

Эукариот Эсийн Хуваагдлын $G_1 \rightarrow S$ Шилжилтийн Математик Загварчлал, Шинжилгээ

Л.Пүрэвдолгор

Анагаахын физик мэдээлэл зүйн тэнхим
Био-Анагаахын Сургууль
Эрүүл Мэндийн Шинжлэх Ухааны Их Сургууль
Монгол Улс, Улаанбаатар хот
purevdolgor@hsum-ac.mn

П.Энхбаяр

Мэдээлэл, компьютерийн ухааны тэнхим
Хэрэглээний шинжлэх ухаан, инженерчлэлийн сургууль
Монгол улсын их сургууль
Монгол Улс, Улаанбаатар хот
p.enkhbayar@num.edu.mn

Л.Хэнмэдэх

Онолын физик ба загварчлалын профессорын баг
Материалын Технологийн Сургууль
Шинжлэх ухаан технологийн их сургууль
Монгол Улс, Улаанбаатар хот
l_xemee@yahoo.com

Л.Ажнай

Анагаахын физик мэдээлэл зүйн тэнхим
Био-Анагаахын Сургууль
Эрүүл Мэндийн Шинжлэх Ухааны Их Сургууль
Монгол Улс, Улаанбаатар хот
ajnai@hsum-ac.mn

Товчлол—Сүүлийн арав гаруй жилд эсийн хуваагдлын математик загварчлалын судалгаа түүний дотор нахиалан үрждэг хөрөнгөний эс (*Saccharomyces cerevisiae*), мэлхийний үр хөрвөлийн (*Xenopus embryos*), сүүн тэжээлтэн (Mammalian)-ий эсийн хуваагдлын математик загварчлал эрчимтэй хийгдэж байна.

Бид эукариот (Mammalian) эсийн хуваагдлын $G_1 \rightarrow S$ шилжилтийн процессийг детерминистик ба стохастик загварчлалын аргаар судлав. Эсийн хуваагдлын $G_1 \rightarrow S$ шилжилтэнд Циклин Е (*CycE*, *Cyclin E*), циклинээс хамааралт киназа (*CDK2*, *Cyclin dependent kinase 2*), фосфотаза (*CDC25A*, *Cell Division Cycle 25A*) уургууд голлон оролцох бөгөөд эдгээр уургуудын концентрацын өөрчлөлтийн нэгдүгээр эрэмбийн шугаман бус дифференциал тэгшитгэлийн систем нь детерминистик загвар болно.

Детерминистик загварт мутацийн нийт 18 симуляц хийсэнээс 11 мутацийн дүнд эсийн хуваагдал G_1 шатнаас S шатруу шилжих боломжгүй, 1 мутацийн дүнд нь эсийн хуваагдлын G_1 шатны үргэлжлэх хугацаа нь урт болж байсан бол 6 мутацийн дүнд эсийн хуваагдлын G_1 шатны үргэлжлэх хугацаа нь богино болж байв.

Дээрх уургууд хоорондоо урвал явах боломж (propensity)-ийн тэгшитгэл нь стохастик загвар болох бөгөөд нийт 14 тэгшитгэл бичив. Урвал явахад зарцуулах хугацаа болон урвалын төрлийг Gillespie-н 4 алхамт алгоритмаар код бичин Matlab 7, Fortran 95 програмаар бодов. Бодолтод *CycE* болон *CycE/CDK2* молекулын тоо нь хугацааны эгшин бүрд өөр өөр гарч байгаа нь динамик загвараас илүү бодит байдлыг тусган харуулав.

Эсийн ДНХ гэмтэлтэй болон гэмтэлтгүй үед ажиллах *P53* (Tumor suppressor protein P53), *MDM2* (Mouse

Double Minute 2) уургуудын концентрацийн өөрчлөлтийг хугацааны хожимдолтой нэгдүгээр эрэмбийн шугаман бус дифференциал тэгшитгэлээр илэрхийлэхэд шийд нь хязгаарын цикл гарав. Тэгшитгэлд тогтворжилтийн шинжилгээг Ляпуновын аргаар хийж, Mathematica 7 програмаар бодлоо. Шинжилгээнд *P53*, *MDM2* уургуудын концентрацын өөрчлөлтийн хугацааны зөрүүнээс хамаарч тогтворжилтын төрөл өөрчлөгдөж байв. Хугацааны хожимдолгүй үед тогтворжилт тогтвортой фокус, хожимдолтой үед тогтворгүй фокус болов. Хугацааны хожимдол ихсэхэд сөрөг бодит утгатай хос комплекс хувийн утгууд комплекс хавтгайн баруунаас зүүн хавтгайд шилжиж Хопфын бифуркаци болох нөхцөл биелэж байна.

Эсийн хуваагдлын $G_1 \rightarrow S$ шилжилтийн детерминистик загварт *P53*, *MDM2*, *P21* уургуудыг нэмж тооцоход эс хуваагдлын гол зохицуулагч *CycE/CDK2* уургийн концентрац алгуур ихсээд хамгийн их утгадаа хүрээд тогтож байгаа нь эсийн хуваагдал зогсох механизмыг илэрхийлж байгаа юм.

Keywords—Эсийн хуваагдал; уургуудын харилцан үйлчлэл; детерминистик ба стохастик загвар; *P53* уураг, Хопфын бифуркаци; Gillespie алгоритм

I. ОРШИЛ

Эукариот эсийн хуваагдал нь интерфаз, митоз гэсэн хоёр ерөнхий шаттай явагдана. Интерфаз нь бөөм хуваагдалд ороогүй үе бөгөөд G_1 , S, G_2 гэсэн гурван шаттай [1]. Шат тус бүр дэс дарааллаар явагдах ба нэг шат нь дуусч байж дараагийн шат эхэлдэг нарийн зохицуулгатай. Энэ зохицуулгад оролцдог уургуудын харилцан үйлчлэлээр эс

хуваагдах үйл явц өрнөх бөгөөд циклин, циклинээс хамааралт киназе (*ЦХК*) уургууд голлох үүрэг гүйцэтгэнэ. *ЦХК* уураг эсийн хуваагдлын туршид эсэд агуулагдах бөгөөд эс хуваагдалд оролцох циклин уургуудыг идэвхжүүлдэг. Циклин нь эсийн хуваагдлын тухайн шат эхлэхэд нийлэгжиж, дуусахад задардаг.

