

Лекция 7

Модельная система управления синтезом фермента

Гудвин (1963, 1965) высказал предположение, что клеточное деление связано с автономным колебательным сигналом, и обсудил несколько видов управления типа отрицательной обратной связи. В частности, он предложил нелинейные модели синтеза белка, в которых можно наблюдать *автоколебания*, то есть периодическое поведение без каких бы то ни было внешних воздействий. Здесь мы обсудим один из простейших механизмов генетического управления, предложенных им. Хотя основная модель не имеет периодических решений, мы обсудим её как пример моделирования и затем покажем, как модификация модели приводит к периодическому поведению.

На Рис. 1 показана схема рассматриваемого механизма. Математическая модель будет трехкомпонентной. В этой модельной схеме регулирующий ген G производит информационную рибонуклеиновую кислоту (мРНК), концентрацию которой обозначим через X . Затем мРНК взаимодействует с рибосомами¹, и образуются молекулы фермента, концентрацию которого обозначим через Y . Фермент, в свою очередь, катализирует реакцию с некоторым субстратом S . Часть продукта этой реакции представляет собой репрессор, концентрацию которого обозначим через Z . Репрессор поступает к регулирующему гену, подавляя его генетическую активность, так что мРНК не может производиться. Этот процесс представляет собой простую схему управления с замкнутой петлей обратной связи.

Получим уравнения, описывающие динамику концентраций трех главных реагентов – мРНК, фермента и репрессора, обозначенных соответственно X , Y и Z , и проанализируем эту систему уравнений. Будем предполагать, что скорость каждой стадии в этой биологической схеме определяется в соответствии с законом действующих масс, то есть скорость реакции пропорциональна концентрации каждого участвующего реагента.

Рассмотрим вначале мРНК. Скорость ее распада примем просто пропорциональной ее концентрации. Скорость образования найти не так просто. Обозначим число генов G через n , а долю генов, не соединенных с молекулами репрессора, через f , это доля "активных" генов. Таким образом, fn и $(1 - f)n$ – число генов без присоединенного репрессора и

¹Рибосомы – это небольшие внутриклеточные органеллы, состоящие из нуклеиновой кислоты и белка и представляющие собой центры синтеза белка.

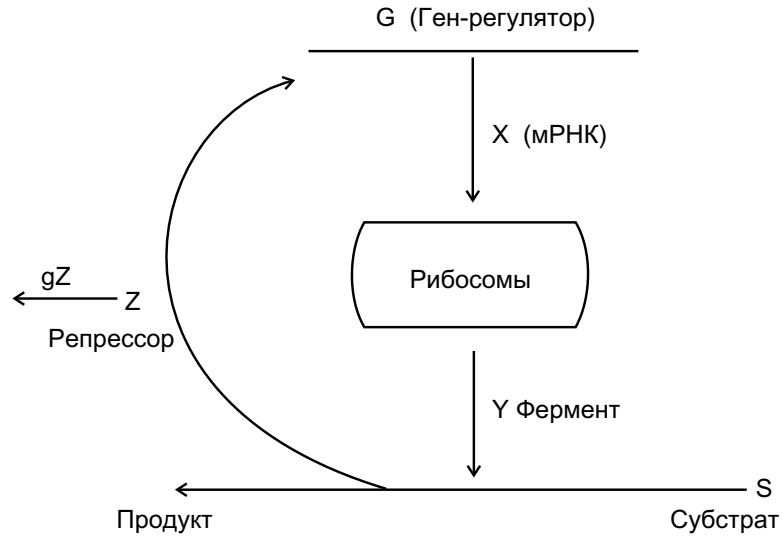


Рис. 1: Схема механизма регуляции

с ним, соответственно. Предположим, что скорость, с которой молекулы репрессора отделяются от генов, пропорциональна $(1 - f)n$, а скорость, с которой молекулы репрессора присоединяются, пропорциональна произведению fn на концентрацию Z молекул репрессора. С биологической точки зрения, естественно считать эти стадии биологического цикла достаточно быстрыми по сравнению с другими реакциями, так что они все время находятся в равновесии. Это означает, что выполняется следующее равенство:

$$(1 - f)n = afnZ, \quad (1)$$

где a – константа равновесия реакции. Уравнение (1) дает долю f генов, не подверженных действию репрессора: $f = (1 + aZ)^{-1}$. Согласно закону действующих масс, скорость образования мРНК пропорциональна f . Тогда кинетическое уравнение для концентрации мРНК можно записать в виде

$$\frac{dX}{dt} = \frac{b}{1 + aZ} - cX, \quad (2)$$

где a , b и c – положительные константы. Уравнение (2) согласуется с тем, что скорость образования мРНК высокая, если молекул репрессора мало (Z мало, с уменьшением Z получим $f \rightarrow 1$), и низкая, если молекул репрессора много (чем больше Z , тем меньше доля "активных" генов).

