

УДК 004.891.3

М.В. МАМЕДОВА, Г.Г. АБДУЛЛАЕВА

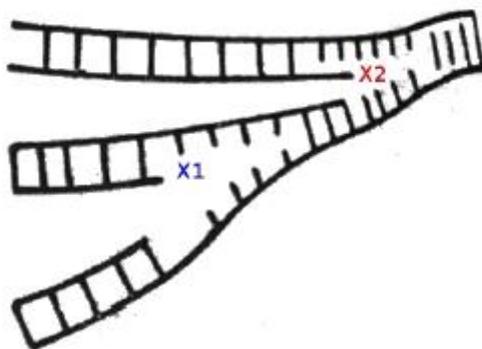
## МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ЭВОЛЮЦИОННОЙ ДОПУСТИМОСТИ МНОЖЕСТВЕННОЙ РЕДУПЛИКАЦИИ

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 органелл в живой природе в принципе не исключает безошибочного одновременного синтеза биоспираль. Объяснение отсутствия подобного механизма редупликации в современной биосфере должно основываться на более объективных ограничениях биокинетики. В данной работе нами предлагается модель множественной редупликации, учитывающая взаимозависимость конкурирующих процессов, и продемонстрировано «вырождение» параллельных процессов в единственной вследствие естественного предположения о диффузии субстрата в окрестности точек редупликации.

**Ключевые слова:** редупликация, диффузия, субстрат, биосфера, биокинетика, модель, биспираль

**1. Введение.** Механизм редупликации биоспираль ДНК, используемый в современной биосфере, опирается на предположении о меньшей предрасположенности однократной редупликации к ошибкам. Подобное объяснение, однако, неудовлетворительно с точки зрения базовой математической модели редупликации, так как неявно основывается на влиянии не специфицируемых 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.

**2. Базовая модель редупликации.** Рассмотрим модель редупликации белково-нуклеотидного комплекса.



**Рис.1** Схематичное изображение процесса множественной редупликации

На рис. 1 схематически изображен процесс множественной редупликации,  $X_1$  и  $X_2$  обозначают локальные концентрации субстрата в точках репликации. Начало нового синтеза биспираль до окончания предыдущего приводит к необходимости совместного моделирования с учетом диффузии субстрата. 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  $v$ , скорость синтеза  $a$ , а параметры оттока продукта и насыщения системы продуктом  $c$  и  $K$ . Процесс редупликации может быть описан следующей динамической системой [1, с. 61-66]

$$\begin{aligned}\frac{dX}{dt} &= v - aXY - bX, \\ \frac{dY}{dt} &= aXY - \frac{cY}{K+Y}\end{aligned}\tag{2.1}$$

Система (2.1) допускает стационарное решение

$$\bar{X}_1 = \frac{v}{b} = X_0, \bar{Y}_1 = 0,\tag{2.2}$$

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

$$b = \frac{v}{X_0}$$

обозначает скорость оттока субстрата. Заметим, что решение (2.2) попросту означает отсутствие редупликации, и анализ динамической системы (2.1) вблизи особой точки указывает на то, что эта точка является асимптотически устойчивой только при выполнении условия

$$a \leq \frac{cb}{Kv} = \frac{c}{K} / X_0 \Rightarrow aX_0Y - \frac{c}{K}Y \leq 0,$$

т.е. при условии достаточно медленной скорости редупликации. Иными словами, процесс редупликации не начинается, если прирост синтезированного продукта при малых концентрациях последнего ниже оттока продукта (правая часть второго уравнения системы (2.1) неположительна). Вторая особая точка дается размерными координатами

$$\bar{X}_2 = \frac{c-v}{aK-b}, \bar{Y}_2 = \frac{vKa - cb}{a(c-v)}\tag{2.3}$$

Заметим, что решение (2.3) описывает концентрацию синтезированного продукта в точке деления, без какого-либо ускорения или замедления процесса. Перейдя к безразмерным величинам

$$x = \frac{X}{\bar{X}_2}, y = \frac{Y}{\bar{Y}_2},\tag{2.4}$$

система (2.1) сводится к системе

$$\begin{aligned}\frac{dx}{d\tau} &= \alpha[1 - (1-m)xy - mx], \\ \frac{dy}{d\tau} &= xy - \frac{(q+1)y}{q+y},\end{aligned}\tag{2.5}$$

где

$$\begin{aligned}q &= \frac{K_a(c-v)}{Kav - cb}, m = \frac{b(c-v)}{v(Ka-b)}, \\ \alpha &= \frac{v(Ka-b)^2}{a(c-d)}, d - \text{диффузия субстрата}\end{aligned}$$

Стационарная точка (2.3) в новых координатах, очевидно, переводится в точку деления.

