

Мультистационарные
системы

Биологические
триггеры

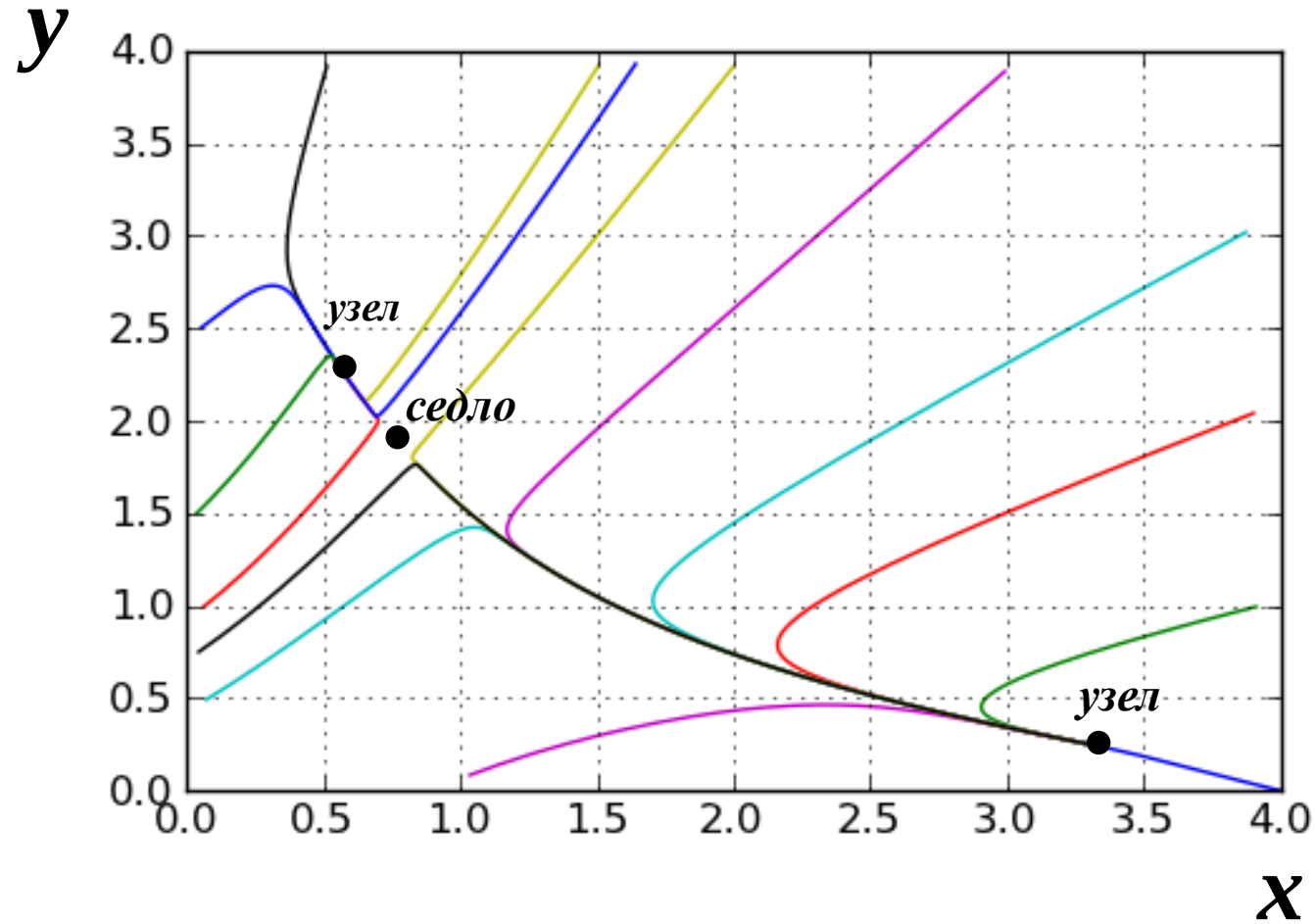
Мультистационарная система — система, имеющая несколько стационарных состояний.

Триггерная система — система, имеющая два или более устойчивых стационарных состояния, между которыми возможен переход.

Силовой способ переключения триггера (специфический) — переход системы из области действия одного аттрактора в область действия другого за счёт действия внешних сил на *переменные* системы.

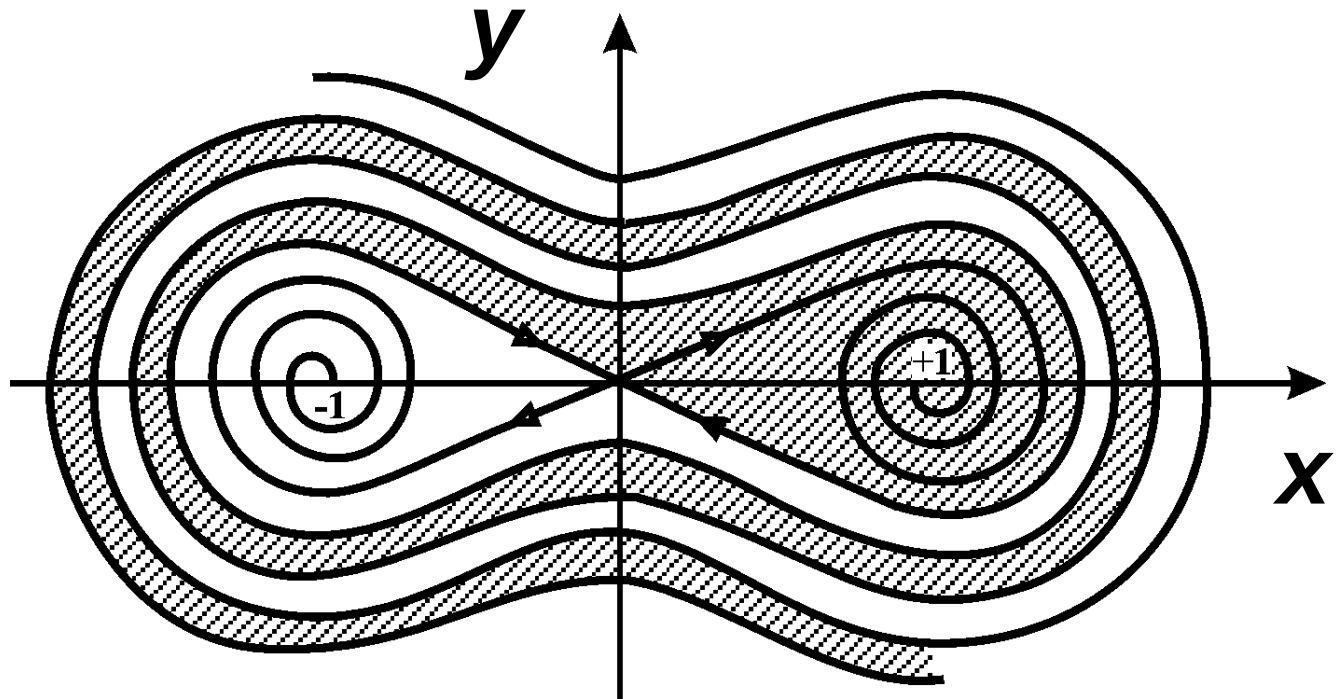
Параметрический способ переключения триггера (неспецифический) — *параметры* системы изменяются таким образом, что в фазовом портрете системы остаётся только одна особая точка, в которую эта система и переходит.

Пример фазового портрета триггерной системы



Фазовый портрет «слоистой» системы: “шарик в ложбине с двумя лунками”. (Д.С.Чернавский)

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= y, \\ \frac{dy}{dt} &= -ay + b(x - x^3)\end{aligned}$$



Темным обозначена область притяжения
стационарного состояния (+1)

Генетический триггер

Взаимное ингибирование двух генов



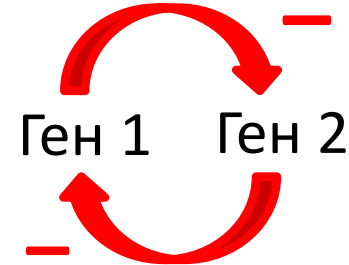
François Jacob
(1920—2013)



