

Об эволюционной допустимости множественной редупликации

Мехрибан Мамедова (mehriban@mamedova.com),
Гюльчин Абдуллаева

15 января 2014 года

Аннотация

Существующие модели первичного жизненного цикла опираются на предположение репродуктивной выгоды модели однократной редупликации белково-нуклеотидного комплекса вследствие меньшей уязвимости подобного процесса по отношению к возникновению ошибочных или неполных последовательностей. Подобные объяснения, однако, неудовлетворительны, так как эволюция репродуктивных органов в живой природе в принципе не исключает безошибочного одновременного синтеза биспиралей. Объяснение отсутствия подобного механизма редупликации в современной биосфере должно основываться на более объективных ограничениях биокинетики. В данной работе предлагается модель множественной редупликации, учитывающая взаимозависимость конкурирующих процессов, и продемонстрировано “вырождение” параллельных процессов в единственный вследствие естественного предположения о диффузии субстрата в окрестности точек редупликации.

Введение

Механизм редупликации биспиралей ДНК, используемый в современной биосфере, опирается на предположение о меньшей предрасположенности однократной репликации к ошибкам. Подобное объяснение, однако, неудовлетворительно с точки зрения базовой математической модели редупликации, так как неявно основывается на влиянии неспецифицируемых внешних параметров, игнорируемых в базовой модели. Предлагаемое нами объяснение, как нам представляется, более предпочтительно, так как базируется на естественном обобщении модели для совместного производства белково-нуклеотидного комплекса с использованием общего притока субстрата.

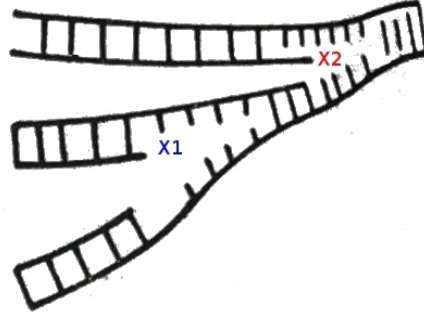


Рис. 1: Множественная редупликация (см. [4]). X_1 и X_2 обозначают локальные концентрации субстрата в точках репликации. Начало нового синтеза биспирали до окончания предыдущего приводит к необходимости совместного моделирования с учётом диффузии субстрата.

Базовая модель

Рассмотрим модель редупликации белково-нуклеотидного комплекса, описываемую в [4]. Обозначим концентрацию субстрата, используемого в дублировании спирали X ($X = X_1$ на Рис.1, игнорируя вторую ветвь деления), концентрацию продукта Y , приток свежего субстрата в систему ν , скорость синтеза a , а параметры оттока продукта и насыщения системы продуктом c и K . Процесс редупликации может быть описан следующей динамической системой [4]

$$\begin{aligned} \frac{dX}{dt} &= \nu - aXY - bX, \\ \frac{dY}{dt} &= aXY - \frac{cY}{K + Y}. \end{aligned} \quad (1)$$

Система (1) допускает стационарное решение

$$\bar{X}_1 = \nu/b = X_0, \quad \bar{Y}_1 = 0, \quad (2)$$

где X_0 обозначает концентрацию субстрата до начала редупликации, совпадающую с концентрацией вдали от точки синтеза, а

$$b = \nu/X_0$$

обозначает скорость оттока субстрата. Заметим, что решение (2) попросту означает отсутствие редупликации, и анализ динамической системы (1) вблизи этой особой точки указывает на то, что эта точка является асимптотически устойчивой только при выполнении условия

$$a \leq \frac{c \cdot b}{K \cdot \nu} = \frac{c}{K}/X_0 \Rightarrow aX_0Y - \frac{c}{K}Y \leq 0-$$

то есть при условии достаточно медленной скорости редупликации. Иными словами, процесс редупликации не начинается, если прирост синтезирован-

ного продукта при малых концентрациях последнего ниже оттока продукта (правая часть второго уравнения системы (1) неположительна). Вторая особая точка даётся размерными координатами

$$\bar{X}_2 = \frac{c - \nu}{aK - b}, \quad \bar{Y}_2 = \frac{\nu Ka - cb}{a(c - \nu)}. \quad (3)$$

