

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ДИНАМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ РЕПРЕССИЛЯТОРА С ЗАПАЗДЫВАНИЕМ В ЦЕПЯХ ОБРАТНОЙ СВЯЗИ

М. Д. Бузмаков, Д. А. Брацун

*Пермский национальный исследовательский политехнический университет,
Пермь, Россия*

Репрессилиатор является элементарной рабочей единицей синтетической биологии. Устройство было сконструировано на основе плазмид *lacI*, *λcI* и *tetR* [1]. Гены имеют естественное происхождение, но в такой комбинации в природе не встречаются. Промотор каждого гена подавляет экспрессию соседа, что приводит к возбуждению колебаний. Репрессилиатор до сих пор привлекает внимание исследователей своим потенциалом усовершенствования. В частности, в последние годы появилась технология внедрения искусственного запаздывания в цепи обратной связи. Кроме того, естественное запаздывание всегда имеет место быть в процессах генной регуляции [2]. Это требует рассмотрения запаздывающего репрессилиатора как отдельной функциональной единицы.

В данной работе предложена модель репрессилиатора с запаздыванием: теоретически исследуется нелинейная динамика устройства как в рамках детерминистского, так и стохастического описания. Первый подход представлен в виде системы ОДУ с запаздыванием. Для стохастического описания использован алгоритм Гиллеспи, модифицированный на случай запаздывающих реакций [2]. Результаты, полученные в рамках второго подхода, значительно отличаются от детерминистской динамики системы даже при усреднении по числу реализаций. В подкритической области было обнаружено возбуждение квазирегулярных колебаний, вызываемых взаимодействием шума и запаздывания. Вблизи нейтральной кривой наблюдается процесс спонтанной деградации и возбуждения периодических колебаний, при фазе восстановленных колебаний изменяется случайным образом. Рассмотрены две основных конфигурации репрессилиатора. В симметричном случае все свойства участвующих в регуляции генов одинаковы, поэтому из-за высокой конкуренции происходит длительная первоначальная настройка системы, которая динамически выражается в существовании медленного притягивающего многообразия. Учет флуктуаций в рамках стохастического описания приводит к сравнительно быстрому срыву траектории с многообразия и переходу динамической системы к поочередной экспрессии генов в рамках одного глобального предельного цикла [3]. В несимметричном случае, в котором скорости синтеза белка у генов различаются, приводит к ускорению перехода к кооперативному режиму. При этом учет шума все равно приводит к более быстрой настройке системы.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования РФ (грант № FSNM-2023-0003).

Библиографические ссылки

1. Elowitz M. B., Leibler S. A synthetic oscillatory network of transcriptional regulators // *Nature*. 2000. Vol. 403. P. 335–338.
2. Delay-induced stochastic oscillations in gene regulation / D. Bratsun [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2005. Vol. 102, iss. 41. P. 14593–14598.
3. Брацун Д. А., Бузмаков М. Д. Репрессилиатор с запаздывающей экспрессией генов Часть II. Стохастическое описание // *Компьютерное исследование и моделирование*. 2021. Т. 13, № 3. С. 587–609.