Если предположить, что рибосомы имеются в достаточном количестве, так что их концентрация существенно не меняется, то кинетическое

уравнение для концентрации фермента Y можно записать в виде

$$\frac{dY}{dt} = dX - eY \quad (3)$$

где d и e – положительные константы. Это означает, что скорость образования фермента пропорциональна X – концентрации мРНК, а скорость распада пропорциональна его собственной концентрации Y .

Фермент-катализатор Y взаимодействует с субстратом S с образованием промежуточного соединения, которое затем распадается, образуя вновь фермент, репрессор и продукт реакции. Если субстрата достаточно много и промежуточное соединение с ферментом образуется быстро, то общая реакция образования репрессора лимитируется по скорости более медленным процессом перехода от фермент-субстратного комплекса к репрессору плюс фермент плюс продукт. Таким образом, большая часть фермента будет присутствовать в комбинации с субстратом, и скорость образования репрессора будет пропорциональна концентрации фермента Y . Отсюда мы получаем кинетическое уравнение для Z :

$$\frac{dZ}{dt} = hY - gZ, \quad (4)$$

где h и g – положительные константы. В (4) скорость распада репрессора принята пропорциональной его концентрации Z , аналогично было сделано в (2) и (3).

Система уравнений (2)–(4) представляет собой модель механизма управления синтезом фермента посредством обратной связи, представленного схематично на Рис. 1. Константы скоростей отдельных стадий a , b , c , d , e , g и h записаны в размерной форме, их размерность очевидна из уравнений, в которые они входят. Например, если время t выражено в секундах, а концентрации X , Y и Z в молях на литр, то c , d , e , h и g – в с^{-1} , b – в $\text{моль}/(\text{л}\cdot\text{с})$, a – в $\text{л}/\text{моль}$.

Прежде, чем проводить исследование полученной системы обыкновенных дифференциальных уравнений, перейдем к безразмерным переменным

$$x = \left(\frac{adh}{b^2}\right)^{1/3} X, \quad y = \left(\frac{a^2h^2}{bd}\right)^{1/3} Y, \quad z = aZ, \quad \tau = t/\theta. \quad (5)$$

Тогда математическая модель (2)–(4) принимает вид

$$x' = \frac{1}{1+z} - \alpha x, \quad y' = x - \beta y, \quad z' = y - \gamma z, \quad (6)$$

где штрих обозначает дифференцирование по τ , а α , β и γ – положительные постоянные:

$$\theta = (abdh)^{-1/3}, \quad \alpha = c\theta, \quad \beta = e\theta, \quad \gamma = g\theta.$$

Размерность θ – секунда, коэффициенты α , β , γ и переменные x , y , z – безразмерные величины. Динамику системы (6) определяют три параметра: α , β и γ .

Удобно записать (6) в векторной форме:

$$\mathbf{r}' = \frac{d\mathbf{r}}{d\tau} = \mathbf{F}(\mathbf{r}, \alpha, \beta, \gamma), \quad (7)$$

где

$$\mathbf{r} = \begin{bmatrix} x \\ y \\ z \end{bmatrix}, \quad \mathbf{F} = \begin{bmatrix} \frac{1}{1+z} - \alpha x \\ x - \beta y \\ y - \gamma z \end{bmatrix}.$$

Вектор решения $\mathbf{r}(\tau)$ модели (6) должен удовлетворять неравенствам $x(\tau) \geq 0$, $y(\tau) \geq 0$ и $z(\tau) \geq 0$, поскольку это – вектор концентраций. Отметим, что дивергенция векторного поля $\mathbf{F}$ отрицательна:

$$\operatorname{div} \mathbf{F} = \frac{\partial \mathbf{F}}{\partial x} + \frac{\partial \mathbf{F}}{\partial y} + \frac{\partial \mathbf{F}}{\partial z} = -\alpha - \beta - \gamma < 0.$$

Следовательно, объем любой области фазового пространства под действием отображения $\mathbf{F}$ уменьшается. Покажем, что существует инвариантная относительно системы (7) область в положительном октанте пространства (x, y, z) , ограниченная некоторой *поверхностью без контакта* B , на которой векторное поле $\mathbf{F}$ направлено строго внутрь области.

Сначала покажем существование ограничивающей поверхности B такой, что скалярные произведения $(\mathbf{F}(\mathbf{r}, \alpha, \beta, \gamma), \mathbf{n}) < 0$ для $\mathbf{r} \in B$, где $\mathbf{n}$ – внешняя нормаль к B в точке $\mathbf{r}$. Рассмотрим прямоугольный параллелепипед, ограниченный плоскостями $x = 0$, $y = 0$, $z = 0$ и $x = x^*$, $y = y^*$, $z = z^*$, где x^* , y^* и z^* должны быть найдены. Пусть $\mathbf{i}$, $\mathbf{j}$ и $\mathbf{k}$ – единичные векторы, направленные по осям координат x , y и z , соответственно.

