

**Дифференциальные уравнения, описывающие клеточный процесс**

Любецкая Е.В., Горбунов К.Ю., Селиверстов А.В., Любецкий В.А.

Институт проблем передачи информации им. А.А. Харкевича РАН

Дана сеть, каждой ее вершине приписан какой-то ген  $g_i$  и две связанные с ним функциональные переменные:  $g_i(t)$ , которая указывает концентрацию белка, и  $g_i'(t)$ , которая указывает концентрацию мРНК, полученных с этого гена, в момент времени  $t$ . Обозначим  $\bar{g}(t)$  вектор, составленный из этих концентраций  $\dots g_i \dots g_i' \dots$ . Процесс, протекающий в сети, описывается системой дифференциальных уравнений, которая в некотором приближении отражает процессы репрессии и активации транскрипции, трансляции, деградации белков и РНК, инактивации белков. Рассмотрим простейшую такую систему:

$$\frac{dg_i}{dt} = c_i g_i' - d_i g_i - g_i \sum_{j \neq i} r_j g_j, \quad \frac{dg_i'}{dt} = -s_i g_i' + \sum_l k_l g_l + \sum_{l,j} r_{lj} g_l g_j.$$

В левом уравнении первый член учитывает трансляцию, второй – деградацию, третий – белковую инактивацию. В правом уравнении первый член отражает деградацию, второй – репрессию или активацию транскрипции каким-то фактором, третий – репрессию или активацию транскрипции путем кооперативного связыванием двух факторов. Назовем *аттрактором* множество предельных точек вида  $\lim_{k \rightarrow \infty} \bar{g}(t_k)$ , где  $t_k \rightarrow +\infty$  (если предел существует).

Изолированные точки аттрактора будем искать, приравнявая нулю левую часть системы уравнений. При отсутствии инактивации белков получим уравнение

$$\frac{dg_i}{dt} = c_i g_i' - d_i g_i, \quad \text{решение которого при постоянном значении } g_i' \text{ имеет вид}$$

$$g_i = \frac{c_i}{d_i} g_i' + c \cdot \exp(-d_i t). \quad \text{В пределе по } t \text{ получим } g_i = \frac{c_i}{d_i} g_i', \text{ т.е. в стационарном}$$

состоянии величины  $g_i$  и  $g_i'$  пропорциональны. Это позволяет по отношениям концентраций мРНК находить отношения соответствующих концентраций белков. Предложенный подход не обязательно относится к генам и белкам, а может быть применен к любым данным.

В качестве примера рассмотрим сеть из пяти генов (рис. 1, [1]), связанных с метаболизмом азота: *ntcA*, *glnA*, *glnN*, *gifA* и *gifB*, у которых концентрации соответствующих белков зависят от параметра  $a$ , равного относительной концентрации аммония в клетке. Ген *ntcA* кодирует транскрипционный фактор, активирующий транскрипцию генов *ntcA*, *glnA*, *glnN* и репрессирующий транскрипцию *gifA* и *gifB*, а белки GifA (IF7) и GifB (IF17) инактивируют каждый из ферментов GlnA и GlnN. Применяв наш подход, найдем зависимость концентраций различных белков от параметра  $a$ , показывающую, что при увеличении концентрации аммония в клетке концентрации белков GlnA и GlnN убывают, а концентрации белков GifA и GifB возрастают. Таким образом, наша модель подтверждается биологическими данными [2].

#### Литература

1. Лопатовская К.В., Селиверстов А.В., Любецкий В.А. Регулоны NtcA и NtcB у цианобактерий и хлоропластов водорослей отдела Rhodophyta. – Молекулярная биология. – 2011. – Т. 45(3). С. 570–574.
2. Garcia-Domingues M., Reyes J.C. and Florencio F.J. NtcA represses transcription of *gifA* and *gifB*, genes that encode inhibitors of glutamine synthetase type I from *Synechocystis* sp. PCC 6803. – Molecular Microbiology. – 2000. – V. 35(5). P. 1192–1201.

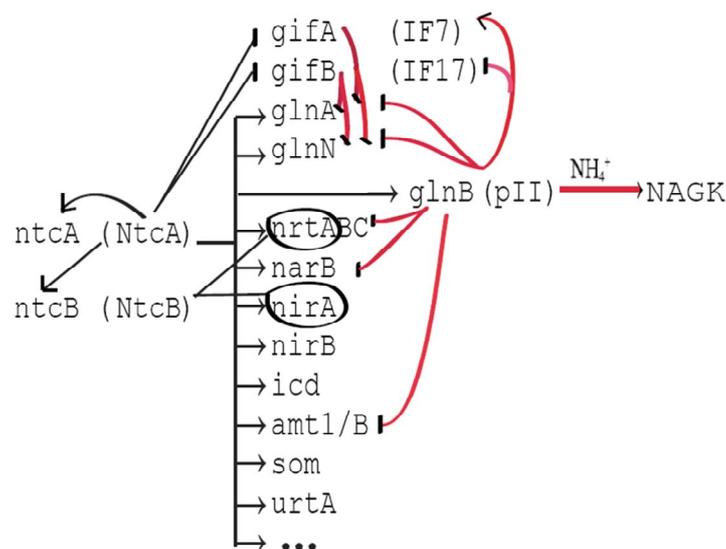


Рис. 1. Регуляторная сеть генов, связанных с метаболизмом азота. Черные стрелки – белок-ДНКовые взаимодействия, серые стрелки – белок-белковые взаимодействия.