

СИБИРСКИЕ ЭЛЕКТРОННЫЕ
МАТЕМАТИЧЕСКИЕ ИЗВЕСТИЯ

Siberian Electronic Mathematical Reports

<http://semr.math.nsc.ru>

Том 7, стр. 467–475 (2010)

УДК 519.61,577.21

MSC 37M05

ОБ ИССЛЕДОВАНИИ МАТЕМАТИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ
МАТРИЧНОГО СИНТЕЗА НЕРЕГУЛЯРНЫХ ПОЛИМЕРОВ
ДНК, РНК И БЕЛКОВ

С. И. ФАДЕЕВ, В. А. ЛИХОШВАЙ, Д. Н. ШТОКАЛО, В. К. КОРОЛЕВ

ABSTRACT. In this paper we discuss the mathematical modeling of the matrix synthesis of non-regular polymers of DNA, RNA and proteins. As an example, we consider a non-linear model allowing for reversibility and sinks. Numerical methods are used to study the possibility of describing the constructed model by a delay differential equation.

Keywords: mathematical model, matrix synthesis, difference scheme, autonomous system of equations, delay differential equation, uniform convergence.

В данной работе мы подводим промежуточный итог исследованиям математических моделей матричного синтеза нерегулярных полимеров ДНК, РНК и белков, которые на протяжении многих лет были предметом исследований в Институте цитологии и генетики СО РАН и Институте математики СО РАН. Формальная схема процесса синтеза представлена на рис. 1. Согласно схеме процесс начинается с первой стадии, где вещество с концентрацией x_1 образуется под воздействием инициации, которая в свою очередь определяется конечным продуктом синтеза с концентрацией на последней стадии (авторегуляция). Стрелки между изображениями стадий означают, что на каждой из промежуточных стадий скорости реакций зависят от концентраций соседних стадий. Получаемый продукт синтеза утилизируется. Кроме того, на каждой из стадий учитываются стоки вещества.

FADEEV, S.I., LIKHOSHVAI, V.A., SHTOKALO, D.N., KOROLEV, V.K., STUDYING THE MATHEMATICAL MODELS FOR THE MATRIX SYNTHESIS OF NON-REGULAR POLYMERS OF DNA, RNA AND PROTEINS.

© 2010 Фадеев С.И., Лихошвай В.А., Штокало Д.Н., Королев В.К.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (грант № 10-01-00717), Программ РАН (проекты № 22.8 и № 21.26) и Президиума СО РАН (проекты № 107, 119).

Поступила 9 декабря 2010 г., опубликована 14 декабря 2010 г.

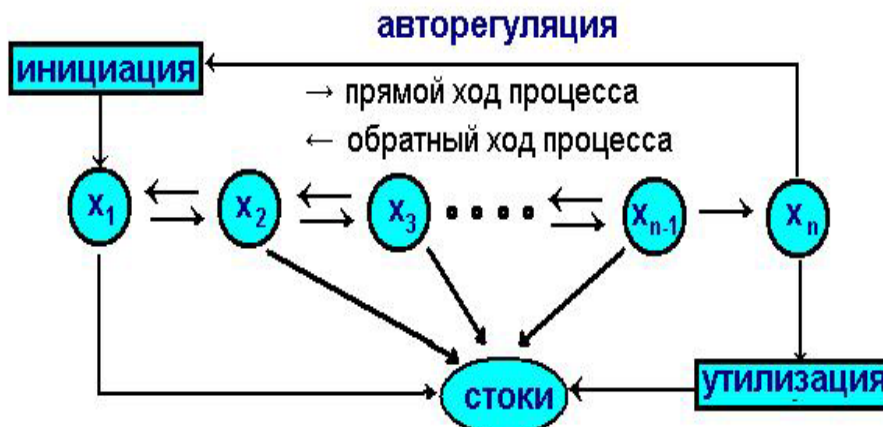


Рис. 1. Схема многостадийного процесса синтеза биополимера с учетом обратимости и стоков. Здесь n – число стадий, x_k – концентрация вещества на k -ой стадии, x_n – продукт синтеза.