Заметим, что решение (3) описывает постоянную концентрацию синтезированного продукта в точке деления, без какого-либо ускорения или замедления процесса. Перейдя к безразмерным величинам

$$x = \frac{X}{\bar{X}_2}, \quad y = \frac{Y}{\bar{Y}_2}, \quad \tau = ta \frac{c - \nu}{Ka - b}, \quad (4)$$

система (1) сводится к системе

$$\begin{aligned} \frac{dx}{d\tau} &= \alpha [1 - (1 - m)xy - mx], \\ \frac{dy}{d\tau} &= xy - \frac{(q + 1)y}{q + y}, \end{aligned} \quad (5)$$

где

$$q = \frac{Ka(c - \nu)}{Kav - cb}, \quad m = \frac{b(c - \nu)}{\nu(Ka - b)}, \quad \alpha = \frac{\nu(Ka - b)^2}{a(c - \nu)}.$$

Стационарная точка (3) в новых координатах очевидно переводится в (1, 1). Исследование характеристических чисел системы, полученной линеаризацией (5) в окрестности (1, 1) указывает на то, что особая точка (3) является неустойчивым фокусом при выполнении условия

$$\left| \alpha - \frac{1}{q + 1} \right| < 2\sqrt{\alpha \left[\frac{q}{1 + q} - m \right]}. \quad (6)$$

При выполнении противоположного неравенства в (6) особая точка становится (неустойчивым) узлом. Перерождение узла в фокус сопровождается появлением устойчивого предельного цикла (см. [1]), и именно это решение и представляет наибольший интерес, так как именно этим осциллирующим решением описывается процесс синтеза (см. [3] в приложении к химической кинетике).

Модель одновременной редупликации

Множественная редупликация, т.е. одновременная редупликация родительской и дочерней биспирали до окончания синтеза дочерней биспирали, в принципе возможна, и даже может рассматриваться в качестве преимущественного фактора, способствующего эволюционному превосходству вида, способному к сверх-экспоненциальному росту в благоприятных условиях [2]. Отсутствие подобного механизма в живой природе должно основываться на фундаментальных химико-кинетических ограничениях, и в нашей

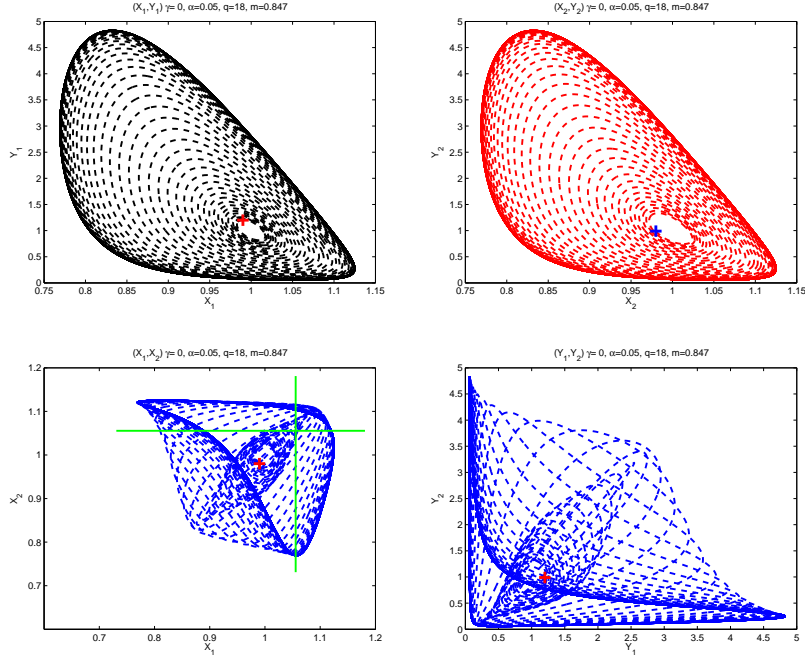


Рис. 2: В отсутствии диффузии субстрата процесс репликации проходит параллельно и независимо. Решение системы (7) распадается на два предельных цикла уравнения (1). Две нижние панели на данной и последующих иллюстрациях демонстрируют колебательный процесс изменения концентраций субстрата и нуклеотидов, соответственно.