Исследование характеристических чисел системы, полученной линеаризацией (2.5) в окрестности указывает на то, что особая точка (2.3) является неустойчивым фокусом при выполнении условия

$$\left| \alpha - \frac{1}{q+1} \right| < 2 \sqrt{\alpha \left[ \frac{q}{1+q} - m \right]} \quad (2.6)$$

При выполнении противоположного неравенства в (2.6) особая точка становится неустойчивым узлом. Перерождение узла в фокус сопровождается появлением устойчивого предельного цикла. Именно это решение и представляет наибольший интерес, так как именно этим осциллирующим решением описывается процесс синтеза (в [2,с.19] рассмотрена модель в приложении к химической кинетике).

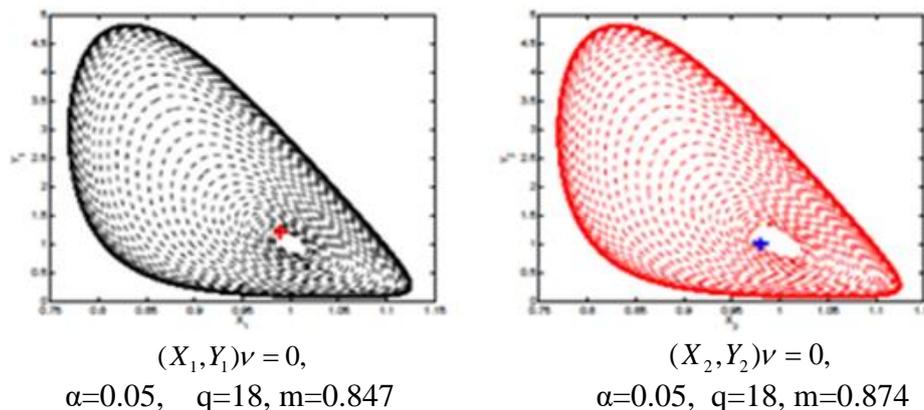
**Модель одновременной редупликации.** Множественная редупликация, т.е. одновременная редупликация родительской и дочерней биспирали до окончания синтеза ее биспирали, в принципе возможна, и даже может рассматриваться в качестве преимущественного фактора, способствующего превосходству вида, способному к сверхэкспоненциальному росту в благоприятных условиях, например в [4,с.271-310] рассмотрены различные модели редупликаций.. Отсутствие подобного механизма в живой природе должно основываться на фундаментальных химико-кинетических ограничениях, и в нашей 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 четырех уравнений для концентраций субстрата и продукта в соседних точках редупликации (см. рис.1), связанных диффузионным членом:

$$\begin{aligned} \frac{dX_1}{dt} &= v - aX_1Y_1 - bX_1 + d(X_2 - X_1), \\ \frac{dX_2}{dt} &= v - aX_2Y_2 - bX_2 - d(X_2 - X_1), \\ \frac{dY_1}{dt} &= aX_1Y_1 - \frac{cY_1}{K + Y_1}, \quad \frac{dY_2}{dt} = aX_2Y_2 - \frac{cY_2}{K + Y_2} \end{aligned} \quad (2.7)$$