В указанную схему вполне вписывается реальный процесс, изображенный на рис. 2. (<http://www.bio.miami.edu/dana/250/prokaryotetranscrip.jpg>) Здесь (А) – электронная фотография реальных процессов синтеза мРНК и белков в прокариотах; (В) – процессы синтеза мРНК и белков, показанные в виде схемы. На фотографии (А) хорошо видна нить ДНК (DNA), к которой прикреплено несколько нитей мРНК (mRNA). В основании каждой вилки, которую составляют мРНК и ДНК находится по одному транскрипционному комплексу РНК-полимеразы (RNA-polimerase). Каждый комплекс РНК-полимеразы синтезирует одну нить мРНК. Каждая молекула мРНК служит матрицей для синтеза молекулы белка. Синтез белков осуществляют трансляционные машины – рибосомы (ribosome), которые видны на фотографии в виде бусин, нанизанных на нить мРНК. Хорошо видно, что с одной нити ДНК (или мРНК) может одновременно синтезироваться несколько молекул мРНК (или белка).

Приведем для определенности автономную систему уравнений достаточно общего вида, согласованную со схемой на рис. 1, и позволяющую моделировать матричные процессы, представленные на рис. 2:

$$\begin{aligned}
 \frac{dx_1}{dt} &= f(x_n) - f_{n,1}^+(x)x_1 + f_{n,2}^-(x)x_2 - s_{n,1}(x)x_1, \\
 & \quad i = 2, 3, \dots, n-2, \\
 \frac{dx_i}{dt} &= f_{n,i-1}^+(x)x_{i-1} - f_{n,i}^+(x)x_i - f_{n,i}^-(x)x_i + \\
 (1) \quad & \quad + f_{n,i+1}^-(x)x_{i+1} - s_{n,i}(x)x_i, \\
 \frac{dx_{n-1}}{dt} &= f_{n,n-2}^+(x)x_{n-2} - f_{n,n-1}^+(x)x_{n-1} - f_{n,n}^-(x)x_n - s_{n,n-1}(x)x_{n-1}, \\
 \frac{dx_n}{dt} &= f_{n,n-1}^+(x)x_{n-1} - g(x_n).
 \end{aligned}$$

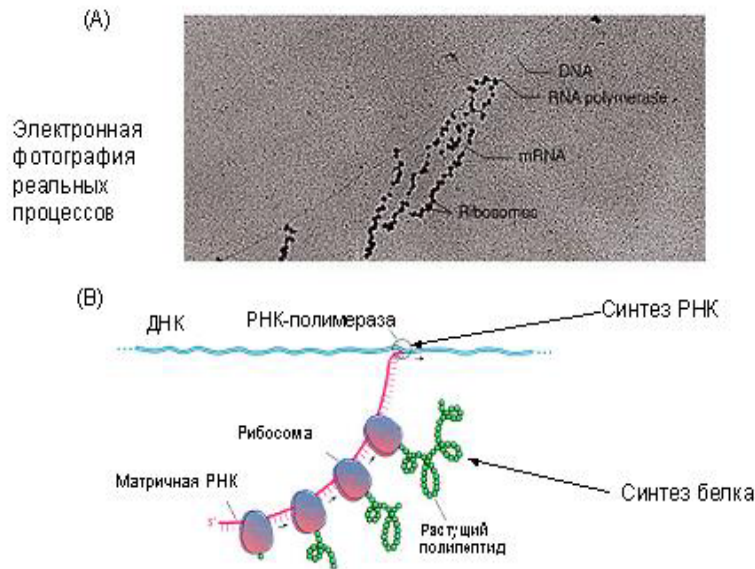


Рис. 2. Матричные процессы синтеза биополимеров.

