, n_{j,i} - 1}, \\ \frac{dx_i}{dt} = \sum_{j \in G_i} x_{j,i,n_{j,i}} f_{j,i,n_{j,i}}^+ - x_i D_i(x_l | l \in E_i) \quad , \quad i = \overline{1, n} \end{cases}$$

$$\lim_{n_{i,j} \rightarrow \infty} x_i(t, n_{i,j}) = y_i(t)$$

$$\frac{dy_i}{dt} = \sum_{j \in G_i} \overline{V}_j(y_l(t - \tau_{i,j,l}(t)) | l \in B_j) - y_i D_i(y_l | l \in E_i) \quad , \quad i = \overline{1, n}$$

Каковы необходимые и достаточные условия существования
предела?

Первая предельная теорема

Пусть $f_i^+() \equiv \frac{n}{\tau}$, $f_i^-() \equiv 0$, $d_i() \equiv 0$, $D() = \theta$.

Тогда модель генетического элемента приобретает следующий вид

$$\begin{cases} \frac{dx_1}{dt} = V(x_n) - \frac{n}{\tau} x_1 , \\ \frac{dx_s}{dt} = \frac{n}{\tau} (x_{s-1} - x_s) , \quad s = \overline{2, n-1}, \\ \frac{dx_n}{dt} = \frac{n}{\tau} x_n - \theta x_n \end{cases}$$

Для каждого фиксированного n решим задачу Коши с нулевыми начальными данными.
Тогда

$$\lim_{n \rightarrow \infty} x_n(t) = y(t)$$

где $y(t)$ является решением задачи Коши с нулевой начальной функцией для

$$\frac{dy}{dt} = V(y(t - \tau)) - \theta y, \quad t > \tau$$

Вторая предельная теорема

Пусть $f_i^+() \equiv \frac{n}{\tau_+}$, $f_i^-() \equiv \frac{n}{\tau_-}$, $d_i() = k$ $D() = \theta$. Тогда модель генетического элемента приобретает следующий вид

$$\begin{cases} \frac{dx_1}{dt} = V(x_n) - \frac{n}{\tau_+} x_1 + \frac{n}{\tau_-} x_2 - kx_1, \\ \frac{dx_s}{dt} = \frac{n}{\tau_+} (x_{s-1} - x_s) - \frac{n}{\tau_-} (x_s - x_{s+1}) - kx_s, \quad s = \overline{2, n-2}, \\ \frac{dx_{n-1}}{dt} = \frac{n}{\tau_+} (x_{n-2} - x_{n-1}) - \frac{n}{\tau_-} x_{n-1} - kx_{n-1} \\ \frac{dx_n}{dt} = \frac{n}{\tau_+} x_{n-1} - \theta x_n \end{cases}$$

Для каждого фиксированного n решим задачу Коши с нулевыми начальными данными. Тогда

$$\lim_{n \rightarrow \infty} y_n(t) = y(t)$$

где $y(t)$ является решением задачи Коши с нулевой начальной функцией для

$$\frac{dy}{dt} = e^{-k\tau} V(y(t-\tau)) - \theta y, \quad t > \tau, \tau = \frac{\tau_- \tau_+}{\tau_- - \tau_+}$$

Третья предельная теорема

Пусть $f_i^+() \equiv \frac{n}{\tau_+}$, $f_i^-() \equiv \frac{n}{\tau_-}$, $D() = \theta$. Тогда модель генетического элемента приобретает следующий вид

$$\begin{cases} \frac{dx_1}{dt} = V(x_n) - \frac{n}{\tau_+} \frac{x_1}{1+x_1^\gamma} + \frac{n}{\tau_-} \frac{x_2}{1+x_2^\gamma}, \\ \frac{dx_s}{dt} = \frac{n}{\tau_+} \left(\frac{x_{s-1}}{1+x_{s-1}^\gamma} - \frac{x_s}{1+x_s^\gamma} \right) - \frac{n}{\tau_-} \left(\frac{x_s}{1+x_s^\gamma} - \frac{x_{s+1}}{1+x_{s+1}^\gamma} \right), \quad s = \overline{2, n-2}, \\ \frac{dx_{n-1}}{dt} = \frac{n}{\tau_+} \left(\frac{x_{n-2}}{1+x_{n-2}^\gamma} - \frac{x_{n-1}}{1+x_{n-1}^\gamma} \right) - \frac{n}{\tau_-} \frac{x_{n-1}}{1+x_{n-1}^\gamma} \\ \frac{dx_n}{dt} = \frac{n}{\tau_+} \frac{x_{n-1}}{1+x_{n-1}^\gamma} - \theta x_n \end{cases}$$

Для каждого фиксированного n решим задачу Коши с нулевыми начальными данными. Тогда

$$\lim_{n \rightarrow \infty} y_n(t) = y(t)$$

где $y(t)$ является решением задачи Коши с нулевой начальной функцией для

$$\frac{dy}{dt} = A(y(t-\tau)) - \theta x, \quad t > \tau, \tau = \frac{\tau_- \tau_+}{\tau_- - \tau_+}$$

Предельные теоремы показывают, что учет в моделях регуляторных контуров генных сетей всё бóльшего количества промежуточных стадий синтеза ДНК, РНК и белков ведет к потере чувствительности модели к деталям описания механизмов матричного синтеза. Такие свойства, как динамика изменения концентраций веществ в моделях определяются в основном механизмами регуляции инициации синтеза и диссипации продуктов. Влияние промежуточных стадий синтеза проявляется только в форме интегральных параметров, запаздывающих аргументов, описывающих общее время синтеза конечных продуктов синтеза.

ПРЕДЕЛЬНЫЕ ТЕОРЕМЫ обосновывают способ упрощения моделей ГГС путем замены в них цепочек уравнений, описывающих стадии элонгации запаздывающими аргументами.

ПРЕДЕЛЬНЫЕ ТЕОРЕМЫ устанавливают отношения между микро- и макро- уровнями функционирования молекулярно-генетических систем
В контексте изложения **МИКРОУРОВНЕМ** является матричный синтез продуктов, а **МАКРОУРОВНЕМ** – взаимоотношения продуктов в генной сети.

Это отношение можно выразить в виде следующей парадигмы:
отдельная микростадия (синтеза) тем меньше влияет на функционирование системы на макроуровне, чем меньшую долю времени она занимает во всей совокупности протекающих процессов на микроуровне.

В пределе на макроуровне проявляется только одна характеристика микроуровня – суммарное время переработки на микроуровне сигнала, который поступает с макроуровня.

Принятие парадигмы приводит в соответствие метод моделирования, которым мы пользуемся для описания динамики функционирования генных сетей и неполнотой наших знаний о реальных механизмах, обеспечивающих их функционирование в реальных условиях .

Лекция 10

Взаимосвязь структурно-функциональной организации ГГС с их динамическими свойствами

Т.о.

ПРОБЛЕМА ТЕОРИИ ГЕННЫХ СЕТЕЙ

*Изучение закономерностей функционирования
регуляторных контуров генных сетей*

Гипотетические генные сети - теоретические объекты, моделирующие регуляторные контуры генных сетей. Под ГГС понимается совокупность генетических элементов, объединенных между собой в единое функциональное целое путем взаимной регуляции эффективности экспрессии генетических элементов или скорости диссипации веществ.

ГЕННЫЕ СЕТИ – ДИНАМИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ

Генные сети являются динамическими объектами, которые функционируют в пространстве и времени. Изменение состояния генной сети в любой момент времени характеризуется мгновенными значениями концентраций некоторого набора веществ.

```
graph TD; A[Структурный уровень] --> B[Функциональный уровень]; B --> C[Параметрический уровень]; C --> D(Динамика ГГС);
```

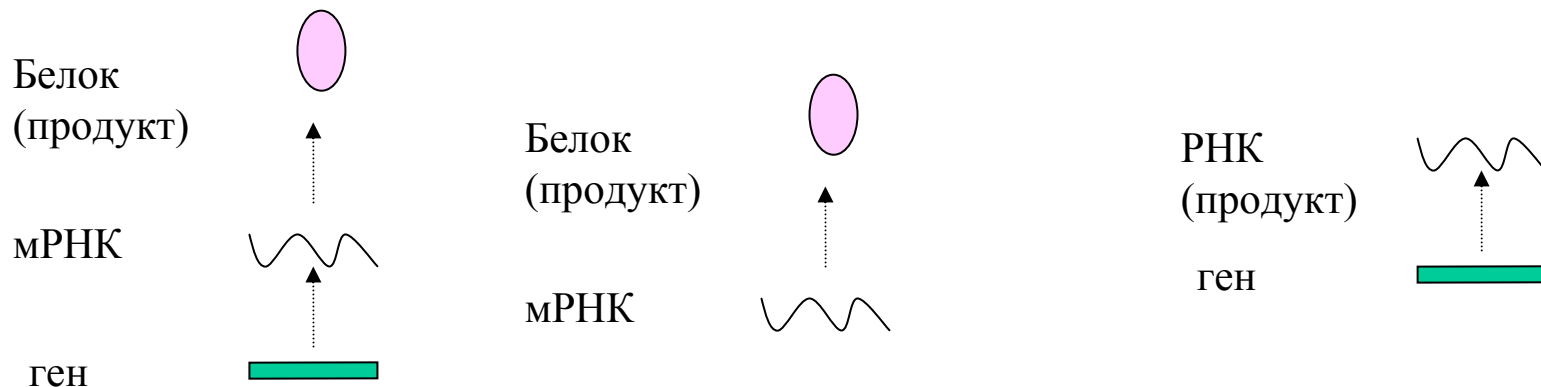
Структурный уровень

Функциональный уровень

Параметрический уровень

Динамика ГГС

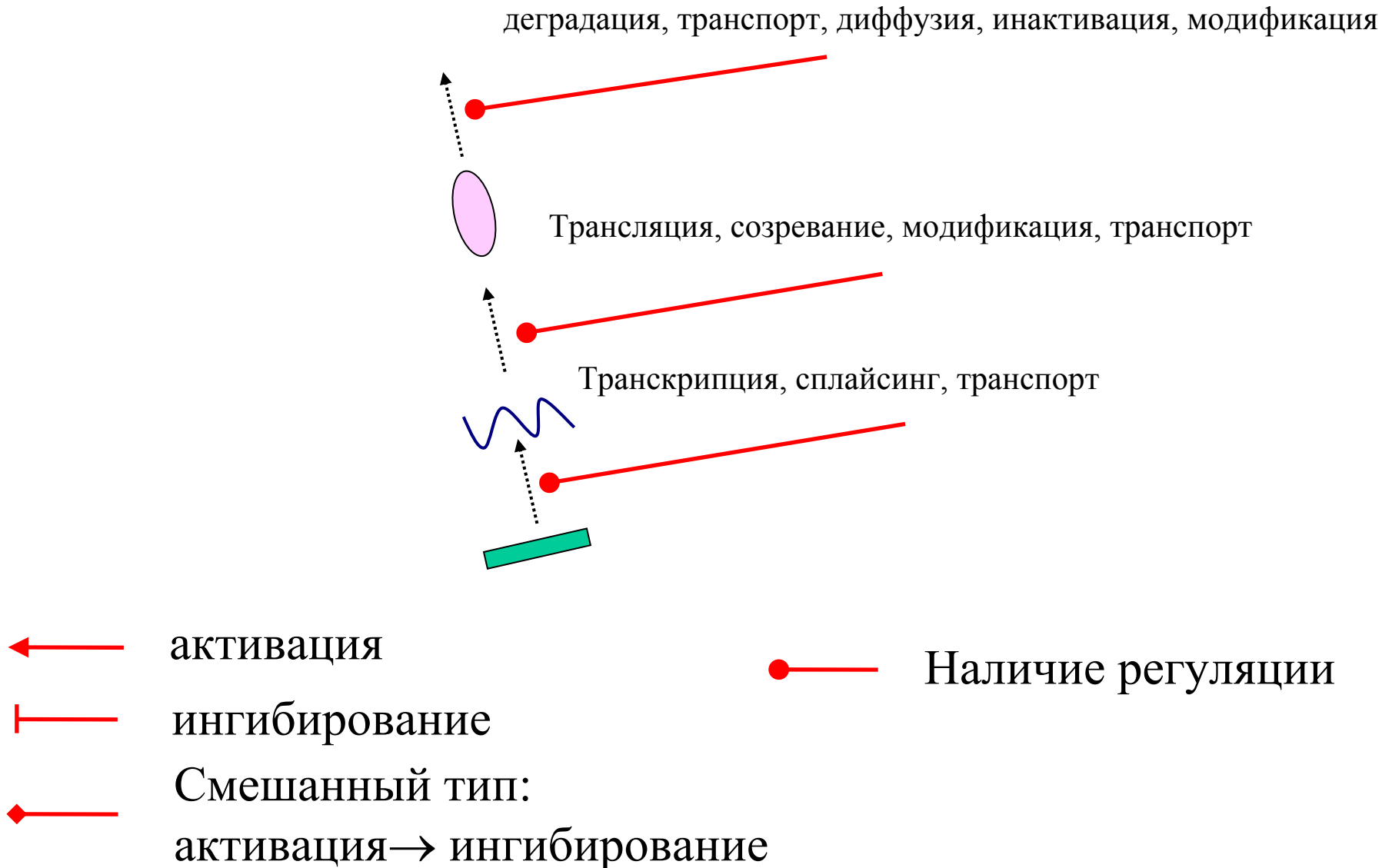
Примеры генетических элементов -элементарных структурных единиц гипотетических генных сетей



Генетический элемент - совокупность веществ и процессов, обеспечивающая весь путь синтеза определенного продукта, начиная от стадии инициации его синтеза и кончая последней стадией – появлением данного вещества в среде. При этом точками действия регуляторных механизмов являются либо начальная стадия инициации, либо процесс деградации продукта (либо обе сразу). Промежуточные стадии синтеза продукта точками действия регуляторных механизмов не являются.

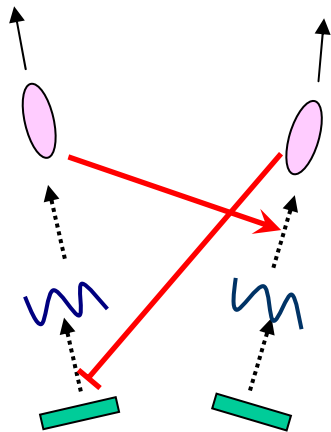
Регуляцией называется процесс, посредством которого скорость синтеза вещества или его стабильность изменяется в сторону увеличения (положительное воздействие) или уменьшения (отрицательное воздействие) в ответ на увеличение в среде количества определенного вещества или группы веществ. Вещества участвующие в регуляторном процессе называются регуляторами. Если вещество, синтезируемое одним генетическим элементом регулирует скорость синтеза или деградацию другого вещества, то говорим, что имеется регуляторная связь, идущая от первого генетического элемента ко второму.

Точки приложения регуляции экспрессии/диссипации генетического элемента

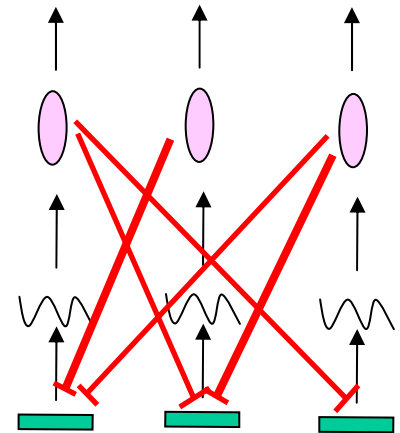
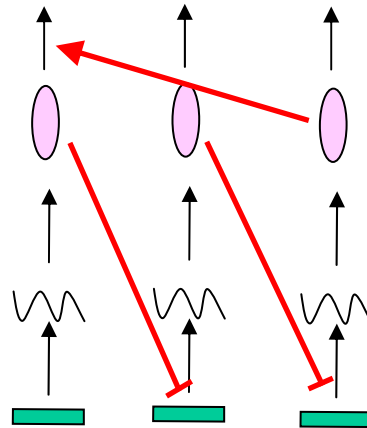


Примеры гипотетических генетических контуров

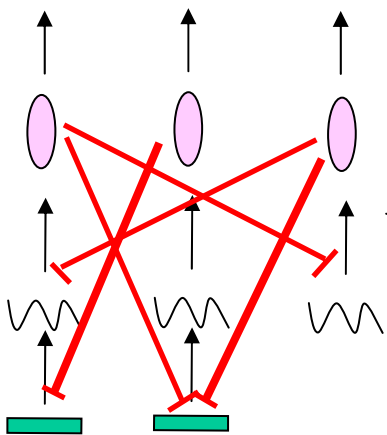
Гипотетический генетический контур (ГГК), состоящий из двух генетических элементов и двух регуляторных связей



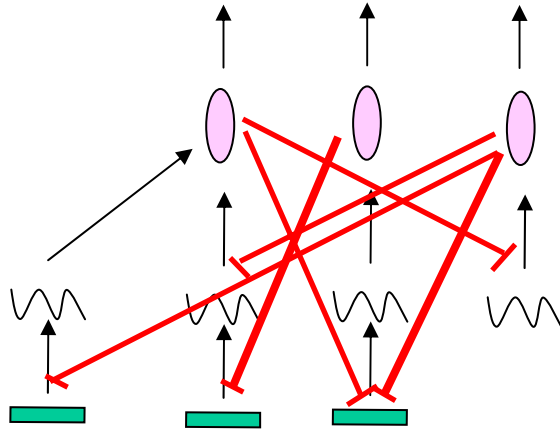
ГГК, состоящая из трех генетических элементов



$$\frac{dx}{dt} = V(\bullet|_{\tau_\bullet}) - xD(\bullet)$$



$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dx_1}{dt} = V_1(x_2|_{\tau_{1,2}}, x_3|_{\tau_{1,3}}) - \theta_1 x_1 \\ \frac{dx_2}{dt} = V_2(x_1|_{\tau_{2,2}}, x_3|_{\tau_{2,3}}) - \theta_2 x_2 \\ \frac{dx_3}{dt} = V_3(x_1|_{\tau_{3,2}}) - \theta_3 x_3 \end{array} \right.$$



$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dx_1}{dt} = V_1(x_2|_{\tau_{1,2}}, x_3|_{\tau_{1,3}}) + V_2(x_3|_{\tau_{1,1,3}}) - \theta_1 x_1 \\ \frac{dx_2}{dt} = V_3(x_1|_{\tau_{3,2}}, x_3|_{\tau_{3,3}}) - \theta_2 x_2 \\ \frac{dx_3}{dt} = V_4(x_1|_{\tau_{4,2}}) - \theta_3 x_3 \end{array} \right.$$

$$\frac{dy_i}{dt} = \sum_{j \in G_i} V_j(y_l(t - \tau_{i,j,l}(t)) \big| l \in B_j) - y_i D_i(y_l \big| l \in E_i) \quad , \quad i = \overline{1, n}$$

Колебательные режимы могут принадлежать к различным типам поведения: циклы, квазициклы, динамический хаос (странные аттракторы).

