

УДК: 519.21

Эффект возбуждения подкритических колебаний в стохастических системах с запаздыванием. Часть I. Регуляция экспрессии генов

Д. А. Брацун

Пермский государственный педагогический университет, физический факультет
Россия, 614600, г. Пермь, ул. Сибирская, д. 24

E-mail: dmitribratsun@rambler.ru

Получено 25 мая 2011 г.,
после доработки 20 октября 2011 г.

В работе рассматривается возбуждение колебаний в стохастических генных системах с запаздывающей обратной связью в процессах транскрипции. Колебания возникают из-за взаимодействия шума и запаздывания даже при значениях параметров, когда детерминистское описание предсказывает стационарное поведение. Эффект наиболее ярко проявляет себя, когда количество степеней свободы у системы невелико и роль флуктуаций становится принципиальной. Получено аналитическое решение мастер-уравнения. Приводятся результаты численного моделирования.

Ключевые слова: запаздывание, стохастические системы, колебания, генная регуляция

Effect of subcritical excitation of oscillations in stochastic systems with time delay. Part I. Regulation of gene expression

D. A. Bratsun

Perm State Pedagogical University, Faculty of Physics, 24 Sibirskaya str., Perm, 614600, Russia

Abstract. – We study excitation of oscillations in the stochastic gene systems with time-delayed feedback loop during transcription. The oscillations arise due to interaction noise and time delay even when deterministic counterpart of the system exhibits stationary behaviour. This effect becomes important when degree-of-freedom of a system is not high, and role of fluctuations becomes principal. The analytical solution of master-equation is obtained. The results of numerical simulations are presented.

Keywords: time-delay, stochastic systems, oscillations, gene regulation

Citation: *Computer Research and Modeling*, 2011, vol. 3, no. 4, pp. 421–438 (Russian).

Работа выполнена при поддержке Правительства Пермского края (грант С-26/244) и ФЦП (ГК № 14.740.11.0352).

Введение

В последнее время всё больший интерес вызывают динамические системы с запаздывающим аргументом. Диапазон приложений включает в себя популяционную динамику и социальные процессы [Мюррей, 2009], нелинейные химические реакции и процессы генной регуляции [Гурли, Coy, Yu, 2003; Bratsun, Volfson, Hasty, Tsimring, 2005a], поведение систем с автоматическим управлением [Янушевский, 1978; Брацун, Зюзгин, Половинкин, Путин, 2008], механику жидкости [Bratsun, 2009] и т. д. Запаздывание может быть обусловлено самыми различными причинами, например, ограниченностью скорости распространения взаимодействия (электрического или светового сигнала), наличием инерционности некоторых элементов (при управлении с обратной связью) или существованием цепочек многоэтапных последовательных реакций с известным результатом в конце (при транскрипции генов).

Известно, что для изучения свойств динамической системы можно использовать как детерминистское, так и стохастическое описание. Так как большинство реальных динамических процессов демонстрирует стохастическое поведение, понятен интерес исследователей к изучению стохастических дифференциальных уравнений с запаздыванием [Losson, Mackey, 1995; Guillouzic, L'Heureux, Longtin, 1999; Ohira, Yamane, 2000]. Были разработаны специальные методы решения таких уравнений. Например, в работе [Losson, Mackey, 1995] система запаздывающих дифференциальных уравнений была сведена к двумерному отображению, а затем возмущена белым шумом. Техника использования мастер-уравнения для распределения плотности вероятности была использована в работе [Ohira, Yamane, 2000] для дискретной задачи о «движении пьяницы». Применение приближения «слабого» запаздывания к исходным системам дифференциальных уравнений было продемонстрировано в [Guillouzic, L'Heureux, Longtin, 1999]. Отметим серию работ [Tsimring, Pikovsky, 2001; Goldobin, Rosenblum, Pikovsky, 2003; Huber, Tsimring, 2005; Pawlik, Pikovsky, 2006], написанную Л. Цимрингом и А. Пиковским как совместно, так и с другими соавторами. В работе [Tsimring, Pikovsky, 2001], открывающей эту серию, рассматривалась простая модель с двумя равнозначными состояниями равновесия, между которыми система может совершать запаздывающие переходы с определенной вероятностью. Было обнаружено, что корреляционная функция сигнала имеет ярко выраженную резонансную структуру. Авторы подчеркивают, что природа этого явления отлична от хорошо известного стохастического резонанса, который возникает, например, в той же бистабильной зашумленной системе с периодическим внешним воздействием. В данном случае система является автономной и ведущий резонансный пик у корреляционной функции определяется временем запаздывания. В дальнейшем авторы рассматривали различные аспекты этого и примыкающего к нему явления. В работах [Huber, Tsimring, 2005] рассматривалась система, обобщающая результаты [Tsimring, Pikovsky, 2001] на случай связанных между собой сети бистабильных элементов с глобальным процессом запаздывания. В работе [Goldobin, Rosenblum, Pikovsky, 2003] резонанс, возникающий за счет взаимодействия шума и запаздывания, рассмотрен на примере нелинейного синусоидального осциллятора с запаздывающим аргументом и гауссовым аддитивным слагаемым, отвечающим за шум. Вопросы управления системой при помощи обнаруженного эффекта изучались в [Pawlik, Pikovsky, 2006]. Статья [Houlihan, Goulding, Busch, Masoller, Huyet, 2004] посвящена экспериментальному подтверждению обнаруженного эффекта. В целом можно заключить, что взаимодействие шума и запаздывания изучалось на примере искусственных или упрощенных механических систем. При этом шум, как правило, учитывался в рамках аддитивного слагаемого с наперед заданными свойствами в правой части дифференциальных уравнений (метод Ланжевена). Вопрос о том, как проявляет себя эффект в реальных системах, оставался открытым.

В работах автора [Bratsun, Volfson, Hasty, Tsimring, 2005a; Bratsun, Volfson, Hasty, Tsimring, 2005b] вопросы взаимодействия запаздывания и стохастических флуктуаций впервые были рассмотрены для процессов транскрипции/трансляции генов. Обнаружен эффект возбуждения в подкритической области колебаний за счет взаимодействия шума и запаздывания об-

ратной связи. Кроме того, в работе [Bratsun, Volfson, Hasty, Tsimring, 2005b] впервые была предложена модификация алгоритма Гиллеспи [Gillespie, 1977], используемого для прямого численного моделирования стохастических дискретных процессов, на случай систем с запаздыванием.

Данная работа открывает серию из двух статей, в которых обнаруженный эффект возбуждения подкритических осцилляций демонстрируется для динамических систем совершенно разной природы – биологической и физической, подчеркивая таким образом универсальный характер явления. Первая часть посвящена биологическим системам, описывающим процессы регуляции генной экспрессии. Предлагаются две простые модели транскрипции/трансляции с запаздывающей отрицательной обратной связью и исследуются их свойства. Рассмотрение проводится как в рамках детерминистского описания, так и стохастического анализа. Системы исследуются как аналитически, так и численно. Обсуждается роль возбуждаемых колебаний в реальных динамических процессах, присущих сложным системам.

1. Стохастическое поведение в процессах регуляции генов

Хотя большинство динамических процессов в природе демонстрируют стохастическое поведение, по-настоящему роль флуктуаций имеет смысл учитывать только в случаях, когда количество степеней свободы у рассматриваемой системы невелико. Взрывной рост интереса исследователей к малоразмерным стохастическим системам возник в начале 2000-х благодаря двум основным причинам. Во-первых, стало понятно, что количество молекул, вступающих в реакции во время генных процессов транскрипции/трансляции, весьма невелико – скорость работы РНК-полимеразы, например, всего около 50 нуклеотидов в секунду. Таким образом, даже небольшие флуктуации концентраций рибонуклеиновой кислоты (РНК) и белка могут иметь значительное влияние на общую динамику системы. В этом состоит принципиальное отличие этих систем от, скажем, гидродинамических систем с шумом, в эволюции которых принимает участие настолько огромное количество молекул, что флуктуации могут проявить себя только вблизи точки бифуркации. Как известно, процесс транскрипции/трансляции генов является одним из самых устойчивых и неизменно воспроизводимых процессов в природе. Как эта устойчивость совмещается со способностью генов к изменчивости? Это один из важнейших вопросов современной генетики [Hasty, Collins, 2002]. Второе обстоятельство связано с быстрым прогрессом в технике проведения экспериментов, позволивших легко выделять нужные гены и объединять их в искусственные замкнутые образования. Благодаря этому произошла смена исследовательской парадигмы: вместо попыток понять работу сразу всего генома в целом современная генетика повернулась к изучению динамики простых конструкций, состоящих из нескольких генов. Весь аппарат динамических систем, наработанный за столетие бурного развития, тут пришелся весьма кстати. Направление получило наименование «теория синтетических генных цепочек» [Elowitz, Leibler, 2000]. Это привело к созданию простых искусственных генетических устройств: переключателей, включателей, осцилляторов, диодов и т. д. Считается, что со временем из этих деталей можно будет собирать более сложные устройства, возможно, даже контролировать морфогенез вновь синтезируемых живых организмов [Hasty, Dolnik, McMillen, Collins, 2001].