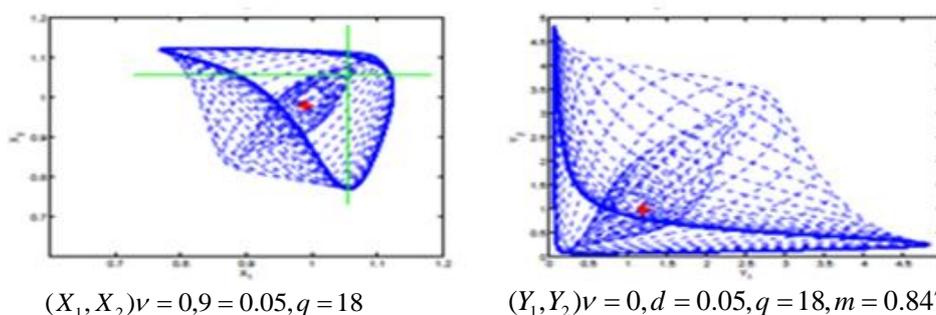
В безразмерных координатах (2.4) уравнение (2.7) принимает вид:

$$\begin{aligned} \frac{dX_1}{d\tau} &= \alpha[1 - (1-m)x_1y_1 - mx_1 + v(x_2 - x_1)], \\ \frac{dX_2}{d\tau} &= \alpha[1 - (1-m)x_2y_2 - mx_2 + v(x_2 - x_1)], \\ \frac{dy_1}{d\tau} &= x_1y_1 - \frac{(q+1)y_1}{q + y_1}, \\ \frac{dy_2}{d\tau} &= x_2y_2 - \frac{(q+1)y_2}{q + y_2} \end{aligned} \quad (2.8)$$

При отсутствии потока субстрата между точками редупликации, т.е. при  $d=0$  в уравнениях (2.7) и  $v=0$  в уравнениях (2.8) для безразмерных величин, два процесса протекают независимо, как показано на рис.2а-2б.