Кроме того стационарные состояния и колебательные режимы функционирования могут быть устойчивыми и неустойчивыми.

Важной задачей теории генных сетей является изучение структурно-функциональной закономерностей организации генных сетей, которые ответственны за формирование тех или иных предельных режимов функционирования, их количество, качество и устойчивость.

Представление структуры регуляторного контура генной сети ориентированными графами.

Структуру регуляторного контура генной сети будем представлять
в виде ориентированных двудольных и однодольных графов.

Представление структуры двудольными графами.

$$G(U, V, W_{uv}, W_{vu})$$

$$\frac{dy_i}{dt} = \sum_{j \in G_i} V_j(y_l(t - \tau_{i,j,l}(t)) | l \in B_j) - y_i D_i(y_l | l \in E_i) \quad , \quad i = \overline{1, n}$$

$$\begin{array}{ccc} G(U, V, W_{uv}, W_{vu}) & \downarrow & \\ U = \{u_i, i = 1, \dots, n\} & & V = \{v_j, j = 1, \dots, m, m = \left| \bigcup_i G_i \right|\} \\ \Updownarrow & & \Updownarrow \\ y_i & & V_j \end{array}$$

$$W_{uv} = \bigcup_{j=1, \dots, m} \{ (u_l, v_j) | l \in B_j \}$$

$$W_{vu} = \bigcup_{i=1, \dots, n} \{ (v_j, u_i) | j \in G_i \}$$

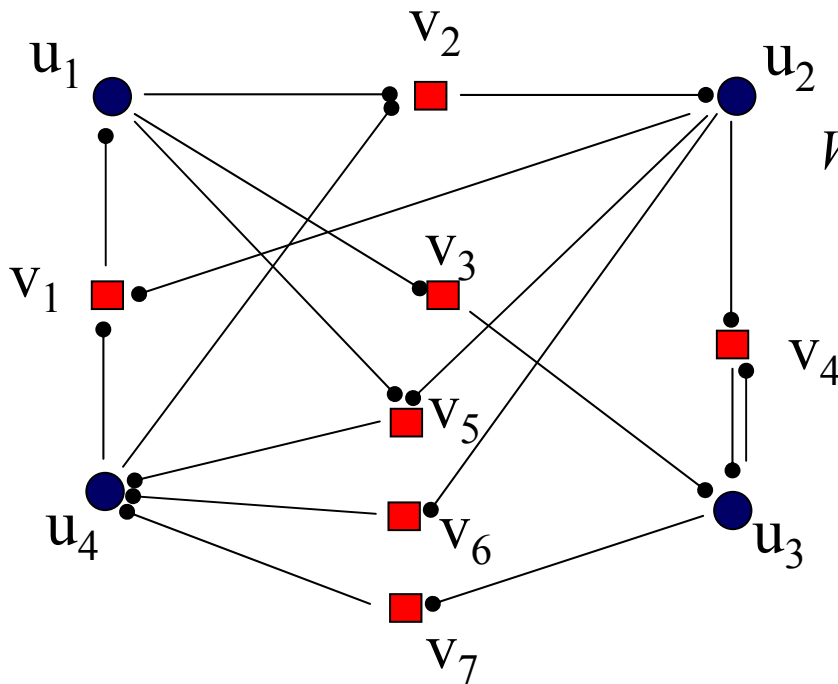
Представление структуры регуляторного контура генной сети ориентированными графами.

$$\frac{dy_i}{dt} = \sum_{j \in G_i} V_j(y_l(t - \tau_{i,j,l}(t)) | l \in B_j) - y_i D_i(y_l | E_i) \quad , i = \overline{1, n}$$

$$G(U, V, W_{uv}, W_{vu})$$

$$U = \{u_1, u_2, u_3, u_4\}$$

$$V = \{v_1, v_2, v_3, v_4, v_5, v_6, v_7\}$$



$$W_{uv} = \left\{ (u_1, v_2), (u_1, v_3), (u_1, v_5), (u_2, v_4), (u_2, v_5), (u_2, v_6), (u_3, v_4), (u_3, v_7), (u_4, v_1), (u_4, v_2) \right\}$$

$$W_{vu} = \left\{ (v_1, u_1), (v_2, u_2), (v_3, u_3), (v_4, u_3), (v_5, u_4), (v_6, u_4), (v_7, u_4) \right\}$$

Взаимосвязь структуры регуляторного контура генной сети с режимами их функционирования.

Представление структуры однодольными графами.

$G(U, W)$, в котором вершины $u_i \in U$ поставлены во взаимнооднозначное соответствие с продуктами x_i , кодируемые генетическими элементом, вершину графа. Будем считать, что в графе имеется дуга, идущая от вершины u_i к вершине u_j если продукт x_i участвует в регуляции синтеза/деградации продукта x_j .

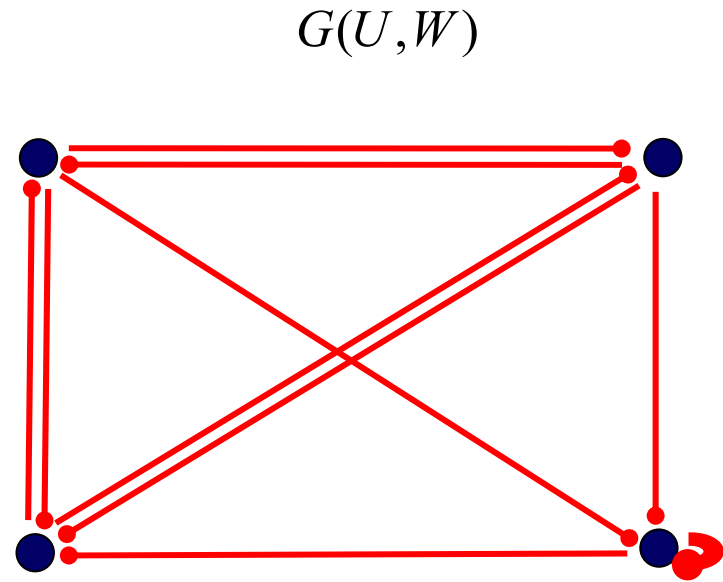
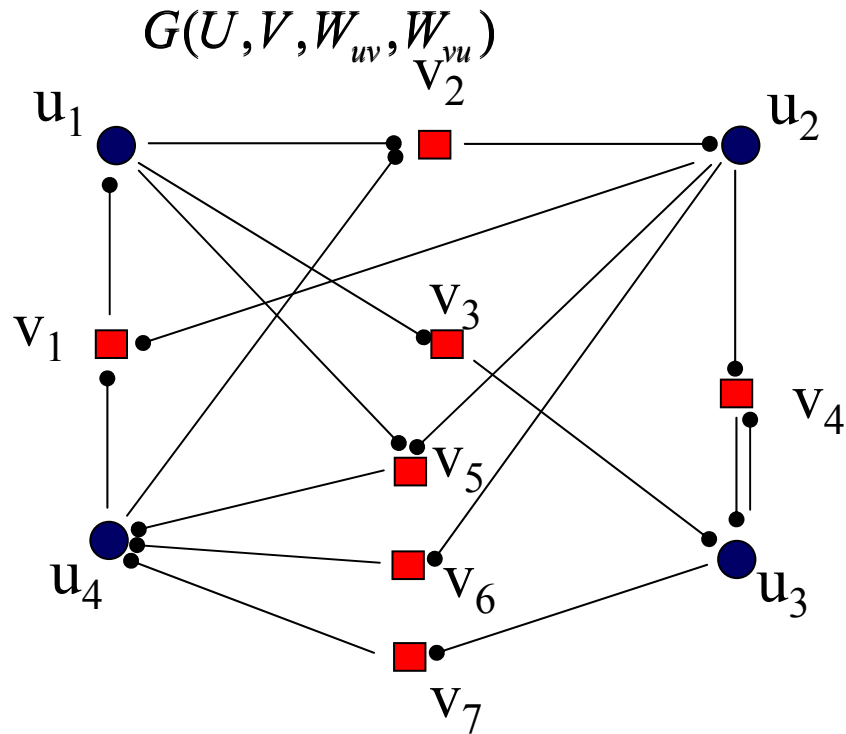
$$\frac{dy_i}{dt} = \sum_{j \in G_i} V_j(y_l(t - \tau_{i,j,l}(t)) | l \in B_j) - y_i D_i(y_l | E_i) \quad , i = \overline{1, n}$$



$$G(U, W) \quad U = \{u_i, i = 1, \dots, n\}$$
$$W = \bigcup_{i=1, \dots, n} \{ (u_l, u_i) | l \in \bigcup_{j \in G_i} B_j \}$$

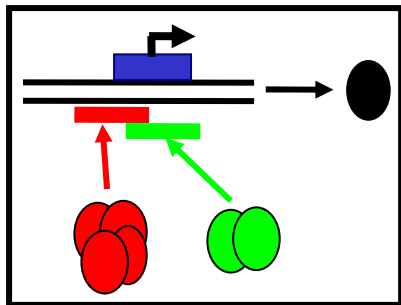
Представление структуры регуляторного контура генной сети ориентированными графами.

$$\frac{dy_i}{dt} = \sum_{j \in G_i} V_j(x_l(t - \tau_{i,j,l}(t)) | l \in B_j) - y_i D_i(y_l | E_i) , i = \overline{1, n}$$



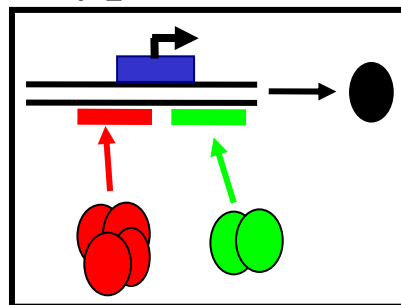
Различные типы конкуренции регуляторных факторов и их модели

Type 1



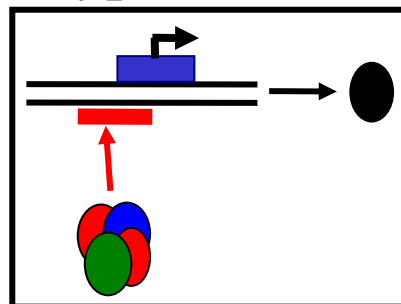
$$V\left(x_k|_{\tau_k} \middle| k \in D\right) = \alpha \frac{\varepsilon_0 + \sum_{k \in D} \varepsilon_k \left(\frac{x_k(t - \tau_k)}{\delta_{i,k}} \right)^{\gamma_k}}{1 + \sum_{k \in D} \left(\frac{x_k(t - \tau_k)}{\delta_k} \right)^{\gamma_k}}$$

Type 2



$$V\left(x_k|_{\tau_k} \middle| k \in D\right) = \alpha \frac{\prod_{k \in D} \left[\varepsilon_{0,k} + \varepsilon_{1,k} \left(\frac{x_k(t - \tau_k)}{\delta_k} \right)^{\gamma_k} \right]}{\prod_{k \in D} \left[1 + \left(\frac{x_k(t - \tau_k)}{\delta_k} \right)^{\gamma_k} \right]}$$

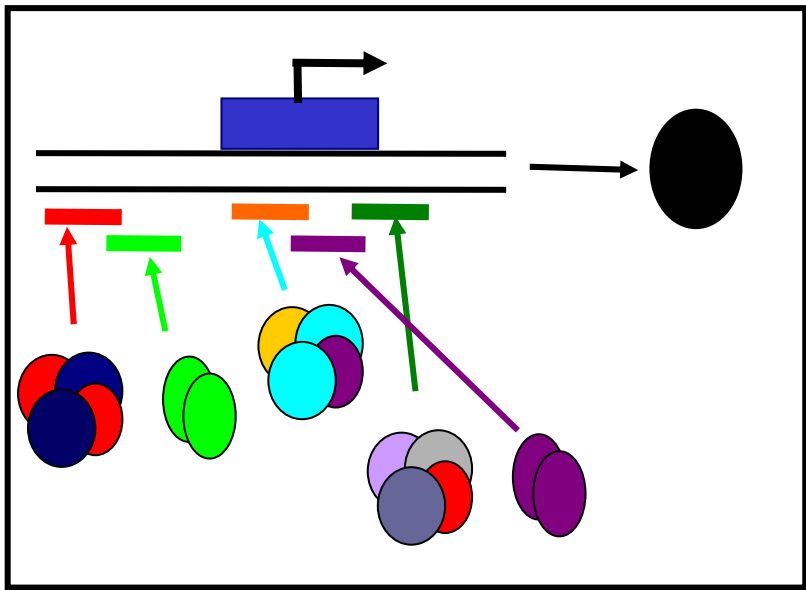
Type 3



$$V\left(x_k|_{\tau_k} \middle| k \in D\right) = \alpha \frac{\varepsilon_0 + \varepsilon_1 \prod_{k \in D} \left(\frac{x_k(t - \tau_k)}{\delta} \right)^{\gamma_k}}{1 + \prod_{k \in D} \left(\frac{x_k(t - \tau_k)}{\delta} \right)^{\gamma_k}}$$

Модель смешанного типа конкурентных отношений транскрипционных факторов

Смешанный тип



$$V\left(x_{\bullet} \Big|_{\tau_{\bullet}} \Big| \bullet \in D\right) = \alpha \prod \frac{\varepsilon_{\bullet} + \sum \varepsilon_{\bullet} \prod \left(\frac{x_{\bullet}(t - \tau_{\bullet})}{\delta_{\bullet}} \right)^{\gamma_{\bullet}}}{1 + \sum \prod \left(\frac{x_{\bullet}(t - \tau_{\bullet})}{\delta_{\bullet}} \right)^{\gamma_{\bullet}}}$$

$$\frac{dy_i}{dt} = \sum_{j \in G_i} V_j(y_l(t - \tau_{i,j,l}(t)) \big| l \in B_j) - y_i D_i(y_l \big| l \in E_i) \quad , \quad i = \overline{1, n}$$

ГГС будем строить, используя только один из фиксированных типов регуляторных механизмов. Тогда любой заданный ориентированный граф находится во взаимно-однозначном соответствии с гипотетической геной сетью определенного класса.

Модели 1-го класса, описывающие ГГС, в которых регуляция осуществляется по первому типу

$$\frac{dx_i(t)}{dt} = \frac{\alpha_i}{1 + \sum_{k \in D_i} \delta_{i,k} x_k^{\gamma_{i,k}}(t - \tau_i)} - \beta_i x_i(t)$$

Модели 2-го класса, описывающие ГГС, в которых регуляция осуществляется по второму типу

$$\frac{dx_i(t)}{dt} = \frac{\alpha_i}{\prod_{k \in D_i} (1 + \delta_{i,k} x_k^{\gamma_{i,k}}(t - \tau_i))} - \beta_i x_i(t)$$

Модели 3-го класса, описывающие ГГС, в которых регуляция осуществляется по третьему типу

$$\frac{dx_i(t)}{dt} = \frac{\alpha_i}{1 + \delta_i \prod_{k \in D_i} x_k^{\gamma_{i,k}}(t - \tau_i)} - \beta_i x_i(t)$$

Модели 4-го класса, описывающие ГГС, в которых регуляция осуществляется по четвертому типу

$$\frac{dx_i(t)}{dt} = \sum_{k \in D_i} \frac{\alpha_{i,k}}{1 + \delta_{i,k} x_k^{\gamma_{i,k}}(t - \tau_{i,k})} - \beta_i x_i(t)$$

Стационары генных сетей.

Если длительные наблюдения за динамикой поведения генной сети дают одни и те же мгновенные состояния, то говорят, что система пребывает в стационарном состоянии или имеет точку покоя.