Эс нь хими, физик, биологийн төрөл бүрийн нөлөөллийн улмаас байнга стресст өртөж ДНХ гэмтдэг. ДНХ гэмтэхэд эсийн хуваагдал түр зогсож гэмтэл засварлагдсаны дараа эс хуваагдах үйл явц үргэлжилнэ. ДНХ-ийн гэмтлийг эсийн хуваагдлын шалгах цэгүүдэд илрүүлэн засах зохицуулгын механизмтай [2]. Хэрвээ гэмтлийг илрүүлэх, засварлах зохицуулгын механизмын үйл ажиллагаа алдагдвал гэмтсэн ДНХ-тэй эс хяналтгүй хуваагдан олширч хавдар үүсдэг [3].

Эсийн хуваагдлын хяналт зохицуулгын механизмын үйл ажиллагаа нь сүүлийн жилүүдэд дэлхий дахины анхаарал татсан судалгааны асуудлын нэг болжээ [4]. Иймээс эсийн хуваагдал, түүний хяналт зохицуулгын алдагдлыг судлах нь чухал юм.

Эсийн хуваагдлыг лабораторийн туршилтаар судлах нь хөрөнгө хүч, цаг хугацаа ихээр шаардахын зэрэгцээ эсийн хуваагдалд оролцох уургуудын харилцан үйлчлэлийн уялдаа холбоо, эс хуваагдах тодорхой орчин нөхцөлөөс хамаарч эс хуваагдах явцын үр дагаврыг бүрэн төгс тодорхойлох боломжгүй бөгөөд үүнийг математик загварчлалаар тайлбарладаг байна.

Бид энэ ажлаараа эукариот эсийн хуваагдлын процессыг детерминистик ба стохастик загварчлалын аргаар судалж, зохицуулгын механизмыг тайлбарлах зорилгын хүрээнд дараах зорилтуудыг биелүүлэв.

- Эукариот эсийн хуваагдлын $G_1 \rightarrow S$ шилжилтийн динамик загварт системийн тогтворыг шинжилж, мутацийн тоон туршилт хийх.
- $G_1 \rightarrow S$ шилжилтийн стохастик загвар хийж, урвалуудын явцад санамсаргүй хүчин зүйлийн үзүүлэх нөлөөг тооцох.
- *P53*, *MDM2* уургуудын харилцан үйлчлэлийг загварчилж, эсийн хуваагдлын тогтворжилтийн шинжилгээ хийх.
- ДНХ гэмтэлтэй болон гэмтэлгүй үед $G_1 \rightarrow S$ шилжилтийн загварт *P53* уургийн үүргийг нэмж тооцон, эсийн хуваагдал түр зогсох үйл явцын механизмыг тайлбарлах.

II. СУДАЛГААНЫ МАТЕРИАЛ, АРГА ЗҮЙ

Эукариот эс нь дунджаар 10-100 мкм хэмжээтэй, бүрхүүлээр тусгаарлагдсан бөөмтэй, тусгай үүрэг бүхий олон эрхтэнцэрүүдтэй байна. Эсэд олон төрлийн уураг, ДНХ, тэжээлийн бодис, ионууд агуулагддаг. Эукариот эст организмд протистууд, мөөг, ургамал, амьтан хамаарна.

Загварчлалыг дараах зарчмаар хийлээ.

Үүнд:

- Урвалуудын дифференциал тэгшитгэлүүдийг туршилтын болон бусад загварын судалгааны ажил дээр үндэслэн масс-үйлчлэлийн хууль, Михаэлис-Ментен, Хиллийн тэгшитгэл, магадлал ашиглан уураг тус бүр дээр бичив [5].
- Бүх уургуудын анхны утгуудыг нэгээр авав. Урвалын хурдны тогтмолуудыг бусад судлаачдын загварын утгуудтай болон бусад урвалын тогтмолуудын утгатай харьцуулан сонгож авав.
- Мутацийг хийхдээ тухайн урвалуудын хурдны тогтмолыг тэгтэй тэнцүүлж авав [6].
- Дифференциал тэгшитгэлийн системийг Рунге-Кутта-Фельбергийн аргаар Mathematica 7.0 [7] програм ашиглан бодуулав.
- Систем тэгшитгэлийг Фурьегийн цуваанд задалж шугамчилж, тогтворжилтийн шинжилгээг Ляпуновын аргаар хийв [8], [9, 10].
- Стохастик загварчлалыг Gillespie-ийн алгоритмаар хийв [11, 12].
- Стохастик симуляцийн Matlab 7 [13], Fortran [14] хэл дээр програм бичиж, тооцоог гүйцэтгэв.
- Системийн төлөвийн бифуркацыг Хопфын теоромын нөхцөл ёсоор шалгав [15].

III. СУДАЛГААНЫ ҮР ДҮН

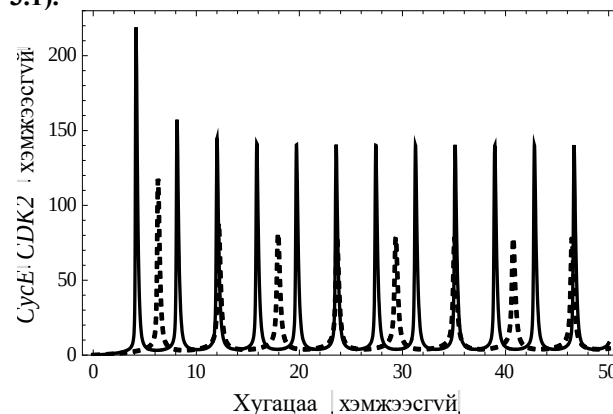
Энэ ажлаараа дараах үр дүнгүүдийг гаргав.

A. Эукариот эсийн хуваагдлын $G_1 \rightarrow S$ шилжилтийн мутацийн симуляци

Урвалын хурдны тогтмолын утгыг өөрчилж $\Delta CysE$, $\Delta(CysE/CDK2)$, идэвхтэй $\Delta(CysE/CDK2)$, идэвхгүй $\Delta CDC25$ уургуудад нийт 18 мутаци үүсгэв.

$\Delta CysE$ уургийн мутаци

CysE уургийн задрах урвалын хурдны тогтмол $k_2=0$ утгад бодсон шийдийг хэвийн мутацигүй үеийн $k_2=1$ утгад бодсон шийдтэй харьцуулан үзүүлэв (Зураг 3.1).