Так как поведение синтетических генных цепочек характеризуется небольшим числом степеней свободы, влияние шума становится очень важным. В настоящий момент существует уже большой список литературы, посвященный экспериментальным доказательствам, что шум является важнейшим регулятором генных процессов (см., например, [Rosenfeld, Young, Alon, Swain, Elowitz, 2005]). Отметим, что в генетике принято различать два вида шума, которые могут возникать в системе. Первый вид шума связан со случайной природой самих химических реакций между небольшим количеством молекул внутри одной клетки (в англоязычной литературе используют термин «внутренний шум» – *intrinsic noise*). Все, что в этих условиях работает на усиление стохастичности, может быть отнесено к этому типу шума [Swain P., Elowitz M.,

Siggia, 2002; Bratsun, Volfson, Hasty, Tsimring, 2005a; Rosenfeld, Young, Alon, Swain, Elowitz, 2005]. Например, флуктуации, возникающие при нагреве системы, определенно служат усилением внутренне присущего системе шума. Другой тип шума, получивший название «внешний шум» (*extrinsic noise*), генерируется за пределами клетки и связан с межклеточными различиями [Swain, Elowitz, Siggia, 2002].

Остановимся на основных методах теоретического исследования стохастических систем. Достаточно полное описание таких методов дано в монографии [Гардинер, 1986]. Автор отмечает, что для расчета флуктуаций существует два общих метода. Первый основан на решении системы уравнений для моментов и корреляционных функций. Это наиболее общий и последовательный способ расчета, пригодный как для равновесных, так и неравновесных флуктуаций. Второй основан на решении основного кинетического уравнения с включением в него соответствующих случайных источников, носящих имя Ланжевена и отражающих структуру изучаемой среды. Они впервые были введены Полем Ланжевенем в линейное динамическое уравнение движения для броуновской частицы. Вообще говоря, диссипативные динамические уравнения являются нелинейными. Таким образом, во втором подходе возникает задача определения структуры ланжевенских источников для нелинейных систем [Климонтович, 1994]. Интенсивности этих источников, как правило, также нелинейны. Если эта задача решена, то открывается возможность более общего описания процессов в исследуемой среде на основе соответствующих уравнений Ланжевена. Во многих случаях флуктуации макроскопических функций могут быть рассчитаны в линейном приближении. Однако если система приближается к одной из бифуркационных точек, в случае неравновесного фазового перехода линейного подхода оказывается недостаточно. Тогда для расчета нелинейных флуктуационных процессов во многих случаях более эффективным оказывается кинетическое уравнение для функций распределения макроскопических величин (в англоязычной литературе оно носит название *master equation*). Методика использования стохастического описания динамических систем, возникающих при биохимических реакциях в процессах геной транскрипции на основе мастер-уравнений, подробно обсуждается в программной работе [Kepler, Elston, 2001]. Примеры использования указанных методов стохастического анализа содержатся в фундаментальной монографии [Романовский, Степанова, Чернавский, 2003]. Однако все перечисленные выше авторы акцентировали внимание на марковских стохастических системах. Именно благодаря этому факту получающиеся в анализе мастер-уравнения выглядят гораздо проще. Причина усложнения в немарковском случае понятна: как известно, уравнения с запаздыванием имеют, по сути, бесконечное число степеней свободы. Например, периодические колебания и переход к хаотическому поведению наблюдаются уже в уравнении первого порядка, в то время как в обыкновенных дифференциальных уравнениях требуется как минимум одна степень свободы (система 2-го порядка) для возбуждения колебаний и полторы степени свободы (система 3-го порядка) – для возникновения детерминированного хаоса.

Как известно, характерные масштабы времени отдельных компонент при геной регуляции обычно несопоставимы. Существуют быстрые реакции с характерным временем порядка нескольких секунд или минут (например, димеризация белка) и медленные реакции с характерным временем порядка нескольких часов и даже суток (транскрипция, трансляция, деградация белка и др.). В связи с этим появились работы (например, [Rao, Arkin, 2003]), в которых развивается идея рассматривать динамику только на медленном многообразии. При этом считается, что быстрые процессы переводят систему в квазиравновесие, на фоне которого разворачивается медленная динамика. При этом подходе, как правило, неявно предполагается, что все реакции являются марковскими и подчиняются статистике Пуассона. Простейшим определением марковского стохастического процесса может служить следующее утверждение: «будущее» и «прошлое» этого процесса не зависят друг от друга при известном «настоящем». На наш взгляд это предположение по отношению к генетическим системам является неоправданным упрощением свойств системы. Важно отметить, что процессы экспрессии генов не просто медленные, но еще и состоят из многоэтапных реакций, в ходе которых последовательно образу-

ются ансамбли сложных органических соединений. Таким образом, эти процессы распределены по пространству и растянуты по времени и идут с неким характерным временем запаздывания. Строго говоря, эти процессы уже не могут считаться марковскими. Если время запаздывания мало по сравнению со всеми остальными характерными временами в системе (как быстрыми, так и медленными), этими эффектами можно пренебречь. В этом случае запаздывание не оказывает влияния на состояние квазиравновесия, сложившееся в системе, и привычные стохастические модели без запаздывания здесь хорошо работают. Однако если времена запаздывания одного порядка величины с другими процессами (или даже больше) или обратная связь сильная, то эффекты запаздывания не могут больше игнорироваться.

Рассмотрим для примера процесс генной транскрипции, схематически изображенный на рис. 1. Как известно, генетическая программа развития и функционирования живых организмов записана в молекуле ДНК, которая представляет собой длинную двойную спираль. Единицей передачи наследственной информации является ген, который занимает участок ДНК. Процесс считывания клеткой информации из гена называется транскрипцией. Происходит это следующим образом. Глобула РНК-полимеразы, которая является строительным материалом для будущей мРНК, прикрепляется к началу гена (см. рис. 1, верхняя схема). Важную функцию регуляции транскрипции выполняет небольшой участок перед самым геном (отмечен черным цветом). Этот участок называют оператор-сайтом. Полимераза может прикрепиться к гену, только если оператор-сайт открыт. Его открытие зависит от концентрации синтезированного белка. Предположим, что оператор-сайт открыт. Тогда полимеразы начинают двигаться вдоль гена – стартует процесс транскрипции. Важно отметить, что между моментом, когда начинается процесс, и моментом самого синтеза белка проходит некоторый промежуток времени τ , который и определяет время запаздывания в системе. Когда полимеразы добираются до конца гена, процесс транскрипции ДНК в мРНК заканчивается. Далее мРНК в процессе трансляции синтезирует белок в мономерной форме, который постепенно переходит в димерную форму (см. рис. 1, нижняя схема). Если концентрация димеров становится большой, в случае отрицательной обратной связи оператор-сайт закрывается одним из димеров и транскрипция прекращается. Таким образом, мы сталкиваемся здесь с отрицательной обратной связью, запаздывающей во времени, которая регулирует процессы транскрипции и трансляции.