На каждой из координатных граней параллелограмма справедливы следующие соотношения:

$$\begin{aligned} x = 0, \quad \mathbf{n} = -\mathbf{i} &\Rightarrow (\mathbf{r}', \mathbf{n}) = -x' = -\frac{1}{1+z} < 0, \quad z \geq 0, \\ y = 0, \quad \mathbf{n} = -\mathbf{j} &\Rightarrow (\mathbf{r}', \mathbf{n}) = -y' = -x < 0, \quad x > 0, \\ z = 0, \quad \mathbf{n} = -\mathbf{k} &\Rightarrow (\mathbf{r}', \mathbf{n}) = -z' = -y < 0, \quad y > 0. \end{aligned}$$

На остальных гранях должны быть выполнены следующие условия:

$$\begin{aligned} z = z^*, \quad \mathbf{n} = \mathbf{k} &\Rightarrow (\mathbf{r}', \mathbf{n}) = y - \gamma z^* < 0, \\ y = y^*, \quad \mathbf{n} = \mathbf{j} &\Rightarrow (\mathbf{r}', \mathbf{n}) = x - \beta y^* < 0, \\ x = x^*, \quad \mathbf{n} = \mathbf{i} &\Rightarrow (\mathbf{r}', \mathbf{n}) = \frac{1}{1+z} - \alpha x^* < 0. \end{aligned} \quad (8)$$

Заметим, что если $\gamma z^* > y^*$, то в первом из условий (8) требуемое неравенство выполняется, поскольку $y \leq y^*$. Аналогично находим достаточные условия для неравенства $(\mathbf{r}', \mathbf{n}) < 0$ на трех гранях параллелепипеда $x = x^*, y = y^*, z = z^*$:

$$1 < \alpha x^*, \quad x^* < \beta y^*, \quad y^* < \gamma z^*. \quad (9)$$

Очевидно, что можно последовательно найти x^*, y^* и z^* , удовлетворяющие условиям (9). При этом будут выполняться неравенства

$$x^* > \frac{1}{\alpha}, \quad y^* > \frac{1}{\alpha\beta}, \quad z^* > \frac{1}{\alpha\beta\gamma}.$$

Тем самым мы показали, что для системы (7) имеет место глобальное существование решения с начальными данными при $\tau = 0$: $\mathbf{r}_0 = (x_0, y_0, z_0)$, где $x_0 \leq x^*, y_0 \leq y^*$ и $z_0 \leq z^*$, так как существует конечная замкнутая поверхность без контакта B , на которой $(\mathbf{r}', \mathbf{n}) < 0$. В этом случае говорят, что решение задачи Коши существует *в целом*, для всех $\tau > 0$.

Найдем стационарные состояния системы (7), которые удовлетворяют равенству

$$\mathbf{F}(\mathbf{r}_s, \alpha, \beta, \gamma) = 0.$$

Координаты единственного положительного решения $\mathbf{r}_s = (x_s, y_s, z_s)$ таковы, что

$$x_s = \beta y_s, \quad y_s = \gamma z_s, \quad z_s^2 + z_s - \frac{1}{\alpha\beta\gamma} = 0, \quad (10)$$

откуда

$$z_s = \frac{1}{2} \left[\left(1 + \frac{4}{\alpha\beta\gamma} \right)^{1/2} - 1 \right] > 0.$$

Легко проверить, что

$$z_s < (\alpha\beta\gamma)^{-1} < z^*, \quad y_s < (\alpha\beta)^{-1} < y^*, \quad x_s < \alpha^{-1} < x^*,$$

то есть стационарная точка расположена внутри поверхности B .

Для исследования устойчивости стационарного состояния перенесем начало координат в пространстве концентраций в $\mathbf{r}_s$ с помощью замены

$$\mathbf{p} = \begin{bmatrix} u \\ v \\ w \end{bmatrix}, \quad u = x - x_s, \quad v = y - y_s, \quad w = z - z_s.$$

Линеаризуя систему уравнений (7) в окрестности точки $\mathbf{p} = 0$, получаем

$$\mathbf{p}' = \mathbf{M}\mathbf{p}, \quad \mathbf{M} = \begin{bmatrix} -\alpha & 0 & -(1 + z_s)^{-2} \\ 1 & -\beta & 0 \\ 0 & 1 & -\gamma \end{bmatrix}.$$