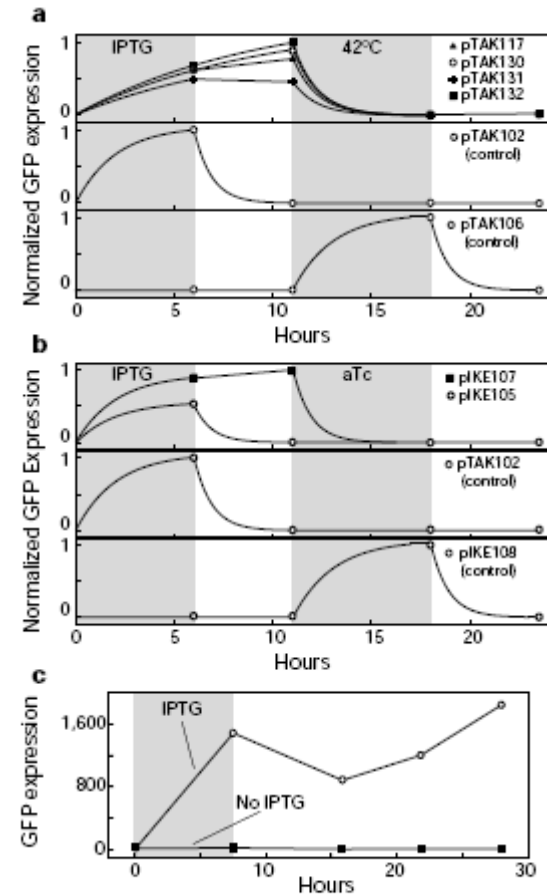
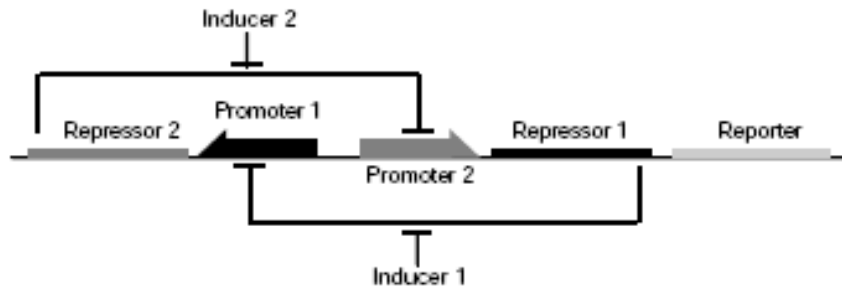


Figure 4 Demonstration of bistability. The grey shading indicates periods of chemical or thermal induction. The lines in **a** and **b**, which are approximations of the switching dynamics, are included for clarity. **a**, pTAK toggle plasmids and controls. **b**, pIKE toggle plasmids and controls. **c**, Demonstration of the long-term stability of the separate expression states in pTAK117.

Колебательные режимы функционирования генных сетей.

Если при длительном наблюдении концентрации веществ генной сети изменяются во времени, то говорят, что генная сеть реализует колебательный режим функционирования.

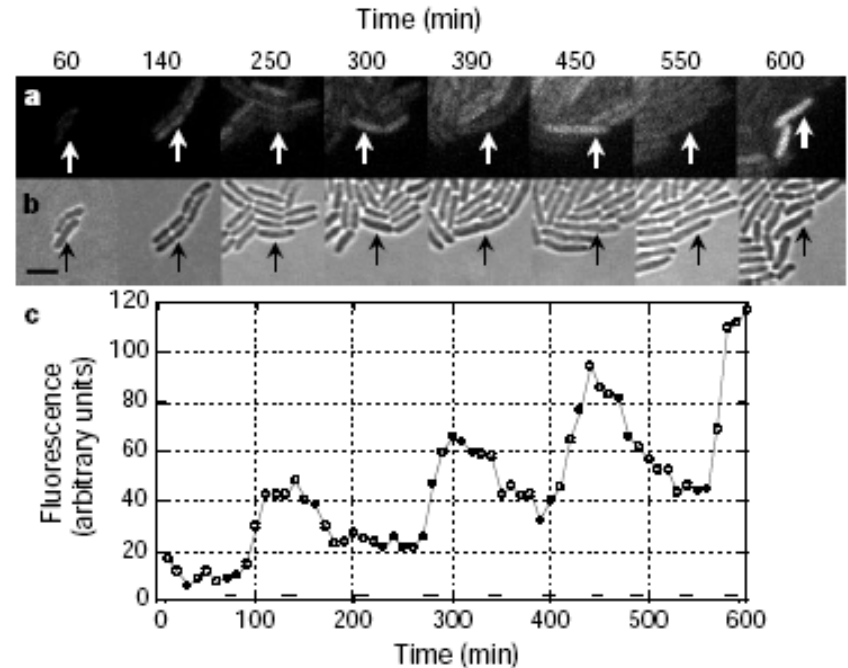
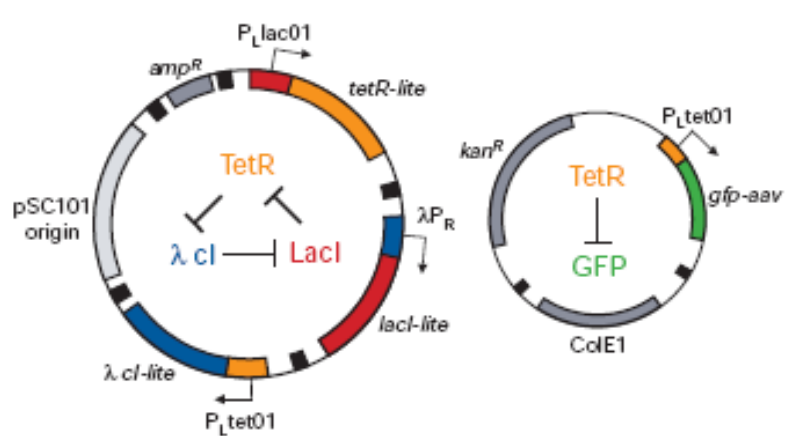
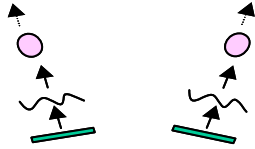


Figure 2 Repression in living bacteria. **a, b**, The growth and timecourse of GFP expression for a single cell of *E. coli* host strain MC4100 containing the repressilator plasmids (Fig. 1a). Snapshots of a growing microcolony were taken periodically both in fluorescence (**a**) and bright-field (**b**). **c**, The pictures in **a** and **b** correspond to peaks and troughs in the timecourse of GFP fluorescence density of the selected cell. Scale bar, 4 μm. Bars at the bottom of **c** indicate the timing of septation events, as estimated from bright-field images.

M.B. Elowitz & S. Leibler A synthetic oscillatory network of transcriptional regulators Nature (2000),403, 335-339

Гипотетические генные сети первого класса, составленные из двух генетических элементов

диаграмма



Структурный граф



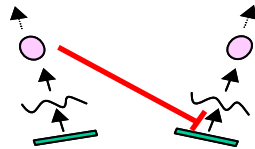
модель

$$\frac{dx_1}{dt} = \alpha - x_1$$

$$\frac{dx_2}{dt} = \alpha - x_2$$

режимы

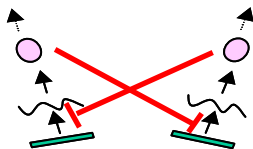
Один стационар



$$\frac{dx_1}{dt} = \alpha - x_1$$

$$\frac{dx_2}{dt} = \frac{\alpha}{1 + x_1^\gamma(t - \tau)} - x_2$$

Один стационар



$$\frac{dx_1}{dt} = \frac{\alpha}{1 + x_2^\gamma(t - \tau)} - x_1$$

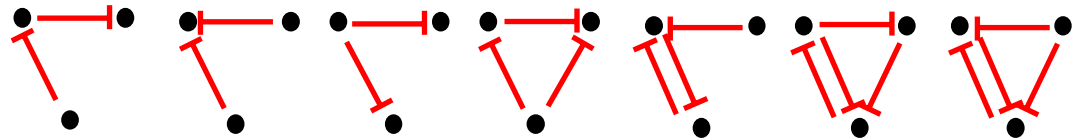
$$\frac{dx_2}{dt} = \frac{\alpha}{1 + x_1^\gamma(t - \tau)} - x_2$$

Два стационара

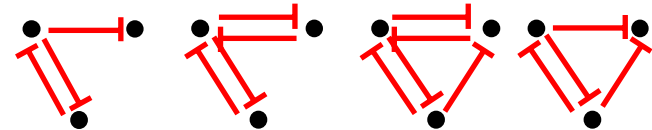
Разнообразие ГГС первого класса, содержащие 3 генетических элемента

Всего имеется 13 ГГС.

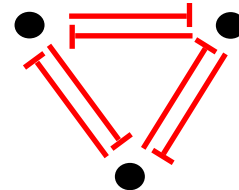
7 имеют 1 стационар



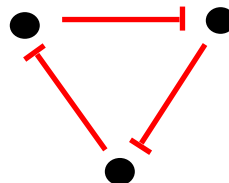
4 два имеют 2 стационара



1 ГГС имеет 3 точки покоя

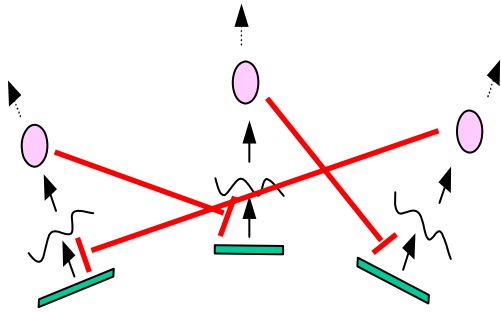


1 ГГС имеет 1 цикл

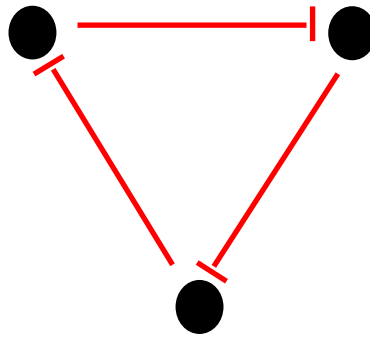


Циклическая генная сеть -репрессилатор

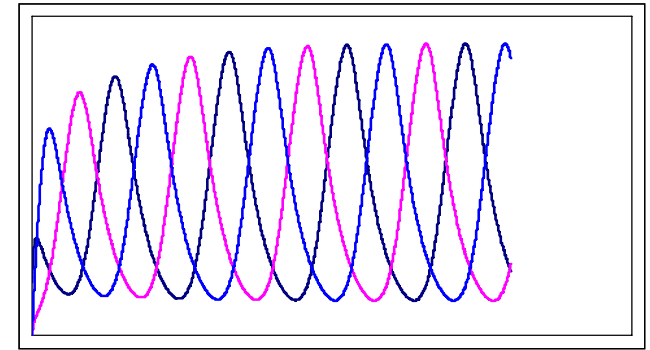
Структурная диаграмма



Структурный граф



Стабильный предельный цикл



$$\frac{dx}{dt} = \frac{\alpha}{1 + z^\gamma(t - \tau)} - x$$

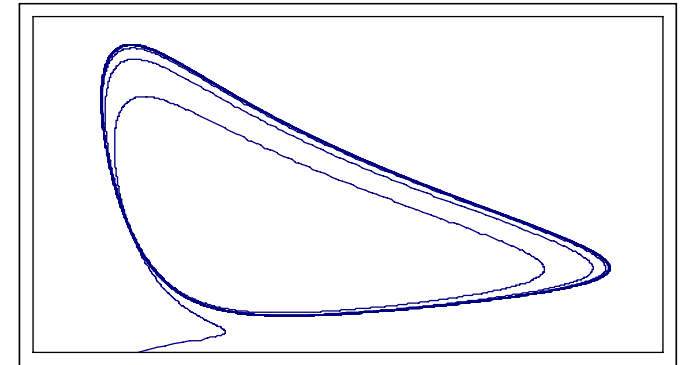
$$\frac{dy}{dt} = \frac{\alpha}{1 + x^\gamma(t - \tau)} - y$$

$$\frac{dz}{dt} = \frac{\alpha}{1 + y^\gamma(t - \tau)} - z$$

при

$$\tau = 0$$

В системе
сохраняется
цикл



THE DIVERSITY OF HYPOTHETICAL GENE NETWORKS CONTAINING FOUR GENETIC ELEMENTS

There exist 201 HGNs containing 4 genetic elements.

They include:

106 - a single stationary point;

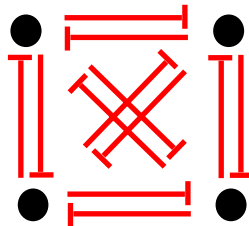
69 - 2 stationary points;

13 - 3 stationary points;

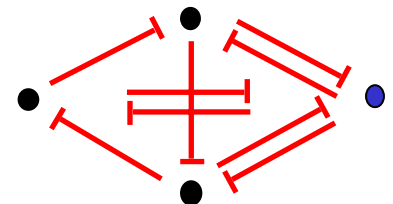
11 - a single limiting cycle;

The hypothetical gene networks with novel type of behavior.

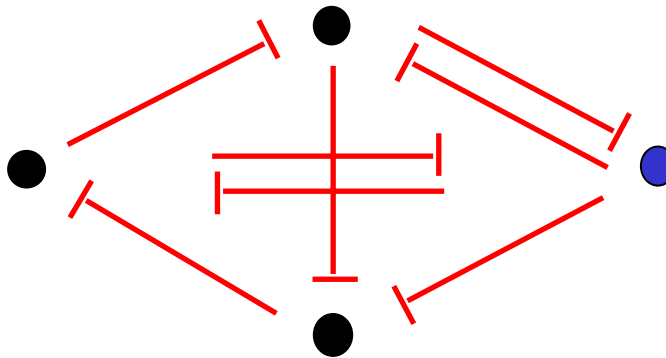
1 - 4 stationary points;



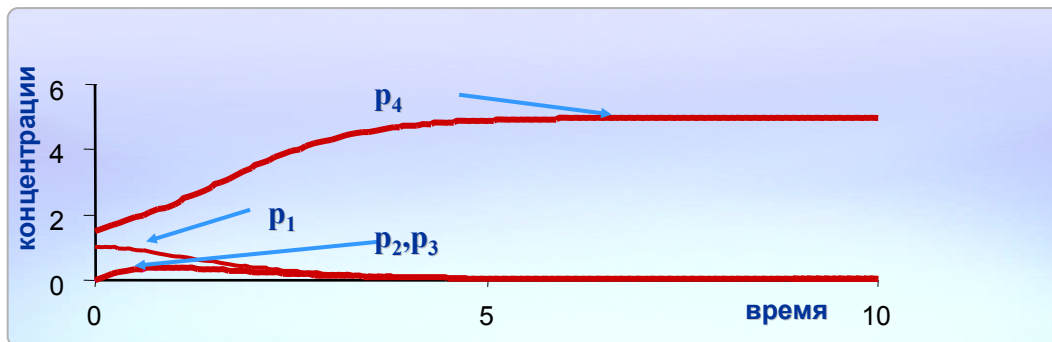
1 - a limiting cycle and a stationary point, simultaneously.