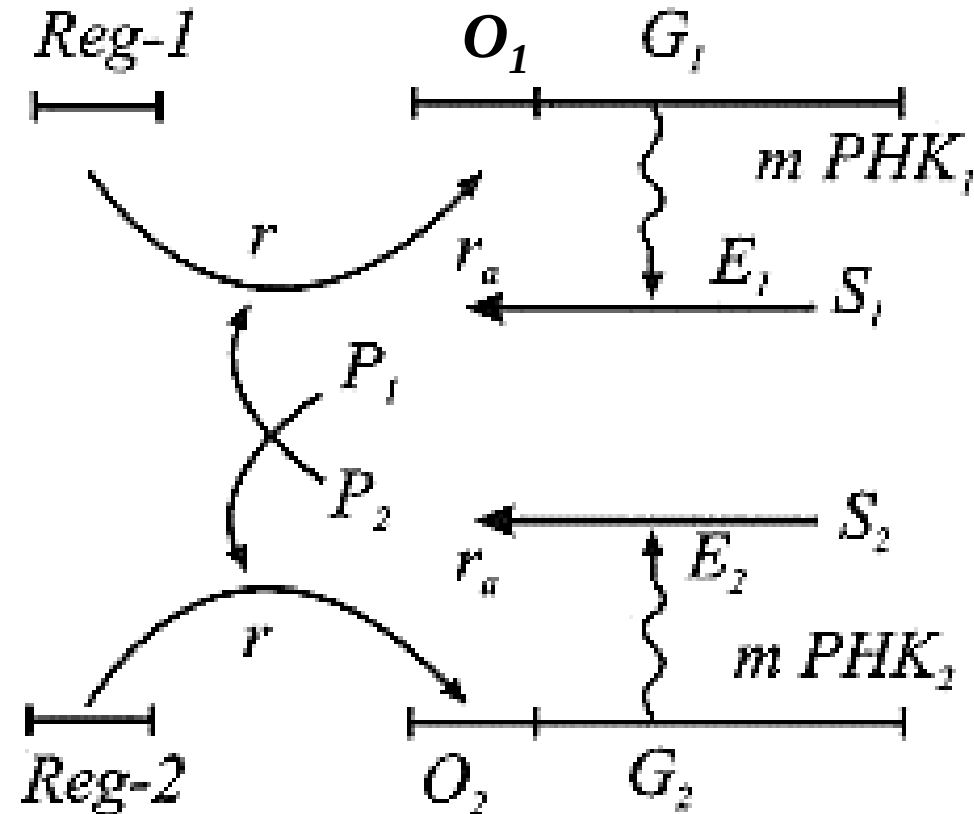
Jacques Monod
(1910—1976)



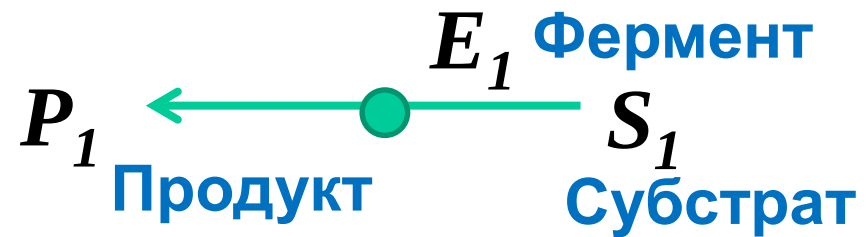
Дмитрий Сергеевич
Чернавский
(1926—2016)



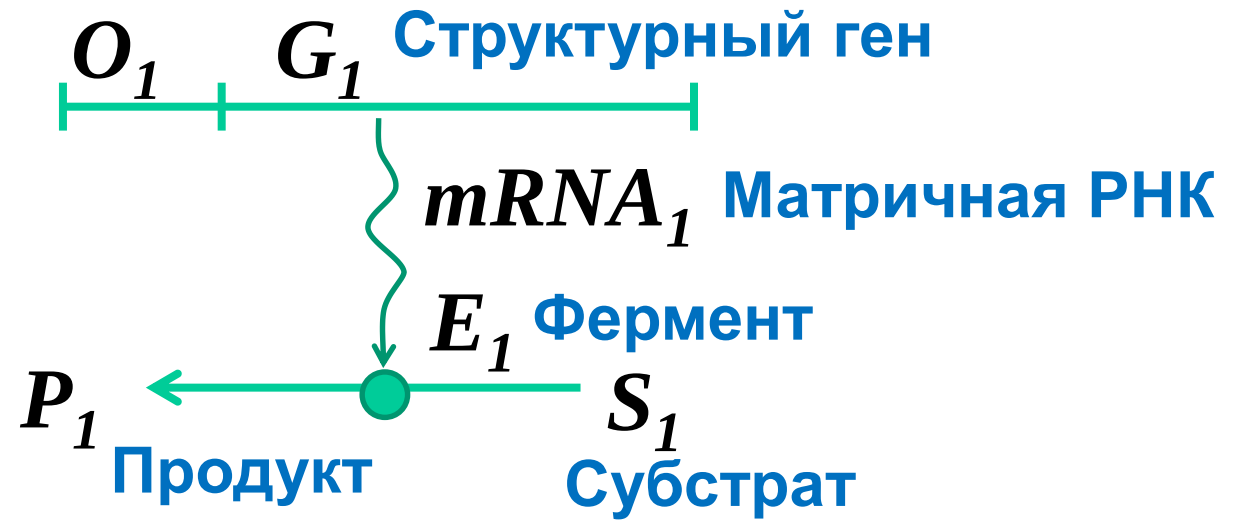
Нобелевская премия
1965
Жакоб, Моно, Львов