**Рис.2а** Процесс редупликации в отсутствии диффузии субстрата (2.7)

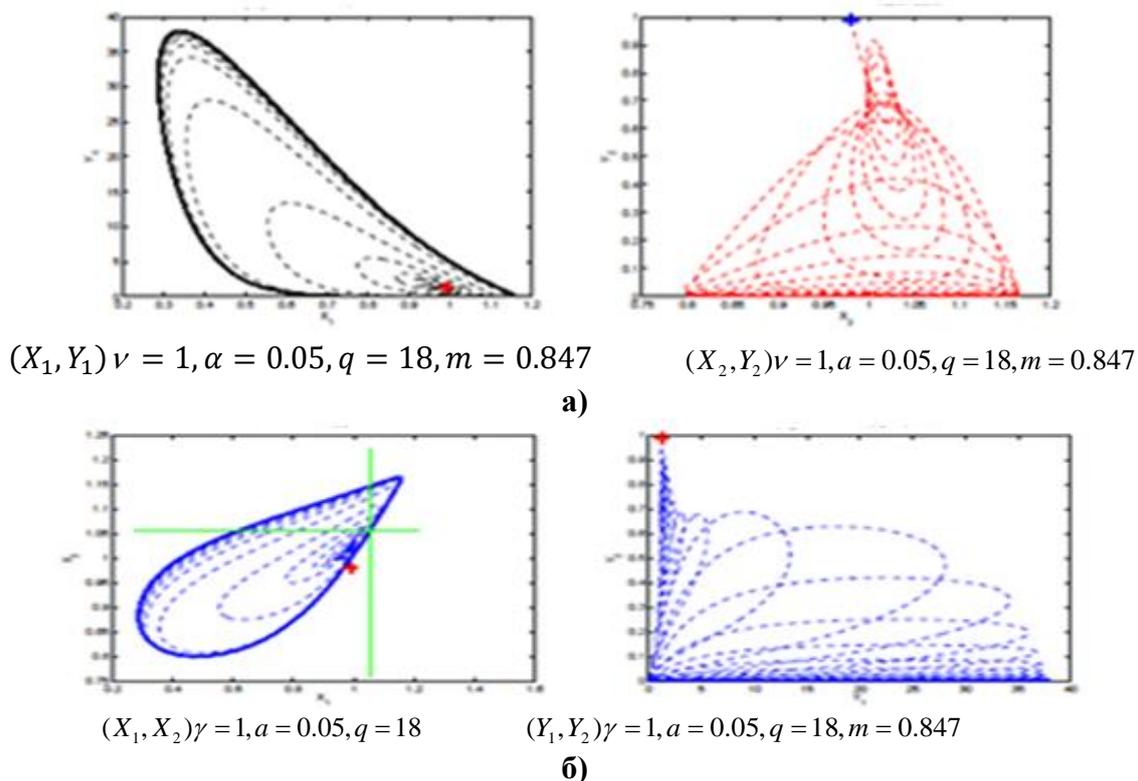


**Рис.2б** Процесс редупликации в отсутствии диффузии субстрата (2.8)

В отсутствии диффузии субстрата процесс редупликации проходит параллельно и независимо. Решение системы (2.7) распадается на два предельных цикла уравнения (2.1). Две нижние панели на данной и последующих иллюстрациях демонстрируют колебательный процесс изменения концентраций субстрата и нуклеотидов, соответственно. Два верхних графика (см.рис.2а) демонстрируют сходимость процесса редупликации, описываемого системой (2.1) или (2.5) к предельному циклу. Два нижних графика (см. рис.2б) 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 (2.3), для демонстрации сходимости к аттрактору. Параметры системы (2.5) выбраны равными:

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

в соответствии с модельным примером, рассмотренным в [1], обеспечивая выполнение условия (2.6). Картина кардинально меняется даже при наличии малой диффузии субстрата- см. рис.3.

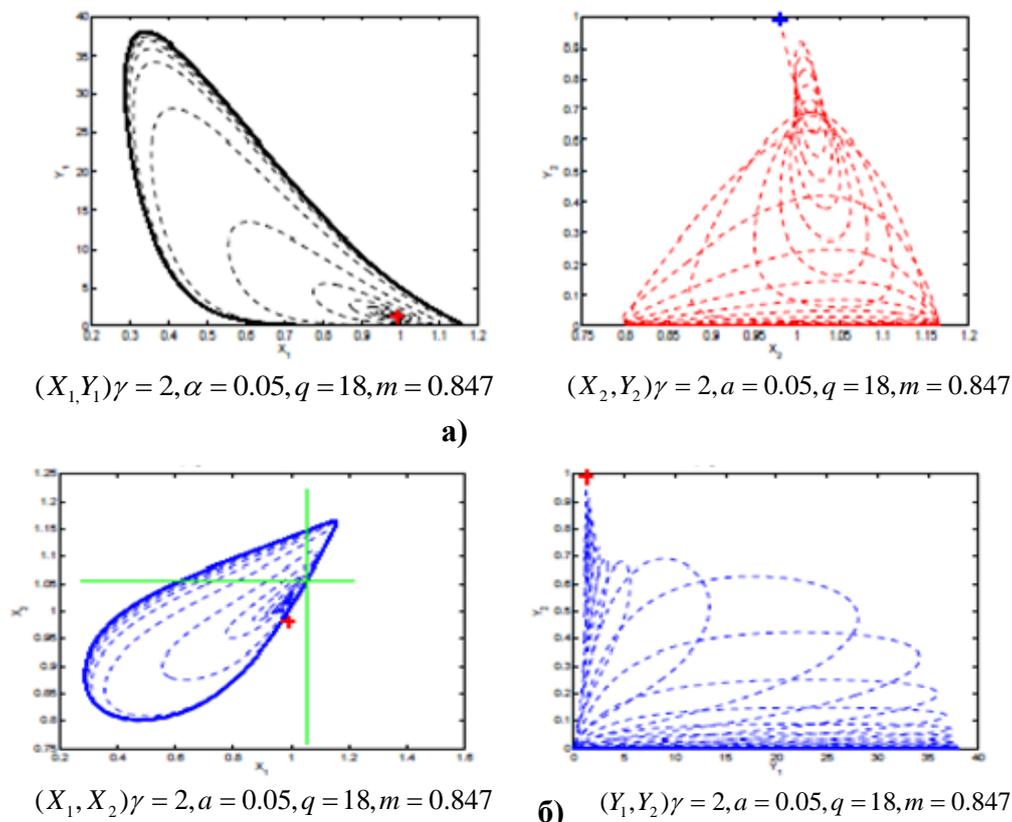


**Рис.3а-3б.** Малая диффузия субстрата приводит к вырождению одного из процессов репликации

Малая диффузия субстрата приводит к вырождению одного из процессов редупликации. Какой именно из процессов имеет продолжение, определяется концентрацией от точки неустойчивого равновесия. Увеличенная продуктивность процесса редупликации связана с притоком субстрата и также достигается решением уравнения однократной редупликации при соответствующем изменении скорости притока  $\nu$  и оттока  $b$ .