Собственные значения матрицы $\mathbf{M}$ удовлетворяют характеристическому уравнению $|\mathbf{M} - \lambda\mathbf{E}| = 0$, то есть

$$\lambda^3 + (\alpha + \beta + \gamma)\lambda^2 + (\alpha\beta + \beta\gamma + \gamma\alpha)\lambda + \alpha\beta\gamma + \frac{1}{(1 + z_s)^2} = 0, \quad (11)$$

которое имеет три решения λ_1 , λ_2 и λ_3 . Так как все коэффициенты в (11) положительны, то действительных положительных собственных значений не может быть. Более того, необходимые и достаточные условия Рауса–Гурвица отрицательности действительной части у всех корней λ_i имеют следующий вид:

$$\begin{aligned} \alpha + \beta + \gamma &> 0, \quad \alpha\beta\gamma + \frac{1}{(1 + z_s)^2} > 0, \\ (\alpha + \beta + \gamma)(\alpha\beta + \beta\gamma + \gamma\alpha) - \alpha\beta\gamma - \frac{1}{(1 + z_s)^2} &> 0. \end{aligned} \quad (12)$$

Поскольку α , β , γ и z_s положительны, нужно проверить только выполнение последнего неравенства в (12). Однако с помощью уравнения (10) для z_s оно приводится к очевидному неравенству

$$\alpha^2(\beta + \gamma) + \beta^2(\alpha + \gamma) + \gamma^2(\alpha + \beta) + \alpha\beta\gamma(1 + \alpha\beta\gamma z_s) > 0.$$

Таким образом, $\mathbf{p} = 0$ или $\mathbf{r} = \mathbf{r}_s$ – единственное стационарное состояние, оно устойчиво и, следовательно, в модельной системе (2)–(4) не может произойти бифуркация рождения устойчивого предельного цикла из стационарной точки (бифуркация Хопфа). Модель процесса синтеза фермента с отрицательной обратной связью, рассмотренная нами, не допускает появления автоколебаний.

В следующем разделе мы опишем модификации этой модели, имеющие периодические решения. Напомним сначала критерий Рауса-Гурвица.

Критерий Рауса-Гурвица

Корни полиномиального уравнения с коэффициентом $a_0 > 0$

$$a_0 z^3 + a_1 z^2 + a_2 z + a_3 = 0$$

будут лежать в левой полуплоскости комплексной плоскости в том и только том случае, если выполнены следующие неравенства:

$$a_1 > 0, \quad \begin{vmatrix} a_1 & a_3 \\ a_0 & a_2 \end{vmatrix} > 0, \quad a_3 > 0.$$

Системы управления синтезом фермента более высокого порядка

Поскольку модельная система (2)–(4) не обладает требуемым колебательным поведением, то, следуя общим принципам моделирования, попробуем ее модифицировать, вновь выполнить анализ и, наконец, найти ей биологическую интерпретацию.

Допустим, что для инактивации регуляторного гена G нужна более чем одна молекула репрессора Z . Слагаемое $b/(1 + aZ)$ в (2), описывающее скорость образования мРНК, соответствует предположению, опирающемуся на экспериментальные данные, что одна молекула метаболита-репрессора Z соединяется с одним геном для получения его неактивной формы. Если для этого необходимы m молекул репрессора, то рассуждения, аналогичные проведенным в предыдущем разделе, приводят к кинетическому уравнению для концентрации фермента в таком виде:

$$\dot{X} = \frac{b}{1 + aZ^m} - cX \quad (13)$$

вместо (2). Число m называется *коэффициентом Хилла*. Безразмерная система уравнений (7) преобразуется к виду

$$\mathbf{r}' = \mathbf{F}(\mathbf{r}, \alpha, \beta, \gamma, m), \quad \mathbf{F}(\mathbf{r}, \alpha, \beta, \gamma, m) = \begin{bmatrix} \frac{1}{1+z^m} - \alpha x \\ x - \beta y \\ y - \gamma z \end{bmatrix}. \quad (14)$$

Модель (14) иногда называют *кооперативной*.

Единственное положительное стационарное состояние $\mathbf{r}_s$ определяется соотношениями

$$\mathbf{r}_s = \begin{bmatrix} x_s \\ y_s \\ z_s \end{bmatrix}, \quad x_s = \beta y_s \quad y_s = \gamma z_s, \quad z_s^{m+1} + z_s - \frac{1}{\alpha\beta\gamma} = 0, \quad (15)$$

где z_s - единственное положительное решение последнего уравнения. Вместо (11) получаем характеристическое уравнение

$$\lambda^3 + a_1\lambda^2 + a_2\lambda + a_3 = 0$$

с коэффициентами

$$a_1 = \alpha + \beta + \gamma, \quad a_2 = \alpha\beta + \beta\gamma + \gamma\alpha, \quad a_3 = \alpha\beta\gamma[1 + m(1 - \alpha\beta\gamma z_s)].$$

