

О ФИЗИЧЕСКОМ МЕХАНИЗМЕ ЛАГ-ПЕРИОДА

Г. И. Соляник

УДК 577.3.001.57:517.92

Целью предлагаемого сообщения явилось рассмотрение одного из возможных механизмов "лаг-периода", основанного на триггерной модели. Показано, что "лаг-период" возникает при параметрическом переключении биологической системы и представляет собой стремление максимально приблизиться к области омнеопатентности.

Во многих биологических процессах, таких как дифференциация, регенерация поврежденной ткани, образование злокачественных опухолей, биологическая система проходит состояние, в котором суммарная интенсивность управляющих метаболитов снижена ("лаг-период").

Такое поведение представляется биологически целесообразным, так как при этом не происходит смешение разнородных метаболитов. Однако физические основы возникновения "лаг-периода" не всегда ясны.

Целью предлагаемого сообщения явилось рассмотрение одного из возможных механизмов "лаг-периода".

В качестве исходной была выбрана триггерная модель, исследованная в работах /2/ и /3/ на предмет дифференциации и соответствующая схеме Жакоба и Моно /1/.

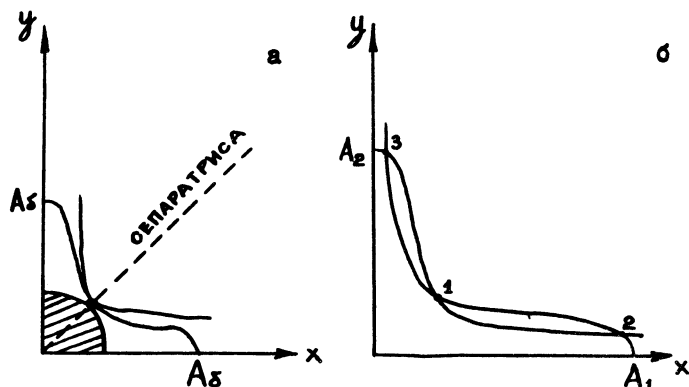
Модель можно записать в следующем виде:

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= \frac{A_1}{1 + y^n} - x \\ \frac{dy}{dt} &= \frac{A_2}{1 + x^n} - y. \end{aligned} \quad (I)$$

Здесь x и y - безразмерные концентрации управляющих метаболитов; A_1 и A_2 - параметры, представляющие собой комбинацию коэффициентов многих биохимических реакций. Существенным является

их зависимость от концентрации субстратов. Показатель n отражает порядок реакции репрессии и принимает целочисленные значения ($n \geq 2$).

Как указывалось в работе /2/, "лаг-период" в рассматриваемой модели возникает при неспецифическом (параметрическом) пере-



Р и с.1. а) Фазовый портрет системы (I) в симметричном случае, когда $A < A_0$. Штриховкой показана область омнеопатентности.

б) Фазовый портрет системы (I), когда $A_1 > A_0$; $A_2 > A_0$; в симметричном случае ($A_1 = A_2$) топология фазового портрета не меняется. Цифрами 1,2,3 отмечены стационарные состояния системы

и лучении системы. В связи с этим в предлагаемом сообщении исследовалось параметрическое переключение системы (I).

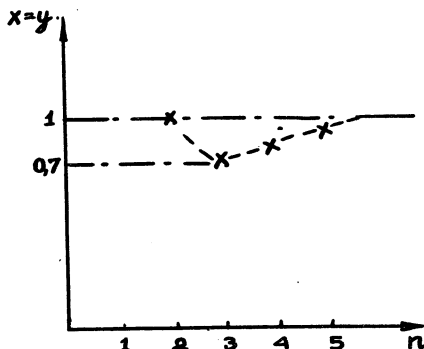
В системе (I) возможны два вида параметрического переключения:

1. $A_1 = A_2 = A$ (симметричный случай)
2. $A_1 \neq A_2$

В симметричном случае, когда $A_1 = A_2 = A$, в зависимости от величины параметра A , система имеет либо одно устойчивое стационарное состояние, которое можно считать аналогом омнеопатентного состояния недифференцированных клеток (омнеопатентность - способность развиваться во многих направлениях) /3/, либо три стационарных состояния (из них симметричное - неустойчивое, а два крайних устойчивы) (см.рис.1).