Регуляция ферментативной реакции

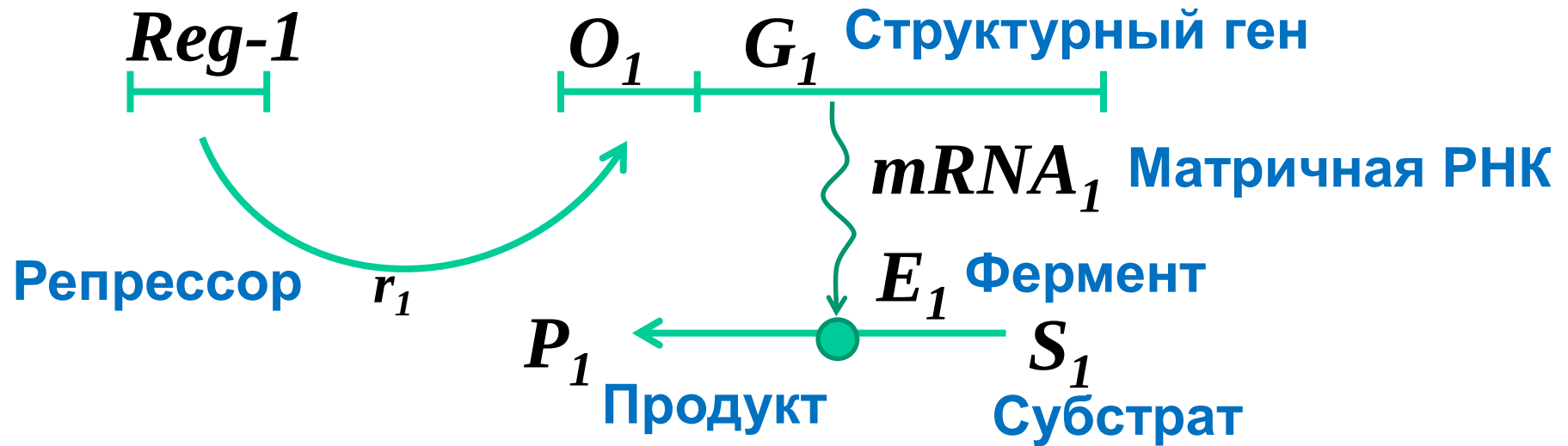


Регуляция ферментативной реакции



Регуляция ферментативной реакции

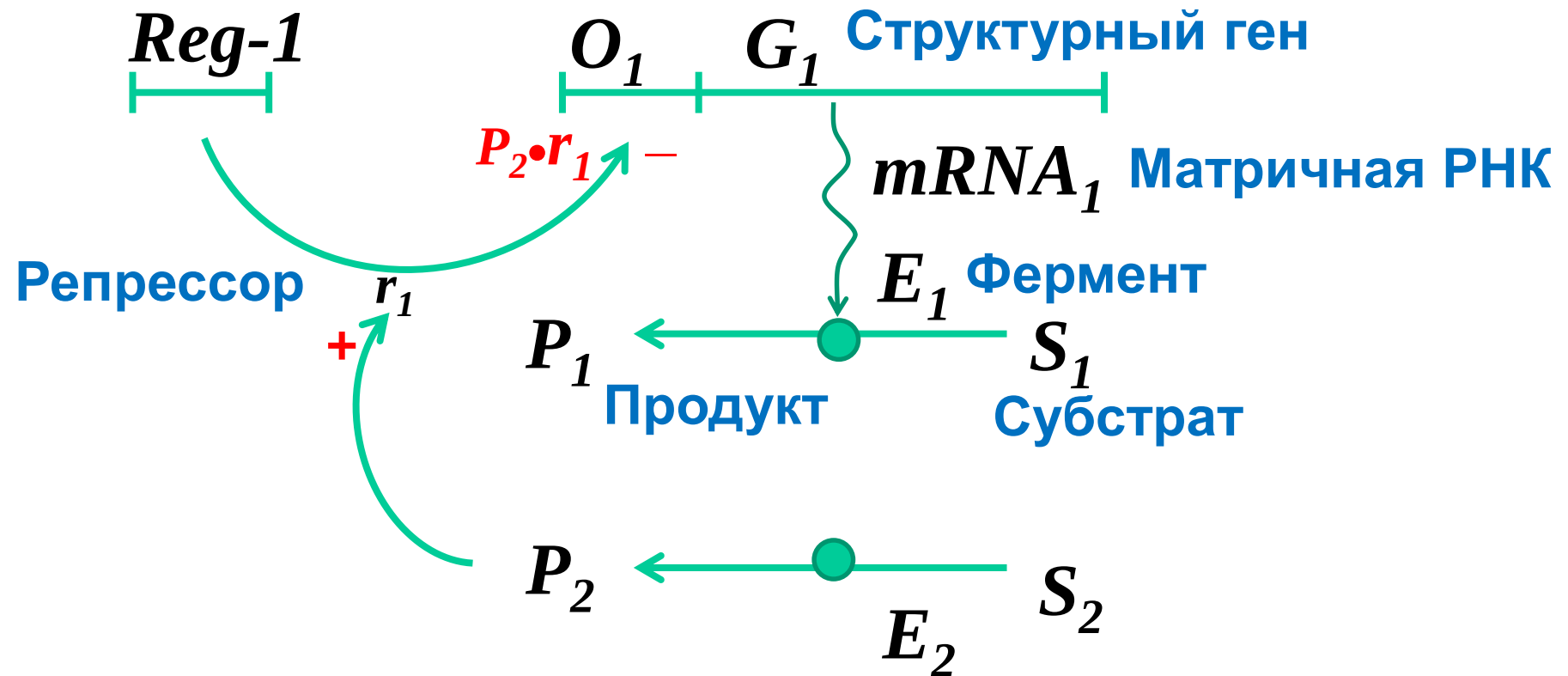
Регуляторный ген



Как может происходить взаимное ингибирование двух генов?

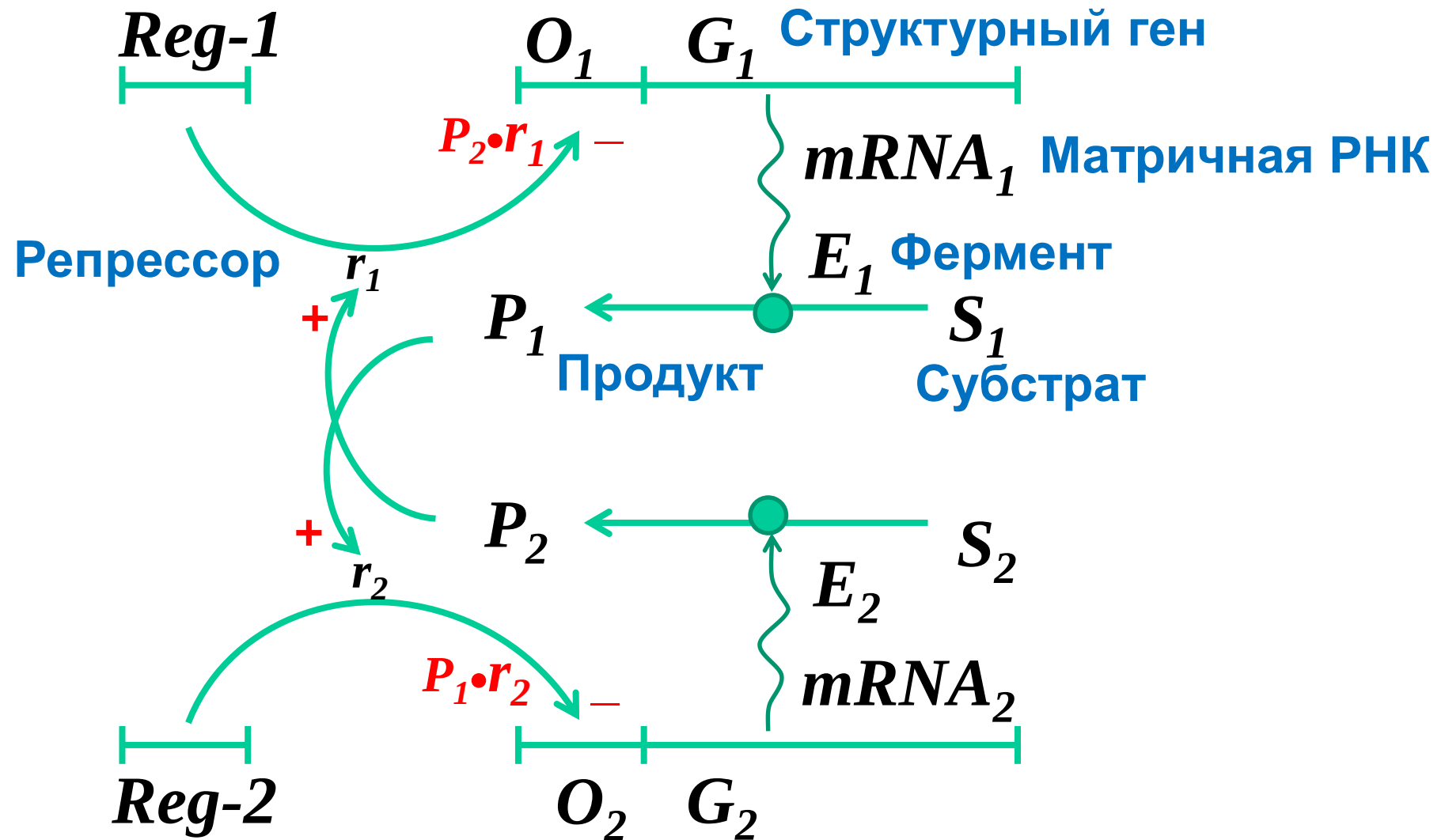
Ингибирование гена продуктом другой реакции

Регуляторный ген



Взаимное ингибирование двух генов

Регуляторный ген



Изменение концентрации продукта

$$\frac{dP}{dt} = \frac{k_{+2}S}{K_S + S} \frac{\tau_1\tau_2}{\tau_E} \frac{a_2a_3}{\tau_0a_2a_3 + a_3 + R^m} - qP$$

P - продукт
S - субстрат
R - репрессор

Введем параметры

$$A = \frac{k_{+2}a_2a_3\tau_1\tau_2S}{(K_S + S)\tau_E}$$

$$B = \tau_0a_2a_3 + a_3$$

$$\frac{dP}{dt} = \frac{A}{B + R^m} - qP$$

k_{+2} – активность фермента

a_2 – сродство РНК полимеразы к гену

a_3 – скорость дерепрессии гена

τ_0 – время СИНТЕЗА мРНК

τ_1 – время жизни мРНК

τ_2 – время жизни фермента

τ_E – время СИНТЕЗА фермента

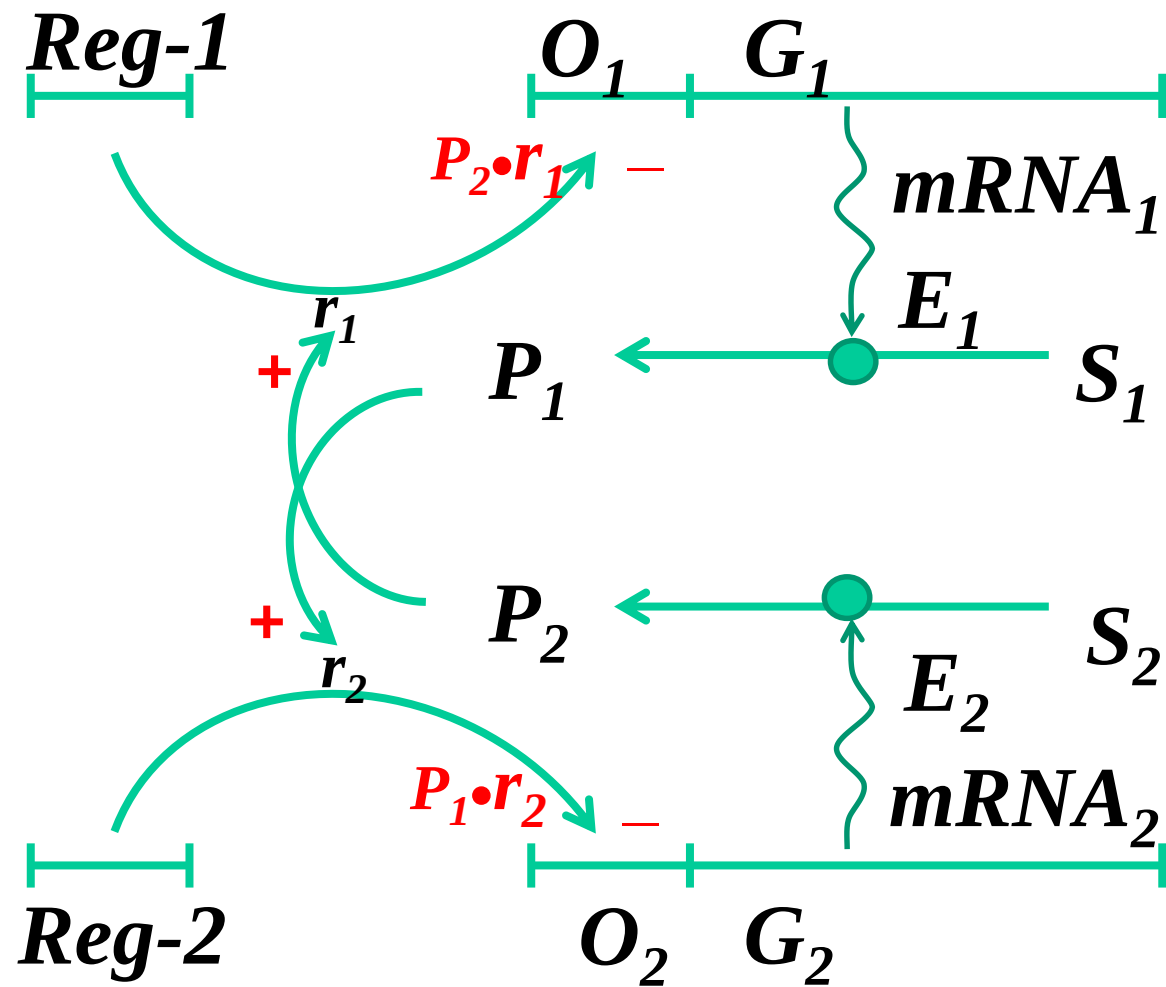
Схема взаимного ингибирования двух генов