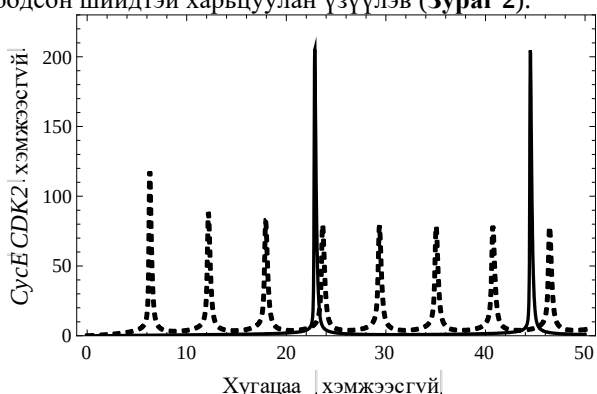
Зураг 1. $\Delta CysE$ уураг мутацитай үеийн систем тэгшитгэлийн шийд. Шийдийг $k_1=150$, $k_2=0$, $k_3=50$, $k_4=50$, $k_5=0.1$, $k_6=1$, $k_7=9$, $k_8=100$, $k_9=1$, $k_{10}=0$, $k_z=100$, $k_z^+=1+x$, $k_{13}=0.4$, $k_{14}=4$, $k_{15}=5$, $k_{11}=100$, $k_{12}=1$, $k_1=1+x$, $k_1^+=50$ утгад бодов. Мутацитай үеийн идэвхтэй *CysE/CDK2* хос уургийн концентрацын өөрчлөлт, мутацигүй үеийн

идэвхтэй $CycE/CDK2$ хос уургийн концентрацын өөрчлөлтийг тасархай шулуунаар үзүүлэв.

Зураг 1-д $\Delta CycE$ уураг задрах урвалын тогтмолын утга $k_2=0$ үед бодсон мутацитай шийдийг, мутацигүй үеийн $k_2=1$ утгад бодуулсан шийдтэй харьцуулан үзүүлэв. Шийдэд мутацигүй үеийн идэвхтэй $CycE/CDK2$ хос уургийн концентрацын өөрчлөлтийг тасархай шулуунаар, мутацитай үеийн идэвхтэй $CycE/CDK2$ хос уургийн концентрацын өөрчлөлтийг үзүүлэв. Шийдээс харвал эс хуваагдал S шат руу шилжих хэдий ч хэвийн үеийн G_1 шатны үргэлжлэх хугацаатай харьцуулбал мутацийн үеийн G_1 шатны үргэлжлэх хугацаа багассан байхын зэрэгцээ идэвхтэй $CycE/CDK2$ хос уургийн концентрацын хамгийн их утга ихэссэн байна.

Идэвхтэй $\Delta CycE/CDK2$ уургийн мутаци

Фосфортой $CDC25A$ уургийн нөлөөгөөр идэвхгүй $CycE/CDK2$ хос уургаас идэвхтэй $CycE/CDK2$ уураг үүсэх урвалын хурдны тогтмол $k_5=0$ утгад бодсон шийдийг хэвийн мутацигүй үеийн $k_5=0.1$ утгад бодсон шийдтэй харьцуулан үзүүлэв (**Зураг 2**).



Зураг 2. Идэвхтэй $\Delta CycE/CDK2$ уураг мутацитай үеийн систем тэгшитгэлийн шийд. Шийдийг $k_1=150, k_2=1, k_3=50, k_4=50, k_5=1, k_6=1, k_7=9, k_8=100, k_9=1, k_{10}=0, k_{11}=100, k_{12}=1+x, k_{13}=0.4, k_{14}=4, k_{15}=5, k_{16}=100, k_{17}=1, k_{18}=1, k_{19}=1+x, k_{20}=50$ утгад бодов. Шийдэд мутацитай үеийн идэвхтэй $CycE/CDK2$ хос уургийн концентрацын өөрчлөлтийг, мутцигүй үеийн идэвхтэй $CycE/CDK2$ хос уургийн концентрацын өөрчлөлтийг тасархай шулуунаар үзүүлэв.

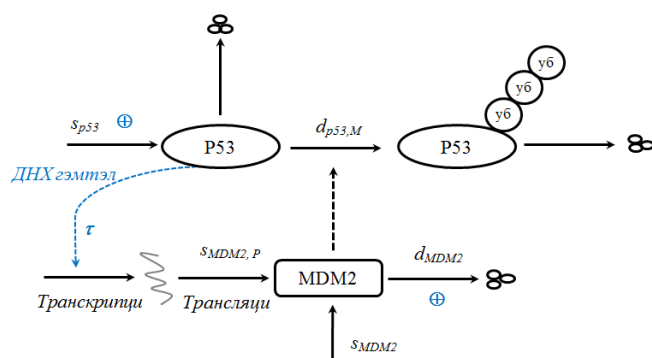
Зураг 2-д идэвхтэй $CycE/CDK2$ хос уураг үүсэх урвалын хурдны тогтмол $k_5=0$ утгад бодсон шийдийг мутацигүй үеийн $k_5=0.1$ утгад бодсон шийдтэй харьцуулан үзүүлэв. Шийдэд мутацигүй үеийн идэвхтэй $CycE/CDK2$ хос уургийн концентрацын өөрчлөлтийг тасархай шулуунаар, мутацитай үеийн идэвхтэй $CycE/CDK2$ хос уургийн концентрацын өөрчлөлтийг үзүүлэв. Шийдээс харвал идэвхтэй $CycE/CDK2$ хос уургийн концентрац нь хэвийн үеийн концентрацын өөрчлөлттэй харьцуулахад эсийн хуваагдлын G_1 шатны үргэлжлэх хугацаа ихэссэн байна. Мөн идэвхтэй $CycE/CDK2$ хос уургийн

концентрацын максимум утга мутацигүй үеийнхээс их байна. Эс S шат руу шилжих боломжтой байна.

В. Эукариот эсийн хуваагдлын $G_1 \rightarrow S$ шилжилтэд $P53$ уургийн үүрэг

ДНХ-д гэмтэл үүсэхэд гэмтэлгүй байх үеийн сөрөг зохицуулга эргэдэг байна. Өөрөөр хэлбэл $MDM2$ уураг $P53$ уургийн төвшинг бага байлгах зохицуулга алдагдана. ДНХ-д гэмтэл үүсэхэд $MDM2$ уургийн задрал ихэсдэг байна. Үүний дүнд $MDM2$ уургийн төвшин багасна. Ингэснээр $P53$ уургийн төвшин нэмэгдэж улмаар $MDM2$ уургийн транскрипцийг идэвхжүүлэн $MDM2$ уургийн төвшинг нэмэгдүүлнэ. Өөрөөр хэлбэл ДНХ-д гэмтэл үүсэхэд $P53, MDM2$ уургуудын харилцан үйлчлэл өөрчлөгддөг байна.