работе мы рассматриваем эффект диффузии субстрата между соседними точками редупликации, как фактор, воздействующий на одновременный синтез. Предлагаемая нами модель одновременной редупликации основана на системе из четырёх уравнений для концентраций субстрата и продукта в соседних точках редупликации (см. Рис. 1), связанных диффузионным членом:

$$\begin{aligned}
 \frac{dX_1}{dt} &= \nu - aX_1Y_1 - bX_1 + d(X_2 - X_1), \\
 \frac{dX_2}{dt} &= \nu - aX_2Y_2 - bX_2 - d(X_2 - X_1), \\
 \frac{dY_1}{dt} &= aX_1Y_1 - \frac{cY_1}{K + Y_1}, \\
 \frac{dY_2}{dt} &= aX_2Y_2 - \frac{cY_2}{K + Y_2}.
 \end{aligned} \tag{7}$$

В безразмерных координатах (4) уравнение (7) принимает вид

$$\begin{aligned}\frac{dx_1}{d\tau} &= \alpha [1 - (1 - m)x_1y_1 - mx_1 + \gamma(x_2 - x_1)], \\ \frac{dx_2}{d\tau} &= \alpha [1 - (1 - m)x_2y_2 - mx_2 - \gamma(x_2 - x_1)], \\ \frac{dy_1}{d\tau} &= x_1y_1 - \frac{(q + 1)y_1}{q + y_1}, \\ \frac{dy_2}{d\tau} &= x_2y_2 - \frac{(q + 1)y_2}{q + y_2}.\end{aligned}\tag{8}$$

При отсутствии потока субстрата между точками редупликации, т.е. при

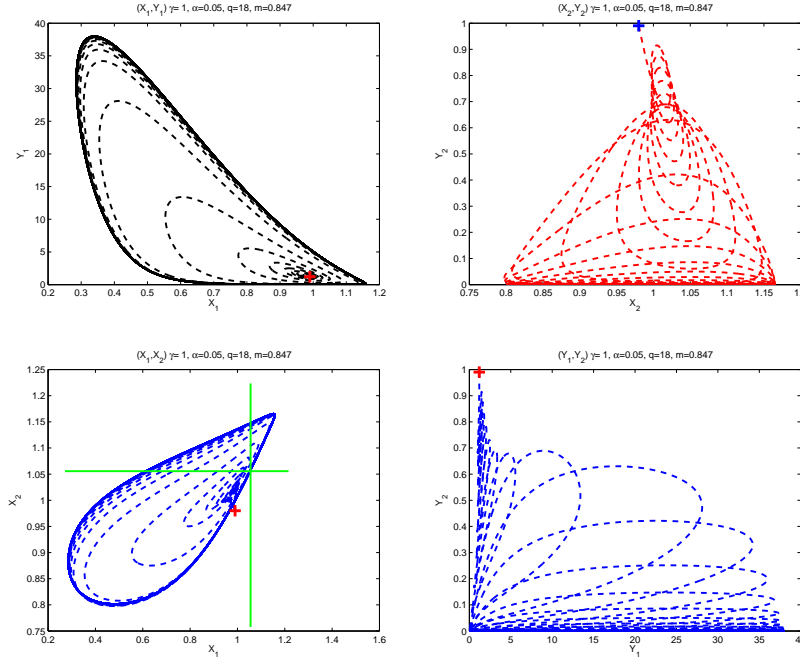


Рис. 3: Малая диффузии субстрата приводит к вырождению одного из процессов репликации. Какой именно из процессов продолжается определяется отклонениями начальных концентраций от точки неустойчивого равновесия. Увеличенная продуктивность процесса репликации связана с притоком субстрата и также достигается решением уравнения однократной репликации при соответствующем изменении скорости притока ν и оттока b .