Взаимная репрессия генов

$$R_2 = P_1, \quad R_1 = P_2$$

Изменение концентраций обоих продуктов

$$\begin{aligned} \frac{dP_1}{dt} &= \frac{A_1}{B_1 + P_2^m} - q_1 P_1 \\ \frac{dP_2}{dt} &= \frac{A_2}{B_2 + P_1^m} - q_2 P_2 \end{aligned}$$



Система в безразмерных переменных

$$\frac{dP_1}{dt} = \frac{A_1}{B_1 + P_2^m} - q_1 P_1$$

$$\frac{dP_2}{dt} = \frac{A_2}{B_2 + P_1^m} - q_2 P_2$$

$$x = \frac{P_1}{B_2^{1/m}}, y = \frac{P_2}{B_1^{1/m}}, L_1 = \frac{A_1}{qB_1B_2^{1/m}}, L_2 = \frac{A_2}{qB_1B_2^{1/m}}, t' = qt.$$

$$\frac{dx_1}{dt} = \frac{L_1}{1 + x_2^m} - x_1$$

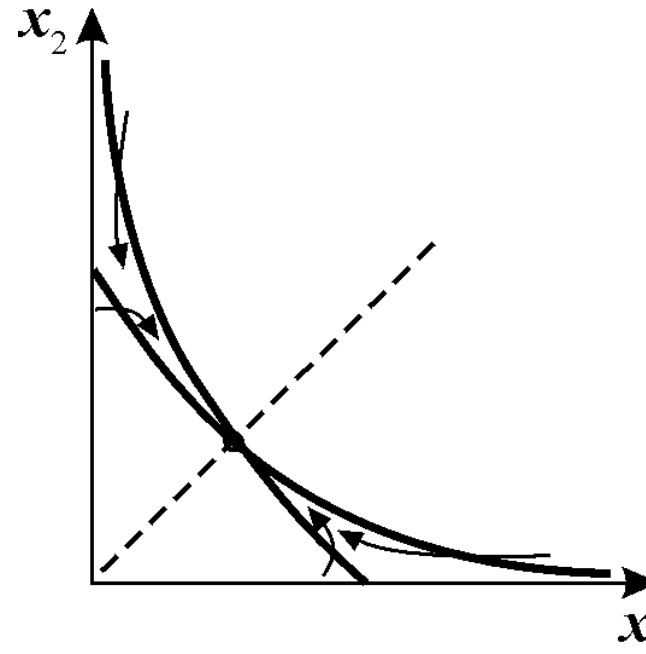
$$\frac{dx_2}{dt} = \frac{L_2}{1 + x_1^m} - x_2$$

Главные изоклины на фазовой плоскости системы

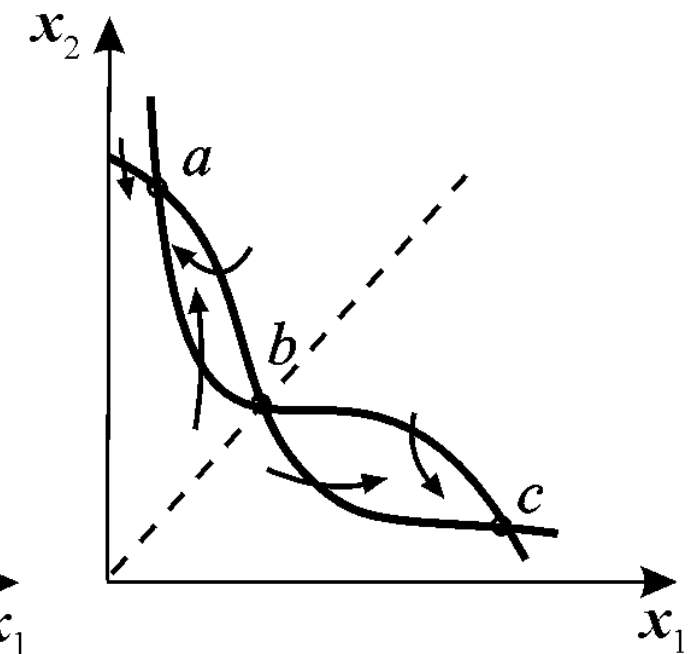
$$\frac{dx_1}{dt} = \frac{L_1}{1 + x_2^m} - x_1 ,$$

$$\frac{dx_2}{dt} = \frac{L_2}{1 + x_1^m} - x_2$$

$m = 1$

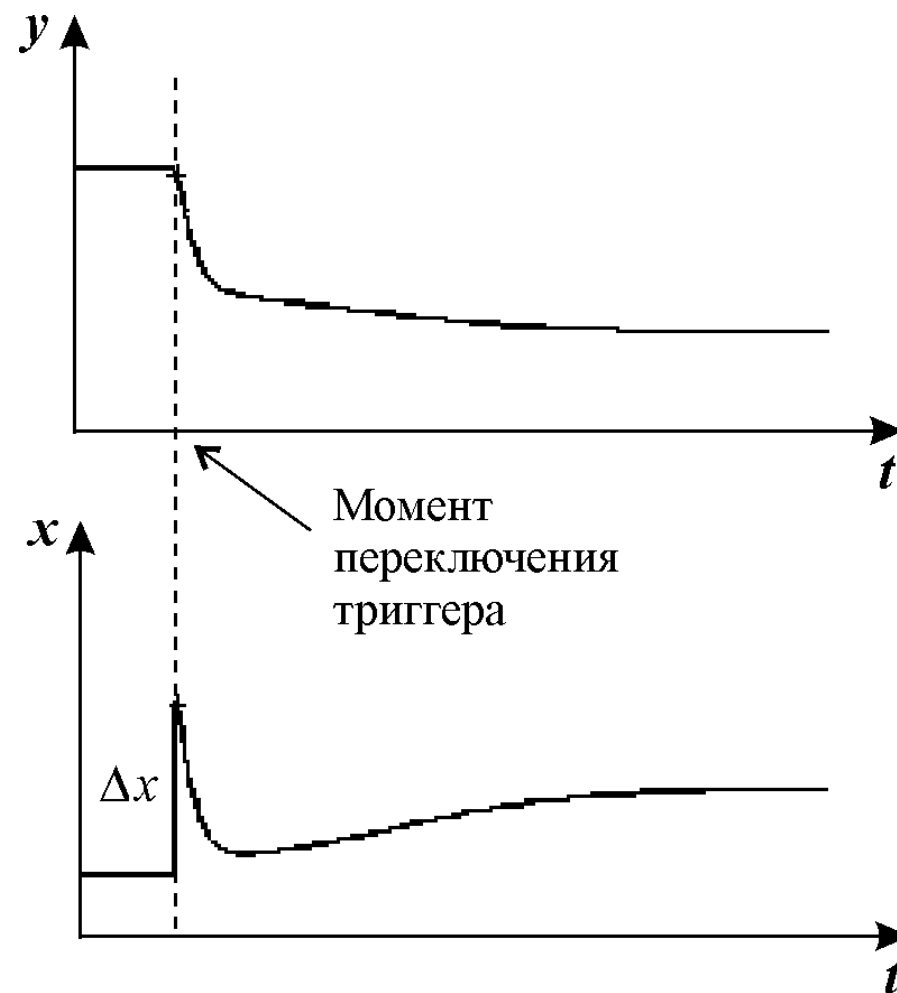
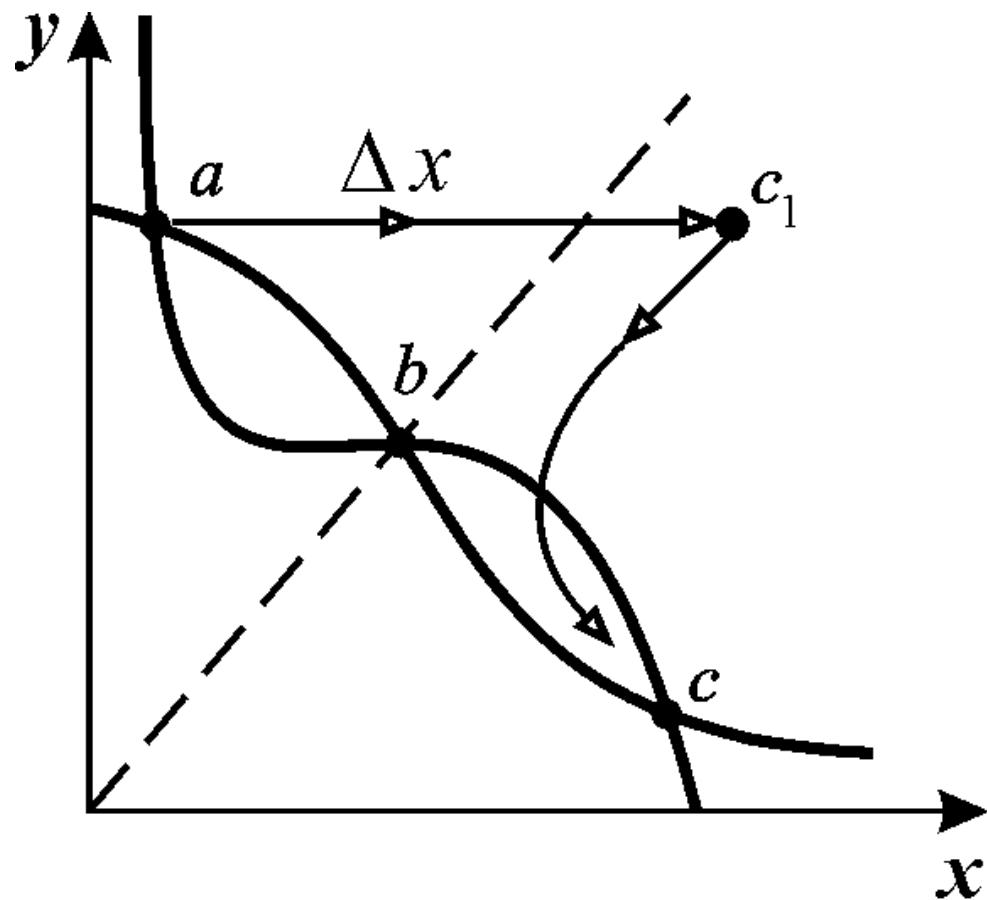