Уургийн нийлэгжилт нь транскрипци, трансляци гэсэн хоёр шат дамжин явагдана. Транскрипци нь уургийн нийлэгжилтийн эхний шат бөгөөд ДНХ-аас $mRNA$ -д хуулбарлагдана. Трансляци нь ДНХ-аас уураг нийлэгжих хоёр дахь шат бөгөөд $mRNA$ -аас нуклеотидын дарааллын дагуу аминхүчлүүд холбогдон уураг нийлэгжих үйл явц юм. Өөрөөр хэлбэл ДНХ-аас $mRNA$ -аар дамжин уураг нийлэгжинэ. Иймээс $P53$ уураг $MDM2$ уургийн нийлэгжүүлэхэд тодорхой хугацаа зарцуулна. $P53, MDM2$ уургуудын харилцан үйлчлэлийн схемчлэн үзүүлэв (**Зураг 3**). **Зураг 3-д** $P53$ уураг нийлэгжих, задрах урвал явагдана. ДНХ гэмтэлтэй үед $P53$ уургийн төвшин нэмэгдэж, $MDM2$ уургийн төвшин багасна. $P53$ нийлэгжих урвал нэмэгдэхийг, $MDM2$ уураг задрах урвал ихсэхийг $\oplus$ тэмдгээр. $P53$ уургийн хэмжээ ихсэж, $MDM2$ уургийн хэмжээ багасна. Улмаар $P53$ уураг $mdm2$ генийн транскрипцийг идэвхжүүлснээр τ хугацааны дараа $MDM2$ уураг нийлэгжихийг үзүүлэв.



Зураг 3. ДНХ гэмтэлтэй үеийн $P53, MDM2$ уургуудын харилцан үйлчлэлийн диаграмм. S_{P53} - $P53$ уураг нийлэгжих, d_{P53} - $P53$ уураг аяндаа задрах, $d_{P53, \tau}$ - $P53$ уураг $MDM2$ уургийн нөлөөгөөр задрах, S_{MDM2} - $MDM2$ уургийн нийлэгжих, d_{MDM2} - $MDM2$ уургийн задрал, $S_{MDM2, P}$ - $MDM2$ уураг $P53$ уургийн нөлөөгөөр нийлэгжих урвалын тогтмолууд юм. ДНХ гэмтэлтэй үед $P53$ уургийн

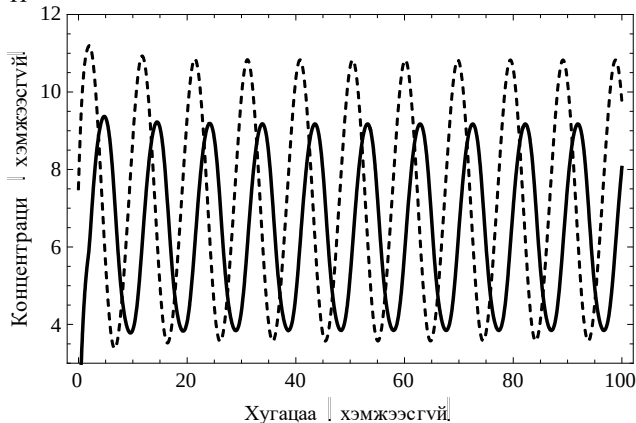
нийлэгжилт нэмэгдэж, $MDM2$ уургийн задрал ихсэхийг $\oplus$ тэмдгээр үзүүлэв.

Схемээс $P53$, $MDM2$ уургуудын концентрацын өөрчлөлтийг бичвэл:

$$\frac{d(P53)}{dt} = s_{P53} - d_{P53} \cdot P53 - d_{P53,M} \cdot MDM2 \cdot \frac{P53}{P53 + K_1}$$

$$\frac{d(MDM2)}{dt} = s_{MDM2} - d_{MDM2} \cdot MDM2 + s_{MDM2,P} \cdot \frac{P53^n(t - \tau)}{P53^n(t - \tau) + K_2^n}$$

Загварын тогтмолуудыг $P53$, $MDM2$ уургуудын концентрацын өөрчлөлт үелэн өөрчлөгдөж байхаар сонгон авлаа. Тэгшитгэлийг хэмжээсгүй болгоод Mathematica 7 программаар бодуулсан шийдийг үзүүлэв (Зураг 4). Шийдээс харвал ДНХ гэмтэлтэй үед $P53$, $MDM2$ уургуудын концентрацын өөрчлөлт нь үелэн өөрчлөгдөж байлаа. $MDM2$ уургийн концентрацын өөрчлөлт нь, $P53$ уургийн концентрацын өөрчлөлтөөс хоцорч байна. ДНХ-д гэмтэл үүсэхэд $P53$ уургийн төвшин нэмэгдэн, $MDM2$ уураг их хэмжээгээр задарна. Ингэснээр $MDM2$ уургийн хэмжээ багасан $P53$ уургийн хэмжээ ихэснэ. Төвшин нэмэгдсэн $P53$ уураг $MDM2$ генийн транскрипцийг идэвхжүүлэн $MDM2$ уураг нийлэгжинэ. Иймээс $P53$ уургийн концентрацын өөрчлөлт $MDM2$ уургийн концентрацын өөрчлөлтөөс түрүүлж байгаа юм. Ингээд $MDM2$ уургийн концентрац ихсэхэд эргээд $P53$ уургийн өсөлтөд сөргөөр нөлөөлнө. Учир нь $MDM2$ уургийн концентрац их байхын хэрээр $P53$ уургийн концентрац хорогдоно. Үүний хэрээр $MDM2$ уургийн концентрац багасна. $MDM2$ уургийн концентрац багасахад $P53$ уургийн концентрац ихсэнэ. Энэ нь эргээд $MDM2$ уургийн концентрацыг нэмэгдэх нөхцөлийн бий болгоно. Энэ мэтээр $P53$, $MDM2$ уургуудын нийлэгжих, задрах үйл явц зогсолтгүй үргэлжилнэ.



Зураг 4. $P53$, $MDM2$ уургуудын харилцан үйлчлэлийн загварын систем тэгшитгэлийн шийд. Энд $a_p=5.55$, $b_p=0.0001$, $a_m=3.15$, $b_m=8.39$, $\delta=4096$, $n=4$, $\tau=1.8$, $P53(0)=7.5$, $MDM2(0)=0.44$ утгуудад бодов. Шийдэд

шулуунаар $P53$ уургийн концентрацыг, тасархай шулуунаар $MDM2$ уургийн концентрацыг үзүүлэв. ДНХ гэмтэлтэй үед $P53$, $MDM2$ уургуудын концентрац авто хэлбэлзэлд орж байна.