Важно отметить, что факт сильно запаздывающих биохимических реакций во время генной экспрессии был установлен при исследовании циркадианных колебаний у различных микроорганизмов – нейроспоры (лат. *Neurospora Crassa*), дрозофилы (лат. *Drosophila*) и других. Эти исследования включали как экспериментальные работы [Denault, Loros, Dunlap, 2001], так и теоретическое моделирование [Sriram, Gopinathan, 2004; Брацун, Захаров, 2011]. Интересной особенностью циркадианных колебаний является то, что времена запаздывания, формирующие эти колебания, достигают значений нескольких часов. Весьма вероятно, что механизм биологических ритмов функционирует на основе запаздывающих колебаний, возникающих при транскрипции генов. По крайней мере эти колебания идеально подходят на эту роль, так как их период определяется длиной цепочки ДНК данного гена и исключительно устойчив по отноше-

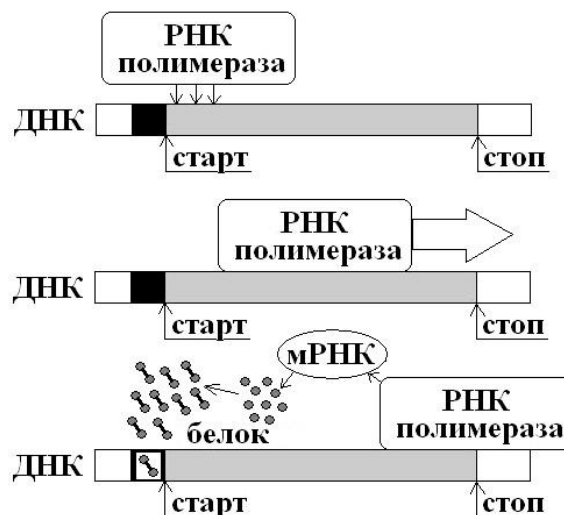


Рис. 1. Схема процессов транскрипции/трансляции гена и экспрессии белка. Ген отмечен серым цветом. Оператор-сайт обозначен черным цветом ний вид

нию к любым внешним воздействиям на клетку [Брацун, Захаров, 2011]. Вполне логично предположить, что и в других реагирующих системах геной регуляции присутствуют значительные запаздывания, которые при современном развитии техники эксперимента пока невозможно обнаружить. Таким образом, при аналитическом и численном исследовании влияния флуктуаций в этих реакциях необходимо с самого начала рассматривать модели с немарковским поведением. Эти вопросы не получили в литературе своего должного освещения, и наши работы [Bratsun, Volfson, Hasty, Tsimring, 2005a; Bratsun, Volfson, Hasty, Tsimring, 2005b; Брацун, Захаров, 2011] были призваны восполнить этот пробел. Данная работа продолжает эту линию.

2. Модель транскрипции с отрицательной обратной связью

Рассмотрим простейшую нелинейную модель, описывающую процесс геной транскрипции, схематически показанной на рис. 1. Пусть X обозначает концентрацию белка. Тогда синтез и распад X запишем следующим образом:



где A , B – скорости реакций для процессов синтеза и деградации соответственно. Знак пустого множества означает, что исходные реагенты в (2.1) и конечные продукты реакции в (2.2) отсутствуют. Наличие оператор-сайта, который может останавливать или возобновлять транскрипцию, можно учесть введением специальной функции $D \in \{D_0, D_1\}$, которая может принимать значение D_0 в случае открытия оператор-сайта и D_1 – в случае его закрытия. С формальной точки зрения состояние оператор-сайта можно рассматривать как дополнительный реагент в системе. Синтез белка начинается при условии $D_0(t) = 1$. Если же он закрыт, то $D_0(t) = 0$ и производство белка невозможно. Отметим, что реакция (2.1) является запаздывающей и белок синтезируется только через время τ после начала транскрипции. Кроме того, на скорость закрытия оператор-сайта может влиять концентрация белка X . Таким образом, в системе реализуется отрицательная обратная связь. Учитывая эти замечания, запишем еще две реакции в системе:



где k_1 , k_{-1} – скорости реакций. С одной стороны, предлагаемая модель проста настолько, чтобы можно было провести полный анализ ее мастер-уравнения и найти его аналитическое решение. С другой стороны, несмотря на свою простоту, модель описывает характерные процессы, происходящие при транскрипции.

Начнем с детерминистского описания системы (2.1)–(2.4). Динамика такой системы определяется системой дифференциальных уравнений с запаздыванием:

$$\frac{dX}{dt} = AD_0(t - \tau) - BX(t), \quad (2.5)$$

$$\frac{dD_0}{dt} = k_{-1} - k_{-1}D_0(t) \left(1 + \frac{k_1}{k_{-1}} X(t) \right), \quad (2.6)$$

где использовано очевидное соотношение $D_0 + D_1 = 1$. Считая реакции переключения оператор-сайта (2.3), (2.4) быстрыми по сравнению с другими процессами, систему (2.5), (2.6) можно свести к одному уравнению для концентрации белка:

$$\frac{dX}{dt} = \frac{A}{1 + K_1 X(t - \tau)} - BX(t), \quad (2.7)$$

где $K_1 \equiv k_1 / k_{-1}$. Уравнение (2.7) имеет одно единственное стационарное решение:

$$X^* = \frac{1}{2K_1} \sqrt{1 + 4K_1 \frac{A}{B}} - 1. \tag{2.8}$$

Чтобы показать, что решение (2.8) является абсолютно устойчивым по отношению к любым бесконечно малым возмущениям, рассмотрим уравнение более общего вида

$$\frac{dX}{dt} = \frac{A}{1 + K_1 X^N(t - \tau)} - BX(t), \tag{2.9}$$

которое сводится к (2.7) в частном случае $N = 1$ (N – коэффициент Хилла). Как будет показано ниже, уравнение вида (2.7) получается в силу предположения о том, что только мономеры белка формируются в результате процесса транскрипции/трансляции. Если допустить в системе возможность димеризации или объединение мономеров в соединения более высокого порядка (скажем, тетрамеры), то степень запаздывающего слагаемого повышается: $N > 1$. Покажем, что бифуркация Андронова–Хопфа может произойти в уравнении (2.9) только при $N > 1$. После линеаризации (2.9) около положения равновесия X^* , определяемого соотношением $BX^*(1 + K_1 X^{*N}) = A$, получим

$$\frac{dX}{dt} = -\xi X(t - \tau) - BX(t), \tag{2.10}$$

где $\xi = ANK_1 X^{*N-1} / (1 + K_1 X^{*N})^2$. При естественном предположении о знаках скоростей реакций $A > 0$, $B > 0$, $K_1 > 0$ очевидно, что $\xi > 0$. Отыскивая решение в виде $X \sim \exp(\lambda t)$, получим:

$$\mu = -\xi e^{-\mu\tau} \cos(\omega\tau) - B, \quad \omega = \xi e^{-\mu\tau} \sin(\omega\tau), \tag{2.11}$$

где $\lambda = \mu + I\omega$. Условием разрешимости системы (2.11) в случае бифуркации Андронова–Хопфа $\mu = 0$, $\omega \neq 0$ является следующее соотношение:

$$N^2 \left(\frac{K_1 X^{*N}}{1 + K_1 X^{*N}} \right)^2 - 1 = \frac{\omega^2}{B^2}. \tag{2.12}$$

Видно, что при $N = 1$ уравнение (2.12) действительных решений не имеет, и переход к автоколебаниям в системе не наступает при любых значениях параметров. При $N > 1$ такая возможность у системы появляется. С одной стороны, это говорит о недоопределенности полученной динамической модели (2.7) и важности процесса димеризации для динамики системы. С другой стороны, надкритические периодические колебания нас в этой работе не интересуют, поэтому их отсутствие в рассматриваемой системе (2.7) не угрожает нашему анализу. Итак, в отсутствие шума система (2.1)–(2.4) имеет только одно стационарное решение, которое устойчиво при любых значениях параметров.

Перейдем к стохастическому описанию системы (2.1)–(2.4). В нашем исследовании мы имеем дело только с внутренними причинами возникновения флуктуаций в системе. В принципе, внешний по отношению к системе шум может быть задан введением дополнительных реакций, которые не связаны с системой какой-либо обратной связью. Эти реакции могут быть включены в общую схему исследования, которая излагается ниже, однако это существенно усложняет мастер-уравнение и его анализ.

Обозначим вероятность того, что система в момент времени t обладает n молекулами белка в мономерной форме $P_0(n, t)$ и $P_1(n, t)$, если оператор-сайт в момент времени $t - \tau$ находился в состоянии D_0 и D_1 соответственно. Тогда мастер-уравнения для биохимических реак-

ций (2.1)–(2.4) могут быть записаны в следующем виде:

$$\frac{dP_0(n,t)}{dt} = A(P_0(n-1,t) - P_0(n,t)) + B((n+1)P_0(n+1,t) - nP_0(n,t)) -$$

$$-k_1 \sum_{m=0}^{\infty} m(P_0(m,t-\tau) + P_1(m,t-\tau))P_0(n,t) + k_{-1}P_1(n,t), \quad (2.13)$$

$$\frac{dP_1(n,t)}{dt} = B((n+1)P_1(n+1,t) - nP_1(n,t)) +$$

$$+k_1 \sum_{m=0}^{\infty} m(P_0(m,t-\tau) + P_1(m,t-\tau))P_0(n,t) - k_{-1}P_1(n,t), \quad (2.14)$$

где $n = 0 \dots \infty$. При получении выражения (2.13), (2.14) мы предположили, что время запаздывания τ много больше всех остальных характерных времен. В этом случае события в момент времени t и $t - \tau$ расцепляются и становятся независимыми:

$$P(n,t; m, t - \tau) \approx P(n,t | m, t - \tau)P(m, t - \tau) \approx P(n,t)P(m, t - \tau). \quad (2.15)$$