**Появление новой регуляторной связи может приводить
к качественному усложнению динамики генной сети**

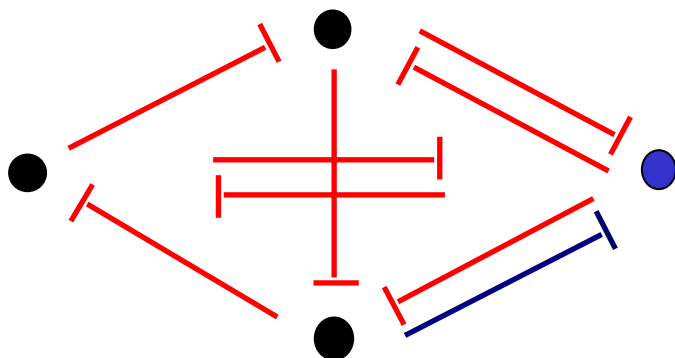


**Режимы
функционирования
исходной генной сети**



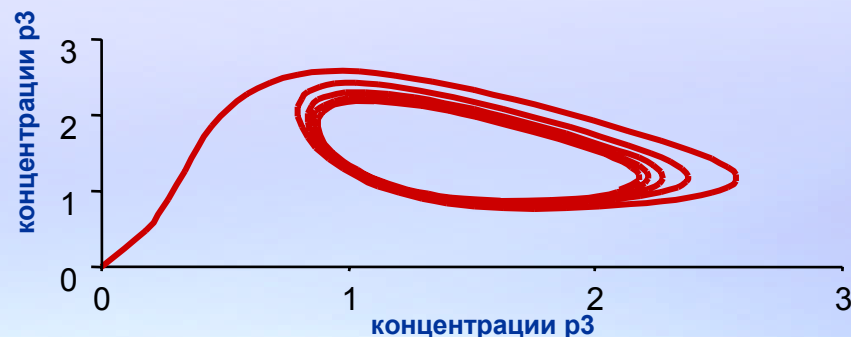
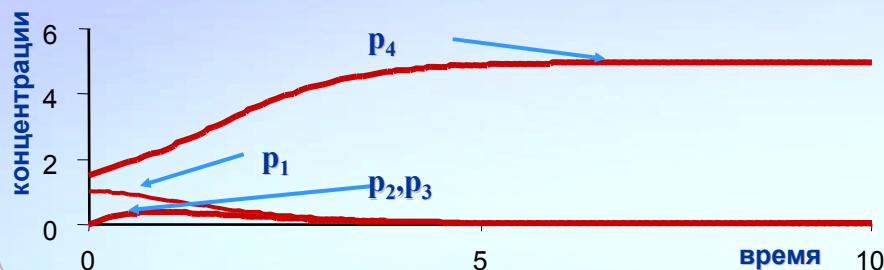
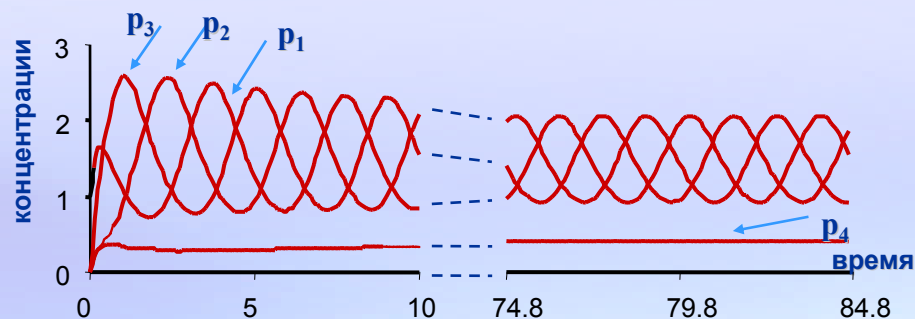
**Единственное устойчивое
стационарное состояние**

Появление новой регуляторной связи может приводить к качественному усложнению динамики генной сети



Режимы функционирования исходной генной сети

При начальных условиях $p_1=1, p_2=p_3=p_4=0$ и ограничениях $m \geq 3$ and $\alpha \geq 5$ для генной сети характерен циклический режим функционирования



При начальных условиях $p_1=1, p_2=p_3=0, p_4=1,5$ для генной сети характерно стабильное стационарное состояние (постоянство всех переменных)

***VARIABILITY OF HYPOTHETICAL GENE
NETWORKS VERY QUICKLY GROWS WITH INCREASE
IN NUMBER OF CONSTITUTING GENETICAL ELEMENTS***

Number of genetic
elements in HGN

Variability of structural graphs
of hypothetical gene networks

5

9 390

6

1 531 336

7

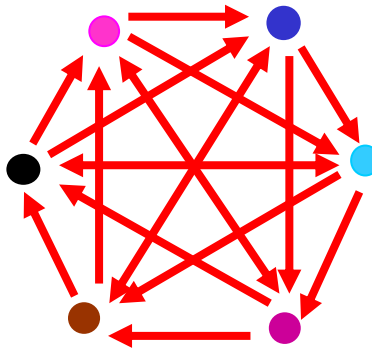
880 492 496

8

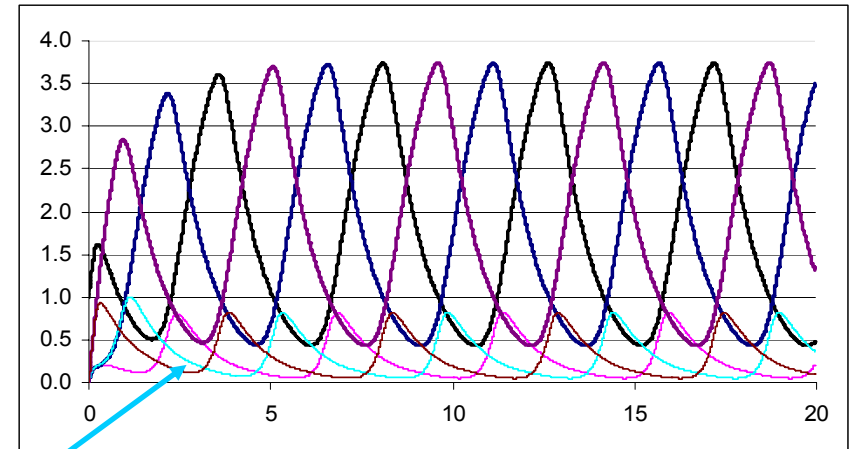
1 792 477 159 408

AN EXAMPLE OF HYPOTHETICAL GENE NETWORKS CONSISTING OF 6 GENETIC ELEMENTS, WHICH HAVE TWO STABLE CYCLES

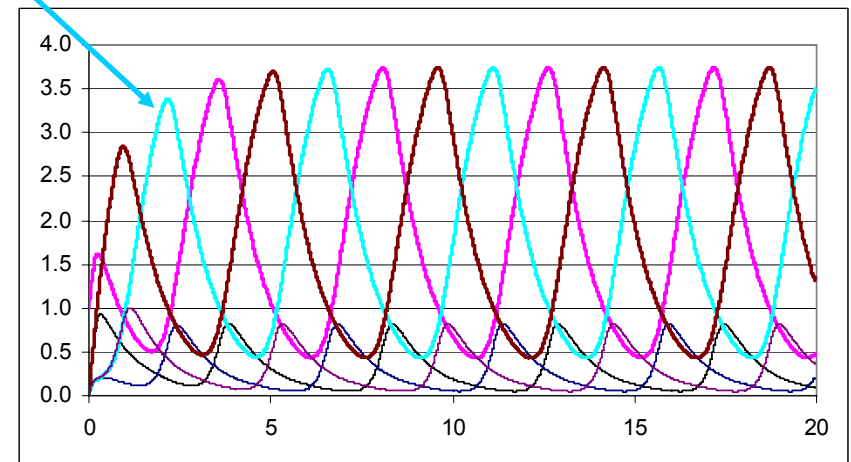
Structural graph



The first stable cycle



The second stable cycle



Mathematical model

$$dp_1/dt = \alpha / (1 + p_4^\gamma + p_5^\gamma + p_6^\gamma) - p_1$$

$$dp_2/dt = \alpha / (1 + p_1^\gamma + p_5^\gamma + p_6^\gamma) - p_2$$

$$dp_3/dt = \alpha / (1 + p_2^\gamma + p_1^\gamma + p_6^\gamma) - p_3$$

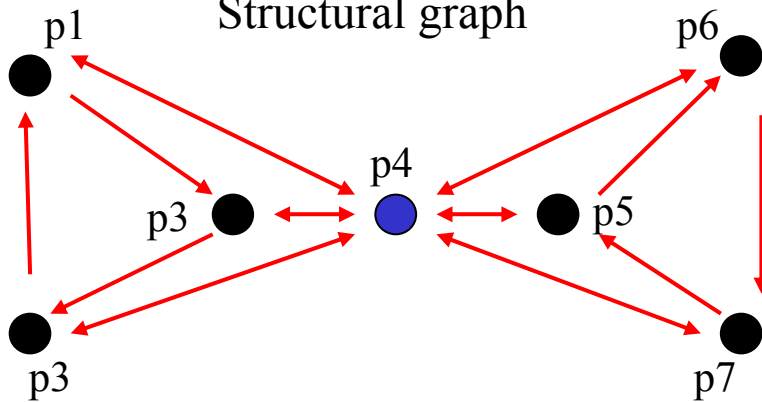
$$dp_4/dt = \alpha / (1 + p_3^\gamma + p_2^\gamma + p_1^\gamma) - p_4$$

$$dp_5/dt = \alpha / (1 + p_4^\gamma + p_3^\gamma + p_2^\gamma) - p_5$$

$$dp_6/dt = \alpha / (1 + p_5^\gamma + p_4^\gamma + p_3^\gamma) - p_6$$

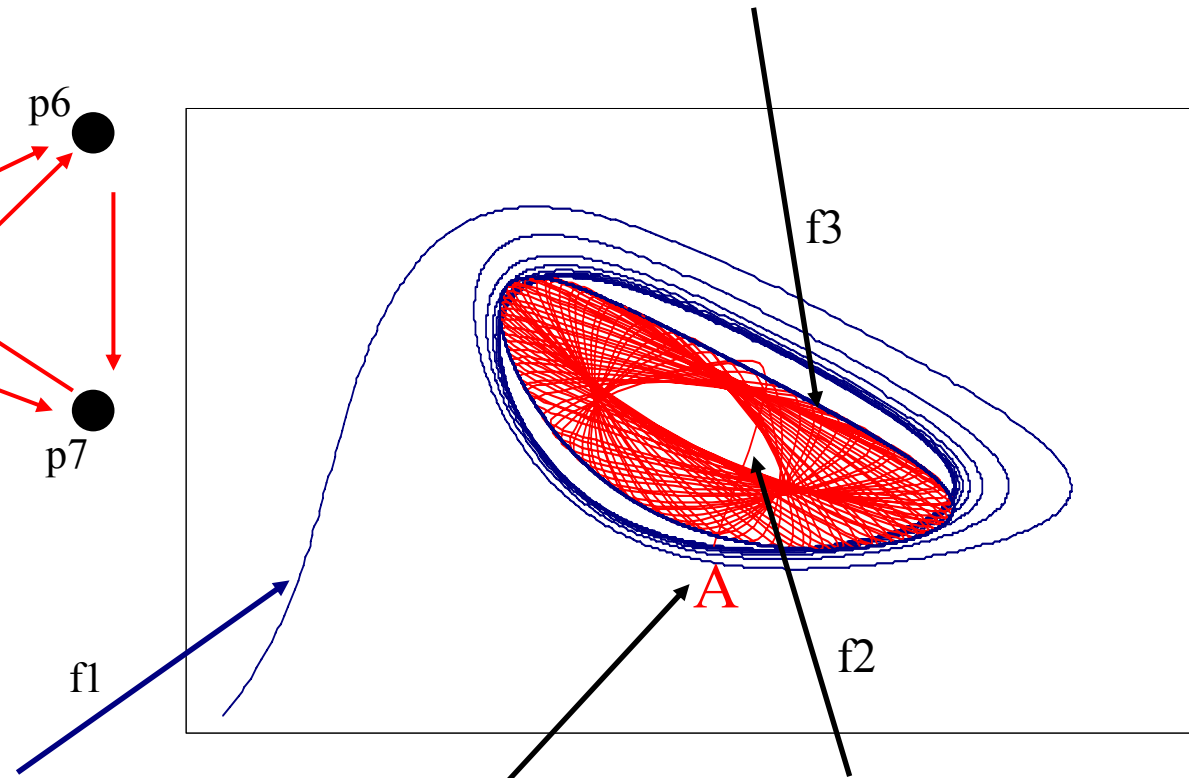
AN EXAMPLE OF HYPOTHETICAL GENE NETWORKS CONSISTING OF 7 GENETIC ELEMENTS, WHICH HAVE THREE STABLE CYCLES, ONE STABLE POINT AND FIVE UNSTABLE CYCLES.

Structural graph



At the time=0, the HGN (curve f1) starts in the hyperspace $p1=p5$, $p2=p6$, $p3=p7$ and stays there, being attracted to the hyperspace stable cycle.

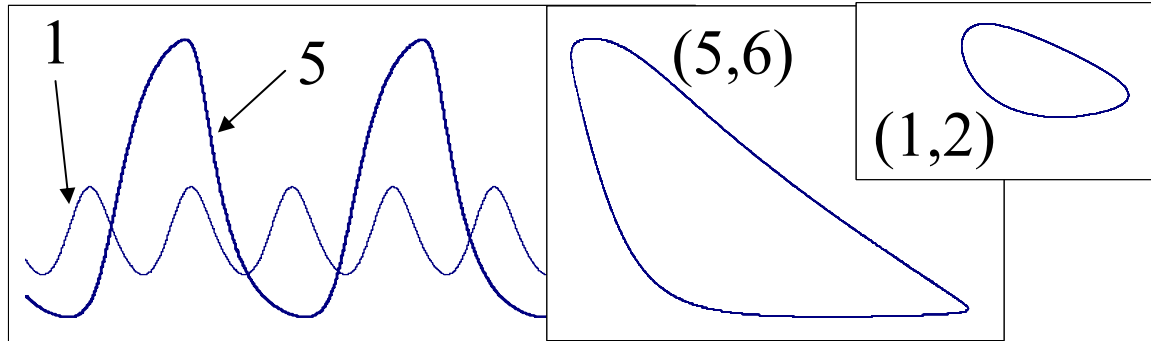
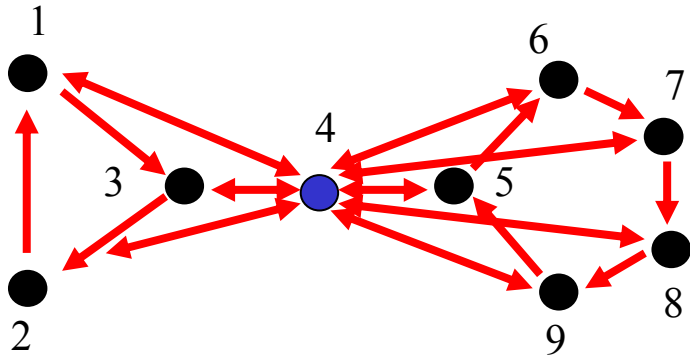
After stimuli A the HGN is attracted by the novel global stable cycle (curve f3).



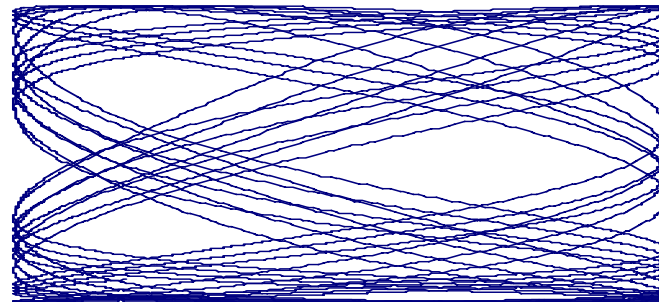
At the point A, we make external stimuli, which turned the HGN (curve f2) out of the hyperspace $p1=p5$, $p2=p6$, $p3=p7$.

AN EXAMPLE OF HYPOTHETICAL GENE NETWORKS CONSISTING OF 9 GENETIC ELEMENTS, WHICH HAVE THE STABLE QUAZI-PERIODICAL ATTRACTOR

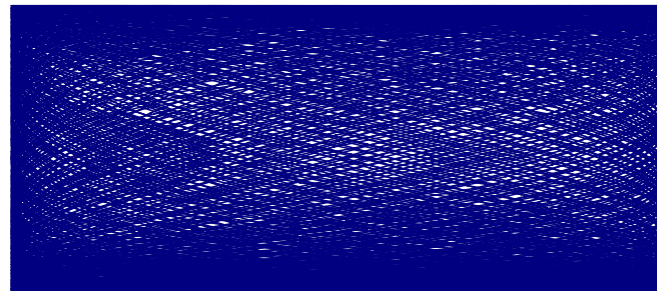
Structural graph



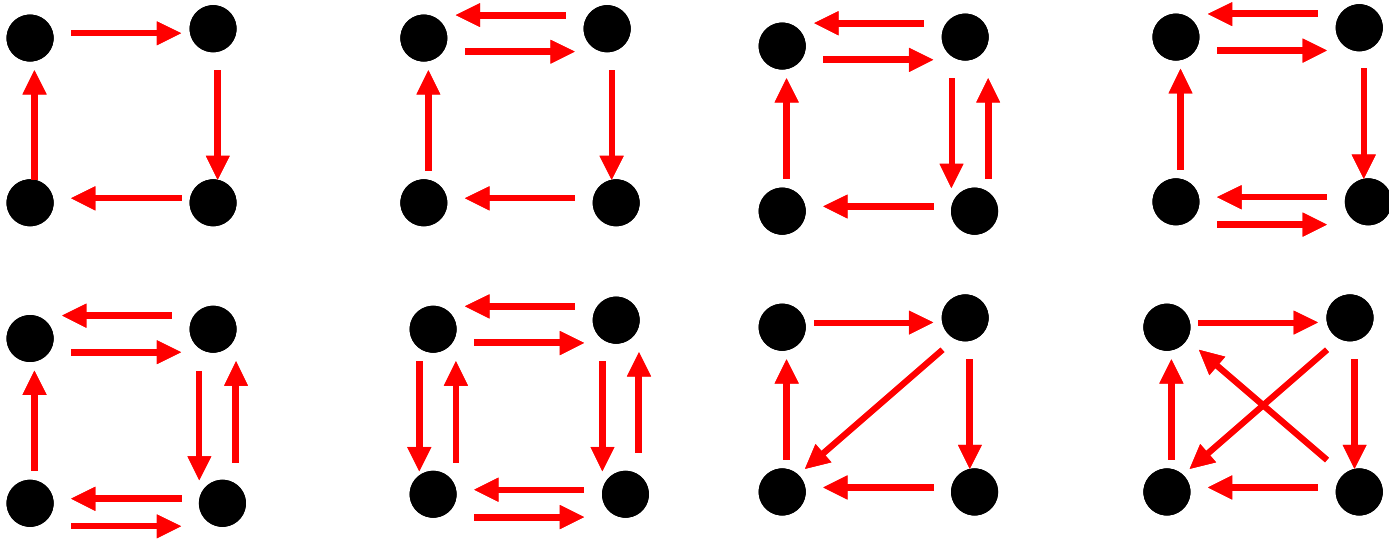
Phase curve (1,5)
10000 points,
The step 10^{-2}



Phase curve (1,5)
10000 points,
The step 10^{-1}



Примеры структурных графов регуляторных контуров генных сетей, включающих четыре продукта-регулятора.