С. $P53$ уургийн загварын тогтворжилтын шинжилгээ

- (1) $P53$, $MDM2$ уургуудын концентрацын өөрчлөлтийн хэмжээсгүй тэгшитгэлийн баруун талыг тэгтэй тэнцүүлэн бодож $P^*=7.08$, $M^*=6.34$ гэсэн стационарь утга олдов.
- (2)

$P53$, $MDM2$ уургуудын концентрацын өөрчлөлтийн тэгшитгэлийг шугамчлан бичвэл:

$$\frac{du(t)}{dt} = \left(-b_p + \frac{P \cdot M}{(1 + P)^2} - \frac{M}{1 + P} \right) \cdot u(t) + \left(-\frac{P}{1 + P} \right) \cdot v(t) \quad (3)$$

$$\frac{dv(t)}{dt} = -v(t) + \left(-\frac{4 \cdot b_m \cdot P^7}{(\delta + P^4)^2} + \frac{4 \cdot b_m \cdot P^3}{\delta + P^4} \right) \cdot v(t - \tau) \quad (4)$$

(3), (4) тэгшитгэлээс авсан тухайн уламжлалуудаар зохиосон матриц:

$$A_0 = \begin{bmatrix} -b_p + \frac{P \cdot M}{(1 + P)^2} - \frac{M}{1 + P}; & -\frac{P}{1 + P} \\ 0; & -1 \end{bmatrix}$$

(3), (4) тэгшитгэлийн хугацааны хожимдолтой хувьсагчаар авсан тухайн уламжлалуудаар зохиосон матриц:

$$A_1 = \begin{bmatrix} 0; & 0 \\ 0; & -\frac{4 \cdot b_m \cdot P^7}{(\delta + P^4)^2} + \frac{4 \cdot b_m \cdot P^3}{\delta + P^4} \end{bmatrix}$$

Энэ тэгшитгэл тэгээс ялгаатай шийдтэй байхын тулд хувьсагчуудын өмнөх коэффициентуудаас зохиосон матрицын тодорхойлогч тэгтэй тэнцүү байх ёстой.

$$\det[-\lambda I + A_0 + A_1 e^{-\lambda \tau}] = 0 \quad (5)$$

а) $\tau=0$ үед (5) тэгшитгэл:

$$\det[-\lambda I + A_0] = 0$$

$$\Delta(\lambda, \tau) = \lambda^2 + a_1 \lambda + a_2 = 0$$

$$\lambda_{1,2} = 0.54 \pm 0.88i$$

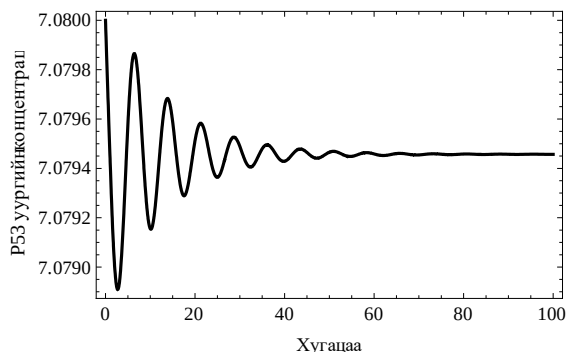
б) $\tau \neq 0$ үед (5) тэгшитгэл:

$$\Delta(\lambda, \tau) = \lambda^2 + a_1 e^{-\lambda \tau} + a_2 \lambda + a_3 = 0 \quad (6)$$

Загварын тогтмолуудын $a_p=5.555$, $b_p=0.0001$, $a_m=3.148$, $b_m=8.395$, $\delta=4096$, $n=4$ утгад бодоход $a_1=0.9793$, $a_2=1.0972$, $a_3=0.0972$ утгад бодоход $\omega_+^2=0.5927$, $\omega_+=0.7698$, $\tau_K^+=1.35124$ гарлаа.

$P53$, $MDM2$ уургуудын концентрацын $P^*=7.08$ $M^*=6.34$ стационарь утга нь $\tau < 1.35124$ үед тогтвортой фокус, $\tau_{кр}^+=1.35124$ утгад тогтворжилт нь төв байна. Харин $\tau > 1.35124$ үед тогтворгүй фокус болно.

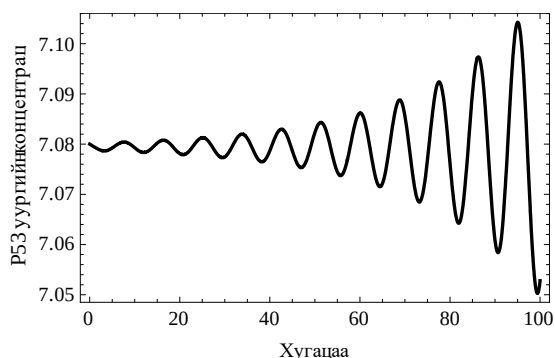
$\tau=1.0$ байхад $P53$ уургуудын концентрацын өөрчлөлтийг үзүүлэв (Зураг 5).



Зураг 5. $P53$ уургуудын концентрацын өөрчлөлт. $a_p=5.555$, $b_p=0.0001$, $a_M=3.148$, $b_M=8.395$, $\delta=4096$, $n=4$, $\tau=1.0$ гэсэн утгад бодов. Уургуудын концентрацын өөрчлөлт далайц багасах замаар стационарь утга руу ойртож байна.

ДНХ-д гэмтэл гарахад $P53$ уураг $MDM2$ генийн транскрипцийг өдөөхөд зарцуулах хугацаа $\tau_{кр}^+$ критик хугацаанаас бага бол $P53$, $MDM2$ уургуудын концентрацын өөрчлөлт бага байна.

$\tau=1.6$ байхад $P53$ уургуудын концентрацын өөрчлөлтийг үзүүлэв (Зураг 6).



Зураг 6. $P53$ уургуудын концентрацын өөрчлөлт. $a_p=5.555$, $b_p=0.0001$, $a_M=3.148$, $b_M=8.395$, $\delta=4096$, $n=4$, $\tau=1.6$ гэсэн утгад бодов. үед Уургуудын концентрацын өөрчлөлт далайц багасах маягаар стационарь утга руу ойртож байна.