Поскольку $1 + m(1 - \alpha\beta\gamma z_s) > 0$, положительные действительные корни вновь отсутствуют. Условие Рауса-Гурвица, которое должно быть нарушено для существования комплексного собственного значения с положительной действительной частью, – это (сравните с третьим условием в (12))

$$\psi = a_1 a_2 - a_3 > 0, \quad (16)$$

где $\psi = (\alpha + \beta + \gamma)(\alpha\beta + \beta\gamma + \gamma\alpha) - \alpha\beta\gamma[1 + m(1 - \alpha\beta\gamma z_s)]$, z_s – положительный корень уравнения (15). Так как α , β и γ положительны, то, применяя соотношение между средним арифметическим и средним геометрическим, мы приходим к неравенствам

$$(\alpha + \beta + \gamma)/3 \geq [(\alpha\beta + \beta\gamma + \gamma\alpha)/3]^{1/2} \geq (\alpha\beta\gamma)^{1/3},$$

так что

$$(\alpha + \beta + \gamma)(\alpha\beta + \beta\gamma + \gamma\alpha) \geq \sqrt{3}(\alpha\beta + \beta\gamma + \gamma\alpha)^{3/2} \geq 9\alpha\beta\gamma.$$

Тогда для ψ справедлива оценка

$$\psi \geq \alpha\beta\gamma(8 - m) + m\alpha^2\beta^2\gamma^2 z_s = \alpha\beta\gamma[8 + m(\alpha\beta\gamma z_s - 1)], \quad (17)$$

но в стационарной точке выполнено неравенство $z_s < (\alpha\beta\gamma)^{-1}$, и второе слагаемое в последнем выражении в (17) отрицательно.

Итак, мы получили, что, по крайней мере, для $m < 8$ и любых положительных значений α , β и γ выполняется неравенство (16), и стационарное состояние $\mathbf{r}_s$ из (15) устойчиво.

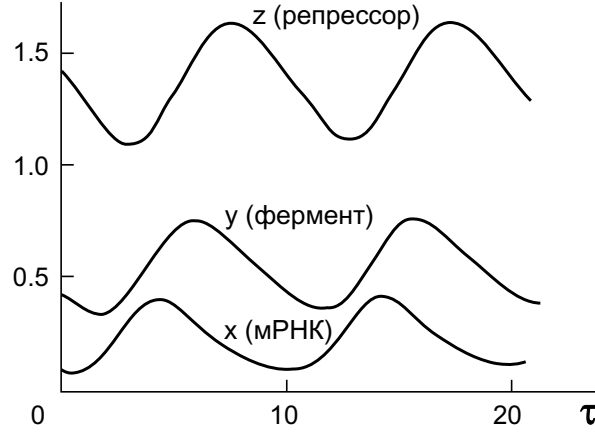


Рис. 2: Решение типа предельного цикла для модели (14) при $m = 9$, $\alpha = \beta = \gamma = 0.4$

Точка $\mathbf{r}_s$ может стать неустойчивой только при $m > 8$. Так как собственные значения λ являются корнями кубического уравнения, то точка $\mathbf{r}_s$ будет неустойчивой, если λ_1 и λ_2 комплексно сопряженные, $\lambda_{1,2} = \mu \pm i\sigma$, причем μ и σ положительны. Тогда в окрестности $\mathbf{r}_s$ будут происходить колебания возрастающей амплитуды. Из теоремы Хопфа о бифуркации периодического решения следует, что в окрестности бифуркационных значений α , β и γ могут существовать предельные циклы малой амплитуды вблизи неустойчивой точки $\mathbf{r}_s$. Для бифуркационных значений параметров $\mu = 0$, так что λ_1 и λ_2 – два чисто мнимых собственных значения.

В качестве примера рассмотрим $\alpha = \beta = \gamma$, тогда (16) и (15) примут вид

$$\alpha^3 z_s > 1 - 8/m, \quad z_s^{m+1} + z_s - \alpha^{-3} = 0. \quad (18)$$

Если α мало, то $\alpha^{-3} \gg 1$, и из уравнения для z_s следует

$$z_s^{m+1} \sim \alpha^{-3} \Rightarrow z_s \approx (\alpha^{-3})^{1/(m+1)},$$

поэтому первое неравенство в (18) приобретает вид $\alpha^{3m/(m+1)} > 1 - 8/m$ и может нарушаться при любом $m > 8$ и достаточно малом $\alpha > 0$. Например, если $m = 9$, то для неустойчивости достаточно $\alpha \leq 0.4$. Тогда для (14) существует решение в виде предельного цикла (см. Рис. 2). Заметим, что колебания концентраций происходят со сдвигом фаз: концентрация фермента y проходит максимальное значение позднее, чем концентрация мРНК x , и только потом концентрация репрессора z достигает своего максимального значения.