$m = 2$



При $m = 1$. система имеет единственное устойчивое стационарное состояние.
При $m = 2$ в системе три стационарных состояния,
(a и c) – устойчивые узлы, (b) – седло.

Силовое переключение триггера



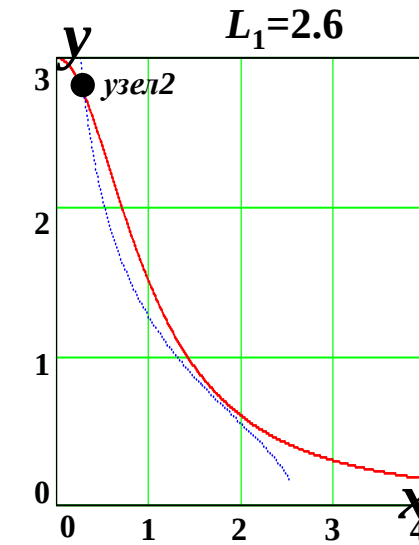
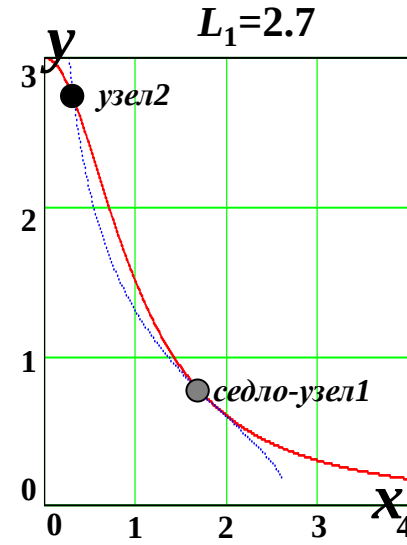
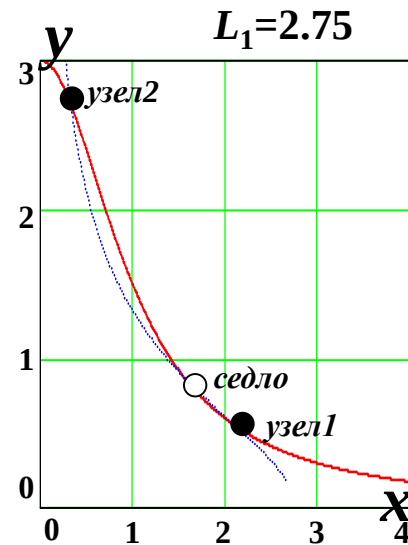
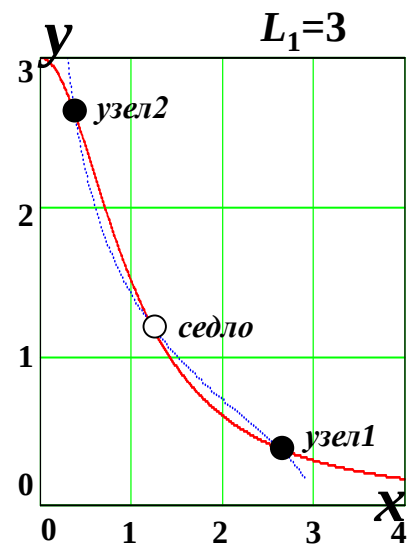
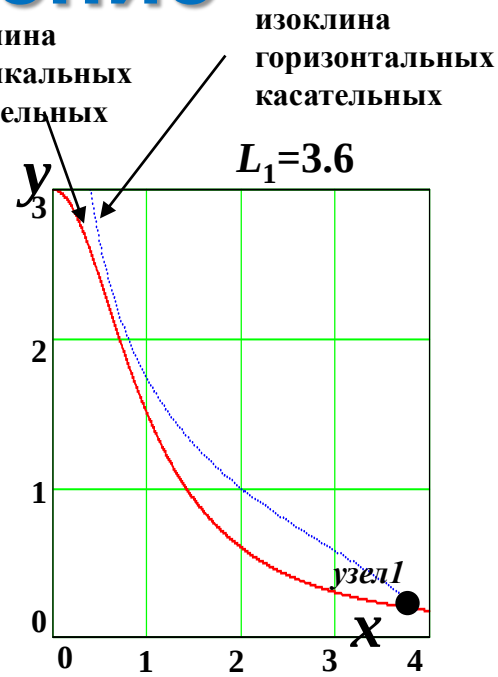
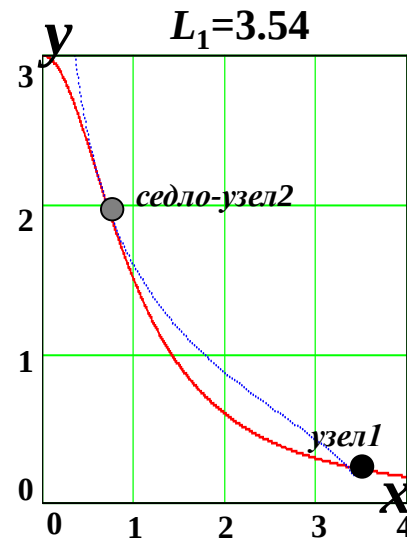
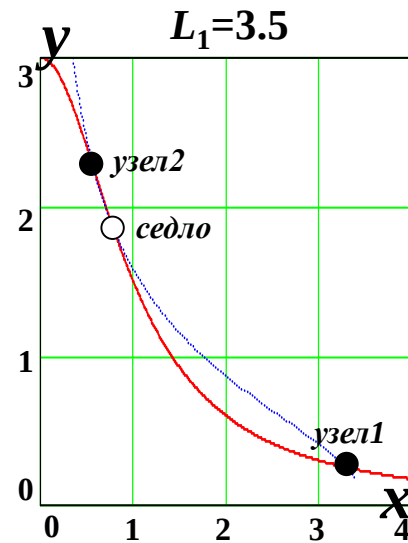
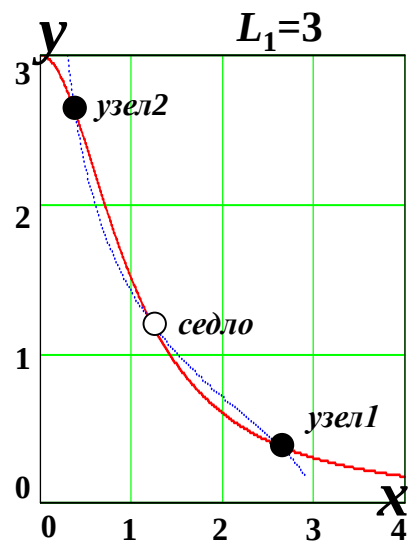
Параметрическое переключение