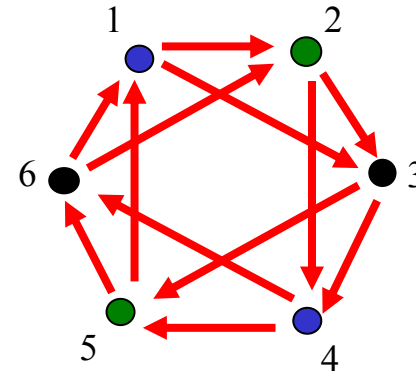
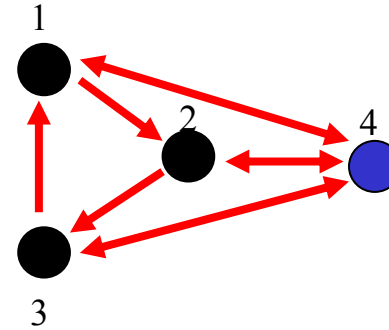
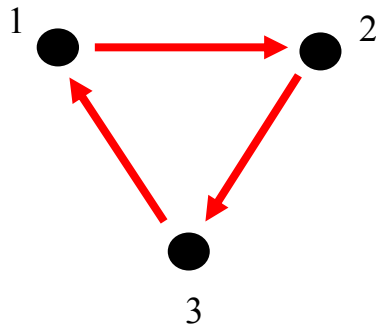
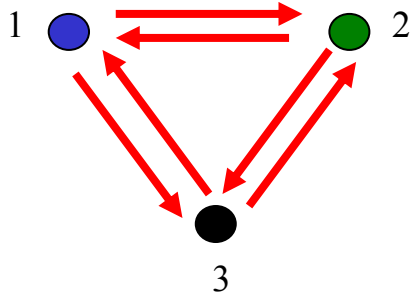


Зададимся вопросом: как много информации о закономерностях функционирования генной сети можно извлечь из анализа ее структурного графа?

В общем случае данный вопрос пока не решен. Однако, в некоторых важных специальных случаях по структурному графу можно предсказывать такие важные свойства, как число точек покоя и/или число колебательных режимов, которые может иметь ГГС.

1-базой называется минимальный набор U таких попарно несмежных вершин, что любая вершина орграфа $G(V, W)$ или принадлежит U , или смежна из некоторой вершины U .

Гипотеза: 1-базы структурных графов связаны взаимно-однозначным соответствием со стационарами ГГС первого и второго классов.



КРИТЕРИЙ ЧИСЛА УСТОЙЧИВЫХ СОСТОЯНИЙ ГГС

КЛАССОВ 1-2

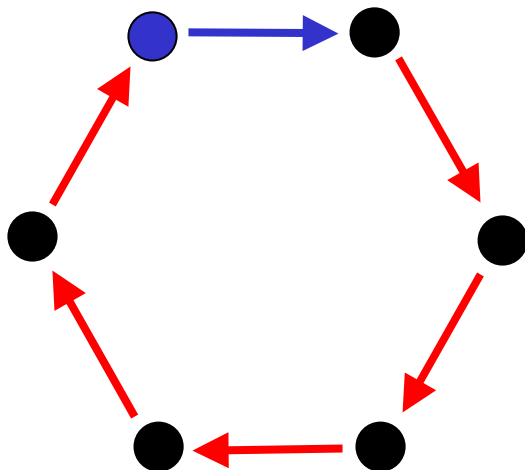
Пусть дан структурный орграф G . Построим на нем ГГС первого/второго классов:

$$M_1(G) \quad \frac{dx_i(t)}{dt} = \frac{\alpha}{1 + \sum_{k \in D_i} x_k^\gamma(t)} - x_i(t)$$

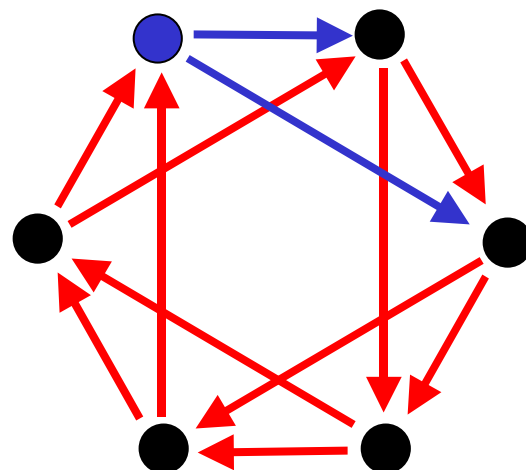
$$M_2(G) \quad \frac{dx_i(t)}{dt} = \frac{\alpha}{\prod_{k \in D_i} (1 + x_k^\gamma(t))} - x_i(t)$$

Тогда для достаточно больших γ и α , $M_i(G)$, $i=1,2$, имеют столько и только столько устойчивых точек покоя, сколько 1-баз имеет структурный граф G .

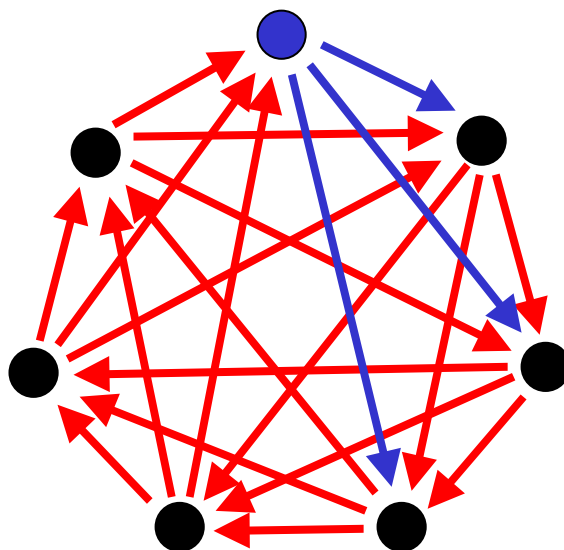
Симметричные орграфы $G(n,k)$



$G(6,2)$



$G(6,3)$



$G(7,4)$

(n,k)-критерий

Пусть дан симметричный орграф $G(n,k)$. Обозначим через d наибольший общий делитель n и k . Построим на нем модели канонических ГГС четырех классов

$$1) \quad \frac{dx_i(t)}{dt} = \frac{\alpha}{1 + \sum_{k \in D_i} x_k^\gamma(t - \tau)} - x_i(t)$$

$$2) \quad \frac{dx_i(t)}{dt} = \frac{\alpha}{\prod_{k \in D_i} (1 + x_k^\gamma(t - \tau))} - x_i(t)$$

$$3) \quad \frac{dx_i(t)}{dt} = \frac{\alpha}{1 + \delta_i \prod_{k \in D_i} x_k^\gamma(t - \tau)} - x_i(t)$$

$$4) \quad \frac{dx_i(t)}{dt} = \sum_{k \in D_i} \frac{\alpha}{1 + x_k^\gamma(t - \tau)} - x_i(t)$$

Тогда для любого $\tau \geq 0$, существуют такие γ_0 и α_0 , что при любых $\gamma > \gamma_0$ и $\alpha > \alpha_0$

1. Если $d=k$, то каждая ГГС класса 1-4 имеет k устойчивых стационарных решений, а все другие предельные режимы функционирования в указанной параметрической области неустойчивы.

2. Если $d \neq k$, то ГГС классов 1-2 имеют d устойчивых предельных циклов. При этом в указанной параметрической области все другие предельные режимы функционирования неустойчивы.

Лекция 11

Анализ генных сетей методами дискретной математики

Для построения ГГС, обладающей заданным количеством стационаров и/или циклов достаточно взять соответствующий оргграф $G(n,k)$ и построить на нем ГГС, например, первого типа.

Закономерно теперь спросить, насколько условие использования в качестве строительных элементов регуляторных контуров, механизмов одного типа, критично для поведения ГГС?

Для исследования данного вопроса мы использовали методы дискретной математики. Основой для перехода к дискретным моделям является численное наблюдение, что для формирования нетривиальных режимов функционирования генной сети необходимо, чтобы регуляторные механизмы обладали определенной степенью пороговости, а базальные процессы инициации синтеза продуктов должны быть достаточно активными. В вышеизложенных критериях сказанное выражается в наличии некоторых минимальных, пороговых значений параметров γ и α .

Это позволяет ввести для описания регуляторных контуров генных сетей специальный класс генетических автоматов, которые строятся на основе аддитивной и мультипликативной булевой функции преобразования числового вектора, который связывается с вершинами структурного графа.

Модели канонических гипотетических генных сетей с отрицательными типами регуляции.

Модели 1-го класса, описывающие кГГС, в которых регуляция осуществляется по первому типу

$$\frac{dx_i(t)}{dt} = \frac{\alpha}{1 + \sum_{k \in D_i} x_k^\gamma(t - \tau)} - x_i(t)$$

Модели 3-го класса, описывающие кГГС, в которых регуляция осуществляется по третьему типу

$$\frac{dx_i(t)}{dt} = \frac{\alpha}{1 + \prod_{k \in D_i} x_k^\gamma(t - \tau)} - x_i(t)$$

Модели 2-го класса, описывающие кГГС, в которых регуляция осуществляется по второму типу

$$\frac{dx_i(t)}{dt} = \frac{\alpha}{\prod_{k \in D_i} (1 + x_k^\gamma(t - \tau_i))} - x_i(t)$$

Модели 4-го класса, описывающие кГГС, в которых регуляция осуществляется по четвертому типу

$$\frac{dx_i(t)}{dt} = \sum_{k \in D_i} \frac{\alpha}{1 + x_k^\gamma(t - \tau_{i,k})} - x_i(t)$$

Модели 1-го класса, описывающие кГГС, в которых
регуляция осуществляется по первому типу

$$\frac{dx_i(t)}{dt} = \frac{\alpha}{1 + \sum_{k \in D_i} x_k^\gamma(t - \tau)} - x_i(t)$$

$$\downarrow \gamma \rightarrow \infty$$

$$\frac{dx_i(t)}{dt} = \begin{cases} \alpha - x_i(t), & \forall k : x_k(t - \tau) < 1 \\ -x_i(t), & \exists k : x_k(t - \tau) > 1 \end{cases}$$

Модели 1-го класса, описывающие кГГС, в которых
регуляция осуществляется по первому типу

$$\frac{dx_i(t)}{dt} = \frac{\alpha}{1 + \prod_{k \in D_i} x_k(t - \tau_i)} - x_i(t)$$

$$\downarrow \gamma \rightarrow \infty$$

$$\frac{dx_i(t)}{dt} = \begin{cases} \alpha - x_i(t), & \prod_{k \in D_i} (x_k(t - \tau_i)) < 1 \\ -x_i(t), & \prod_{k \in D_i} (x_k(t - \tau_i)) > 1 \end{cases}$$

Определение генетических аддитивных и мультипликативных операторов

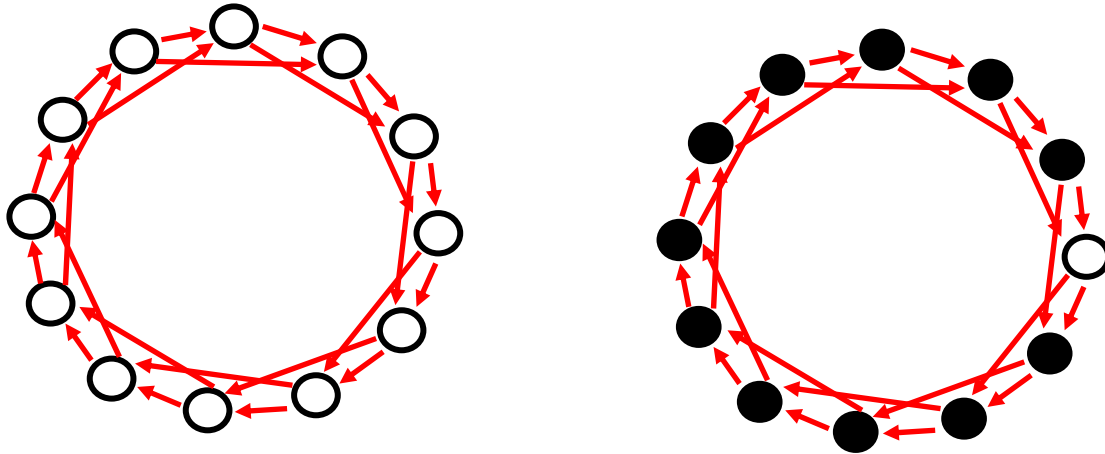
**Аддитивный оператор
(Ga-оператор).**

$$A(x_i) = x_i' = \begin{cases} x_i + 1, & \text{если } \sum_{j \in D_i} x_j = 0 \text{ и } x_i < p - 1, \\ x_i - 1, & \text{если } \sum_{j \in D_i} x_j > 0 \text{ и } x_i > 0, \\ x_i, & \text{иначе.} \end{cases}$$

**Мультипликативный оператор
(Gm-оператор)..**

$$M(x_i) = \begin{cases} x_i - 1, & \text{если } \prod_{k \in D_i} x_k > 0, \text{ и } x_i > 0 \\ x_i + 1, & \text{если } \prod_{k \in D_i} x_k = 0, \text{ и } x_i < p - 1 \\ x_i, & \text{иначе} \end{cases}$$

Двуцветные орграфы – структурные графы генетических автоматов A_G



○ Белые вершины (аддитивный механизм регуляции)

● Черные вершины (мультипликативный механизм регуляции)

$x_1, \dots, x_n$ – числовые веса вершин, $x_i \in \{0, 1, \dots, p-1\}$

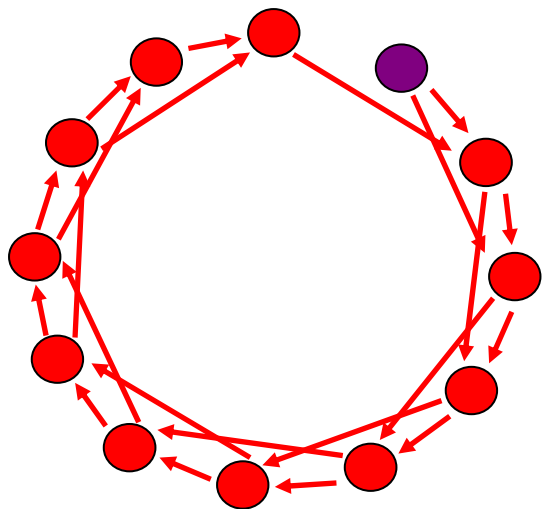
$$(x'_1, \dots, x'_n) = A_G(x_1, \dots, x_n)$$

Определение 1. Отображение $A_G(x_1, \dots, x_n)$ будем называть генетическим *ат-автоматом*. Если все вершины заданного орграфа G окрашены в белый цвет, то генетический автомат называем *аддитивным*. Если все вершины - черные, то - *мультипликативным*. Окрашенный орграф $G(U, W)$ называется структурным графом *ат-автомата*.

Определение 2. Точка $(x_1, \dots, x_n)$ из целочисленного куба $[0, p-1]^n$ называется *точкой покоя генетического ат-автомата*, если и только если $A_G(x_1, \dots, x_n) = (x_1, \dots, x_n)$.

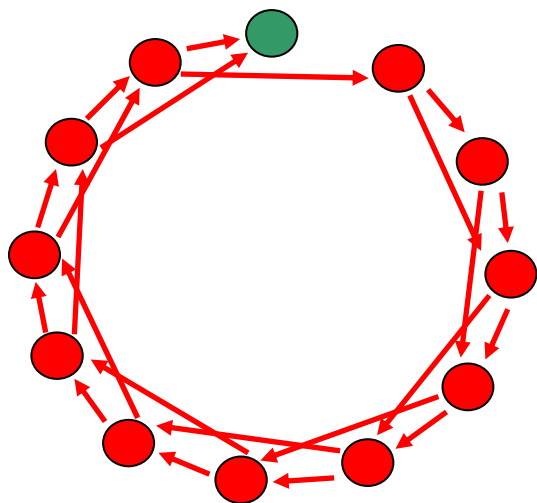
Некоторые понятия из теории графов.

Назовем неизолированную вершину u корневой, если и только если



$$\forall v \in U \Rightarrow (u, v) \notin W$$

Назовем неизолированную вершину u висячей, если и только если



$$\forall v \in U \Rightarrow (v, u) \notin W$$

Пусть $u, v \in U$, $(u, v) \in W$. Вершина u называется смежной к v , а v смежной из u .

Полустепенью захода вершины v называется число дуг вида (u, v) .

Полустепенью исхода вершины v называется число дуг вида (v, u) .

Определение 1-баз.

1-базой орграфа G называется минимальный набор V таких попарно несмежных вершин, что любая вершина орграфа G или принадлежит V , или смежна из некоторой вершины из V .

Определение m -баз.

Множество V вершин орграфа назовем m -базой, если

- (i) все вершины из множества $U \setminus V$ попарно несмежны,
- (ii) все вершины, имеющие нулевые полустепени заходов, лежат в V ,
- (iii) любая вершина из V , имеющая ненулевую полустепень захода, смежна хотя бы из одной вершины, содержащейся в $U \setminus V$.

Лемма о дополнении.