Бифуркационное значение параметра λ (λ_0) является функцией n

$$\lambda_0 = \frac{n}{(n-1)^{(n+1)/n}}$$



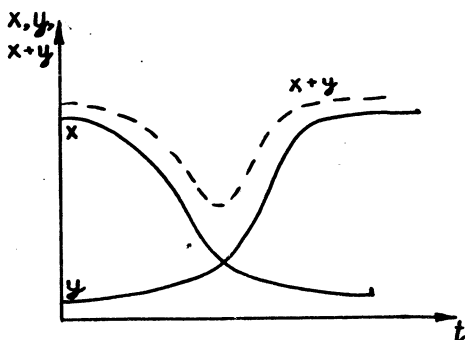
Р и с.2. Зависимость координат симметричного стационарного состояния в момент бифуркации ($\lambda_1 = \lambda_2 = \lambda_0$) от значения n

и при увеличении n λ_0 монотонно падает от 2 до 1. Зависимость координат симметричного стационарного состояния в момент бифуркации от значения n показана на рис.2. Наибольшее приближение к началу координат соответствует $n = 3$ и $x = 0,7$. Этот факт существует при рассмотрении собственного времени системы (I).

Параметрическое переключение в несимметричном случае, когда $\lambda_1 \neq \lambda_2$, $\lambda_1 > \lambda_0$, исследовалось в работе [2]. При таком переключении наблюдается область, в которой содержание управляющих метаболитов ($x+y$) мало ("лаг-период", рис.3). Малость нужно понимать в следующем смысле. Симметричная седловая точка I ($\lambda_1 > \lambda_0$) на рис.1б расположена вблизи области омнеопатентности и представляет собой онтогенетически более раннее состояние по сравнению с крайними (непосредственно до бифуркационного перехода это состояние стационарно и устойчиво).

Таким образом, "лаг-период" возникает вследствие того, что траектория перехода системы из состояния 2 в состояние 3 проходит область, в которой содержание управляющих метаболитов максимально приближается к содержанию их в омнеопатентном состоянии.

Глубина "лаг-периода" зависит от амплитуды триггера x_2/x_1 , где x_2 - значение переменной в стационарном состоянии 2, а x_1 - в состоянии I (см. рис. 1б), и тем больше, чем больше амплитуда.



Р и с.3. Зависимость содержания управляющих метаболитов и их суммы от времени при параметрическом переключении несимметричной системы

В длительность "лаг-периода" (величину, обратную скорости движения изображающей точки при параметрическом переключении) вносят вклад два фактора:

1. Время накопления питательных веществ (субстратное время). Как указывалось, параметры A_1 и A_2 являются функциями концентраций субстратов. Таким образом, меняя последние, можно добиться искажения фазового портрета и, следовательно, полного параметрического переключения системы. В случае постоянного источника субстратов это время велико и составляет порядка 30τ , где τ - характерное время процессов x и y .

2. Собственное время системы, которое могло бы быть значительным в случае, если бы траектория изображающей точки при параметрическом переключении близко подходила бы к началу координат. Но так как эта траектория удалена от начала координат более, чем симметричная стационарная точка в момент бифуркации, а последняя в свою очередь удалена на 0,7 от начала координат (см. рис.2), то это время оказывается невелико и составляет порядка десятых характерного времени процессов x и y .

Таким образом, "лаг-период" есть ничто иное, как стремление системы максимально приблизиться к области омнеопатентности. Длительность "лаг-периода" полностью определяется субстратными процессами и может быть весьма значительной.

В заключение нужно отметить, что рассмотренный тип переключения является важным пунктом при обсуждении регенерации поврежденной ткани.

Процесс регенерации представляет собой "несостоявшееся параметрическое переключение", в случае, когда длительность воздействия недостаточно велика. Важным выводом из этого является то, что в течение всего процесса регенерации система близка к омнеопатентному состоянию.

Поступила в редакцию
19 марта 1975 года.

Л и т е р а т у р а

1. Ф. Жакоб, Ж. Моно. Сб. Регуляторные механизмы клетки, стр. 477, "Мир", М., 1964 г.
2. Л. Н. Григоров, М. С. Полякова, Д. С. Чернавский. Молекулярная биология, I, 4Ю (1967).
3. Д. С. Чернавский, С. Г. Тульженс, К. А. Кафиани. Экспериментальная и теоретическая биофизика, № 4, Ю2 (1973).