Существование биохимических систем, отвечающих условию (2.15), подтверждается исследованиями цикадианных колебаний [Denault, Loros, Dunlap, 2001; Sriram, Gopinathan, 2004; Брацун, Захаров, 2011], которые показали, что запаздывание в процессах транскрипции в этом случае достигает значений в десятки часов! Необходимо, тем не менее, заметить, что большое запаздывание является необходимым, но не достаточным условием для выполнения (2.15), так как сильная обратная связь приводит к значительным корреляциям на длинных промежутках времени. Поэтому предположим дополнительно, что обратная связь слаба. Получим аналитическое выражение для спектра Фурье сигнала стохастической системы (2.13), (2.14). Для этого применим метод генерирующих функций [Гардинер, 1986]. Введем в рассмотрение генерирующую функцию $G(s,t) = G_0(s,t) + G_1(s,t)$ для распределений $P_0(n,t)$ и $P_1(n,t)$:

$$G_0(s,t) = \sum_{n=0}^{\infty} s^n P_0(n,t), \quad G_1(s,t) = \sum_{n=0}^{\infty} s^n P_1(n,t). \quad (2.16)$$

Тогда мастер-уравнения (2.13), (2.14) можно выразить через генерирующие функции (2.16) следующим образом:

$$\frac{\partial G_0}{\partial t} = (s-1) \left(AG_0 - B \frac{\partial G_0}{\partial s} \right) - k_1 \langle n(t-\tau) \rangle G_0 + k_{-1} G_1, \quad (2.17)$$

$$\frac{\partial G_1}{\partial t} = -(s-1)B \frac{\partial G_1}{\partial s} + k_1 \langle n(t-\tau) \rangle G_0 - k_{-1} G_1. \quad (2.18)$$

Введем далее иерархию статистических моментов $M_i^j(t)$:

$$M_i^0(t) = \sum_{n=0}^{\infty} n^i P_0(n,t), \quad M_i^1(t) = \sum_{n=0}^{\infty} n^i P_1(n,t). \quad (2.19)$$

Моменты нулевого порядка $M_0^0(t)$ и $M_0^1(t)$ характеризуют вероятность обнаружить оператор-сайт в момент времени $t - \tau$ в открытом/закрытом состоянии соответственно. Отсюда сразу же вытекает соотношение между моментами в этом порядке: $M_0^0(t) + M_0^1(t) = 1$, и достаточно записать уравнение только для одного из этих моментов:

$$\frac{dM_0^0}{dt} = k_{-1} - M_0^0(t)(k_{-1} + k_1 \alpha(t-\tau)), \quad (2.20)$$

где $\alpha(t) \equiv \langle n(t) \rangle$. Моменты первого порядка $M_1^0(t)$ и $M_1^1(t)$ определяют среднее значение молекул белка в момент времени t при условии, что в момент времени $t - \tau$ оператор-сайт находился в состоянии D_0 или D_1 :

$$M_1^0(t) + M_1^1(t) = \alpha(t). \tag{2.21}$$

Сами уравнения для моментов в первом порядке имеют следующий вид:

$$\frac{dM_1^0}{dt} = AM_0^0 - BM_1^0 - k_1 M_1^0 \alpha(t - \tau) + k_{-1} M_1^1, \tag{2.22}$$

$$\frac{dM_1^1}{dt} = BM_1^1 + k_1 M_1^0 \alpha(t - \tau) - k_{-1} M_1^1. \tag{2.23}$$

Складывая уравнения (2.22) и (2.23), приходим к дифференциальному уравнению, описывающему динамику среднего значения количества молекул белка:

$$\frac{d\alpha}{dt} = AM_0^0 - B\alpha(t). \tag{2.24}$$

Как и следовало ожидать, уравнения для средних величин (2.20) и (2.24) совпали с уравнениями (2.5), (2.6), полученными в рамках детерминистского описания. Предполагая, как и прежде, что флуктуации переключения оператор-сайта происходят гораздо быстрее синтеза и деградации белка, получим из (2.20):

$$M_0^0(t) \approx \frac{1}{1 + K_1 \alpha(t - \tau)}. \tag{2.25}$$

Если дополнительно предположить, что обратная отрицательная связь в системе слабая $K_1 \ll 1$, уравнение (2.24) становится линейным:

$$\frac{d\alpha}{dt} = A - B\alpha(t) - AK_1 \alpha(t - \tau). \tag{2.26}$$

Уравнение (2.26) хорошо известно в литературе по дифференциальным уравнениям с запаздыванием [Tsimring, Pikovsky, 2001; Мюррей, 2009] и может быть решено точно:

$$\alpha(t) = \langle n(t) \rangle = \frac{(n-1)\sigma(t)}{1 - \zeta e^{-\lambda t}} + \left(1 - \frac{A}{B + AK_1}\right) \frac{\sigma(t)}{1 - \zeta e^{-\lambda t}} + \frac{A}{B + AK_1}, \tag{2.27}$$

где

$$\sigma(T) = \begin{cases} e^{-\lambda T} - \zeta e^{\lambda(T-\tau)}, & 0 < T < \tau, \\ e^{-B(T-L\tau)} \left(\sigma(L\tau) - AK_1 \int_{N\tau}^T \sigma(T'-\tau) e^{B(T'-L\tau)} dT' \right), & L\tau < T < (L+1)\tau, \end{cases} \tag{2.28}$$

$$\lambda = \sqrt{B^2 - A^2 K_1^2}, \quad \zeta = \frac{1}{AK_1} (B - \lambda).$$

Решение (2.27), (2.28) получено для начального условия $\alpha(0) = n$. Как видно из (2.27), (2.28), решение существует только при $B > AK_1$, то есть ниже точки бифуркации Андронова–Хопфа. Это как раз та область параметров, которая нас интересует. Любопытно отметить, что точка бифуркации возникает в системе (2.26) только потому, что при линеаризации отбрасыва-

ются нелинейные слагаемые. В этом легко убедиться, если разложить левую часть уравнения разрешимости (2.12) в ряд по малому параметру K_1 . Точное решение уравнения (2.26) для $B < AK_1$ также может быть получено, но оно расходится из-за линейности системы и не представляет интереса в рамках данного анализа. Легко видеть, что решение (2.27), (2.28) сходится к стационарному состоянию:

$$\alpha^* = \langle n \rangle_{st} = \frac{A}{B + AK_1}. \quad (2.29)$$

В нашей предыдущей работе [Bratsun, Volfson, Nasty, Tsimring, 2005a] было показано, что автокорреляционная функция сигнала линейной системы вида (2.26) может быть выражена через генерирующие функции (2.16) следующим образом:

$$K(T) = \frac{\sigma(T)}{1 - \zeta e^{-\lambda T}} \left(\left. \frac{d^2 G^{st}}{ds^2} \right|_{s=1} + \left(1 - \frac{A}{B + AK_1} \right) \left. \frac{dG^{st}}{ds} \right|_{s=1} \right). \quad (2.30)$$

где $G_{st}(s)$ – стационарное решение системы (2.17), (2.18), а функция $\sigma(T)$ дается выражением (2.28). Как видно из (2.30), достаточно лишь вычислить производные от генерирующей функции в состоянии равновесия, а общее выражение для самой функции нет необходимости получать. Это существенно облегчает анализ. Первая из искомым производных легко вычисляется, исходя из ее определения:

$$\left. \frac{dG_{st}}{ds} \right|_{s=1} = \sum_{n=0}^{\infty} ns^{n-1} (P_0^{st}(n) + P_1^{st}(n)) \Big|_{s=1} = \langle n \rangle_{st} = \frac{A}{B + AK_1}, \quad (2.31)$$

где были использованы выражения (2.16), (2.29). Вторая производная вычисляется сложнее. Стационарное решение системы уравнений (2.17), (2.18) для генерирующих функций удовлетворяет следующим уравнениям, которые можно получить, комбинируя уравнения (2.17) и (2.18):

$$(s-1)B \frac{dG_{st}}{ds} = (s-1)AG_0^{st}, \quad (2.32)$$

$$B(s-1) \frac{d^2 G_0^{st}}{ds^2} + (B + k_1 \langle n \rangle_{st} + k_{-1} - A(s-1)) \frac{dG_0^{st}}{ds} - A \left(1 + \frac{k_{-1}}{B} \right) G_0^{st} = 0. \quad (2.33)$$