Если оргграф $G(U, W)$ не содержит корневых вершин, то множество вершин V является 1-базой, тогда и только тогда, когда $U \setminus V$ является m -базой.

Определение 3 (am-покрытия).

Четверку множеств $(U_a, U_m, \overline{U}_a, \overline{U}_m)$ $U_a \cup U_m \cup \overline{U}_a \cup \overline{U}_m = V$

назовем *am*-покрытием орграфа $G(U, W)$, если и только если она удовлетворяет следующим условиям:

- (1) $U_a, U_m, \overline{U}_a, \overline{U}_m$ попарно не пересекаются,
- (2) Вершины множества U_a попарно несмежны,
- (3) Вершины множества U_m попарно несмежны,
- (4) Не существует дуг (u, v) , таких что $u \in \overline{U}_m$, $v \in U_a$ или $u \in \overline{U}_a$, $v \in U_m$
- (5) Каждая вершина из $\overline{U}_a$ смежна из $U_a \cup \overline{U}_m$
- (6) Каждая вершина из $\overline{U}_m$ является либо корневой, либо смежна из $U_m \cup \overline{U}_a$

Если U_a является пустым множеством, то свойства 2, 4 считаются выполненными.

Если $\overline{U}_a$ является пустым множеством, то свойства 4, 5 считаются выполненными.

Если U_m является пустым множеством, то свойства 3, 4 считаются выполненными.

Если $\overline{U}_m$ является пустым множеством, то свойства 4, 6 считаются выполненными.

Лемма об эквивалентности.

Пусть

$$(U_a, U_m, \overline{U}_a, \overline{U}_m)$$

является *am*-покрытием орграфа $G(U, W)$.

Тогда

(1) U_a является 1-базой орграфа $G(U, W)$ тогда и только тогда, когда

$$U_m \cup \overline{U}_m = \emptyset$$

(2) $\overline{U}_m$ является *m*-базой орграфа $G_1(U_1, W)$ тогда и только тогда, когда

$$U_a \cup \overline{U}_a = \emptyset$$

Пусть теперь вершины орграфа $G(V, W)$ раскрашены в черный или белый цвет. Под am -покрытием

$$(U_a, U_m, \overline{U}_a, \overline{U}_m)$$

окрашенного орграфа будем понимать только такие покрытия, для которых вершины из множеств

$U_a, \overline{U}_a$ являются белыми, а из $U_m, \overline{U}_m$ - черными

Тогда 1-базы идентичны множествам U_a am -покрытий «белых» орграфов

а m -базы идентичны множествам $\overline{U}_m$ am -покрытий «черных» орграфов.

Орграф $G(U, W)$ назовем циклическим, если все его вершины имеют одинаковые полустепени исходов и существует такое расположение вершин на окружности, что все вершины, достижимые из любой фиксированной вершины u , располагаются непосредственно после нее, считая по ходу часовой стрелки.

Обозначим число вершин через n , а степень полуисхода через $(k-1)$. Циклические орграфы полностью характеризуются числом вершин n и полустепенью исхода $(k-1)$.

Обозначим циклические орграфы через $G_{n,k}$.

При фиксированном n существует ровно $n-1$ различных $G_{n,k}$ не имеющих петель : $k=2, \dots, n$.

Пусть задан циклический оргграф $G_{n,k}$.

Пусть d обозначает наибольший общий делитель n и k .

Следующее предложение дает полное описание 1- и m -баз оргграфа $G_{n,k}$.

Если $d=k$, то у $G_{n,k}$ существует ровно по k 1-баз и m -баз. 1-базами являются множества вершин $U_i = \{u_{i+kj}, j=0, \dots, n/k-1\}$, $i=1, \dots, k$, m -базами являются множества $U \setminus U_i$. При $d \neq k$ не существует ни одной 1- и m -базы.

Леммы о точках покоя генетических ат-автоматов

Лемма 1. Пусть на окрашенном орграфе $G(U, W)$ построен генетический ат-автомат $A_G(x_1, \dots, x_n)$. Тогда, если $(x_1, \dots, x_n)$ является точкой покоя A_G , то для любого i , $x_i = 0$ или $p-1$.

Лемма 2. Пусть на «белом» орграфе $G(U, W)$ задан генетический а-автомат $A_G(x_1, \dots, x_n)$. $(x_1, \dots, x_n)$ является точкой покоя A_G если и только если $V = \{u_i, x_i = 1\}$ является 1-базой орграфа $G(U, W)$.

Лемма 3. Пусть на орграфе $G(U, W)$ задан генетический m -автомат $A_G(x_1, \dots, x_n)$. $(x_1, \dots, x_n)$ является точкой покоя A_G если и только если $V = \{u_i, x_i = 1\}$ является m -базой орграфа $G(U, W)$.

Следствие. Для аддитивного генетического автомата, построенного на циклическом структурном графе выполняется (n,k) -критерий.

Теорема о точках покоя генетических ат-автоматов

Пусть на двуцветном орграфе $G(U, W)$ задан генетический ат-автомат

$$A_G(x_1, \dots, x_n).$$

$(x_1, \dots, x_n)$ является точкой покоя A_G если и только если совокупность подмножеств

$\overline{U}_a$ состоит из белых вершин, вес которых равен 0 в неподвижной точке,
 U_m состоит из черных вершин, вес которых равен $p-1$ в неподвижной точке,
 U_a состоит из белых вершин, вес которых равен $p-1$ в неподвижной точке,
 U_m состоит из черных вершин, вес которых равен 0 в неподвижной точке.

является ат-покрытием орграфа $G(U, W)$.

Теоремы о неподвижных точках аддитивно-мультипликативных генетических автоматов, построенных на двуцветных циклических орграфах $G_{n,k}$

Примем следующие соглашения относительно обозначения вершин орграфа $G(U, W)$ с заданным весом и цветом.

«Белую» вершину веса l обозначим через $\overset{l}{A}$

«Черную» вершину веса l обозначим через $\overset{l}{M}$

Буквы обозначают цвет (А- белый, М- черный), а символы над буквами, обозначают вес вершины.

Теорема 1: Пусть одна вершина орграфа $G_{n,k}$ является черной, а остальные вершины белые. Тогда, для любых n и k , $G_{n,k}$ имеет единственное at -покрытие,

а at -автомат A_G имеет единственную неподвижную точку вида

$${}^{p-1}M, \begin{pmatrix} 0 \\ A \end{pmatrix}^{k-1}, {}^{p-1}A, \begin{pmatrix} 0 \\ A \end{pmatrix}^{k-1}, {}^{p-1}A, \dots$$

Теорема 2: Пусть две вершины орграфа $G_{n,3}$ являются черными, а остальные - белыми. Пусть $n=3m+\sigma$. Тогда, для любого $n \geq 3$:

а) если черные вершины расположены не подряд, то для любого σ $G_{n,3}$ имеет единственное am -покрытие, а am -автомат имеет единственную неподвижную точку

$$M, \begin{pmatrix} 0 \\ A \end{pmatrix}^2, A, \begin{pmatrix} 0 \\ A \end{pmatrix}^2, A, \dots M, \begin{pmatrix} 0 \\ A \end{pmatrix}^2, A, \begin{pmatrix} 0 \\ A \end{pmatrix}^2, A, \dots$$

б) если черные вершины расположены подряд и $\sigma=1$, то $G_{n,3}$ имеет два am -разбиения, а am -автомат имеет две неподвижные точки

$$\begin{pmatrix} 0 \\ A \end{pmatrix}^2 \begin{pmatrix} 1 \\ M \end{pmatrix}^2, \underbrace{\begin{pmatrix} 0 \\ A \end{pmatrix}^2, A}_{m-1} \qquad \underbrace{A, M, M, A, A, \begin{pmatrix} 0 \\ A \end{pmatrix}^2}_{m-1}$$

в) если черные вершины расположены подряд и $\sigma=0$, то $G_{n,3}$ имеет единственное am -покрытие, а am -автомат одну неподвижную точку вида

$$A, \begin{pmatrix} 1 \\ M \end{pmatrix}^2, \underbrace{\begin{pmatrix} 0 \\ A \end{pmatrix}^2, A}_{m-1}$$

г) если черные вершины расположены подряд и $\sigma=2$, то $G_{n,3}$ не имеет am -покрытий, а am -автомат неподвижных точек.

Исследование неподвижных точек *am*-автомата, построенного на произвольном двуцветном орграфе $G_{n,k}$, $n, k \geq 3$

Алгоритм поиска неподвижной точки *am*-автомата

Следующий алгоритм позволяет отыскать все неподвижные точки *am*-автомата, построенного на произвольном двуцветном орграфе $G_{n,k}$ при $n, k \geq 3$.

Шаг 1. Проверяем орграф $G_{n,k}$ на существование вершин, окрашенных в разные цвета. Если таковых не существует, то орграф является одноцветным и порождает аддитивный или мультипликативный автомат, в зависимости от расцветки. Для него вопрос решается на основе (n,k) -критерий.

Если существуют разноцветные вершины, то переходим к **шагу 2**.

Шаг 2. Проверяем орграф $G_{n,k}$ на существование двух соседних вершин, окрашенных в один цвет. Если таковых не имеется, то соседние вершины окрашены в разные цвета. Тогда *at*-автомат имеет единственную неподвижную точку вида

$$\underbrace{\begin{matrix} 1 & 0 & & 1 & 0 \\ M, A, \dots, M, A \end{matrix}}_n$$

В противном случае переходим к **шагу 3**.

Шаг 3. Проводим поиск блока вершин, содержащего больше одной белой вершины. Если такой нашелся, то переходим к **шагу 4**.

В противном случае, все блоки белых вершин являются одиночными вершинами и имеется хотя бы один блок черных вершин, содержащий больше одной вершины. Тогда *at*-автомат имеет единственную неподвижную точку вида

$$\overset{0}{A}, \left(\overset{1}{M} \right)^{k-1}, \overset{0}{M}, \left(\overset{1}{M} \right)^{k-1}, \overset{0}{M}, \dots, \overset{0}{A}, \dots$$

Шаг 4. За первую вершину орграфа принимаем первую вершину блока черных вершин, перед которым находится блок, содержащий не меньше двух белых вершин .

Тогда белая вершина орграфа, предшествующая первой черной вершине имеет номер n .

Пусть длина блока белых вершин, стоящего перед первой вершиной равна $s = mk + \sigma$.

Всего имеется два допустимых варианта *ат-структурирования* блока черных вершин, следующих за найденным блоком белых вершин:

Вариант а

$$\binom{1}{M}^{k-1}, M, \binom{1}{M}^{k-1}, M, \dots, \underbrace{A}_n, \text{ где } l = 0$$

Вариант б

$$\binom{1}{M}^{k-2}, M, \binom{1}{M}^{k-1}, M, \binom{1}{M}^{k-1}, M, \dots, A, \text{ если } l = 1$$

Рассмотрим вариант (а).

Чтобы вычислить веса белых вершин, следующих за текущим блоком черных вершин, применяем правило ***nMA***: если последняя черная вершина текущего блока имеет вес 1

$$\overset{1}{M}$$

, то блок белых вершин (ББВ) взвешиваем как

$$\left(\overset{0}{A}\right)^{k-1}, \overset{1}{A}, \left(\overset{0}{A}\right)^{k-1}, \overset{1}{A}, \dots$$

, иначе, если блок черных вершин (БЧВ) заканчивается на вершину с нулевым весом

$$\overset{0}{M}$$

, то ББВ взвешиваем как

$$\left(\overset{0}{A}\right)^{k-2}, \overset{1}{A}, \left(\overset{0}{A}\right)^{k-1}, \overset{1}{A}, \left(\overset{0}{A}\right)^{k-1}, \overset{1}{A}, \dots$$

Особо отметим, что взвешивание каждого следующего блока проводится однозначно

Взвешивание вершин блока черных вершин, следующего за текущим блоком белых вершин проводится по правилу ***nAM***, которое, с точностью до переобозначений, идентично правилу ***nMA***: если последняя белая вершина текущего блока

$$\begin{matrix} 0 \\ A \end{matrix}$$

, то вершины следующего блока черных вершин взвешиваем как

$$\begin{pmatrix} 1 \\ M \end{pmatrix}^{k-1}, \begin{matrix} 0 \\ M \end{matrix}, \begin{pmatrix} 1 \\ M \end{pmatrix}^{k-1}, \begin{matrix} 0 \\ M \end{matrix}, \dots$$

, иначе, если ББВ заканчивается на

$$\begin{matrix} 1 \\ A \end{matrix}$$

, то вершины БЧВ взвешиваем как

$$\begin{pmatrix} 1 \\ M \end{pmatrix}^{k-2}, \begin{matrix} 0 \\ M \end{matrix}, \begin{pmatrix} 1 \\ M \end{pmatrix}^{k-1}, \begin{matrix} 0 \\ M \end{matrix}, \begin{pmatrix} 1 \\ M \end{pmatrix}^{k-1}, \begin{matrix} 0 \\ M \end{matrix}, \dots$$

Попеременно применяя правила ***nMA*** и ***nAM***, доходим до последнего ББВ. Применяем к нему правило ***nMA***.

В результате последний ББВ после взвешивания его вершин будет иметь один из двух возможных видов

$$\begin{pmatrix} 0 \\ A \end{pmatrix}^{k-1}, A, \begin{pmatrix} 0 \\ A \end{pmatrix}^{k-1}, A, \dots \quad \text{или} \quad \begin{pmatrix} 0 \\ A \end{pmatrix}^{k-2}, A, \begin{pmatrix} 0 \\ A \end{pmatrix}^{k-1}, A, \begin{pmatrix} 0 \\ A \end{pmatrix}^{k-1}, A, \dots$$

По построению последняя вершина в данном блоке должна быть

$$\begin{pmatrix} 0 \\ A \end{pmatrix}$$

Поэтому, если $\sigma = 0$, то для первого варианта получаем противоречие

Если, последний ББВ взвешен по второму варианту

$$\begin{pmatrix} 0 \\ A \end{pmatrix}^{k-2}, A, \begin{pmatrix} 0 \\ A \end{pmatrix}^{k-1}, A, \begin{pmatrix} 0 \\ A \end{pmatrix}^{k-1}, A, \dots$$

то получаем противоречие, если $\sigma = k - 1$

Во всех остальных случаях вариант (а) приводит к построению ат-покрытия и точки покоя.

Рассмотрим вариант (б).

Снова, попеременно применяя правила nMA и nAM , доходим до последнего ББВ. Применяем к нему правило nMA . Пусть последний ББВ имеет вид

$$\begin{pmatrix} 0 \\ A \end{pmatrix}^{k-1}, \overset{1}{A}, \begin{pmatrix} 0 \\ A \end{pmatrix}^{k-1}, \overset{1}{A}, \dots$$

По построению последняя вершина в данном блоке должна быть

$$\overset{1}{A}$$

Поэтому, только при $\sigma = 0$ возможно непротиворечивое взвешивание всех вершин

Пусть теперь, последний ББВ имеет вид

$$\begin{pmatrix} 0 \\ A \end{pmatrix}^{k-2}, \overset{1}{A}, \begin{pmatrix} 0 \\ A \end{pmatrix}^{k-1}, \overset{1}{A}, \begin{pmatrix} 0 \\ A \end{pmatrix}^{k-1}, \overset{1}{A}, \dots$$

Данный вариант возможен только если $\sigma = k - 1$

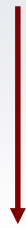
В двух остальных случаях вариант (б) приводит к противоречию

В результате мы доказали что *at*-автомат A_G построенный на двуцветном орграфе $G_{n,k}$ ($n \geq k \geq 3$) ни при каких нетривиальных раскрасках не может иметь больше двух точек покоя. Две точки покоя возможны только в том случае, если в графе существует блок белых или черных вершин, длина которого равняется $s = mk$ или $s = mk + k - 1$.

Конец лекции 11



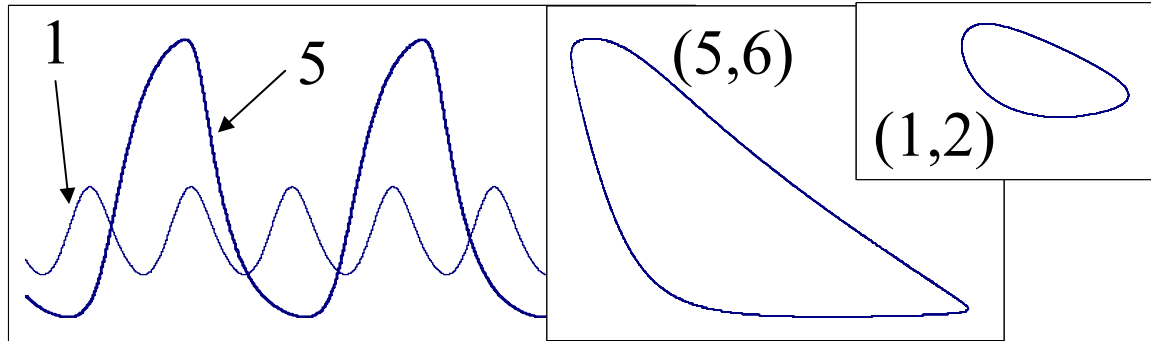
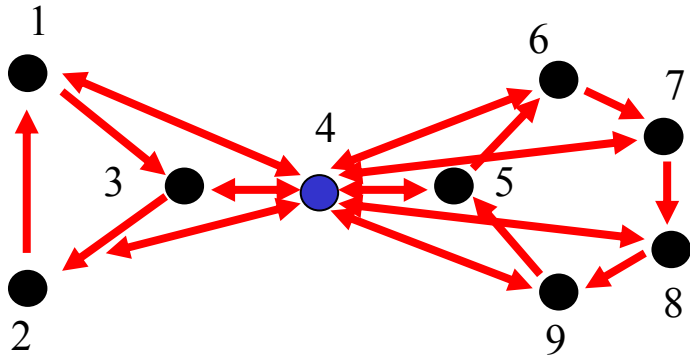
Т.е.