$P53$ уургуудын концентрацын өөрчлөлтийн далайц ихсэх маягаар стационарь утгаас холдож байна. ДНХ-д гэмтэл гарахад $P53$ уураг $MDM2$ генийн транскрипцийг өдөөхөд зарцуулах хугацаа $\tau_{кр}^+$ критик хугацаанаас их бол $P53$, $MDM2$ уургуудын концентрац нь далайц ихсэх замаар өөрчлөлт гарч байна.

Хопфын бифуркаци

Хопфын бифуркацийн нөхцөл ёсоор [16]

1. $P53$, $MDM2$ уургуудын концентрацын өөрчлөлт хугацааны хожимдолгүй байхад $P53^* = 7.08$, $MDM2^* = 6.34$ стационарь утганд хувийн утга нь $0.54 \pm 0.88i$ гэсэн сөрөг бодит утгатай хос комплекс тоо гарсан. Энэхүү стационарь утганд тогтворжилт тогтвортой фокус байсан.

2. Хугацааны хожимдолтой үед тогтворжилт өөрчлөгдөх критик утга $\tau_{кр}^+=1.35124$ байна. Энд цэвэр хуурмаг хувийн утгатай $i\omega(\tau_{кр}^+)$ байх бөгөөд $\omega(\tau_{кр}^+) = 1.39$ гарлаа.

3. $\left. \frac{d(Re\lambda)}{d\tau} \right|_{\tau=\tau_{кр}^+} > 0$ нөхцөлийг шалгая. Үүний тулд (6) тэгшитгэлээс хугацааны хожимдол τ -аар уламжлал авбал:

$$2\lambda \frac{d\lambda}{d\tau} - a_1 \tau e^{-\lambda\tau} \frac{d\lambda}{d\tau} + a_2 \frac{d\lambda}{d\tau} = a_1 \lambda e^{-\lambda\tau}$$

(6) тэгшитгэлээс $-a_1 e^{-\lambda\tau} = \lambda^2 + a_2 \lambda + a_3$ орлуулбал:

$$\left(\frac{d\lambda}{d\tau} \right)^{-1} = \frac{a_2}{-\lambda(\lambda^2 + a_2 \lambda + a_3)} - \frac{2}{\lambda^2 + a_2 \lambda + a_3} - \frac{\tau}{\lambda}$$

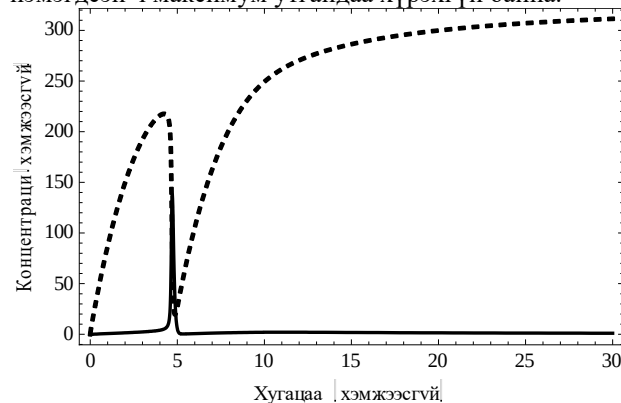
$$\begin{aligned} \text{sign} \left\{ \frac{d(Re\lambda)}{d\tau} \right\}_{\lambda=i\omega} &= \text{sign} \left\{ Re \left(\frac{d\lambda}{d\tau} \right)^{-1} \right\}_{\lambda=i\omega} = \\ &= \text{sign} \left\{ \frac{2\omega^2 + a_2^2 - 2a_3}{a_2\omega^2 + (\omega^2 - a_3)^2} \right\} = 1 \end{aligned}$$

Иймээс Хопфын бифуркацийн нөхцөл биелэгдэв.

Энд $a_2^2 - 2a_3 > 0$ бол $\left. \frac{d(Re\lambda)}{d\tau} \right|_{\tau=\tau_{кр}^+} > 0$ нөхцөл биелэгдэнэ.

Д. Эукариот эсийн хуваагдлын $G_1 \rightarrow S$ шилжилт түр зогсох

ДНХ гэмтэлтэй үеийн $CycE$, $CycE/CDK2_p$ уургийн концентрацын өөрчлөлтийг **Зураг 7**-д үзүүлэв. **Зураг 7**-д ДНХ гэмтэлтэй үед $CycE/CDK2_p$ уургийн концентрац ихсээд буурсан байна. Энэ үед $P53$ уургийн концентрацын хязгаарын цикл орж, $P21$ уураг нийлэгжиж $CycE/CDK2_p$ уургийг саатуулна. Иймээс $CycE/CDK2_p$ уургийн хэмжээ алгуур нэмэгдсэн ч максимум утгандаа хүрэхгүй байна.



Зураг 7. ДНХ гэмтэлтэй үеийн $G_1 \rightarrow S$ шилжилтийн загварын шийд. Шийдийг $k_1=200$, $k_2=1$, $k_3=50$, $k_4=50$, $k_5=0.1$, $k_6=1$, $k_7=9$, $k_8=100$, $k_9=1$, $k_{10}=0$, $k_p^+ = 1 + CycE/CDK2_p$, $k_p^- = 100$, $a_p=5.555$, $b_p=0.0001$, $a_M=3.148$, $b_M=8.395$, $\delta=4096$,

$n=4$, $\tau=1.6$, $s_{p21}=0.5$, $d_{p21}=0.05$, $k'=1.5$, $P53(0)=6$, $MDM2(0)=6$ утгуудад бодов. Тасархай шулуунаар $CycE$, шулуунаар $CycE/CDK2_p$ уургийн концентрацийн өөрчлөлтийг үзүүлэв.

Ингээд эсийн хуваагдлын $G_1 \rightarrow S$ шилжилтийн гол зохицуулагч $CycE/CDK2_p$ уургийн концентрац бага тогтвортой байна. Энэ нь эсийн хуваагдал G_1 шатандаа үлдэн эсийн хуваагдал түр зогсож байгааг харуулж байна.