Итак, система (14) демонстрирует периодическую динамику модели управления синтезом фермента, изображенной на Рис. 1. Однако коопе-

ративность, требуемая для репрессии метаболитом и измеряемая коэффициентом Хилла m в (13), настолько высокого порядка, что в высшей степени невероятно достигнуть ее. Число молекул, необходимых для инактивации гена, $m > 8$, хотя эксперимент показывает, что $m = 1$. Таким образом, мы должны рассмотреть другие модификации исходной модели (2)-(4), более соответствующие реальности.

Разумно, по-видимому, предположить, что синтез фермента и механизм управления содержат более чем одну катализируемую ферментом реакцию, предшествующую образованию репрессора. Если есть серия реакций первого порядка типа (3), то возникает модельная система с n компонентами, концентрации которых обозначим через $\mathbf{x} = (x_1, x_2, \dots, x_n)$. Тогда обобщение исходной модели Гудвина, в котором продукт x_n последней реакции в последовательности ингибирует первую, может быть записано в безразмерной форме (сравните с (14)):

$$\begin{aligned}\frac{dx_1}{d\tau} &= f(x_n) - k_1 x_1, \\ \frac{dx_r}{d\tau} &= x_{r-1} - k_r x_r, \quad r = 2, \dots, n.\end{aligned}\tag{19}$$

Здесь k_i – положительные постоянные, а $f(x_n)$ отражает ингибирование посредством обратной связи, соответствующее члену $(1 + z)^{-1}$ в (7). В кооперативной модели (14) член $f(x_n)$ имел вид $(1 + x_n^m)^{-1}$.

Система (19) была детально исследована многими авторами. Макдональд (1977), например, использовал теорию бифуркации, в то время как Рапп (1976) разработал метод поиска предельных циклов для заданных диапазонов параметров.

Дальнейшее обобщение модели (19), в котором катализируемые ферментом реакции не обязательно первого порядка, исследовали Хастингс и др. (1977). Они доказали важную теорему о существовании периодических решений конечной амплитуды для класса уравнений с n компонентами

$$\frac{dx_1}{d\tau} = f_1(x_n, x_1), \quad \frac{dx_r}{d\tau} = f_r(x_{r-1}, x_r), \quad 2 \leq r \leq n.\tag{20}$$

Этот класс представляет общую систему внутриклеточного управления, основанную на отрицательной обратной связи, если скорости реакции f_i ($i = 1, 2, \dots, n$) удовлетворяют критериям (i)-(vi), приведенным ниже. Теорема утверждает, что существует непостоянное периодическое решение системы (20) в ограниченной области $D \subset R^n$, если выполнены следующие условия:

- (i) $\frac{\partial f_r}{\partial x_r} < 0$, $\frac{\partial f_r}{\partial x_{r-1}} > 0$, $2 \leq r \leq n$;
- (ii) $\frac{\partial f_1}{\partial x_n} < 0$;
- (iii) $f_r(0, 0) \geq 0$ для $r = 1, 2, \dots, n$, $f_1(x_n, 0) > 0$ для $x_n \geq 0$;
- (iv) система (20) имеет в D единственное стационарное состояние $\mathbf{x}^* = (x_1^*, \dots, x_n^*)$ такое, что $f_1(x_n, x_1) < 0$ при $x_n > x_n^*$ и $x_1 > x_1^*$, но $f_1(x_n, x_1) > 0$ при $x_n < x_n^*$ и $x_1 < x_1^*$;
- (v) $\frac{\partial f_1}{\partial x_n}$ для $\mathbf{x} \in D$ ограничена сверху;
- (vi) матрица Якоби

$$J = \frac{\partial(f_1, \dots, f_n)}{\partial(x_1, \dots, x_n)} \Big|_{\mathbf{x}=\mathbf{x}^*} = \begin{pmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial x_1} & \frac{\partial f_1}{\partial x_2} & \dots & \frac{\partial f_1}{\partial x_n} \\ \frac{\partial f_2}{\partial x_1} & \frac{\partial f_2}{\partial x_2} & \dots & \frac{\partial f_2}{\partial x_n} \\ \vdots & \vdots & & \vdots \\ \frac{\partial f_n}{\partial x_1} & \frac{\partial f_n}{\partial x_2} & \dots & \frac{\partial f_n}{\partial x_n} \end{pmatrix}_{\mathbf{x}=\mathbf{x}^*}$$

не имеет кратных собственных значений, и существует по крайней мере одно собственное значение с положительной действительной частью.

Система (7) удовлетворяет всем требованиям, кроме условия (vi), которое требует, чтобы стационарное состояние было неустойчивым. Система (14) при $m > 8$ удовлетворяет всем условиям, так что для нее решение типа предельного цикла существует. Один из примеров автоколебаний показан на Рис. 2.