Уравнение (2.32) позволяет получить граничные условия для уравнения (2.33):

$$G_0^{st} \Big|_{s=1} = \frac{B}{A} \left. \frac{dG_{st}}{ds} \right|_{s=1} = \frac{B}{A} \langle n \rangle_{st} = \frac{B}{B + AK_1}, \quad (2.34)$$

$$\left. \frac{d^2 G_{st}}{ds^2} \right|_{s=1} = \sum_{n=0}^{\infty} n(n-1)s^{n-2} (P_0^{st}(n) + P_1^{st}(n)) \Big|_{s=1} = \frac{A}{B} \left. \frac{dG_0^{st}}{ds} \right|_{s=1}. \quad (2.35)$$

Как видно из (2.35), необходимо вычислить первую производную от функции $G_0^{st}(s)$. Для ее нахождения применим к уравнению (2.33) метод Фробениуса [Коддингтон, Левинсон, 1958]. Будем искать решение $G_0^{st}(s)$ вблизи точки $s=1$ в виде ряда по степеням $s-1$:

$$G_0^{st}(s) = \sum_{m=0}^{\infty} a_m (s-1)^{\eta+m}, \quad (2.36)$$

где величины a_m, η должны быть определены. Подставляя (2.36) в (2.33) и собирая члены при соответствующих степенях $s-1$, получим:

$$\eta = 0, \quad a_1 \neq 0, \quad a_{m+1} = a_m A \frac{m + \left(1 + \frac{k_{-1}}{B}\right)}{(m+1)((m+1)B + k_1 \langle n \rangle_{st} + k_{-1})}, \quad (2.37)$$

откуда сразу следует:

$$\left. \frac{d^2 G_{st}}{ds^2} \right|_{s=1} = \frac{A}{B} \left. \frac{dG_0^{st}}{ds} \right|_{s=1} = a_1 = \frac{A(B + k_{-1})}{B(B + k_1 \langle n \rangle_{st} + k_{-1})}. \quad (2.38)$$

Подставляя полученные выражения (2.31, 2.38) в уравнение (2.30), приходим к финальному аналитическому выражению для корреляционной функции:

$$K(T) = \frac{\sigma(T)}{1 - \zeta e^{-\lambda T}} \left(\frac{A^2(B + k_{-1})}{B((B + k_{-1})(B + K_1 A) + k_1 A)} + \frac{A(B + K_1 A - A)}{(B + K_1 A)^2} \right). \quad (2.39)$$

Фурье образ соотношения (2.39) дает выражение для спектра Фурье сигнала:

$$S(\omega) = 2 \left(\frac{A^2(B + k_{-1})}{B((B + k_{-1})(B + K_1 A) + k_1 A)} + \frac{A(B + K_1 A - A)}{(B + K_1 A)^2} \right) \operatorname{Re} \frac{1 - K_1 A \Xi(\omega) e^{i\omega\tau}}{B + K_1 A C e^{i\omega\tau} - I\omega}, \quad (2.40)$$

где

$$\Xi(\omega) = \frac{1}{1 - \zeta e^{-\lambda\tau}} \left(\frac{1 - e^{-(I\omega + \lambda)\tau}}{I\omega + \lambda} + \zeta e^{-\lambda\tau} \frac{1 - e^{-(I\omega - \lambda)\tau}}{I\omega - \lambda} \right).$$

На рисунке 2 приведен график спектра Фурье, построенный по формуле (2.40) для значений параметров $A = 100, B = 1, K_1 = 0.002, \tau = 50$. Значение времени запаздывания намеренно выбрано большим по сравнению с остальными характерными временами в системе, чтобы приближение (2.15) выполнялось. Как видно из рис. 2, ведущий пик в спектре соответствует частоте $\omega = 2\pi / 2\tau \approx 0.063$. Отметим главное отличие между детерминистским и стохастическим описаниями системы. Первый подход, выраженный уравнениями (2.5), (2.6) (или (2.7)), предсказывает, что система может находиться только в стационарном состоянии. Стохастическое описание (2.13), (2.14) предсказывает возникновение квазирегулярных колебаний. Эти колебания четко фиксируются спектром Фурье динамического процесса (рис. 2). Таким образом, мы выявили важный эффект: взаимодействие между шумом и запаздыванием приводит к возбуждению колебательного поведения. Действуя по отдельности, ни шум, ни запаздывание не способны генерировать такой эффект.

3. Модель транскрипции с учетом димеризации белка

Усложним модель, предложенную в предыдущем параграфе, следующим образом. Предположим, что белок может существовать как в форме мономеров X , так и в форме димеров X_D . Обе формы активно взаимодействуют друг с другом – в системе одновременно протекают реакции димеризации и распада димеров:



где k_2, k_{-2} – скорости прямой и обратной реакции. Примем во внимание, что во время транскрипции гена происходит авторегулирование этого процесса посредством открытия и закрытия оператор-сайта (рис. 1). Отличие от предыдущего случая заключается в том, что взаимодействовать с оператор-сайтом теперь может белок только в димерной форме X_D . Учитывая эти замечания, запишем еще две реакции в системе:

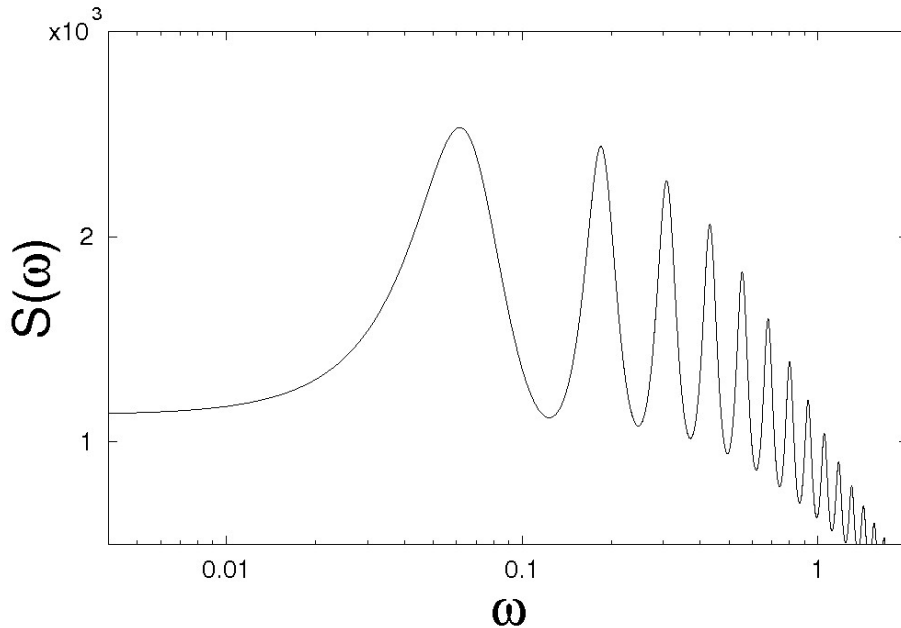
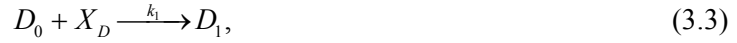
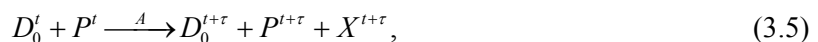


Рис. 2. Фурье-спектр сигнала стохастической системы (2.13), (2.14). $A = 100$, $B = 1$, $K_1 = 0.002$, $\tau = 50$

В отличие от (2.3), (2.4) уравнения (3.3), (3.4) записаны в полной форме. Первое из них описывает процесс запираения оператор-сайта молекулой димера, а второе – процесс высвобождения молекулы димера и возобновление процесса транскрипции. Наконец, процессы синтеза и деградации белка зададим следующими реакциями:



Уравнение (3.5) описывает процесс считывания генетической информации: в момент времени t , если оператор-сайт открыт, РНК-полимераза P садится в начало гена и процесс транскрипции начинается. Конечным продуктом этой реакции являются мономеры белка, которые синтезируются в момент времени $t + \tau$. Время запаздывания τ необходимо системе, чтобы полностью считать генную информацию от начала до конца, перекодировать ее в мРНК, а затем синтезировать белок X . Как и раньше, будем предполагать, что время запаздывания τ намного больше остальных характерных времен в системе. Кинетические уравнения, записанные на основании цепочки реакций (3.1)–(3.6), имеют вид

$$\frac{dX}{dt} = -2k_2X^2 + 2k_{-2}X_D + Ap_0D_0(t - \tau) - BX, \quad (3.7)$$

$$\frac{dX_D}{dt} = k_2X^2 - k_{-2}X_D - k_1D_0X_D + k_{-1}D_1, \quad (3.8)$$

$$\frac{dD_0}{dt} = -k_1 D_0 X_D + k_{-1} D_1, \quad (3.9)$$

$$\frac{dD_1}{dt} = k_1 D_0 X_D - k_{-1} D_1. \quad (3.10)$$

Удобно записать уравнение динамики для полного числа молекул белка в системе $X_M = X + 2X_D + 2D_1$ (здесь учтены молекулы как в мономерной, так и в димерной форме, а также молекулы, запирающие оператор-сайт):

$$\frac{dX_M}{dt} = Ap_0 D_0(t - \tau) - BX. \quad (3.11)$$

Для замыкания уравнения (3.11) примем во внимание, что реакция (3.5) задает в системе медленно меняющуюся динамику, на фоне которой реакции димеризации (3.1), (3.2) и управления оператор-сайтом (3.9), (3.10) протекают стремительно, а участвующие в них реагенты быстро достигают состояния статистического равновесия:

$$D_1 = \frac{k_1 k_2}{k_{-1} k_{-2}} D_0 X^2, \quad X_D = \frac{k_2}{k_{-2}} X^2. \quad (3.12)$$

Учитывая соотношение $D_0 + D_1 = 1$, а также выражения (3.12), получим следующее дифференциальное уравнение, описывающее динамику мономеров:

$$\left(1 + 4K_2 X + \frac{4K_1 K_2 X}{(1 + K_1 K_2 X^2)^2} \right) \frac{dX}{dt} = \frac{Ap_0}{1 + K_1 K_2 X^2(t - \tau)} - BX, \quad (3.13)$$

где введены обозначения $K_1 \equiv k_1 / k_{-1}$, $K_2 \equiv k_2 / k_{-2}$. На первый взгляд, уравнение (3.13) не очень сильно отличается от предыдущей модели (2.7). Однако демонстрируемая им динамика более разнообразна. Приравняв правую часть (3.13) к нулю, получаем единственное стационарное состояние системы:

$$X^* = -\frac{B}{2Ap_0 K_1 K_2} + \sqrt{\frac{B^2}{4(Ap_0 K_1 K_2)^2} + \frac{1}{K_1 K_2}}. \quad (3.14)$$

Линеаризуя уравнение (3.13) около положения равновесия (3.14), получим выражение для инкремента неустойчивости:

$$\lambda = \frac{1}{\tau} \Lambda(-2\tau Ap_0 K_1 K_2 X^* e^{B\tau}) - B, \quad (3.15)$$

где Λ – функция Ламберта, которая по определению удовлетворяет выражению $\Lambda(x) \exp(\Lambda(x)) = x$. Нейтральная кривая для возникновения колебательной неустойчивости (бифуркации Андронова–Хопфа), вычисленная по формуле (3.15), приведена на рис. 3. Как и прежде, нас интересует область значений параметров, где детерминистская теория предсказывает абсолютную устойчивость.

Так как стохастический анализ системы (3.1)–(3.6) с помощью аналитических методов невозможен, система была исследована численно. На рис. 4 приведены результаты расчетов, полученные с помощью метода Гиллеспи, который был модифицирован нами на случай запаздывающих реакций [Bratsun, Volfson, Nasty, Tsimring, 2005b]. Вычисления производились для разных значений параметра A при фиксированном значении $B = 4$ – это соответствует вертикальному срезу на плоскости этих параметров (рис. 3). Критическое значение параметра для наступления бифуркации Хопфа на этом срезе равняется $A^* = 57.85$. Рис. 4a,b соответствуют значениям параметров ниже бифуркации Хопфа $A = 20$ (нижняя точка на рис. 3), а рис. 4c,d –

выше бифуркации Хопфа $A = 70$ (верхняя точка на рис. 3). Хорошо видно, что в области, где детерминистская теория предсказывает стационарное состояние, нелинейное взаимодействие шума и запаздывание порождают сложные нерегулярные колебания с частотой, близкой к критической частоте $\omega = 2\pi / 2\tau \approx 0.159$ ($\tau = 20$) в точке бифуркации (рис. 4a,c). Хотя в колебаниях участвуют моды из достаточно широкого диапазона частот, ведущей модой являются колебания с периодом, определяемым временем запаздывания. Когда система приближается к точке бифуркации Хопфа, первый пик в спектре Фурье становится уже и выше (рис. 4c), а сами колебания приобретают все более регулярный характер (рис. 4d).

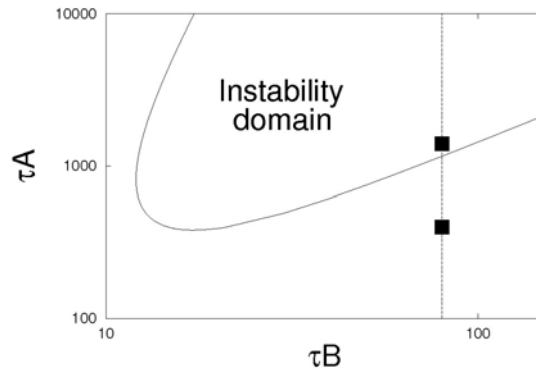


Рис. 3. Нейтральная кривая для бифуркации Хопфа при детерминистском описании системы (3.13). Неустойчивость находится выше кривой. Точки соответствуют значениям параметров, для которых выполнялись стохастические вычисления (см. рис. 4)

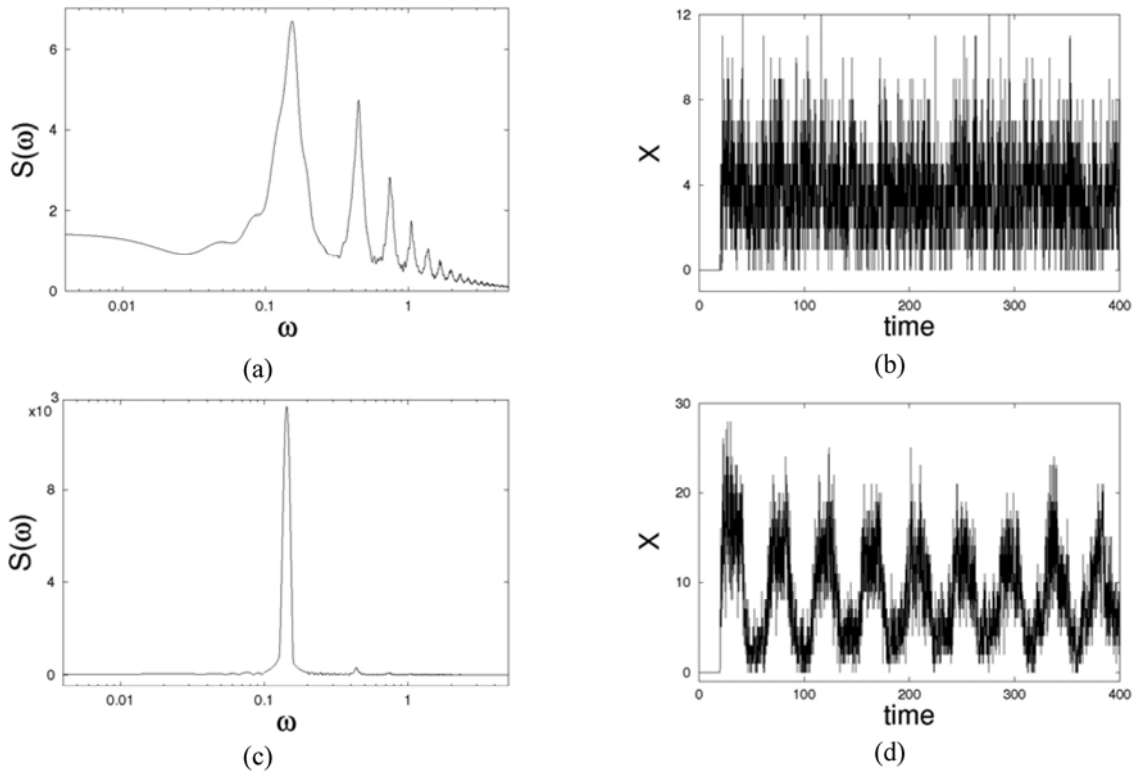


Рис. 4. Спектры Фурье *a, c* и развертки по времени *b, d*, полученные при численном моделировании стохастической системы (3.1)–(3.6) методом Гиллеспи. Параметры системы соответствуют точкам, отмеченным на рис. 3: *a, b* – $A = 20$ (ниже точки бифуркации Андронова–Хопфа); *c, d* – $A = 70$ (выше точки бифуркации Хопфа). Остальные параметры фиксированны: $\tau = 20$, $B = 4$, $K_1 = 0.1$, $K_2 = 0.2$

Предположим, в системе без запаздывания в какой-то момент времени скорость деградации белка B скачком увеличивается. В этом случае соответствующая стохастическая система монотонным образом перейдет на новый стационарный уровень концентрации белка (рис. 5a). Если же в реакции стохастической системы есть запаздывание, то она демонстрирует энергичные затухающие осцилляции (рис. 5b). Еще более сильный эффект возникает, если система испытывает периодическое внешнее воздействие, модулирующее один из ее параметров. В этом случае могут возникать квазипериодические релаксационные колебания (рис. 6). Подчеркнем, что речь здесь не идет о параметрическом резонансе, возникающем лишь при определенном сочетании частот собственных и внешних колебаний и характеризующем нарастающей амплитудой колебаний в надкритическом случае. Указанные квазипериодические релаксационные колебания будут наблюдаться при любых сочетаниях частот.