Здесь n – число стадий, x – вектор с компонентами x_1, x_2, \dots, x_n ; $f_{n,i}^+(x)$, $f_{n,i}^-(x)$, $s_{n,j}(x)$ – функции, задающие скорости прямого, обратного процессов и стоков соответственно; функция $f(x_n)$ описывает скорость инициации синтеза, которая зависит от концентрации готового продукта x_n , $g(x_n)$ – скорость утилизации продукта синтеза. Перечисленные функции определены при положительных значениях аргумента, как достаточно гладкие и положительные.

В 2003 году была высказана гипотеза о тесной связи систем (1) с линейным описанием процессов промежуточных стадий без учета обратимости и стоков соответствующими уравнениями с запаздывающим аргументом [1], согласно которой компонента $x_n(t)$ при достаточно больших n стремится к решению уравнения с запаздывающим аргументом. В 2004 г. данная гипотеза была строго обоснована Г.В. Демиденко в работе [2]. В этой работе, а также в работе [3], была высказана обобщающая гипотеза о том, что система (1) обладает тем же свойством для более широкого класса функций, описывающих процессы промежуточного синтеза полимеров.

В 2005 г. были опубликованы численные эксперименты, показавшие существование предельного перехода от систем (1) с линейным описанием прямых и обратных процессов и стоков, т. е. систем, учитывающих обратимость, к уравнению с запаздывающим аргументом, Там же указано условие существования предельного перехода, требующее преобладание прямого процесса над обратным [4]. Строгое доказательство предельного перехода приведено в 2009 г. [5].

Одновременно с данными работами были получены важные результаты с описанием класса линейных дифференциальных уравнений, непосредственно не связанных с моделированием синтеза, но обладающих аналогичными предельными свойствами с оценками скорости сходимости. Список работ, не претендующий на полноту, имеется в [6].

В данной работе мы обращаем основное внимание на нелинейное описание процессов промежуточных стадий и их влияние на поведение решения системы (1) при большом числе промежуточных стадий (при n порядка сотен тысяч и более). Мы полагаем, что если автономная система (1) действительно соответствует реальным процессам синтеза, то имеет место предельный переход, в котором описание распределения продукта синтеза может быть получено из решения следующего уравнения с запаздывающим аргументом:

$$\frac{dy}{dt} = Df(y(t - \tau)) - g(y)y,$$

где дефект D и запаздывание τ зависят от структуры правых частей (1). Физический смысл дефекта состоит в том, что при наличии стоков только часть инициированных процессов синтеза заканчивается появлением конечного продукта. Например, $D = 1$, если стоки отсутствуют. Если τ постоянное и все $s_{n,j} = \omega$, то $D = e^{-\omega\tau}$.

Как частный случай (1) рассмотрим автономную систему уравнений вида:

$$\begin{aligned} \frac{dx_1}{dt} &= f(x_n) - \frac{n-1}{\tau_1} \frac{x_1}{1 + \rho x_1^\sigma} + \frac{n-1}{\tau_2} \frac{x_2}{1 + \rho x_2^\sigma} - \omega x_1, \\ &\quad i = 2, 3, \dots, n-2, \\ \frac{dx_i}{dt} &= \frac{n-1}{\tau_1} \left(\frac{x_{i-1}}{1 + \rho x_{i-1}^\sigma} - \frac{x_i}{1 + \rho x_i^\sigma} \right) - \frac{n-1}{\tau_2} \left(\frac{x_i}{1 + \rho x_i^\sigma} - \right. \\ &\quad \left. - \frac{x_{i+1}}{1 + \rho x_{i+1}^\sigma} \right) - \omega x_i, \\ \frac{dx_{n-1}}{dt} &= \frac{n-1}{\tau_1} \left(\frac{x_{n-2}}{1 + \rho x_{n-2}^\sigma} - \frac{x_{n-1}}{1 + \rho x_{n-1}^\sigma} \right) - \\ &\quad - \frac{n-1}{\tau_2} \frac{x_{n-1}}{1 + \rho x_{n-1}^\sigma} - \omega x_{n-1}, \\ \frac{dx_n}{dt} &= \frac{n-1}{\tau_1} \frac{x_{n-1}}{1 + \rho x_{n-1}^\sigma} - \theta x_n, \\ &\quad x_1 = x_2 = \dots = x_n = 0, \text{ где } t = 0. \end{aligned} \tag{2}$$