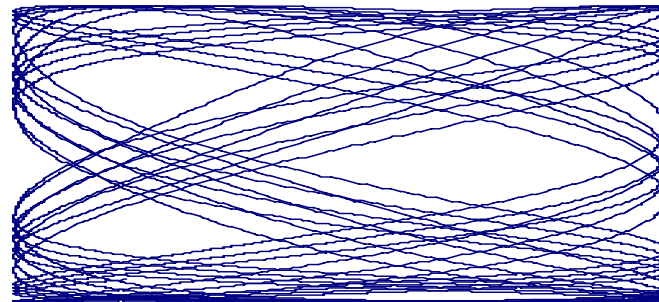
Регуляторные контуры генных сетей это гены и кодируемые ими РНК и/или белки, экспрессия которых подвержена взаимному регулированию, а также процессы, посредством которых осуществляется регуляция взаимного баланса между концентрациями этих веществ.

Пример ГГС, имеющей апериодический режим функционирования

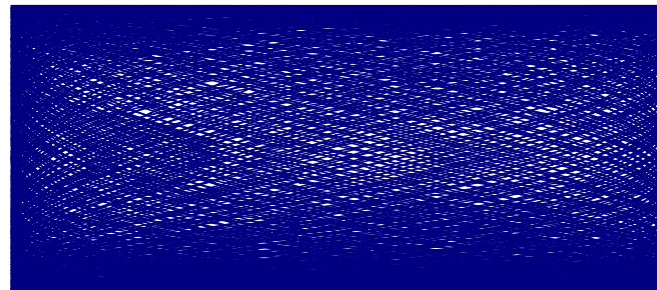
Структурный граф



Фазовая кривая
в плоскости (1,5)
10000 точек,
Шаг расчета 10^{-2}

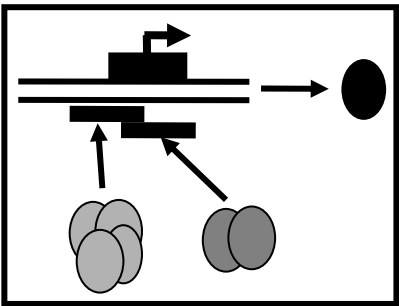


Фазовая кривая
в плоскости (1,5)
10000 точек,
Шаг расчета 10^{-1}

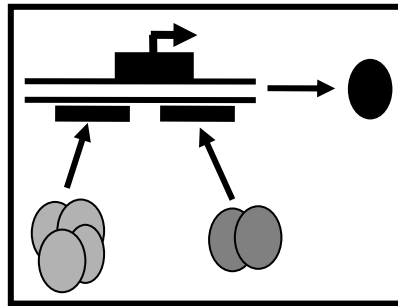


Различные типы регуляции эффективности экспрессии генетических элементов

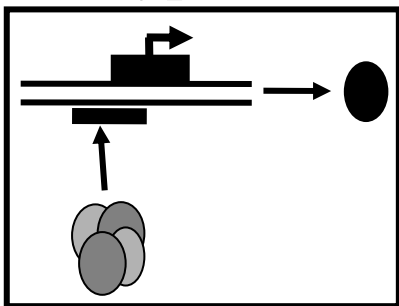
a) Type 1



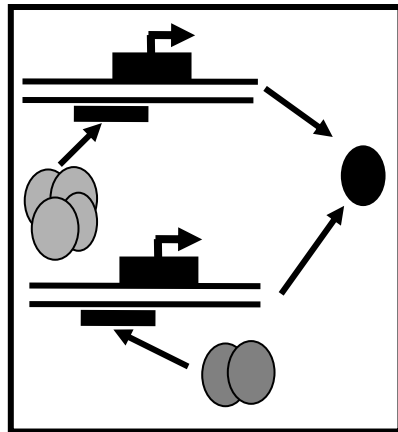
b) Type 2



c) Type 3



d) Type 4



Условные обозначения



-участок инициации экспрессии



- сайт регуляции



- синтезируемый продукт



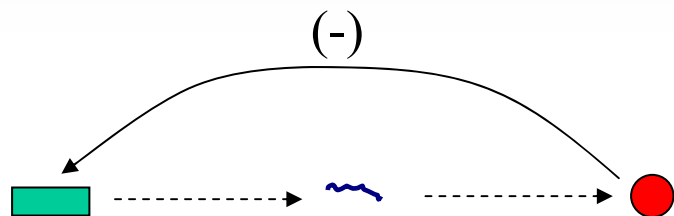
ТФ-гетеромультимер



ТФ-гомультимеры



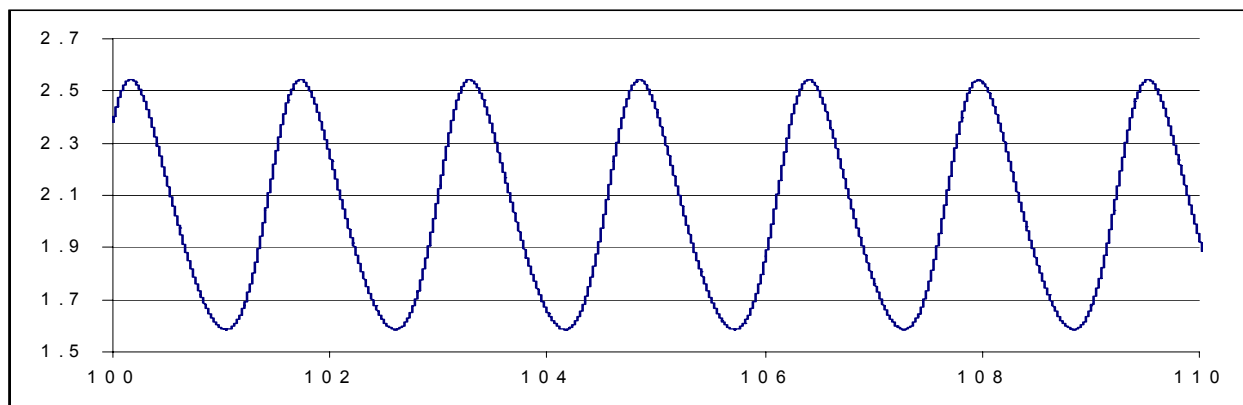
Пример простейшей авторепрессируемой генной сети



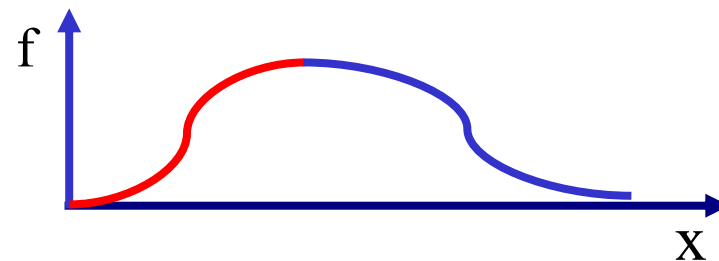
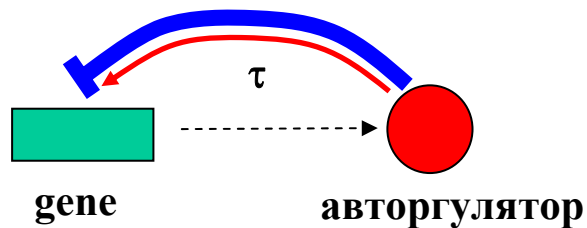
$$\frac{dx}{dt} = \frac{\alpha}{1 + x^\gamma(t - \tau)} - x$$

$$\tau^* = \frac{\pi / 2 - \arctg \sqrt{w^2 - 1}}{\sqrt{w^2 - 1}}$$

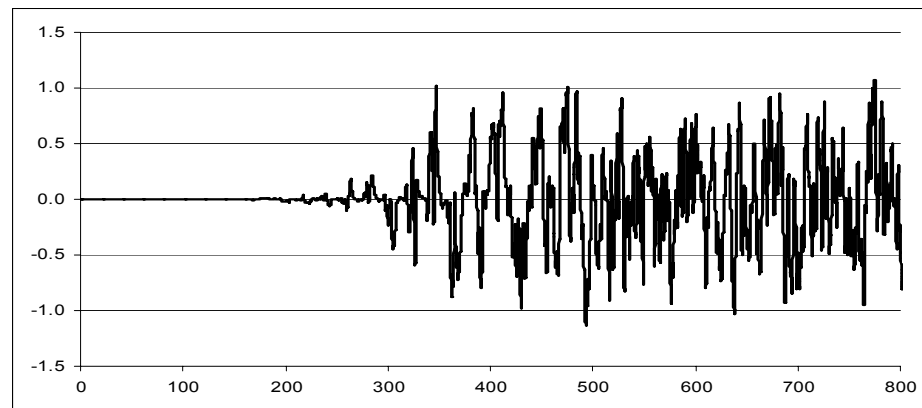
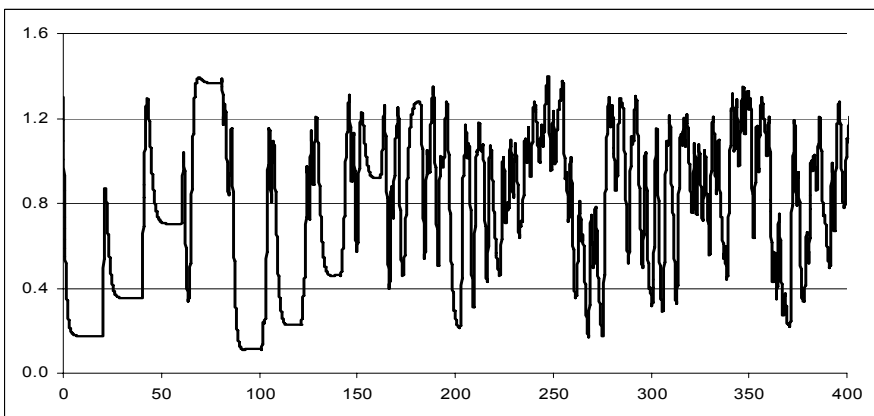
$$w = \gamma \frac{x_0^\gamma}{1 + x_0^\gamma}, x_0(1 + x_0^\gamma) = \alpha$$



Хаос в генетическом элементе.

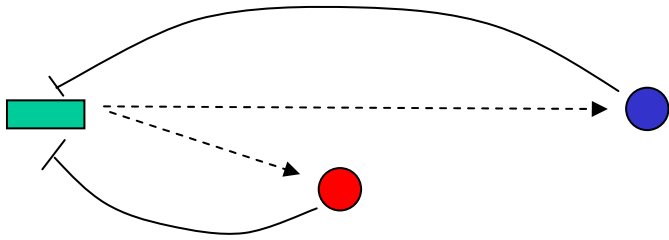


$$\frac{dx(t)}{dt} = \frac{\alpha x(t - \tau)}{1 + x^\gamma(t - \tau)} - x(t) \quad \alpha=2, \gamma=10, \tau=20$$

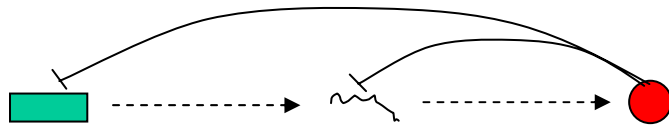


M.C. Mackey, L. Glass. *Oscillation and chaos in physiological control systems*. Science 197, 287-289 (1977).

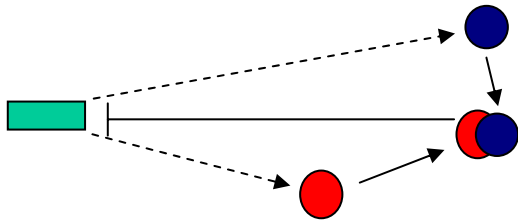
ХАОС В ГЕННЫХ СЕТЯХ



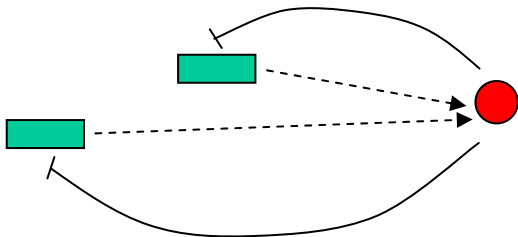
$$\frac{dx}{dt} = \frac{\alpha}{1 + x^\gamma(t - \tau_1) + x^\gamma(t - \tau_1 - \tau_2)} - x \quad 1$$



$$\frac{dx}{dt} = \frac{\alpha}{(1 + x^\gamma(t - \tau_1 - \tau_2))(1 + x^\gamma(t - \tau_1))} - x \quad 2$$

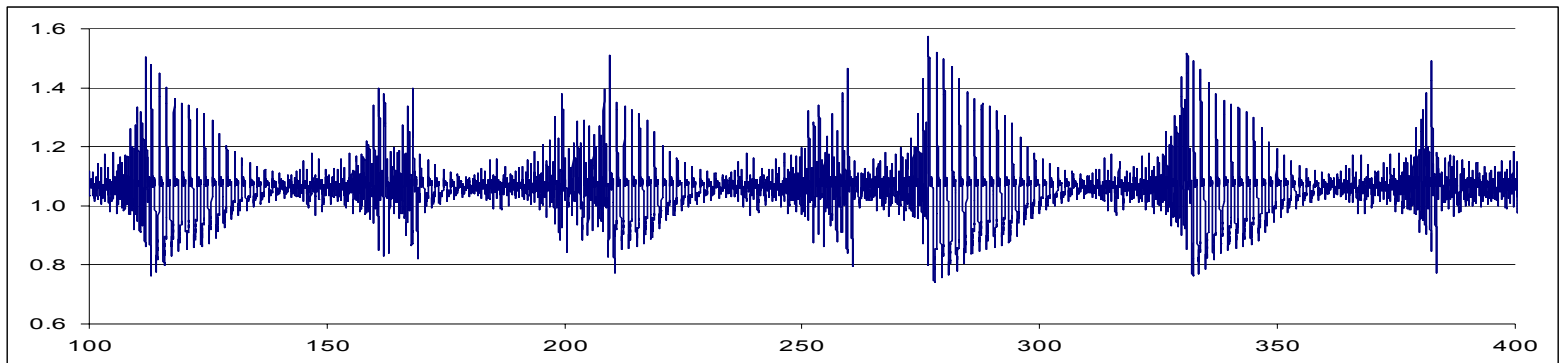


$$\frac{dx}{dt} = \frac{\alpha}{1 + x^\gamma(t - \tau_1)x^\gamma(t - \tau_2)} - x \quad 3$$

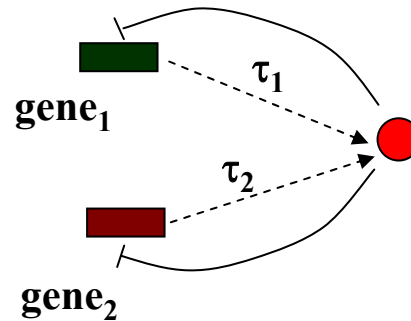
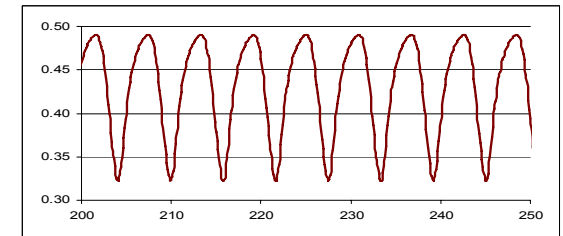
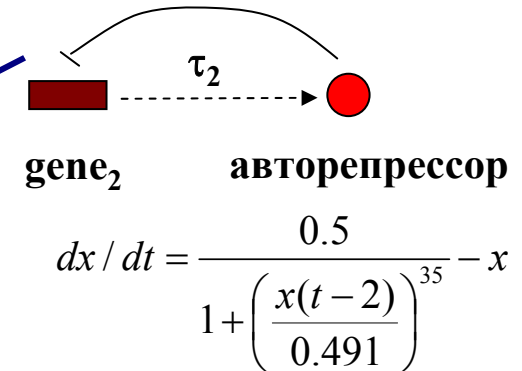
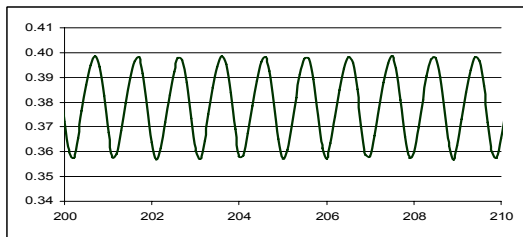
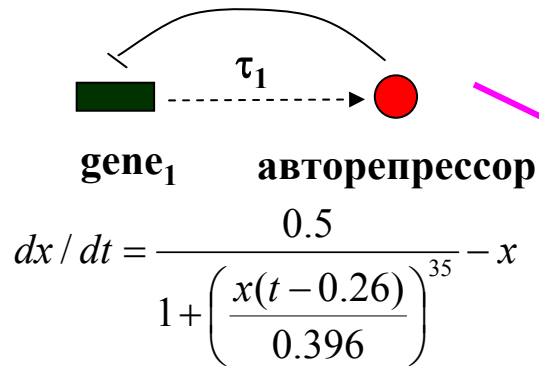


$$\frac{dx}{dt} = \frac{\alpha}{1 + x^\gamma(t - \tau_1)} + \frac{\alpha}{1 + x^\gamma(t - \tau_2)} - x \quad 4$$

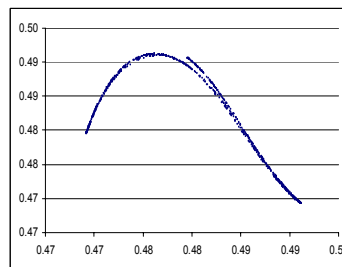
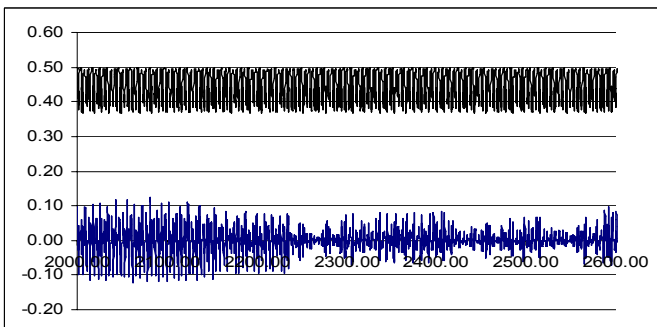
1,2



Объединение двух авторепрессирующих генов с различающимися регуляторными районами и разными временами синтеза авторепрессора приводит к хаотическому режиму изменения его концентрации во времени.



$$\frac{dx}{dt} = \frac{0.5}{1 + \left(\frac{x(t-0.26)}{0.396} \right)^{35}} + \frac{0.5}{1 + \left(\frac{x(t-2)}{0.491} \right)^{35}} - x$$



- Значения параметров взяты из работы
- J.C. Bastos de Figueiredo, L. Diambra, L. Glass, C. P. Malta *Chaos in two-looped negative feedback systems*.
- Physical Review E 65, 051905 (2002).