$$x' = \frac{L_1}{1+y^m} - x$$

$$y' = \frac{L_2}{1+x^m} - y$$

$$L_2 = 3$$

$$m = 2$$

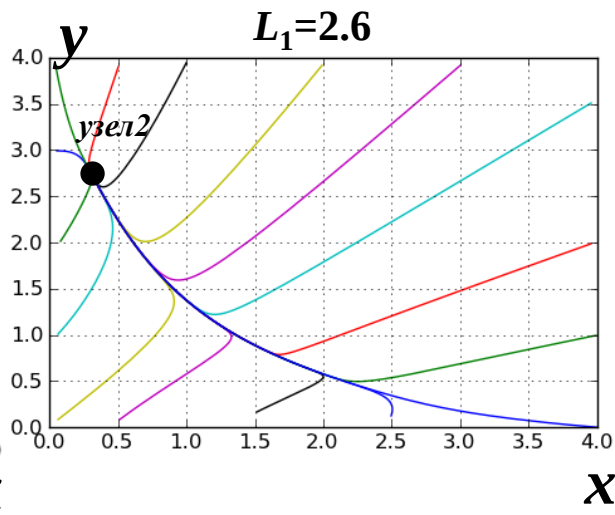
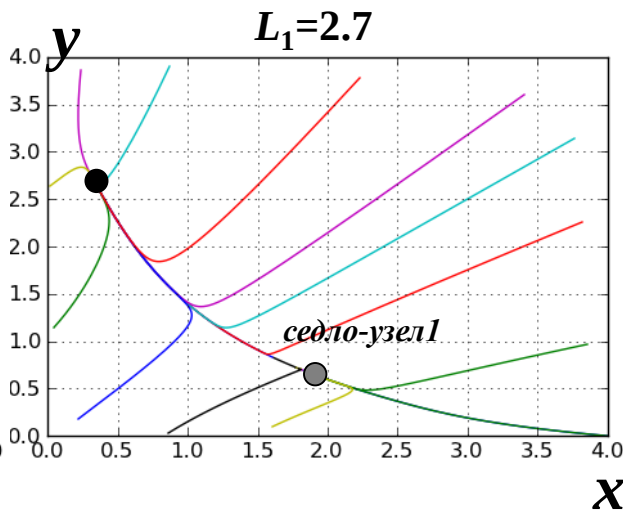
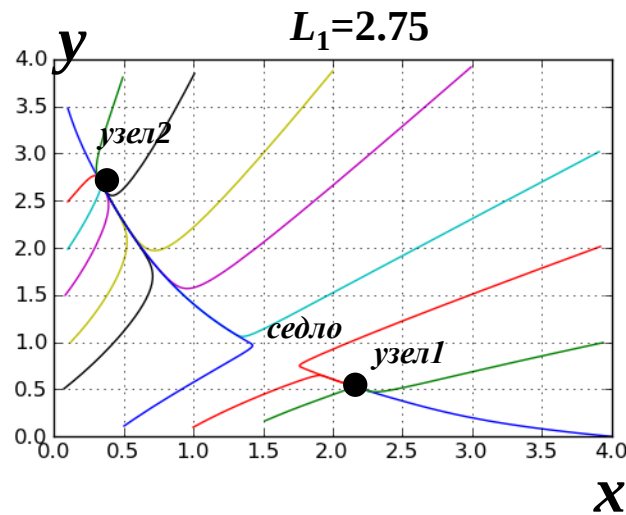
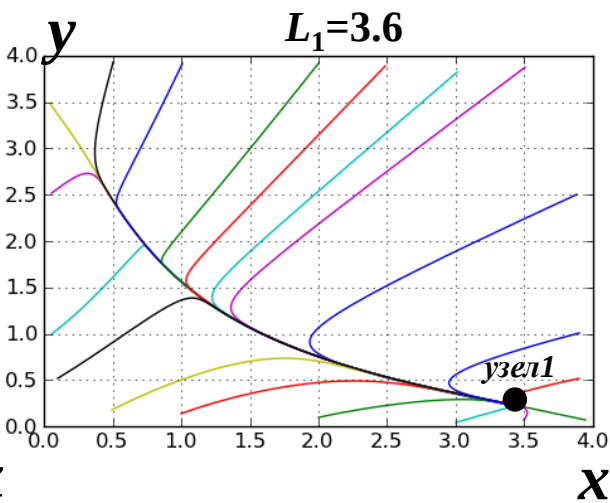
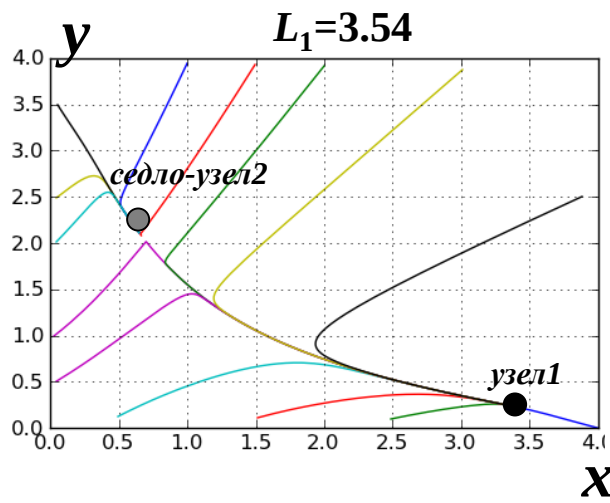
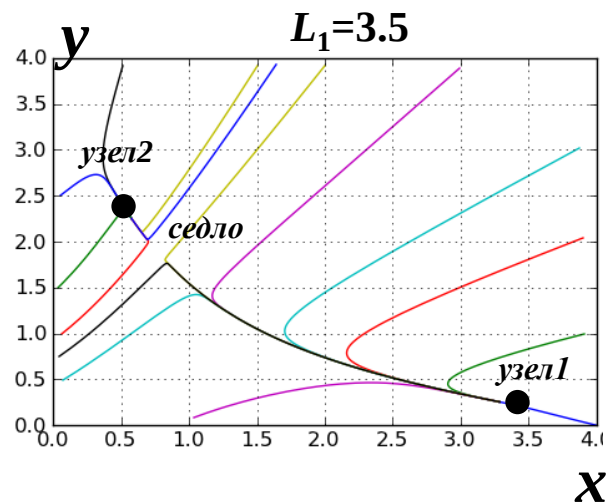


$$x' = \frac{L_1}{1+y^m} - x$$

$$y' = \frac{L_2}{1+x^m} - y$$

Параметрическое переключение

$L_2 = 3$
 $m = 2$



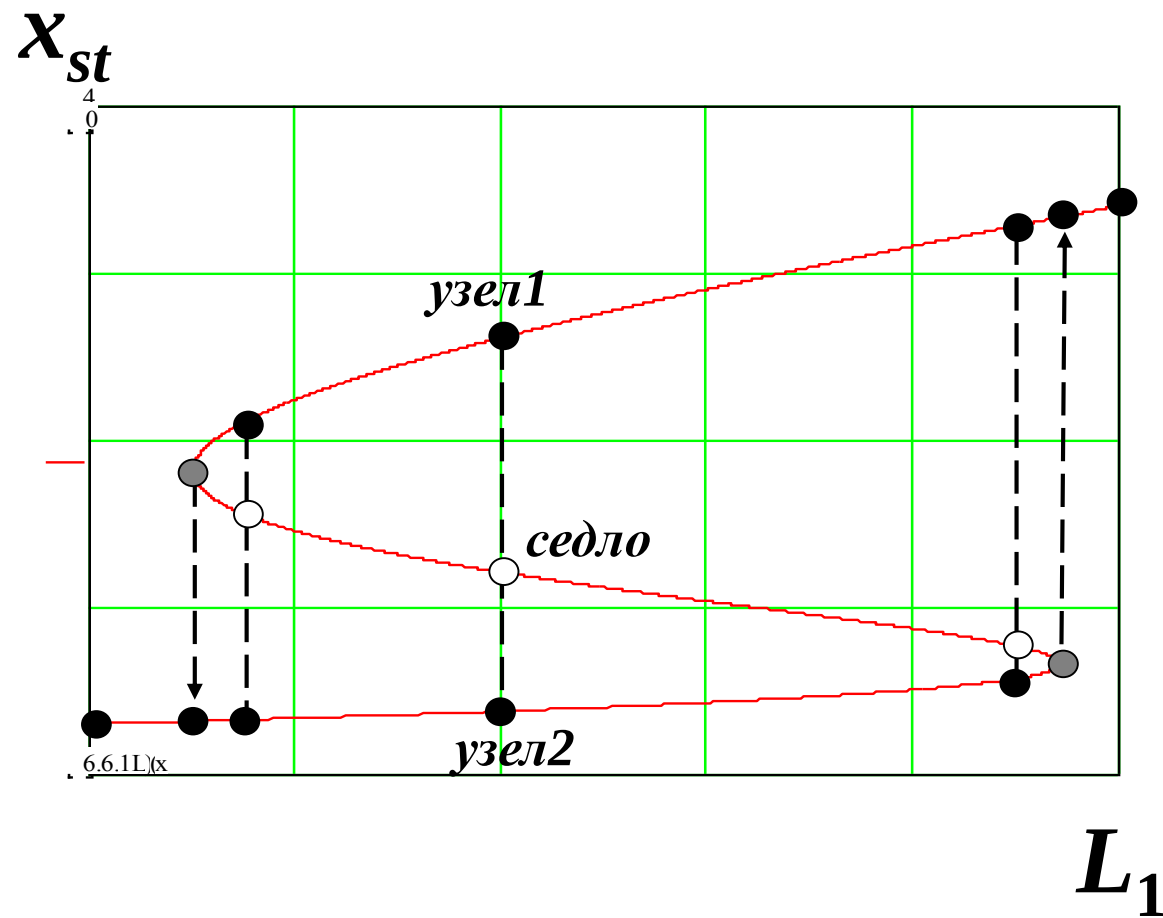
Зависимость стационарного состояния от параметра L_1 (гистерезис)