Е. Эукариот эсийн хуваагдлын $G_1 \rightarrow S$ шилжилтийн стохастик загвар

Эсийн хуваагдал $G_1 \rightarrow S$ шилжихэд $CycE$ уураг, идэвхгүй ба идэвхтэй $CycE/CDK2$ хос уураг, фосфоргүй $CDC25A$, нэг фосфортой $(CDC25A)_p$, хоёр фосфортой $(CDC25A)_{pp}$ уургуудын хооронд нийт 14 төрлийн урвал явагдах боломжтой гэж үзлээ. Нийт 14 урвалын явагдах боломжийг бичвэл

1. $CycE$ уураг нийлэгжих урвал явагдах боломж:

$$a_1 = k_1 \cdot \Omega$$

2. $CycE$ уураг задрах урвал явагдах боломж:

$$a_2 = k_2 \cdot n_{CycE}$$

3. $CDK2$ уураг $CycE$ уурагтай холбогдон $CycE/CDK2$ идэвхгүй хос уураг үүсэх урвал явагдах боломж:

$$a_3 = k_3 \cdot n_{CycE}$$

4. $CycE/CDK2_{pp}$ хос $CDK2$, $CycE$ уураг болж салах урвал явагдах боломж:

$$a_4 = k_4 \cdot n_{CycE/CDK2_{pp}}$$

5. $CycE/CDK2_{pp}$ хос уураг идэвхтэй болох урвал явагдах боломж:

$$a_5 = \left(k_5 + \frac{n_{CDC25A_{pp}}}{\Omega} \right) \cdot n_{CycE/CDK2_{pp}}$$

6. $CycE/CDK2_p$ хос уураг идэвхгүй болох урвал явагдах боломж:

$$a_6 = k_6 \cdot n_{CycE/CDK2_p}$$

7. $CycE/CDK2_p$ хос уураг задрах урвал явагдах боломж:

$$a_7 = k_7 \cdot n_{CycE/CDK2_p}$$

8. $CDC25A$ уураг нийлэгжих урвал явагдах боломж:

$$a_8 = k_8 \cdot \Omega$$

9. $CDC25A$ уураг задрах урвал явагдах боломж:

$$a_9 = k_9 \cdot n_{CDC25A}$$

10. Хоёр фосфортой $CDC25A_{pp}$ уураг задрах урвал явагдах боломж:

$$a_{10} = k_{10} \cdot n_{CDC25A_{pp}}$$

11. $CDC25A$ уураг фосфоржих урвал явагдах боломж:

$$a_{11} = n_{CDC25A} + \frac{n_{CycE/CDK2_p} \cdot n_{CDC25A}}{\Omega}$$

12. $CDC25A$ уураг фосфоргүйжих урвал явагдах боломж:

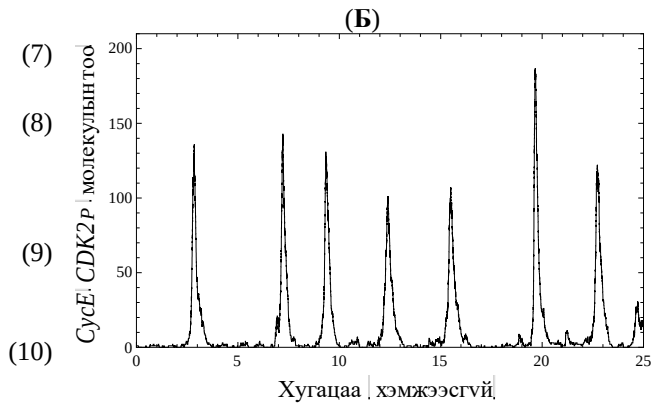
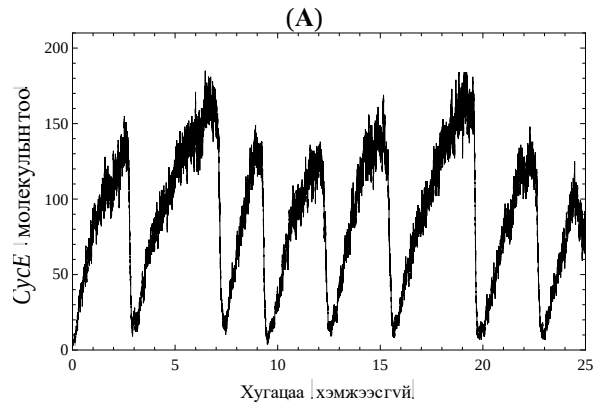
$$a_{12} = k_{11} \cdot n_{CDC25A_p}$$

13. Хоёр фосфортой $CDC25A_{pp}$ уураг нийлэгжих урвал явагдах боломж:

$$a_{13} = n_{CDC25A_p} + \frac{n_{CycE/CDK2_p} \cdot n_{CDC25A_p}}{\Omega} \quad (19)$$

14. Нэг фосфортой $CDC25A_p$ уураг нийлэгжих урвал явагдах боломж:

$$a_{14} = k_{12} \cdot n_{CDC25A_p} \quad (20)$$



Зураг 8. $G_1 \rightarrow S$ шилжилтийн стохастик загварын бодолтын үр дүн. Бодолтыг $c_1=150$, $c_2=1$, $c_3=50$, $c_4=50$, $c_5=0.1$, $c_6=1$, $c_7=9$, $c_8=109$, $c_9=1$, $c_{10}=0$; $c_{11}=1+CycE/CDK2_p$, $c_{13}=0.4$, $c_{14}=4$, $c_{15}=5$, $c_{11}=100$, $c_{12}=1$, $c_{11}=1+CycE/CDK2_p$, $c_{11}=50$ утгад бодов. Зургийн А-д $CycE$, Б-д $CycE/CDK2_p$ уургийн молекулын тооны өөрчлөлтийг үзүүлэв.

Дээрх урвалуудаас аль урвал хэдийн хэр хугацааны дараа явахыг Gillespie алгоритмаар Fortran 95 программ дээр код бичиж бодов (Зураг 8). Зураг 8-ийн (А)-д $CycE$ молекулын тоо n_{CycE} , (Б)-д идэвхтэй $CycE/CDK2_p$ молекулын тоо $n_{CDC25A_{pp}}$ -ний өөрчлөлтийг үзүүлэв.

(13) Зураг 8-ийн симуляциас харвал молекулын тооны өөрчлөлт нь динамик загварын шийдтэй төстэй үелэн өөрчлөгдөж байлаа. Гэхдээ молекулын тооны өөрчлөлтийн үеүд нь хоорондоо ялгаатай байв. Стохастик загварт молекулуудын тоо үелэн өөрчлөгдөх боловч нэг үеийн үргэлжлэх хугацаа, молекулын тооны максимум утга өөр өөр байлаа.