Модели с запаздыванием и некоторые общие результаты

Рассмотрим теперь еще одну модификацию исходной модели. В схеме, показанной на Рис. 1, возможно, вообще говоря, некоторое запаздывание, вызванное, например, диффузией в цитоплазме. Как следствие, между моментом образования мРНК и моментом достижения ею рибосом, активно участвующих в синтезе фермента, возможен ненулевой интервал времени. Тогда в (3) член $dX(t)$ заменяется на $dX(t - t_d)$, где t_d – время запаздывания между образованием мРНК и моментом достижения ею центров синтеза фермента. В безразмерной форме модельная система с запаздыванием, заменяющая (7), имеет вид

$$\mathbf{r}' = \mathbf{F}(\mathbf{r}, \alpha, \beta, \gamma, T), \quad \mathbf{F}(\mathbf{r}, \alpha, \beta, \gamma, T) = \begin{pmatrix} \frac{1}{1+z(\tau)} - \alpha x(\tau) \\ x(\tau - T) - \beta y(\tau) \\ y(\tau) - \gamma z(\tau) \end{pmatrix}, \quad (21)$$

где T – безразмерное время запаздывания. Физически второе уравнение в (21) означает, что скорость образования фермента y в данный момент

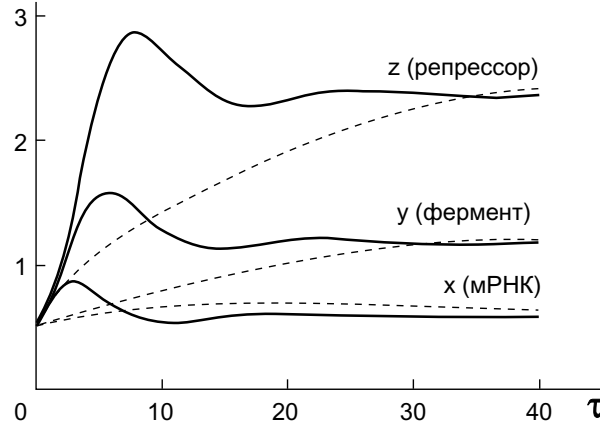


Рис. 3: Эффект *динамического заброса* в модели (21) при $\alpha = \beta = \gamma = 0.5$ для значений времени запаздывания $T = 1$ (сплошные линии) и $T = 0$ (пунктирные линии)

времени τ зависит от концентрации мРНК x в более ранний момент времени $\tau - T$. Еще одна альтернативная модель может иметь запаздывание в регенерации активных генов после образования молекул мРНК, что привело бы к появлению времени запаздывания в $z(\tau)$ в первом уравнении из (21). Очень кратко рассмотрим вообще эффект запаздывания.

Запаздывание часто оказывает дестабилизирующее влияние, хотя есть случаи, когда оно может стабилизировать стационарное состояние, которое без него неустойчиво. Даже если запаздывание не делает устойчивое стационарное состояние неустойчивым, оно часто вызывает явление *проскакивания* или *динамического заброса*, так что после возмущения возвращение системы к стационарному состоянию происходит колебательным образом. На Рис. 3 показан пример, рассчитанный для (21). Видны явления "проскакивания" и переход к стационарному состоянию посредством затухающих колебаний. Часто дестабилизирующее влияние на стационарное состояние выражается в возникновении устойчивых предельных циклов.

Чтобы выработать эвристическое чутье к эффекту запаздывания, рассмотрим простое логистическое уравнение с временем запаздывания T в квадратичном члене, а именно

$$\dot{n} = n(t)[1 - n(t - T)], \quad (22)$$

где $T > 0$. Отметим, что при $T = 0$ это простая популяционная модель, основанная на предположении о линейном росте для малой популяции n и квадратичном эффекте перенаселения, отраженном членом $-n^2$. Ко-

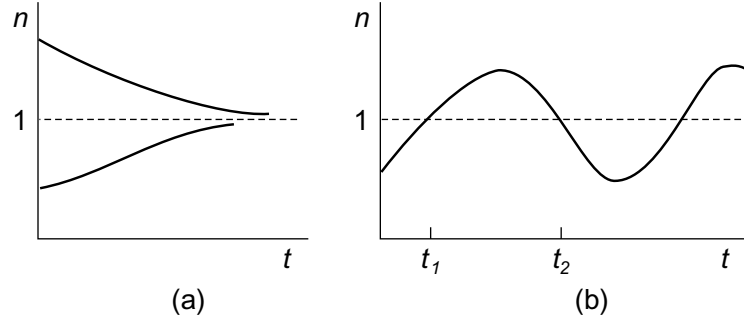


Рис. 4: Решение уравнения с запаздыванием (22): (a) при $T = 0$ для $n_0 > 1$ и $n_0 < 1$; (b) при $T > 0$

нечное стационарное состояние при $t \rightarrow +\infty$ – это $n_s = 1$. При $T = 0$, решение уравнения (22) имеет простой вид

$$n(t) = \frac{n_0}{n_0 + (1 - n_0)e^{-t}}, \quad n(0) = n_0,$$

показанный на Рис. 4,a.