$d = 0$ в уравнениях (7) и $\gamma = 0$ в уравнениях (8) для безразмерных величин, два процесса протекают независимо, как показано на Рис. 2. Два верхних графика демонстрируют сходимость процесса редупликации, описываемого системой (1) или (5) к предельному циклу. Два нижних графика указывают на симметричное и сдвинутое по фазе поведение концентраций субстрата и продукта (нуклеотидов) в двух точках. Заметим, что начальные концентрации выбраны близкими к особой точке (3), для демонстрации сходимости к

аттрактору. Параметры системы (5) выбраны равными

$$\alpha = 0.05, \quad q = 18, \quad m = 0.847,$$

в соответствии с модельным примером, рассмотренным в [4], обеспечивая выполнение условия (6). Картина кардинально меняется даже при наличии

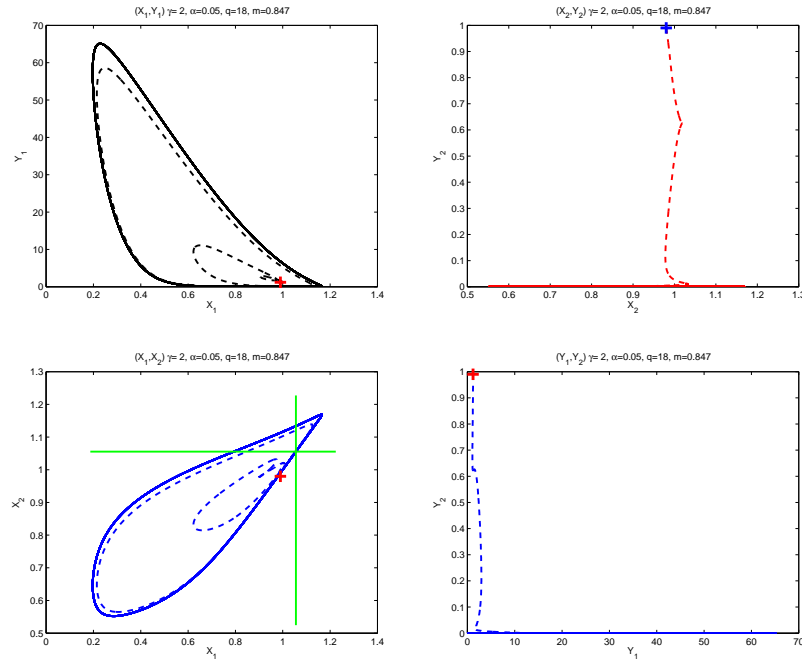


Рис. 4: Увеличение диффузии субстрата (в данном случае в два раза) приводит к ещё более скорому вырождению одного из процессов.

малой диффузии субстрата - см. Рис. 3. Синтез в одной из точек деления постепенно вырождается (правый верхний и нижний графики), второй процесс увеличивает синтез продукта (левый верхний график), а концентрации субстрата в двух точках колеблются со сдвигом по фазе (левый нижний график). Увеличенная производительность процесса в случае учёта диффузии не противоречит решению Рис. 2. В последнем случае диффузия может быть учтена просто увеличением параметра притока ν .

Интересно отметить сходимость одной из концентраций к нулевому решению $y = 0$, несмотря на неустойчивость этого решения для системы (1). Простое математическое объяснение этому явлению заключается в том, что условие неустойчивости в нуле для двумерной системы более не даёт простым инвариантом, а описывается динамической траекторией. В частности, при значениях концентраций субстрата выше и правее зелёных прямых на нижнем левом графике Рис. 3, $Y = 0$ для одной из точек редупликации становится 3-мерным аттрактором, нарушая условие неустойчивости нулевых концентраций. Увеличение коэффициента диффузии приводит к ещё более быстрому вырождению двух процессов в один, как показано на Рис. 4.

Заключение

Нами предложена модель одновременной редупликации белково-нуклеотидного комплекса ДНК, учитывающая взаимную зависимость концентраций субстрата в точках множественной репликации. Нами показано, что наличие даже малой диффузии субстрата приводит к вырождению множественного синтеза в одиночный процесс, тем самым предоставляя рациональное, химико-кинетическое объяснение факту отсутствия одновременной множественной репликации в современной биосфере.

Список литературы

- [1] V. I. Arnold. *Geometrical Methods in the Theory of Ordinary Differential Equations*. Springer, 2008.
- [2] L. Edelstein-Keshet. *Mathematical Models in Biology*. SIAM, 2005.
- [3] J. J. Higgins. The theory of oscillating reactions - kinetics symposium. *Industrial and Engineering Chemistry Research*, 59(5), 1967.
- [4] Ю. М. Романовский, Н. В. Степанова, and Д. С. Чернавский. *Математическое моделирование в биофизике*. Наука, 1975.