Таким образом, даже в подкритической области благодаря взаимодействию шума и запаздывания в системе могут возникать сложные динамические режимы колебаний.

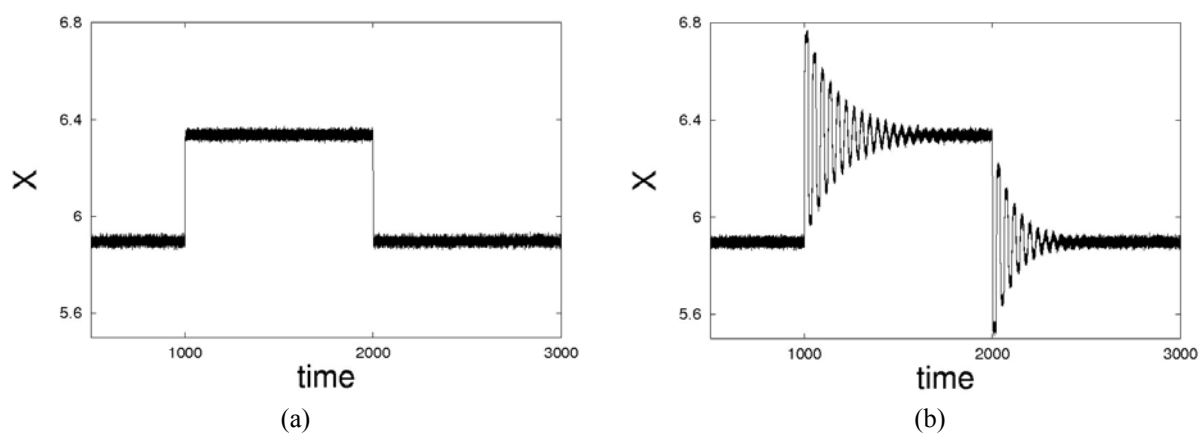


Рис. 5. Динамика стохастической системы (3.1)–(3.6) при внезапном уменьшении скорости деградации белка $B : 4 \rightarrow 3.5$ в промежутке времени $1000 < t < 2000$. (a) – запаздывание в системе отсутствует; (b) – запаздывание $\tau = 20$

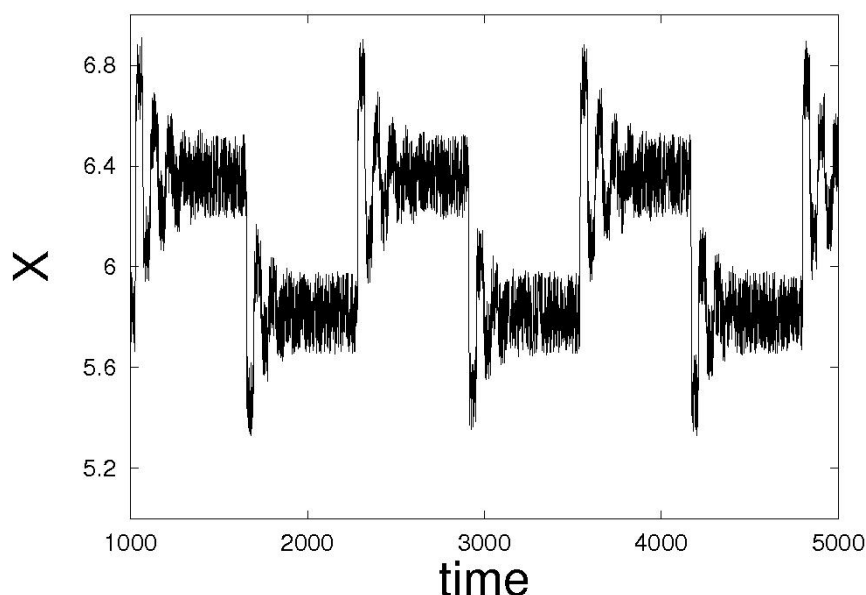


Рис. 6. Динамика стохастической системы (3.1)–(3.6) при периодической импульсной модуляции скорости деградации белка $B : 4 \rightarrow 3.5 \rightarrow 4$. Период модуляции равен 1200

Обсуждение и заключение

В работе приводятся результаты исследований поведения облака белковых молекул, концентрация которого регулируется в процессе считывания генетической информации с ДНК. Система контролирует количество белка с помощью отрицательной обратной связи. Мы предположили в этой биологической системе наличие запаздывания, которое в рамках детерминистского описания приводит к возбуждению периодических колебаний концентрации белка пороговым образом. Ниже порога в детерминистской системе никаких колебаний не возникает. Показано, что наличие внутреннего шума играет важнейшую роль в динамике такой системы. Именно взаимодействие шума и запаздывания приводит к интересному явлению – возникновению колебаний, стохастических по амплитуде, но обладающих, тем не менее, фиксированным периодом, близким к удвоенному значению времени запаздывания. Важно отметить, что колебания возникают в области параметров, где детерминистское описание предсказывает исключительно стационарное поведение.

По-видимому, похожее по своей природе явление обсуждается в классической монографии [Стратонович, 1961], посвященной роли флуктуаций в работе радиотехники. В параграфе 15 монографии изучается влияние собственных флуктуаций на работу лампового генератора. Автор пишет, что «даже если на генератор не действуют никакие внешние флуктуационные воздействия, а сам он работает в идеально стабильных стационарных условиях, то генерируемые автоколебания все же не будут вполне стабильны». Автор вводит понятие собственных флуктуаций (например, *дробовой шум* в лампе), которые возникают внутри элементов схемы генератора, и показывает средствами стохастического анализа, что спектр генерируемого в подкритической области параметров сигнала имеет полосовую структуру. Полученный автором спектр (рис. 15.1 в монографии [Стратонович, 1961]) весьма напоминает спектр, полученный в данной работе (ср. рис. 2 или рис. 4а). Тем не менее, радиофизическая система Стратоновича и биологические системы, рассмотренные в данной работе, существенно различаются. Во-первых, здесь рассматриваются дискретные стохастические процессы, что потребовало использования в стохастическом анализе данной работы техники мастер-уравнений. Во-вторых, так как автоколебания в исследуемых процессах экспрессии генов генерируются запаздыванием, то изучаемые системы имеют немарковский характер. Это потребовало для получения аналитического решения определенных усилий для замыкания цепочки мастер-уравнений и разработки специального алгоритма получения численного решения мастер-уравнения с запаздыванием [Bratsun, Volfson, Nasty, Tsimring, 2005b].

Возникает вопрос – каким образом природа использует этот эффект в биологических системах? То, что подобные эффекты не могут не использоваться при функционировании живых организмов, кажется почти определенным. В качестве примера можно привести явление стохастического резонанса, которое было первоначально описано как исключительно физический эффект [Benzi, Sutera, Vulpiani, 1981]. В дальнейшем было обнаружено, что этот эффект является принципиальным механизмом, помогающим рыбам из семейства веслоносых охотиться за планктоном [Russell, Wilkens, Moss, 1999]. Точно так же явление стохастической фокусировки активно используется природой для уменьшения случайных вариаций в процессах внутриклеточной регуляции [Paulsson, Berg, Ehrenberg, 2000]. Таким образом, происходит переоткрытие в биологических приложениях хорошо известных физикам эффектов. Чтобы понять, как используется природой описанный в статье эффект взаимодействия запаздывания и шума, необходимо сначала определить, насколько часто встречается явление запаздывания в процессах экспрессии генов. Как уже было отмечено выше, факт сильно запаздывающих биохимических реакций был недавно установлен экспериментально и теоретически при исследовании циркадианных колебаний у различных организмов [Denault, Loros, Dunlap, 2001; Брацун, Захаров, 2011]. Времена запаздывания, формирующие эти колебания, достигают значений нескольких часов, и именно потому они были обнаружены. Логично предположить, что и в других системах при экспрессии генов возникают запаздывания, которые при современном развитии техники эксперимента пока обна-

ружить невозможно. Интересно здесь отметить попытки исследователей искусственно внести в синтетические генные цепочки запаздывание и изучить его влияние на динамику системы. Нам известна, по крайней мере одна экспериментальная попытка такого плана, в которой в синтетический репрессилатор *Эловица* (см. подробнее [Elowitz, Leibler, 2000]) были вставлены дополнительные участки ДНК, предназначенные для внесения запаздывания в работу репрессилатора [Prindle, 2009]. Хотя вставленные участки действительно внесли запаздывающий эффект, в целом полученные результаты оказались неоднозначными и не позволили достоверно выяснить, – существует ли естественное запаздывание в процессах экспрессии трех генов репрессилатора.