$$x' = \frac{L_1}{1+y^m} - x$$

$$y' = \frac{L_2}{1+x^m} - y$$

$$L_2 = 3$$

$$m = 2$$



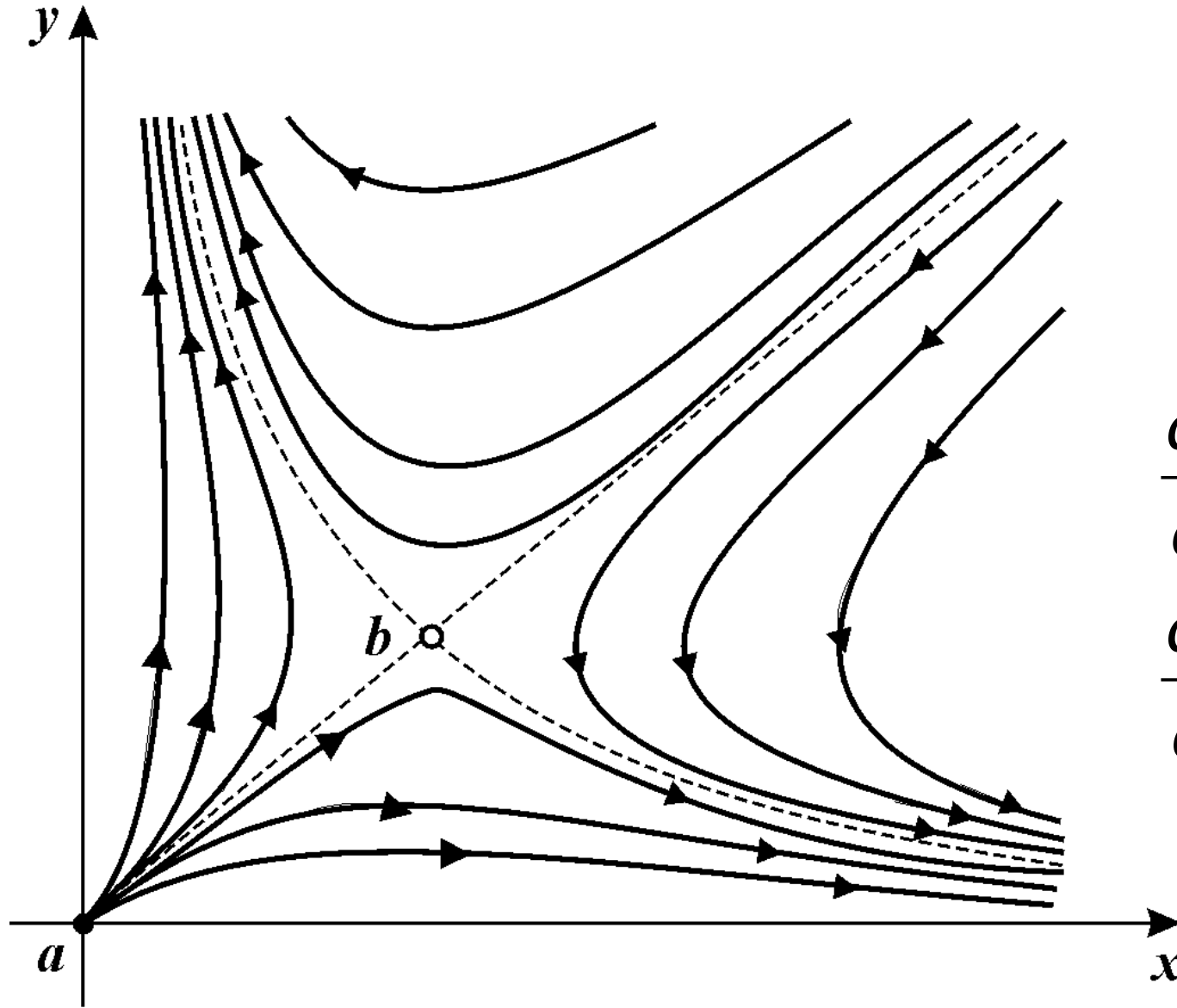
Возникновение единого генетического кода

Как происходит отбор?

- *Кастлер*: начальный код возник *случайно*, другие комбинации не успели возникнуть.
- *Эйген*: возникло несколько
- разных кодов, но *отобрались*
- *наилучшие*.
- *Д.С. Чернавский*: произошел
- *отбор одного из равноправных*.



Конкуренция двух равноправных

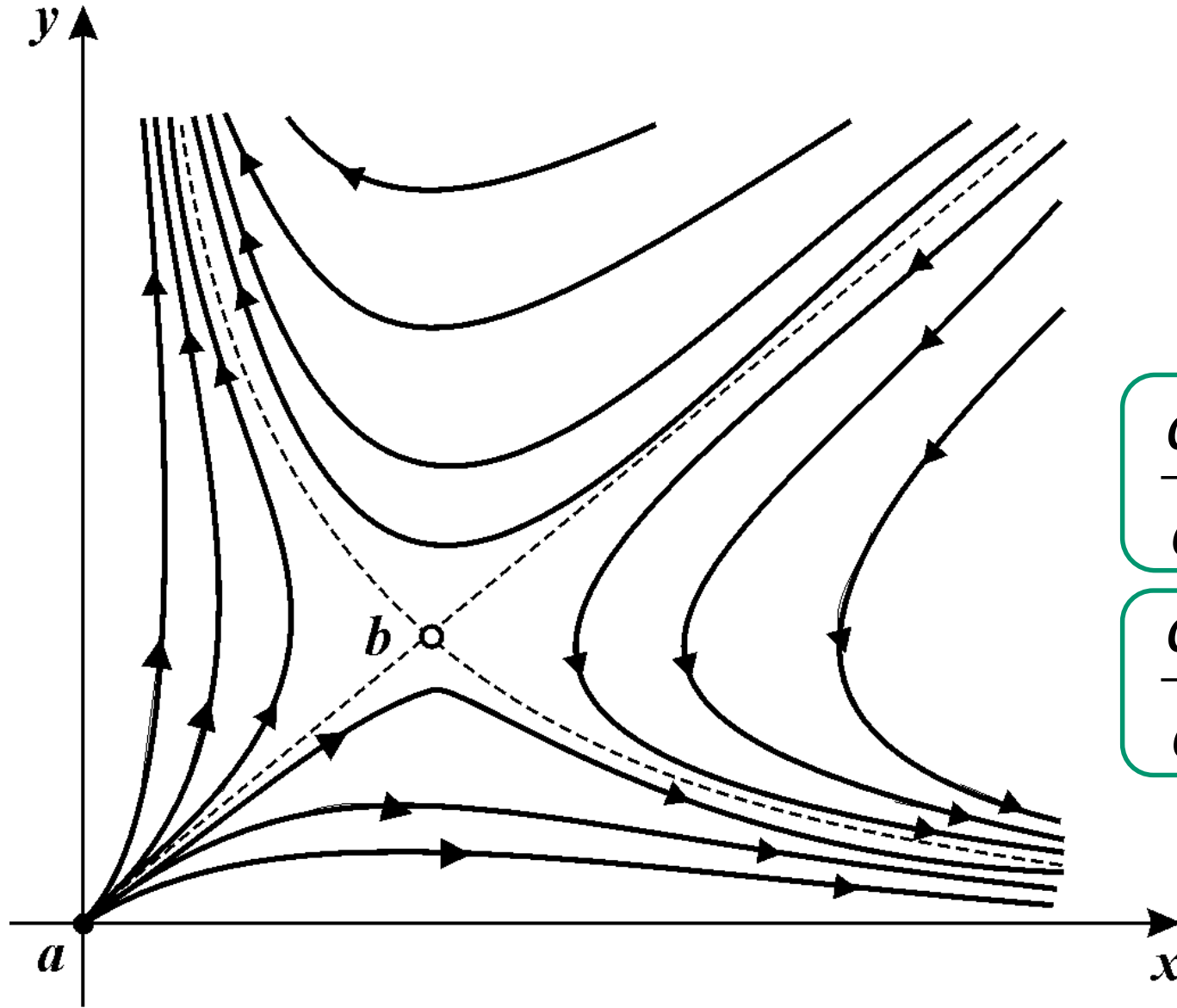


Субстрат не ограничен

$$\frac{dx}{dt} = ax - \gamma xy;$$

$$\frac{dy}{dt} = ay - \gamma xy.$$

Конкуренция двух равноправных



Субстрат не ограничен

$$\frac{dx}{dt} = ax - \gamma xy;$$

$$\frac{dy}{dt} = ay - \gamma xy.$$



Monod Jacques Lucien,
1910-1976 —
французский
микробиолог и
биохимик. Нобелевская
премия по физиологии
и медицине 1965