Решение с $T > 0$ не так просто получить аналитически. Дадим его физическое описание, полученное непосредственно из уравнения (22) и показанное на Рис. 4,b. Если $T = 0$, то ясно, что $\dot{n} \rightarrow 0$ при $n \rightarrow 1$. Независимо от того, будет ли начальное значение $n_0 > 1$ или $n_0 < 1$, с увеличением времени $n(t)$ изменяется монотонно. Пусть теперь $T > 0$ и $n(t) < 1$ при $t_0 - T < t < 0$, тогда $\dot{n}(0) > 0$ и $n(t)$ будет возрастать, пока не достигнет значения $n = 1$ в некоторый момент времени $t = t_1$. Тогда, поскольку $n(t_1 - T) < 1$ (мы считаем $T < t_1$), $\dot{n}(t_1) > 0$, так что по крайней мере для $t > t_1$ и близких к t_1 , будет $n(t) > 1$. Рост решения $n(t)$ будет продолжаться, пока $n(t - T) < 1$, так как при этом $n(t)[1 - n(t - T)] > 0$. После $t = t_1 + T$ начнется убывание $n(t)$, и если T не слишком мало, то, начиная с некоторого $t = t_2$, вблизи t_2 будет вновь $n(t) < 1$.

Возможность колебательного поведения, таким образом, правдоподобна. И действительно, в некотором диапазоне значений $T > 0$ для уравнения (22) существуют периодические решения в виде устойчивого предельного цикла.

Тривиальный аналитический пример можно дать, если сравнить следующие два уравнения и их решения:

$$\begin{aligned} \dot{x} &= -\frac{\pi}{2T} x(t) &\Rightarrow x(t) &= x_0 e^{-\pi t/(2T)}, \\ \dot{x} &= -\frac{\pi}{2T} x(t - T) &\Rightarrow x(t) &= x_0 \cos(\pi t/(2T)), \end{aligned} \quad (23)$$

здесь x_0 – постоянная интегрирования. В первом случае наблюдается монотонное экспоненциальное затухание, в то время как второе решение является чисто колебательным благодаря запаздыванию. Для получения решения второго уравнения, конечно, требуется нечто большее, чем задание $x(0)$, а именно – знание поведения x для $-T \leq t \leq 0$. Колебательное решение уравнения (23) только нейтрально устойчиво. Если вместо $\pi/(2T)$ во втором уравнении поставить коэффициент α , то решение будет неустойчивым с возрастающими колебаниями, если $\alpha > \pi/(2T)$, и устойчивым с затухающими колебаниями, если $1/(2T) < \alpha < \pi/(2T)$. При $0 < \alpha < 1/(2T)$ решение устойчиво и затухание экспоненциально.

В целом предмет теории уравнений с запаздывающим аргументом с математической точки зрения в настоящее время весьма обширен, как и применения этой теории к экологическим моделям. Аналитическое исследование систем с запаздыванием в отличие от одиночных уравнений с запаздывающим аргументом намного менее развито, и общих теоретических результатов здесь получено немного.

Вернемся теперь к модели (21) управления посредством обратной связи с запаздыванием. Система была решена численно, один из примеров решения показан на Рис. 3, где эффект запаздывания отчетливо виден по сравнению с соответствующей моделью без запаздывания ($T = 0$). Явление проскакивания очевидно. Колебания, вызванные проскакиванием при запаздывании, быстро затухают. Увеличение T приводит к возрастанию амплитуды проскакивания и увеличению числа колебаний. Заметим, что основные колебания компонент находятся не в фазе, и расположение их максимумов имеет такой же порядок, как на Рис. 2. Для системы (21) нет решений типа предельного цикла. Но если во втором уравнении заменить $x(\tau - T) - \beta y(\tau)$ на $x(\tau) - \beta y(\tau - T)$, то есть ввести запаздывание в процесс распада фермента y , то предельные циклы возникают. Однако биологически это нереалистично.

Концепцию запаздывания в модельной схеме, показанной на Рис. 1, можно интерпретировать в явной форме как результат диффузии, и в таком случае диффузионные члены следует включить во второе уравнение (7). Однако в этом случае модель становится распределенной и динамика системы описывается уравнениями в частных производных, рассмотрение которых выходит за рамки нашего курса.