Стоит отметить, что стабильность генетических процессов – один из важнейших факторов для существования живой материи, так как именно посредством этого механизма осуществляется считывание и передача генетической информации от клетки к клетке. Описанный в статье механизм возбуждения автоколебаний является очень устойчивым по отношению к внешним воздействиям. Он позволяет поддерживать биоритмы клетки и при активной экспрессии генов, и в «спящем» режиме, когда экспрессии нет. Поэтому использование природой механизма запаздывания в генных процессах представляется весьма неслучайным. Полную роль запаздывания и шума в генетических процессах еще предстоит выяснить.

В заключение отметим, что описанный эффект, очевидно, имеет фундаментальный характер, так как может проявлять себя в системах совершенно разной природы.

Автор благодарен Л. Цимрингу и Д. Вольфсону за многочисленные и плодотворные обсуждения темы данной работы.

Список литературы

- Брацун Д. А., Захаров А. П. Моделирование пространственно-временной динамики циркадианных ритмов *Neurospora crassa* // Компьютерные исследования и моделирование. – 2011. – Т. 3, № 2. – С. 191–213.
- Брацун Д. А., Зюзгин А. В., Половинкин К. В., Путин Г. Ф. Об активном управлении равновесием жидкости в термосифоне // ПЖТФ. – 2008. – Т. 34. – Вып. 15. – С. 36–42.
- Гардинер К. В. Стохастические методы в естественных науках. – М.: Мир, 1986. – 512 с.
- Гурли С. А., Соу Дж. В.-Х., Ву Дж. Х. Нелокальные уравнения реакции-диффузии с запаздыванием: биологические модели и нелинейная динамика // Труды международной конференции по дифференциальным и функционально-дифференциальным уравнениям ICM-2002 (Москва, МАИ, 11–17 августа, 2002 г.). Часть 1. – М.: МАИ, 2003. – С. 84–120.
- Климонтович Ю. Л. Нелинейное броуновское движение // УФН. – 1994. – Т. 164. № 8. – С. 811–844.
- Коддингтон Э. А., Левинсон Н. Теория обыкновенных дифференциальных уравнений. – М.: Иностранная литература. – 1958. – 475 с.
- Мюррей Дж. Математическая биология. Том 1. Введение. – ИКИ–РХД, 2009. – 774 с.
- Романовский Ю. М., Степанова Н. В., Чернавский Д. С. Математическое моделирование в биофизике. – М.–И.: Институт компьютерных исследований, 2003. – 403 с.
- Стратонович Р. Л. Избранные вопросы теории флуктуаций в радиотехнике. – М.: Советское Радио, 1961. – 558 с.
- Янушевский П. Т. Управление объектами с запаздыванием. – М.: Наука, 1978. – 416 с.
- Benzi R., Sutera A., Vulpiani A. The Mechanism of Stochastic Resonance // J. Phys. A. – 1981. – Vol. 14. – P. 453–457.
- Bratsun D., Volfson D., Hasty J., Tsimring L. Delay-induced stochastic oscillations in gene regulation // PNAS. 2005a. – Vol. 102, № 41. – P. 14593–14598.

- Bratsun D., Volfson D., Hasty J., Tsimring L.* Non-Markovian processes in Gene Regulation // Noise in Complex Systems and Stochastic Dynamics III / edited by Laszlo B. Kish, Katja Lindenberg, Zoltan Gingl, Proceeding of SPIE. 2005b. – Vol. 5845. – P. 210–219.
- Bratsun D. A.* Effect of unsteady forces on the stability of non-isothermal particulate flow under finite-frequency vibrations // *Microgravity Sci. Technol.* – 2009. – Vol. 21. – P. 153–158.
- Denault D., Loros J., Dunlap J.* WC-2 mediates WC-1–FRQ interaction within the PAS protein-linked circadian feedback loop of *Neurospora* // *EMBO J.* – 2001. – Vol. 20. – P. 109–117.
- Elowitz M. B., Leibler S.* A synthetic oscillatory network of transcriptional regulators // *Nature.* – 2000. – Vol. 403. – P. 335–338.
- Gillespie D. T.* Exact stochastic simulation of coupled chemical reactions // *J. Phys. Chem.* – 1977. – Vol. 81. – P. 2340–2361.
- Goldobin D., Rosenblum M., Pikovsky A.* Coherence of noisy oscillators with delayed feedback // *Physica A.* – 2003. – Vol. 327. – P. 124–128.
- Guillouez S., L'Heureux I., Longtin A.* Small delay approximation of stochastic delay differential equations // *Phys. Rev. E.* – 1999. – Vol. 59. – P. 3970–3982.
- Hasty J., Collins J. J.* Translating the noise // *Nature Genetics.* – 2002. – Vol. 31. – P. 13–14.
- Hasty J., Dolnik M., McMillen D., Collins J. J.* Designer gene networks: Towards fundamental cellular control // *Chaos.* – 2001. – Vol. 11. – P. 207–220.
- Houlihan J., Goulding D., Busch Th., Masoller C., Huyet G.* Experimental Investigation of a Bistable System in the Presence of Noise and Delay // *Phys. Rev. Lett.* – 2004. – Vol. 92. – P. 050601–050605.
- Huber D., Tsimring L. S.* Cooperative dynamics in a network of stochastic elements with delayed feedback // *Phys. Rev. E.* – 2005. – Vol. 71. – P. 036150–036165.
- Kepler T. B., Elston C.* Stochasticity in transcriptional regulation: origins, consequences, and mathematical representations // *Biophys. J.* – 2001. – Vol. 81. – P. 3116–3136.
- Losson J., Mackey M. C.* Evolution of probability densities in stochastic coupled map lattices // *Phys. Rev. E.* – 1995. – Vol. 52. – P. 1403–1417.
- Ohira T., Yamane T.* Delayed stochastic systems // *Phys. Rev. E.* 2000. – Vol. 61. – P. 1247–1257.
- Paulsson J., Berg O. G., Ehrenberg M.* Stochastic focusing: Fluctuation-enhanced sensitivity of intracellular regulation // *PNAS.* – 2000. – Vol. 97. – P. 7148–7153.
- Pawlik A. H., Pikovsky A.* Control of oscillators coherence by multiple delayed feedback // *Physics Letters A.* – 2006. – Vol. 358. – P. 181–185.
- Prindle A.* Optimization of a Gene Oscillator using Transcriptional Time Delay // Senior thesis, Sup. R. Murrey, California Institute of Technology, Pasadena, 2009.
- Rao C. V., Arkin A. P.* Stochastic chemical kinetics and the quasi-steady-state assumption: Application to the Gillespie algorithm // *J. Chem. Phys.* – 2003. – Vol. 118. – P. 4999–5010.
- Rosenfeld N., Young J. W., Alon U., Swain P. S., Elowitz M. B.* Gene regulation at the single-cell level // *Science.* – 2005. – Vol. 307. – P. 1962–1965.
- Russell D. F., Wilkens L. A., Moss F.* Use of behavioural stochastic resonance by paddle fish for feeding // *Nature.* – 1999. – Vol. 402. – P. 291–294.
- Sriram K., Gopinathan M. S.* A two variable delay model for the circadian rhythm of *Neurospora crassa* // *J. Theor. Biol.* 2004. – Vol. 231. – P. 23–38.
- Swain P., Elowitz M., Siggia E.* Intrinsic and Extrinsic contributions to stochasticity in gene expression // *PNAS.* – 2002. – Vol. 99. – P. 12795–12800.
- Tsimring L. S., Pikovsky A.* Noise-induced dynamics in bistable systems with delay // *Phys. Rev. Lett.* – 2001. – Vol. 87. – P. 2506021–2506024.