Ограничение численности

- Ограничение скорости роста субстратом
- Формула МОНО:

$$\frac{dx}{dt} = \frac{\mu_m S}{K_s + S} x$$

Пример: конкуренция двух одинаковых видов, питающихся одним субстратом (субстрат ограничен)

$$\frac{dX}{dt} = a_0 \frac{S}{K_S + S} X - \beta X - \gamma XY,$$

$$\frac{dY}{dt} = a_0 \frac{S}{K_S + S} Y - \beta Y - \gamma XY.$$

$$\frac{dS}{dt} = -\alpha a_0 \frac{S}{K_S + S} (X + Y) + \nu;$$

$$a = \frac{a_0 S}{k_S + S}$$

Зависимость
скорости роста от
концентрации
субстрата

Быстрая
переменная

Система в безразмерных переменных

$$t' = \beta t; \quad x = \frac{\gamma X}{\beta}; \quad y = \frac{\gamma Y}{\beta};$$

$$z = \frac{\gamma S}{\beta}; \quad v' = \frac{\gamma v}{\beta^2}$$

$$f(z) = \frac{a_0 z}{K_z + z}; \quad K_z = \frac{\gamma K_s}{\beta};$$

$$f(z) = \frac{v}{\alpha(x+y)} = \frac{v_0}{x+y}.$$

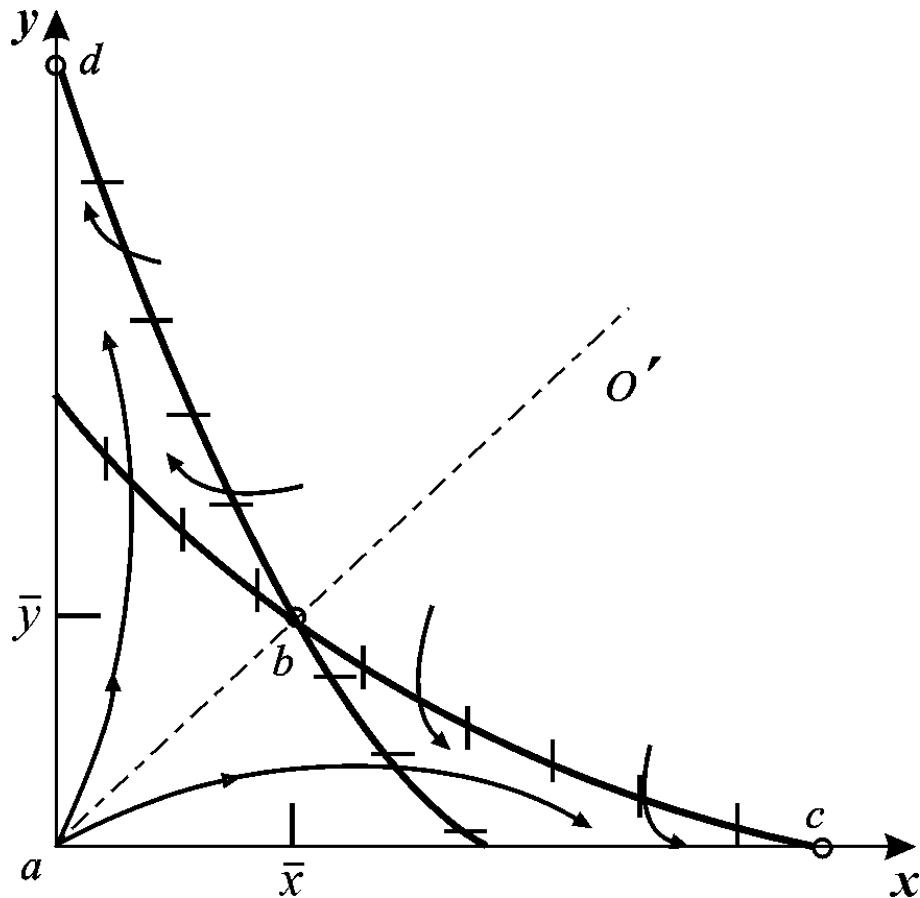
$$\frac{dx}{dt} = f(z)x - x - xy,$$

$$\frac{dy}{dt} = f(z)y - y - xy,$$

$$\frac{dz}{dt} = -\alpha f(z)(x+y) + v.$$

Z-быстрая переменная

Фазовый портрет системы, описывающей отбор одного из двух равноправных видов, когда субстрат поступает в систему с постоянной скоростью

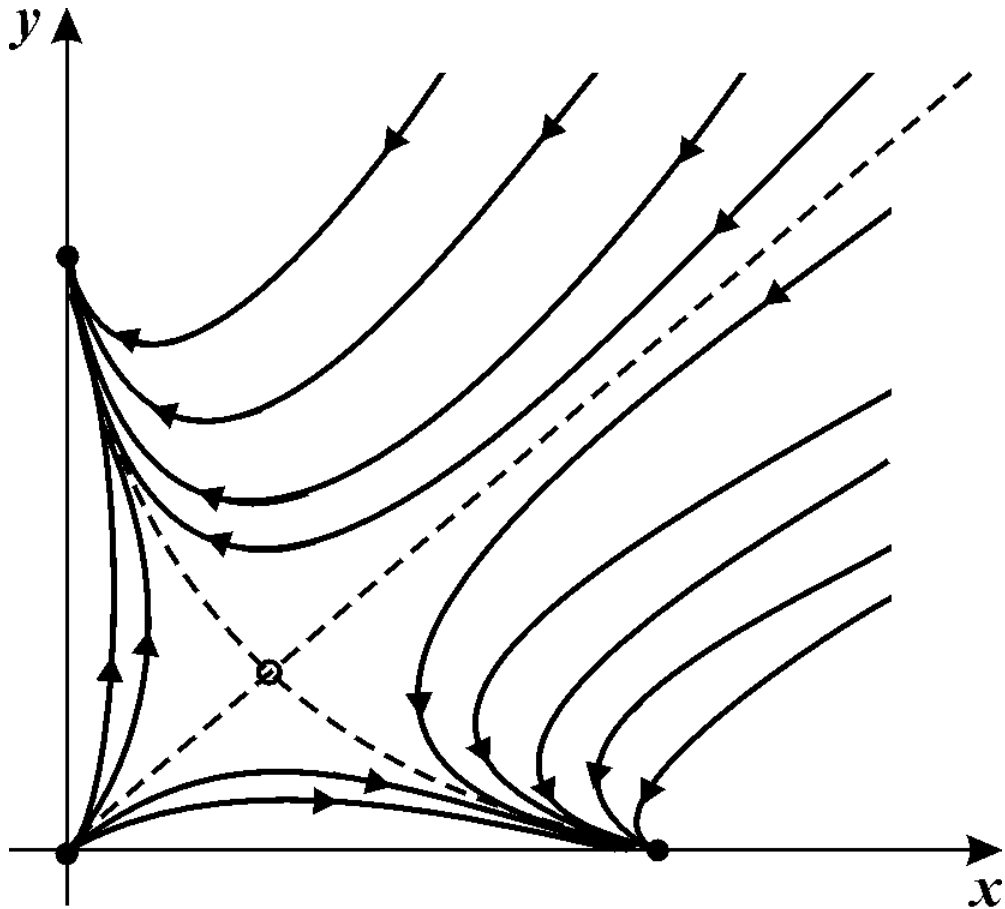


$$\frac{dx}{dt} = \frac{x \cdot v_0}{x + y} - x - xy$$

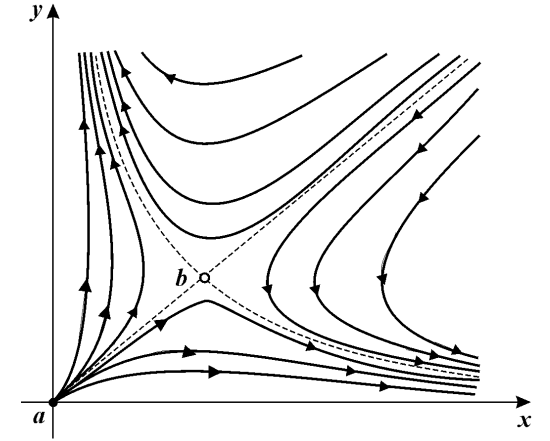
$$\frac{dy}{dt} = \frac{y \cdot v_0}{x + y} - y - xy$$

a – неустойчивый узел,
 b – седло,
 c, d – устойчивые узлы.

Фазовый портрет триггерной системы, описывающей конкуренцию между двумя равноправными видами с ограниченной численностью



$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= ax - \gamma xy; \\ \frac{dy}{dt} &= ay - \gamma xy.\end{aligned}$$



$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= x - xy - ax^2, \\ \frac{dy}{dt} &= y - xy - ay^2.\end{aligned}$$