Здесь $\tau_1 > 0$, $\tau_2 > 0$ – время протекания реакции прямого и обратного процессов; $(n-1)/\tau_1$, $(n-1)/\tau_2$ – константы скоростей реакций на каждой из стадий; $\theta > 0$, $\omega \geq 0$ – константы утилизации и стока; $\rho \geq 0$ и $\sigma > 0$ – параметры, характеризующие нелинейность в описании промежуточных стадий; $f(x_n)$ – функция из класса функций Хилла, дающая описание скорости инициации синтеза, например,

$$f(z) = \frac{\alpha}{1 + \beta z^\gamma}$$

с параметрами $\alpha > 0, \beta > 0, \gamma \geq 0$. При $\rho = 0$ система (2) представляет модель синтеза с линейным описанием промежуточных стадий.

Приведём основные результаты численного исследования системы (2). Более полное изложение результатов содержится в [6].

Как уже отмечалось, в случае линейного описания промежуточных стадий предельное свойство имеет строгое обоснование.

Теорема. Пусть в (2) $\rho = 0, \tau_2 > \tau_1$. Тогда для любого $T > 0$ имеет место равномерная сходимость

$$\sup_{t \in [0, T]} |x_n(t) - y(t)| \rightarrow 0 \text{ при } n \rightarrow \infty,$$

где $x_n(t)$ – n -я компонента решения задачи Коши (2), $y(t)$ – решение уравнения с запаздывающим аргументом с нулевыми начальными условиями: $y(t) = 0$ при $t \leq \tau$,

$$(3) \quad t > \tau, \quad \frac{dy}{dt}(t) = e^{-\omega\tau} f(y(t - \tau)) - \theta x(t),$$

где

$$(4) \quad \tau = \frac{\tau_1 \tau_2}{\tau_2 - \tau_1}, \quad \tau_2 > \tau_1.$$

Аналогичное утверждение имеет место в случае $\rho > 0$, которое мы сформулируем как гипотезу. В дальнейшем гипотеза будет подтверждена в рамках численного эксперимента.

Гипотеза. Пусть $\tau_2 > \tau_1$. Тогда для любых $T > 0$ и $\sigma > 0$ имеет место равномерная сходимость

$$\sup_{t \in [0, T]} |x_n(t) - y(t)| \rightarrow 0 \text{ при } n \rightarrow \infty,$$

где $x_n(t)$ – n -я компонента решения задачи Коши (2), $y(t)$ – решение уравнения с запаздывающим аргументом (3), (4).

Численное исследование предельных свойств математических моделей синтеза связано с необходимостью интегрирования автономных систем уравнений большой размерности (десятки сотен тысяч и более уравнений). Поэтому возникает потребность в эффективном методе интегрирования, который позволил бы при разумных временных затратах проводить численное исследование решений задачи Коши (2) на достаточно большом интервале по времени. Очевидно, что обращение к стандартным методам интегрирования здесь становится практически невозможным, если имеется в виду применение обычной вычислительной техники.

Приведем предложенную в [6] формулировку полунеявной разностной схемы интегрирования (2) с погрешностью аппроксимации порядка шага интегрирования h . Рассмотрим элементарный отрезок интегрирования, введя обозначения:

$$t_k \leq t \leq t_{k+1}, \quad u_i = x_i(t_k), \quad v_i = x_i(t_{k+1}).$$

После замены в (2) производных в предположении, что

$$\frac{dx_i}{dt} \approx \frac{x_i(t_k + h) - x_i(t_k)}{h} = \frac{v_i - u_i}{h},$$