Three genes symmetric GN have strange attractor

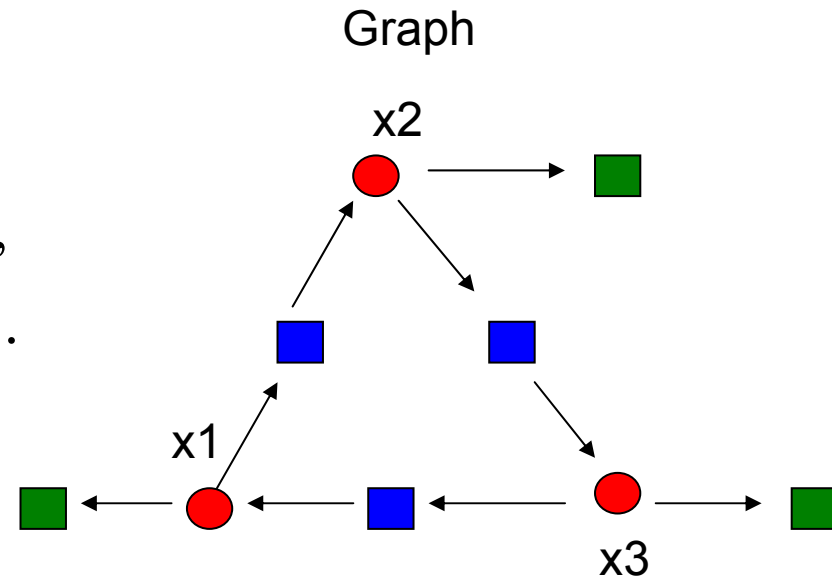
базис

$$\frac{dx_i}{dt} = \alpha f_4(x_k), \quad f_1(x_k) = \frac{x_k(t)}{1 + (x_k(t))^\gamma},$$

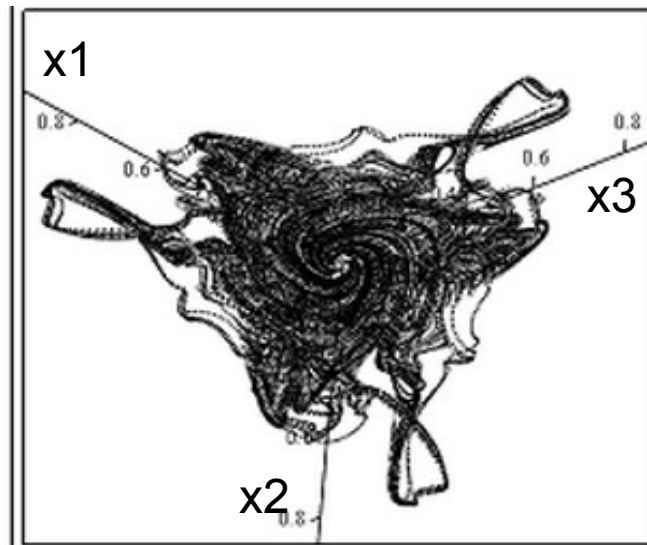
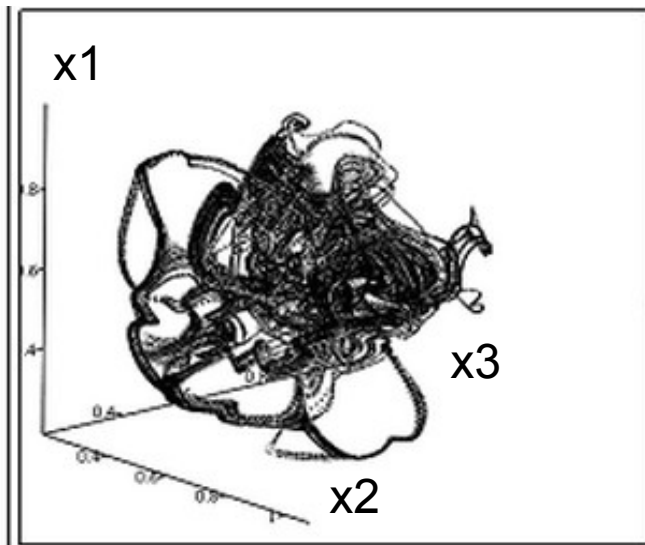
$$f_2(x_k) = f_1(f_1(x_k)), \quad f_3(x_k) = f_1(f_2(x_k)),$$

$$f_4(x_k) = f_1(f_3(x_k)), \quad i, k = 1, \dots$$

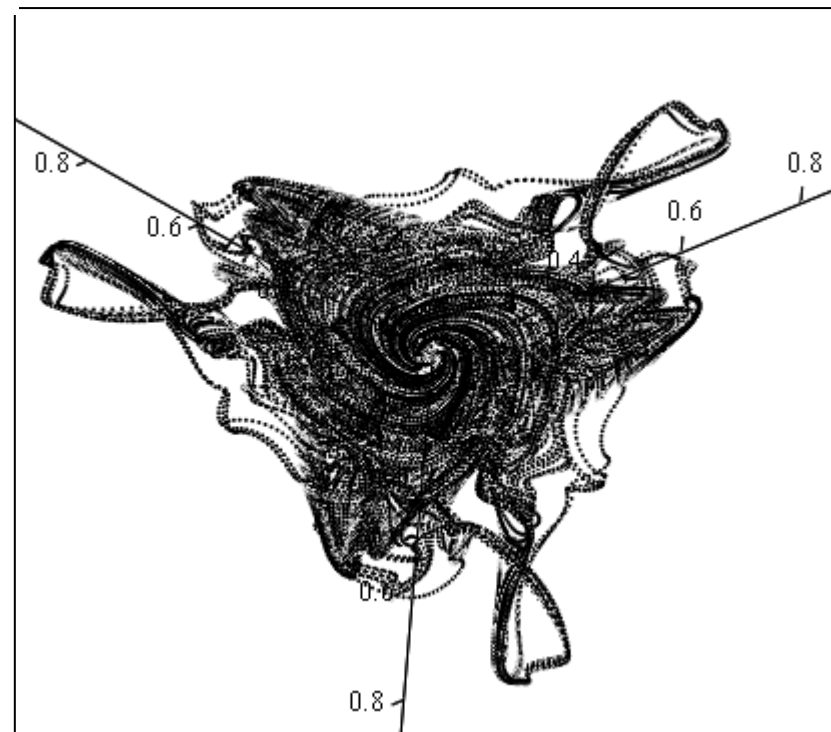
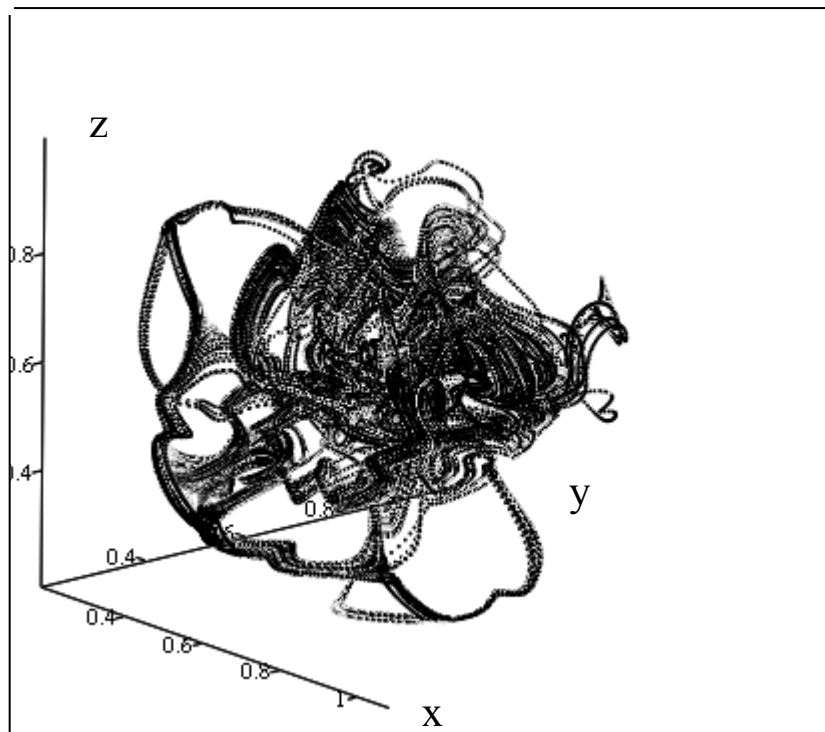
$$\frac{dx_i}{dt} = -x_i, \quad i = 1, \dots$$



Chaotic dynamic, $\alpha=2, \gamma=10$



Гипотететическая генетическая система, имеющая циклическую симметрию структуры и «хаос» на уровне динамики функционирования



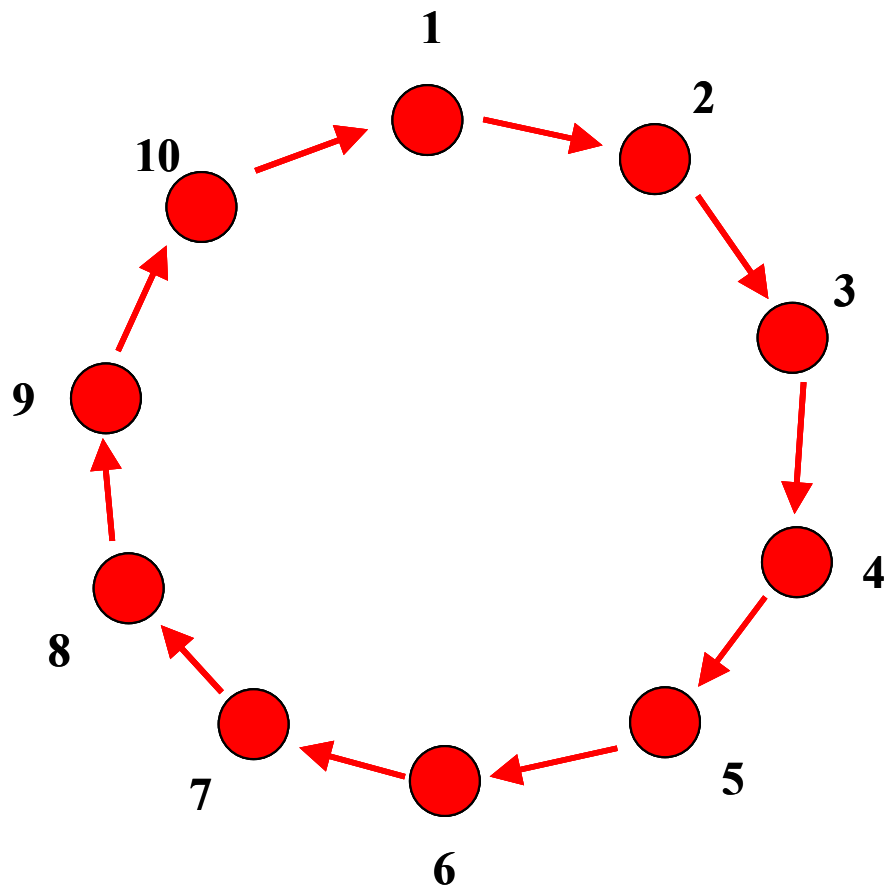
$$\begin{cases} x' = f^{(4)}(z) - x \\ y' = f^{(4)}(x) - y \\ z' = f^{(4)}(y) - z \end{cases}$$

$$f(x) = \frac{\alpha x}{1 + x^\gamma}, \quad \alpha = 2, \quad \gamma = 10$$

$$f^{(m)} = \underbrace{f(\dots f(x) \dots)}_m$$

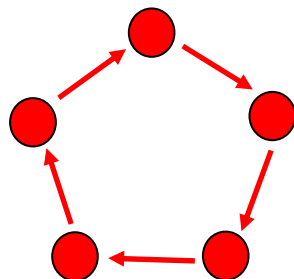
ЦИКЛИЧЕСКИЕ ГЕННЫЕ СЕТИ С ОТРИЦАТЕЛЬНЫМ ТИПОМ ДЕЙСТВИЯ

Циклические генные сети



$$\begin{cases} \frac{dx_1(t)}{dt} = \frac{\alpha}{1 + x_n^\gamma(t - \tau)} - x_1(t), \\ \frac{dx_i(t)}{dt} = \frac{\alpha}{1 + x_{i-1}^\gamma(t - \tau)} - x_i(t), \quad i = \overline{2, n}. \end{cases}$$

ВСЕ СИММЕТРИЧНЫЕ ЦИКЛЫ цГГС ВКЛАДЫВАЮТСЯ В ПРОСТЕЙШУЮ САМОРЕПРЕССИРУЮЩУЮСЯ СИСТЕМУ!

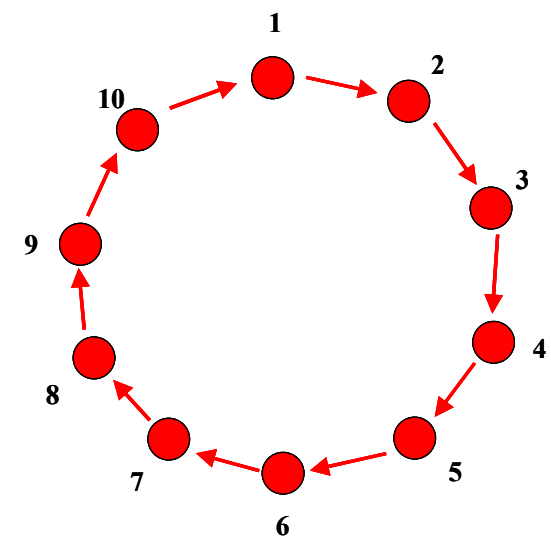


$$x_1(t - \tau) = x_n(t), \quad x_{i+1}(t - \tau) = x_i(t),$$

$$i = \overline{1, n-1}, \quad \tau = \frac{[n/2]}{n} T$$



$$dx/dt = \frac{\alpha}{1 + x^\gamma(t - \tau)} - x$$



$$dx/dt = \frac{\alpha}{1+x^\gamma(t-\tau)} - x$$

$$\tau = pT / q$$

ОПИСАНИЕ УСТОЙЧИВЫХ РЕЖИМОВ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ЦИКЛИЧЕСКИХ ГГС

Точки покоя.

Если n четное и α и γ достаточно большие, то циклические ГГС имеют по 2 точки покоя. Иными словами циклические ГГС функционируют как молекулярные триггеры. Простейшим молекулярным триггером является циклическая ГГС, состоящая из двух генетических элементов.

Для любого n при достаточно малых α и γ циклическая ГГС имеет только одно устойчивое стационарное состояние.

Циклические колебания.

Если n четное, то циклические ГГС не имеют устойчивых колебательных режимов функционирования ни при каких значениях α , γ и τ .

Для нечетного n при достаточно больших α , γ и τ циклическая ГГС имеет только один устойчивый предельный цикл.

ПРАКТИЧЕСКИЕ СЛЕДСТВИЯ сформулированных КРИТЕРИЕВ

- **Представленные результаты позволяют легко строить ГГС с любым, наперед заданным количеством стационаров и циклов.**
- **Тем самым открывается возможность экспериментального конструирования ГГС с наперед заданными свойствами.**