Синтез в одной из точек деления постепенно вырождается (правый верхний и нижний графики), второй процесс увеличивает синтез продукта (левый верхний график), а концентрация субстрата в двух точках колеблется со сдвигом по фазе (левый нижний график). Увеличенная производительность процесса в случае диффузии не противоречит решению (см.рис.2а-2б). В последнем случае диффузия может быть учтена просто увеличением параметра притока  $\nu$ .

Интересно отметить сходимость одной из концентраций к нулевому решению  $u=0$ , несмотря на неустойчивость этого решения для системы (2.1). Простое математическое объяснение этому явлению заключается в том, что условие неустойчивости в нуле для двумерной системы более не дается простым инвариантом, а описывается динамической траекторией. В частности, при значении концентраций выше и правее вертикальных прямых на нижнем левом графике (рис.3б)  $Y=0$  для одной из точек редупликации становится трехмерным аттрактором, нарушая условие устойчивости нулевых концентраций. Увеличение коэффициента диффузии приводит к еще более вырождению двух процессов в один, как показано на рис. 4а-4б.



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

**3. Заключение.** Предложена модель одновременной редупликации белково-нуклеотидного комплекса ДНК, учитывающая взаимную зависимость концентрации субстрата в точках множественной репликации. Нами показано, что наличие 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.

#### Литература

1. Ю.М.Романовский, Н.В.Степанова, Д.С. Чернавский. Математическое моделирование в биофизике. Наука, 1975 – с.343
2. J.J. Higgins. The theory of oscillating reactions – kinetics symposium Industrial and Engineering chemistry Research, 59(5),1967 –p.412
3. V.J. Arnold. Geometrical Methods in the theory of Ordinary Differential Equations. Springer, 2008- p.389
4. L. Edelstein-Keshner. Mathematical Models in Biology.SIAM, 2005 – p.564

UOT 004.891.3

M.V. Məmmədova, G.G. Abdullayeva

#### Çoxsaylı reduplikasiyanın təkamül mümkünlüyünün riyazi modeli

*İlkin həyat tsiklinin mövcud modelləri səhv və ya natamam ardıcılıqlarının yaranmasına qarşı dayanıqlı olan zülal-nukleotid kompleksinin birqat reduplikasiya modelinə əsaslanır. Lakin bu ehtimal tamamilə qənaətbəxş deyil, çünki canlı təbiətdə orqanların reproduktiv təkamülü ikiqat spiralin səhvsiz sintezini istisna etmir. Müasir biosferada bu növ mexanizmin olmamasını yaqin bioloji kinetikanın obyektiv məhdudiyətləri ilə izah etmək mümkündür. Məqalədə*

*çoxsaylı reduplikasiya modeli təklif olunur. Modeldə konkurent proseslərin əlaqəsi verilir və göstərilir ki, paralel proseslər reduplikasiya nöqtəsinin ətrafında substratın diffuziyası zamanı degenerasiyaya məruz qalaraq vahid prosesə çevrilir.*

**Açar sözlər:** reduplikasiya, diffuziya, substrat, biosfera, biokinetika, model, bispiral

**M.V. Mammedova, G.G. Abdullayeva**

**Mathematical model of evolutionary feasibility of concurrent reduplication**

*The existing models of the primordial life cycle are based on the assumption of reproduction advantage gained in non-concurrent reduplication of the nucleotide sequences due to reduced likelihood of erroneous or incomplete sequences. However, this assumption is not entirely satisfactory as the evolution of the reproductive organelles in nature does not rule out error-free concurrent synthesis of the dual spiral. Any explanation of the lack of concurrent reduplication mechanism in the contemporary Biosphere should be based on more rational constraints of Biological Kinetics. In this work, we present a model of concurrent reduplication with coupling of concurrent processes, and demonstrate that the parallel processes “degenerate” into a single process in the presence of substrate diffusion across the locus of reduplication.*

**Keywords:** reduplication, diffusion, substratum, biosphere, biokinetics, model, dual spiral