получим систему уравнений разностной схемы в виде:

$$(5) \quad A \begin{bmatrix} v_1 \\ v_2 \\ \dots \\ v_{n-2} \\ v_{n-1} \end{bmatrix} = \frac{1}{h} \begin{bmatrix} u_1 \\ u_2 \\ \dots \\ u_{n-2} \\ u_{n-1} \end{bmatrix} + f(v_n) \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \\ \dots \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix},$$

$$-a_{n-1}v_{n-1} + \left(\frac{1}{h} + \theta\right)v_n = \frac{1}{h}u_n.$$

Здесь

$$A = \begin{bmatrix} c_1 & -b_2 & & & \\ -a_1 & c_2 & -b_3 & & \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ & & -a_{n-2} & c_{n-1} & -b_n \\ & & & -a_{n-1} & c_n \end{bmatrix}$$

– $((n-1) \times (n-1))$ -матрица, с элементами

$$a_i = \frac{n-1}{\tau_1(1+\rho u_i^\sigma)}, \quad i = 1, 2, \dots, n-1, \quad b_i = \frac{n-1}{\tau_2(1+\rho u_i^\sigma)}, \quad i = 2, 3, \dots, n,$$

$$c_1 = \frac{1}{h} + a_1 + \omega, \quad c_i = \frac{1}{h} + a_i + b_i + \omega, \quad i = 2, 3, \dots, n.$$

Отметим, что значения элементов матрицы вычисляются при $t = t_k$ и поэтому известны.

Метод решения системы (5) состоит в следующем. Пусть w_i и z_i , $i = 1, 2, \dots, n-1$, – решения систем линейных алгебраических уравнений с матрицей A :

$$(6) \quad A \begin{bmatrix} w_1 \\ w_2 \\ \dots \\ w_{n-2} \\ w_{n-1} \end{bmatrix} = \frac{1}{h} \begin{bmatrix} u_1 \\ u_2 \\ \dots \\ u_{n-2} \\ u_{n-1} \end{bmatrix}, \quad A \begin{bmatrix} z_1 \\ z_2 \\ \dots \\ z_{n-2} \\ z_{n-1} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \\ \dots \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}.$$

При этом

$$w_n = \frac{\frac{1}{h}u_n + a_{n-1}w_{n-1}}{\frac{1}{h} + \theta}, \quad z_n = \frac{a_{n-1}z_{n-1}}{\frac{1}{h} + \theta}.$$

Тогда линейные комбинации

$$v_i = w_i + pz_i, \quad i = 1, 2, \dots, n,$$

где p – параметр, будут давать решение (5), если p является решением уравнения:

$$(7) \quad F(p) = p - f(w_n + pz_n) = 0.$$

Отметим основные свойства алгоритма.

1. В силу монотонности матрицы A (диагональное преобладание, положительные диагональные и неположительные внедиагональные элементы) решения систем линейных алгебраических уравнений (6) всегда неотрицательны.

2. Диагональное преобладание в трех диагональной матрице A позволяет применить высоко эффективный метод прогонки для решения (6). При этом решение находится за число арифметических операций порядка n . Обусловленность матрицы A имеет порядок hn .

3. Если $f(v_n)$ – положительная, строго убывающая с ростом аргумента функция указанного типа, то, как легко заметить, уравнение (7) для определения параметра p имеет единственное положительное решение, которое может быть найдено по методу Ньютона с начальным приближением:

$$p = p_0, \quad p_0 = f(u_n).$$

4. Из выше сказанного следует, что итогом применения алгоритма является построение положительного (строго говоря, неотрицательного) решения системы уравнений разностной схемы (5).

Реальная аппроксимация, высокая устойчивость и сходимость предложенной неявной схемы подтверждена многочисленными примерами. Невысокий порядок аппроксимации компенсируется высокой экономичностью метода, позволяющего интегрировать систему (2) с достаточно малым шагом.