IV. Дүгнэлт

1. Эсийн хуваагдлын $G_1 \rightarrow S$ шилжилтийн загварт $\Delta CycE$, $\Delta(CycE/CDK2)$, идэвхтэй $\Delta(CycE/CDK2)$, идэвхгүй $\Delta CDC25A$ уургуудад нийт 18 мутаци үүсгэв. Үүнээс 11 мутацийн дүнд эсийн хуваагдал G_1 шатнаас S шатруу шилжих

боломжгүй, 1 мутацийн дүнд нь эсийн хуваагдлын G_1 шатны үргэлжлэх хугацаа нь урт болж байсан бол 6 мутацийн дүнд эсийн хуваагдлын G_1 шатны үргэлжлэх хугацаа нь богино болж байв.

2. ДНХ гэмтэлтэй үед $P53$, $MDM2$ уургуудын харилцан үйлчлэлийг загварчлан эдгээр уургуудын концентрацын өөрчлөлтийг хугацааны хожимдолтой шугаман бус дифференциал тэгшитгэлээр илэрхийлэв. Энэ концентрацын өөрчлөлтийн дифференциал тэгшитгэлийн системд тогтворжилтын шинжилгээ хийлээ.
 - Тогтворжилтын шинжилгээгээр $P^*=7.08$ $M^*=6.34$ стационарь утга олдов.
 - Хугацааны хожимдолгүй үед хувийн утга нь $\lambda_{1,2}=0.54\pm 0.88i$ комплекс тооны бодит сөрөг нь гарав. Энэ стационарь утгын тогтворжилт тогтвортой фокус гарлаа.
 - Хугацааны хожимдолтой үед энэ стационарь утгын тогтворжилт өөрчлөгдөн тогтворгүй фокус болж байлаа. Тогтворжилт өөрчлөгдөх хугацааны хожимдлын критик утгыг олоход $\tau_k^+ = 1.35124$ байв.
 - Хугацааны хожимдол ихсэхэд сөрөг бодит утгатай хос комплекс хувийн утгууд комплекс хавтгайн баруунаас зүүн хавтгайд шилжих хурд нь $\left. \frac{d(Re\lambda)}{d\tau} \right|_{\tau=\tau_k^+} > 0$ байв. Иймээс Хопфын бифуркаци болох нөхцөл биелэж байна.
3. Эсийн хуваагдлын $G_1 \rightarrow S$ шилжилтийн стохастик загвар хийлээ. Энэхүү загвар нь эсийн хуваагдлын $G_1 \rightarrow S$ шилжилтэд оролцох уургуудын хооронд нийт 14 урвалыг бичлээ. Эдгээр урвалуудын урвал явагдах боломжийг бичиж Gillespie-н алгоритмаар Fortran программд код бичиж бодуулахад $CycE$ болон $CycE/CDK2$ молекулын тоо нь хугацааны эгшин бүрд өөр өөр гарч байгаа нь динамик загвараас илүү бодит байдлыг тусган харуулж чадлаа.
4. Эсийн хуваагдлын $G_1 \rightarrow S$ шилжилтийн загварт $P53$, $MDM2$, $P21$ уургуудыг нэмж тооцоход эс хуваагдлын гол зохицуулагч $CycE/CDK2$ уургийн концентрац алгуур ихсээд хамгийн их утгадаа хүрээд тогтож байлаа. Энэ нь эсийн хуваагдал эсийн хуваагдал зогсох механизмыг илэрхийлж байгаа юм. Өөрөөр хэлбэл эсийн хуваагдал S шат руу шилжиж чадахгүй G_1 шатандаа үлдэж байна.

ТАЛАРХАЛ

Энэхүү судалгааны ажлыг хийж гүйцэтгэхэд судалгааны зорилго чиглэлийг тодорхойлж, байнга зааж, зөвлөж, бүхий л нөхцөл бололцоогоор хангаж байсан удирдагч доктор, профессор П.Энхбаяр, доктор, профессор Л.Хэнмэдэх, зөвлөх доктор, профессор Л.Ажнай нартаа чин сэтгэлийн талархал илэрхийлье.

АШИГЛАСАН НОМ ХЭВЛЭЛ

- [1] B. Albert, and J. L. Lewis, *Essential cell biology* New & London: Garland Publishing Inc, New York and London, 1998.
- [2] T. Sperka, J. Wang, and K. L. Rudolph, "DNA damage checkpoints in stem cells, ageing and cancer," *Nature reviews. Molecular cell biology*, vol. 13, no. 9, pp. 579-90, 2012.
- [3] S. L. Harris, and A. J. Levine, "The p53 pathway: Positive and negative feedback loops," *Oncogene*, vol. 24, pp. 2899-2908, 2005.
- [4] D. Hanahan, and R. Weinberg, "The hallmarks of cancer," *Cell*, vol. 100, pp. 57-70, 2000.
- [5] L. Calzone, "Temporal organization of the budding yeast cell cycle: General principles and detailed simulations," Virginia Polytechnic Institute and State University, 2003.
- [6] L. Calzone, "Mathematical model of the budding yeast cell cycle," Mathematics, Faculty of the Virginia Polytechnic Institute, Virginia Polytechnic Institute and State University, 2000.
- [7] Wolfram, "Mathematica Edition," Wolfram Research, Inc., 2008.
- [8] W. Singh, "Delayed predator-prey model: a control theoretic analysis," *International Journal of Science and Advanced Technology*, vol. 2, pp. 17-21, 2012.
- [9] S. Toaha, and M. A. Hassanm, "Stability Analysis of Predator-Prey Population Model with Time Delay and Constant Rate of Harvesting," *Journal of Mathematics*, vol. 40, pp. 37-48, 2008.
- [10] Н. Ф. Пытьева, А. Б. Рубин, and Г. Ю. Ризниченко, *Кинетика биологических процессов*: Московского университета, 1977.
- [11] O. Wolkenhauer, "Systems biology dynamic pathway modelling," 2005.
- [12] P. Wang, "Bridging the gap between deterministic and stochastic modeling with automatic scaling and conversion," Computer Science, Faculty of the Virginia Polytechnic Institute, State University, 2008.
- [13] MathWorks, "MATLAB," The MathWorks Inc, 2001.
- [14] Lahey, "Fortran," Lahey Computer Systems, Inc., 2003.
- [15] J. D. Murray, *Mathematical Biology* Third ed.: Springer, 2002.
- [16] L. Cai, X. Jia, J. Zhao *et al.*, "Bifurcation and chaos of a three-species Lotka-Volterra food-chain model with spatial diffusion and time delays," *Scientific Research and Essays*, vol. 5, pp. 4068-4076, 2010.