Результаты численного исследования предельного свойства (2) приведены в [6]. Как оказалось, учет нелинейности в описании процессов промежуточных стадий рассматриваемой модели существенно влияет на предельное свойство, указывая на область параметров модели, в которой предельный переход становится практически не возможным. Если $\sigma \geq 1$, или не слишком отличается от единицы в меньшую сторону, то сравнение распределения продукта синтеза, задаваемое компонентой $x_n(t)$ системы (2), с тем, что даёт решение уравнения с запаздывающим аргументом (3), осуществляется непосредственно интегрированием (2) при достаточно больших значениях n . Приведённые на рис. 3 результаты соответствуют $\sigma = 0.75$, $n = 10^6$. В данном случае значение n взято завышенным с целью демонстрации возможностей предложенного метода интегрирования.

В ходе численных экспериментов было установлено интересное свойство (2). Оказывается, что при достаточно больших n компонента $x_n(t)$ будет почти идеально совпадать с функцией $y(t)$, являющейся решением уравнения с запаздывающим аргументом (3), где

$$(8) \quad \tau = \frac{\tau_1 \tau_2}{\tau_2 - \tau_1} (1 + q), \quad \tau_2 > \tau_1, \quad 0 < q < 1,$$

если значение параметра q определяется из условия совпадения периодов установившихся колебаний автономной системы (2) и уравнения с запаздывающим аргументом (3), (8). При этом значение q будет иметь порядок $n^{-\sigma}$ для σ , близких к нулю. Так, при указанных на рис. 3 значениях параметров, $\sigma = 2/5$, значение q будет меньше $1/100$, если $n > 2.5 \cdot 10^6$. Таким образом, использование решения уравнения с запаздывающим аргументом (3), (4) для описания распределения продукта синтеза становится проблематичным при малых значениях параметра σ .

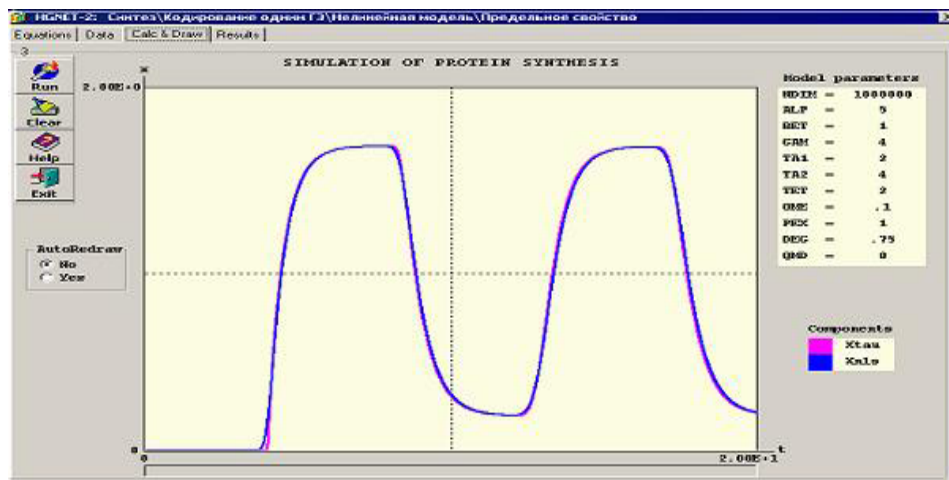


Рис. 3. Иллюстрация предельного свойства автономной системы (2). При $n = 10^6$, $\tau_1 = 2$, $\tau_2 = 4$, $\theta = 2$, $\omega = 1/10$, $\rho = 1$, $\sigma = 3/4$, $\alpha = 5$, $\beta = 1$, $\gamma = 4$, графики $x_n(t)$ и решения уравнения с запаздывающим аргументом $y(t)$ (3) практически совпадают.

Численное исследование моделей проводилось с использованием пакета программ HGNET-2, в котором реализован предложенный алгоритм численного интегрирования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные в работе результаты численного анализа нелинейных моделей многостадийного синтеза вещества подтверждают, что установленная в рамках ранее доказанных предельных теорем взаимосвязь систем обыкновенных дифференциальных уравнений и уравнений с запаздывающими аргументами может быть распространена на более широкий класс нелинейных моделей, описывающих процессы синтеза вещества с учетом возможности протекания процесса синтеза в обратном направлении (расщепление полимера) и спонтанной терминации процессов промежуточного синтеза. Представляется правдоподобным, что одним из необходимых условий корректности предельного перехода к уравнению с запаздывающим аргументом, является преобладание скорости протекания прямого процесса над обратным. Рассмотренные модели являются достаточно универсальными и позволяют применять их к моделированию матричных процессов синтеза ДНК, РНК и белков. В результате, из представленных в настоящей работе результатов в совокупности с ранее доказанными предельными теоремами, следует важное заключение о возможности адекватного моделирования динамики функционирования генных сетей, не прибегая к детальному описанию в них механизмов синтеза ДНК, РНК и белков. Обобщая данный вывод можно также сказать, что наши результаты обосновывают тезис о возможности адекватного моделирования биологических систем в условиях неполного знания деталей механизмов функционирования их подсистем.

Если учесть, что биологические системы, как правило, изучены недостаточно подробно и наши текущие знания о молекулярных механизмах весьма неполны, данный вывод имеет фундаментальное методологическое значение.

Авторы выражают искреннюю благодарность С.К. Годунову за советы и поддержку работы, Г.В. Демиденко и участникам семинаров, проходивших под его руководством, за активное обсуждение работы и замечания.

Авторы выражают благодарность И.А. Гайновой за подготовку статьи к изданию.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- [1] В.А. Лихошвай, Ю.Г. Матушкин, С.И. Фадеев, *Задачи теории функционирования генных сетей*, Сибирский журнал индустриальной математики, **6**: 2 (2003), 64–80.
- [2] В.А. Лихошвай, С.И. Фадеев, Ю.Г. Матушкин, Г.В. Демиденко, Н.А. Колчанов *Математическое моделирование регуляторных контуров генных сетей*, Журнал вычислительной математики и математической физики, **44**: 10 (2004), 1921–1940.
- [3] В.А. Лихошвай, С.И. Фадеев, Г.В. Демиденко, Ю.Г. Матушкин, *Моделирование многостадийного синтеза вещества без ветвления уравнением с запаздывающим аргументом*, Сибирский журнал индустриальной математики, **7**: 1 (2004), 73–94.
- [4] С.И. Фадеев, В.А. Лихошвай, Д.Н. Штокало, *Исследование модели синтеза линейных биомолекул с учетом обратимости процессов*, Сибирский журнал индустриальной математики, **8**: 3 (2005), 149–162.
- [5] Д.Н. Штокало, *О предельном переходе к уравнению с запаздывающим аргументом в модели синтеза вещества с учетом обратимости и стоков*, Сибирский журнал индустриальной математики, **12**: 2 (2009), 143–156.
- [6] В.А. Лихошвай, С.И. Фадеев, Д.Н. Штокало, *Об исследовании нелинейных моделей многостадийного синтеза вещества*, Новосибирск, (Препринт / РАН. Сиб. отд. Институт математики, **246** (2010), 37 стр.

Станислав Иванович Фадеев
Институт математики им. С.Л. Соболева СО РАН,
пр. академика Коптюга 4,
Новосибирский государственный университет,
ул. Пирогова 2,
630090, Новосибирск, Россия
E-mail address: fadeev@math.nsc.ru

Виталий Александрович Лихошвай
Институт цитологии и генетики СО РАН,
пр. академика Лаврентьева 10,
Новосибирский государственный университет,
ул. Пирогова 2,
630090, Новосибирск, Россия
E-mail address: likho@bionet.nsc.ru

Дмитрий Николаевич Штокало
Новосибирский государственный университет,
ул. Пирогова 2,
630090, Новосибирск, Россия
E-mail address: dmitry@nprog.ru

Виктор Кузьмич Королев
Институт математики им. С.Л. Соболева СО РАН,
пр. академика Коптюга 4,
630090, Новосибирск, Россия
E-mail address: korolev@math.nsc.ru